

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДОЦЕНКО ЯРОСЛАВА ІГОРІВНА

УДК: 616.24-002.5-053.2.036-07.312.001.5

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.26 – фтизіатрія

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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



Я. І. Доценко

Науковий керівник: Білогорцева Ольга Іванівна, доктор медичних наук,
професор

Київ 2020

АНОТАЦІЯ

Доценко Я. І. «Латентна туберкульозна інфекція у дітей: удосконалення діагностики та ведення випадку». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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 р.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної практичної задачі фтизіатрії – удосконалення діагностики та ведення випадку латентної туберкульозної інфекції (ЛТІ) у дітей, розробка моделі прогнозування ризику розвитку локального туберкульозу (ТБ) у дітей з ЛТІ шляхом визначення діагностично значущих клінічних предикторів захворювання і результатів інноваційного високоспецифічного імунологічного тесту з рекомбінантними білками.

Для вивчення динаміки контингентів групи ризику з ЛТІ у дітей в Україні протягом 2006–2017 рр. проведено ретроспективний аналіз офіційних статистичних звітів МОЗ України: форма № 33-здоров (Звіт про хворих на туберкульоз), яка затверджена Наказом МОЗ України № 760 від 27.12.2005 р. Протягом останніх 12 років в Україні кількість виявлених пацієнтів з ЛТІ зменшилася в 1,8 рази з 138049 до 78452 ($p < 0,05$) при збереженні захворюваності дітей майже на однаковому рівні, що пов'язано зі зниженням охоплення дітей скринінговим обстеженням на ТБ, призводить до недовиявлення дітей, інфікованих МБТ, і, відповідно, обмежує можливості проведення профілактичних заходів. Крім того до групи ризику щодо захворювання на ТБ також відноситься група 5.2 – контактні з хворими на ТБ. Найбільш небезпечний контакт з хворим із бактеріовиділенням, сімейний контакт із хворим з МБТ-менш небезпечний. За зазначений період спостерігалось зростання відсотка контактних дітей з вогнищ з МБТ+ у джерела інфікування на 10,6 % у дітей та на 10,8 % у підлітків у порівнянні з контактними з МБТ-.

З метою вивчення особливостей клінічного перебігу ЛТІ у дітей було проаналізовано результати обстежень 275 дітей у віці від 1 до 17 років, яким було встановлено діагноз: ЛТІ. Були сформовані дві групи в залежності від термінів інфікування МБТ – 88 пацієнтів з раннім періодом первинної туберкульозної інфекції (РППТІ) та 187 дітей, інфікованих, МБТ (з терміном інфікування більше 1 року, ТІ). Найчастіше (у 85,1 %) ЛТІ виявляли під час скринінгу за допомогою туберкулінодіагностики (проба Манту з 2 ТО). У зв'язку з контактом з хворими на ТБ до фтизіатра зверталися лише 5,8 % дітей, але при більш детальному опитуванні та обстеженні членів родини (рентгенологічно) було встановлено наявність контакту з хворими на ТБ у 47,7 % дітей з РППТІ та у 32,6 % інфікованих, МБТ.

У абсолютної більшості дітей з ЛТІ – самі діти та їх батьки взагалі не пред'являли скарг. При ретельному опитуванні та спостереженні вдалося виявити мінімальні скарги у 34 ($38,6 \pm 5,2$) % дітей з РППТІ та 94 ($50,3 \pm 3,7$) % тубінфікованих дітей, ($p > 0,05$). Проте Всі скарги слід аналізувати з точки зору впливу супутньої патології.

Більше ніж у 59,0 % дітей, незалежно від термінів їх інфікування МБТ була виявлена супутня патологія. У всіх дітей (з супутніми захворюваннями), як із РППТІ так і у інфікованих МБТ частіше виявляли 1 супутню патологію – ($31,8 \pm 5,0$) % та ($23,0 \pm 3,1$) %, відповідно. Туберкулінодіагностика проводилася всім дітям лише в період ремісії хронічних захворювань.

Всім дітям із ЛТІ під час обстеження проводили загальний аналіз крові (ЗАК) з лейкоцитарною формулою. Майже у половини дітей були виявлені мінімальні зміни (лейкоцитоз, лімфоцитоз або лімфопенія, збільшення ШОЄ).

При вивченні результатів специфічних внутрішньошкірних імунологічних тестів – проба Манту з 2 ТО та тест з алергеном туберкульозним рекомбінантним (АТР) було встановлено, що серед дітей з РППТІ (всі вони мали позитивну реакцію на пробу Манту з 2 ТО), а позитивна реакція на специфічні рекомбінантні білки спостерігалася майже вдвічі рідше ніж позитивна реакція на пробу Манту з 2 ТО ($43,2 \pm 5,3$), ($p < 0,05$). 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 $(51,1 \pm 5,3) \%$, 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 пробу Манту з 2 ТО має (неспецифічний) характер і не підтверджується результатами високоспецифічного тесту з АТР.

В цілому позитивну, сумнівну та гіперергічну реакцію на АТР мали лише 39,6 %, тобто, трохи більше третини дітей інфікованих МБТ (ТІ), на відміну від проби Манту з 2 ТО, яка була позитивна у всіх ТІ дітей, ($p < 0,05$). Частка гіперергічних та виражених реакцій на пробу Манту з 2 ТО була достовірно вищою ніж на тест з АТР ($p < 0,05$). Загалом, серед дітей, інфікованих МБТ більш ніж 1 рік, відсоток позитивних реакцій на тест з АТР становив лише 36,9 % на відміну від позитивних реакцій на пробу Манту з 2 ТО – 100,0 %. Це свідчить про наявність високої кількості хибнопозитивних реакцій на пробу Манту з 2 ТО в групі тубінфікованих дітей (або відсутності метаболічно активних МБТ в організмі).

При порівнянні результатів специфічних внутрішньошкірних імунологічних тестів у дітей з РППТІ, який вважається найбільш небезпечним щодо розвитку ТБ, відсоток гіперергічних реакцій на тест з АТР достовірно вищий – 25,0 % проти 13,4 %, а негативних реакцій, навпаки, 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, $p < 0,05$. Проба Манту з 2 ТО була позитивною у всіх пацієнтів обох груп. Цей результат підтверджує менш специфічний характер проби Манту з 2 ТО, можливість впливу неспецифічної алергії на характер туберкулінової чутливості та більш високу специфічність тесту з АТР.

Як при розвитку РППТІ, так і при тривалому інфікуванні МБТ відсутня суттєва різниця результатів проби Манту з 2 ТО та проби з АТР у контактних

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

За даними обстеження в динаміці (з урахуванням віддалених результатів – 1 рік і більше) діти з встановленим діагнозом ЛТІ за результатами проби Манту з 2 ТО (група 5.4) з негативною реакцією на тест з АТР (при первинному та повторному обстеженні), у яких не встановлено контакт із хворим на ТБ, не потребують проведення превентивного лікування. Таким чином, за даними наукової літератури, наших досліджень, за результатами ретельного клініко-рентгенологічного обстеження із застосуванням тесту з АТР, доцільно рекомендувати використання високочутливого та специфічного тесту з АТР з метою діагностики наявності в організмі активної ТБ інфекції, визначення показань (протипоказань) 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 абсолютної 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. 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 дозволяє виключити активність ТБ процесу у дітей. Тест з АТР може використовуватися в якості маркера визначення активності туберкульозних змін при вперше діагностованих ЗЗТБ, а також служити критерієм ефективності лікування ТБ 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.

Було проаналізовано стан імунної системи у дітей (6–9 років) з різними проявами ТБ інфекції (ЛТІ та локальний ТБ) та 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 IgE (у 2,1 та 2,2 рази), зменшення відносного числа В-лімфоцитів, пригнічення відсотку фагоцитозу моноцитів і гранулоцитів крові та фагоцитарного числа (ФЧ) гранулоцитів. Також у дітей з ЛТІ у порівнянні з референтними показниками спостерігалось зниження імунорегуляторного індексу, підвищенням рівнів IgM та IgG. У пацієнтів з локальним ТБ – зменшення відносного вмісту CD16+. У пацієнтів (10–16 років) обох груп (ЛТІ та ВДТБ) у порівнянні з референтними показниками 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 IgE (в 1,7 та 1,1 рази), дисфункція фагоцитуючих клітин проявлялась послабленням здатності нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів до поглинання та зниженням ФЧ гранулоцитів. Крім того у дітей з ЛТІ у порівнянні з референтними показниками спостерігалось зростання відсотка лімфоцитів. У пацієнтів з локальними формами ТБ – зменшення імунорегуляторного індексу.

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, ($p < 0,05$).

Розроблено технологію виявлення та ведення випадку ЛТІ при використанні специфічних внутрішньошкірних тестів в комплексному обстеженні дітей дозволяє значно скоротити контингенти, які потребують за результатами проби Манту з 2 ТО диспансерного спостереження та

профілактичного лікування.

Дана технологія передбачає:

- послідовність проведення тестів (Манту з 2 ТО 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 наших досліджень діти з встановленим діагнозом ЛТІ (за результатами проби Манту з 2 ТО, 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 токсичного впливу антимікобактеріальних препаратів (АМБП), значно зменшити об'єми обстеження пацієнтів (у 42,0 % цих контингентів) і, відповідно зменшити витрати на ведення випадку.

При стандартному проведенні хіміопрофілактики за схемою 3 HR (6Н) щомісячно проводиться обстеження дитини: загальний аналіз крові, сечі, біохімічне дослідження функції печінки. За необхідністю (особливо при виникненні побічної дії) проводяться додаткові обстеження. Витрати на лікувально-діагностичні заходи включають також вартість прийомів фтизіатра (щомісячно), АМБП та патогенетичних препаратів.

На основі особливостей перебігу ЛТІ, враховуючи найважливіші чинники ризику була розроблена модель прогнозування ймовірності розвитку локального ТБ у дітей з ЛТІ. Дана модель використовує комбінації різноманітних несприятливих чинників (від 3 до 5), поєднання трьох і більше несприятливих чинників з сумою діагностичного коефіцієнту (ДК) +13 і більше балів свідчило про високу імовірність несприятливого розвитку ЛТІ у локальні форми ТБ.

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. Дана модель прогнозування ймовірності розвитку локального ТБ у дітей підвищує настороженість лікарів щодо локальних форм ТБ та запобігає розвиткові тяжких форм і несприятливому закінченню хвороби. Спосіб простий у виконанні, не потребує додаткових асигнувань і може бути застосований у дітей дошкільного віку.

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

SUMMARY

Dotsenko Ya. I. Latent Tuberculosis Infection in Children: Improved Diagnostics and Case Management. - Qualifying scientific research to be published as a manuscript.

The dissertation for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 01.14.26 – Phthisiology (222 – Medicine). – State Organization ‘National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine’, Kyiv, 2020

This thesis presents a theoretical summarization and a new solution to the current practical problem of phthisiology, i.e. improved diagnostics and management of latent tuberculosis infection (LTBI) in children, development of a model for predicting the risk of local tuberculosis (TB) in children with LTBI through determination of diagnostically relevant clinical predictors of the disease and the results of an innovative highly specific immunoassay with recombinant proteins.

To study the time course of population attributable to the risk group of LTBI in children in Ukraine during 2006-2017, a retrospective analysis of official statistical reports of the Ministry of Health of Ukraine was carried out: form No. 33-healthy (TB patients report), approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 760 of 27.12.2005. Over the last 12 years in Ukraine, the number of screened LTBI patients decreased 1.8 times from 138049 to 78452 ($p < 0.05$); however, the incidence in children remains at almost the same level, which is associated with a decreased

coverage of TB screening among children and leads to under-detection of MTB-infected children and, accordingly, limits the possibility of preventive measures. Moreover, the TB risk group includes the group 5.2, i.e. contact with TB patients. The most dangerous contact is a patient with bacterial excretion; family contact with a patient without bacterial excretion is less dangerous. During the mentioned period, there was an increase in the percentage of contact children from MBT foci + at sources of infection by 10.6% in children and 10.8% in adolescents as compared to the MBT contacts.

For the purposes of studying the features of LTBI clinical course in children, the examination results of 275 children aged 1 to 17 years, who were diagnosed with LTBI, were analyzed. Two groups were formed depending on MTB infection time - 88 patients with an early period of primary tuberculosis infection (EPPTI) and 187 MTB-infected children (with an infection time of more than 1 year, TI). Most often (in 85.1%), LTBI was detected during tuberculinodiagnosis (Mantoux test with 2 TU). For the reason of contact with TB patients, only 5.8% of children applied to a TB specialist; however, a more detailed survey and examination of family members (with chest X-ray) revealed contact with TB patients in 47.7% of EPPTI children and 32.6% of MTB-infected.

The vast majority of LTBI cases in children, the children themselves and their parents had no complaints. Detailed survey and observation revealed minimal complaints in 34 (38.6 ± 5.2)% of EPPTI children and 94 (50.3 ± 3.7)% of TB-infected children ($p > 0.05$). However, all complaints should be analyzed in terms of the comorbidities impact.

Concomitant pathology was detected in more than 59.0% of children, regardless of their infection time. In all children (with comorbidities), both with EPPTI and MTB-infected, one concomitant pathology was found more often - (31.8 ± 5.0)% and (23.0 ± 3.1)%, respectively. Tuberculinodiagnosis was performed in all children only during the remission of chronic diseases.

All children with LTBI had their blood taken for a common blood count (CBC) with WBC differential during the examination. Almost half of the children showed

minimal changes (leukocytosis, lymphocytosis or lymphopenia, increased ESR).

When studying the results of specific intradermal immunoassays (Mantoux test with 2 TU and test with recombinant tubercular allergen (RTA test)), it was found that EPPTI children (all of them had a positive reaction to the Mantoux test with 2 TU) were reported to have a positive reaction to specific recombinant proteins almost twice less frequently than a positive reaction to the Mantoux test with 2 TU (43.2 ± 5.3), ($p < 0.05$). However, the percentage of hyperergic reactions to the RTA test was 1.7 times more common. In general, (51.1 ± 5.3)% had a positive, ambiguous and hyperergic reaction to the RTA test, i.e. only half of EPPTI children. Based on the results of intradermal immunoassays in EPPTI children, it can be concluded that a reaction to the Mantoux test with 2 TU has a (nonspecific) character and is not confirmed with a highly specific RTA test in almost half of the children in this group.

In general, only 39.6% had a positive, ambiguous and hyperergic reaction to the RTA test, i.e. slightly more than a third of MBT-infected children, in contrast to the Mantoux test with 2 TU, which was positive in all TB children ($p < 0.05$). The share of hyperergic and intensive reactions to the Mantoux test with 2 TU was significantly higher than to the RTA test ($p < 0.05$). In general, among the MTB-infected children for more than 1 year, the percentage of positive reactions to the RTA test was only 36.9% in contrast to the positive reactions to the Mantoux test with 2 TU - 100.0%. This is indicative of a high number of false-positive reactions to the Mantoux test with 2 TU in the group of TB children (or absence of metabolically active MBT in the body).

Comparison of the results of specific intradermal immunoassays in children with EPPTI, which is considered to be the most dangerous for the TB development, showed that the percentage of hyperergic reactions to the RTA test is significantly higher (25.0% vs. 13.4%), and the percentage of negative reactions, on the contrary, is significantly lower (48.9% vs. 60.4%) than in the MBT-infected patients over several years, which reflects the peculiarities of LTBI depending on the time of infection.

In case of LTBI, children with the positive RTA test had the burdened history of allergies 1.8 times less often than the children with the negative test ($p < 0.05$). The

Mantoux test with 2 TU was positive in all patients of both groups. This result confirms the less specific character of the Mantoux test with 2 TU, the possible influence of nonspecific allergy on the character of tuberculin sensitivity and higher informative value of the RTA test.

Both in EPPTI development and long-term MTB infection, there is no significant difference between the results of the Mantoux test with 2 TU and the RTA test in the contact children depending on the presence or absence of bacterial excretion in the patient, which gives reason to consider all persons living in a nidus of TB infection (regardless of the presence/absence of confirmed bacterial excretion in the patient) should be considered a risk group for MBT infection and, accordingly, TB disease. A set of anti-tuberculosis measures must be taken in all nidi of TB.

According to the follow-up survey (taking into account the long-term results - 1 year and more), children diagnosed with LTBI based on the Mantoux test with 2 TU (group 5.4) with a negative reaction to the RTA test (at primary and repeated examination), who are not in contact with a TB patient, do not require any preventive treatment. Thus, according to the scientific literature, our research and based on the results of a thorough clinical and radiological examination using the RTA test, it is reasonable to recommend the highly sensitive and specific RTA test to diagnose the presence of active TB infection, determine indications (contraindications) for preventive treatment and peculiarities of patient management.

The results of specific intradermal TB tests in individuals with other manifestations of TB infection and in healthy children were studied. The vast majority of children (110 out of 116) with active TB have positive result (46.6%) or hyperergic result (48.3%) of the RTA test (total 94.8%), which proves the high informative value of this test. Among 44 children with residual changes after TB (RCTB), negative and ambiguous results of the RTA test were found in 40.9%, which - with a high degree of probability - excludes the active TB process in children. the RTA test can be used as a marker to determine the activity of tuberculous changes in newly diagnosed RCTB, and can serve as a criterion for the effectiveness of TB treatment and determination of the follow-up care tactics. All healthy children vaccinated with BCG, whose contact

with a TB patient and MTB-infected patient was excluded, had negative RTA test, which is indicative of high specificity of this method.

The state of the immune system in children (6-9 years) with various manifestations of TB infection (LTBI and local TB) was analyzed along with an increase (1.3 and 1.6 times) in the level of blast-transformation reaction with BCG, the level of anti-TB antibodies (1.2 and 1.6 times, respectively), as well as an increase in IgE levels (2.1 and 2.2 times), a decrease in the relative number of B-lymphocytes, suppression of the percentage of phagocytosis of blood monocytes and granulocytes and phagocyte number (PN) of granulocytes. Also, children with LTBI were reported to have a decreased immunoregulatory index, increased levels of IgM and IgG, as compared to the reference indicators. Patients with local TB were reported to have a decrease in the relative content of CD16+. Patients (aged 10-16) of both groups (LTBI and newly diagnosed TB), as compared to the reference indicators, were reported to have an increased (1.5 and 1.4 times) level of blast-transformation reaction with BCG and level of anti-TB antibodies (1.3 and 1.6 times), as well as the increased IgE levels (1.7 and 1.1 times); dysfunction of phagocytising cells manifested through a weakened ability of neutrophilic granulocytes and monocytes to absorb and a decrease in PN of granulocytes. Moreover, the percentage of lymphocytes was observed in children with LTBI as compared to the reference values. Patients with local forms of TB showed a decrease in the immunoregulatory index.

The results of a highly specific *in vitro* immunoassay with recombinant proteins (ESAT-6, CFP-10 - QuantiFERON-TB Gold Plus) were similar to the results of the RTA test. All healthy children had a negative result of QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT) test. 52.9% of children with LTBI had a positive result of the test result, and 47.1% - negative. 84.0% of children with local forms of TB had a positive test result and only 16.0% - negative ($p < 0.05$).

The developed technology of LTBI case detection and management using specific intradermal tests in a comprehensive examination of children allows to reduce significantly the population that requires follow-up care and preventive treatment based on the results of the Mantoux test with 2 TU.

This technology provides for:

- sequence of tests (Mantoux test with 2 TU and the RTA test);
- comprehensive clinical examination based on the test results;
- determination of periods between the tests;
- planning of case management tactics following the results of specific intradermal tests.

According to our research, the LTBI-diagnosed children (after the Mantoux test with 2 TU, group 5.4 A, B) with a negative reaction to the RTA test, who have no contact with a TB patient, do not need any preventive treatment, which allows to avoid toxic effects of antimycobacterial drugs (AMBD), reduce the volume of patients examination (42.0% of these contingents) significantly and, accordingly, reduce the cost of case management.

If standard chemoprophylaxis is carried out according to the scheme 3 HR (6H), monthly inspection of a child is performed: common blood count, common urine test, biochemical study of liver function. If necessary (especially in case of any adverse events), additional examinations are performed. The costs of medical and diagnostic measures also include the cost of visits to a TB specialist (monthly), AMBD and pathogenetic drugs.

Based on the peculiarities of LTBI course, taking into account the most important risk factors, a model for predicting the probability of local TB in LTBI children was developed. This model uses a combination of various adverse factors (from 3 to 5); a combination of three or more adverse factors with the sum of the diagnostic coefficient (DC) +13 and more points indicated a high probability of adverse development of LTBI in local TB.

The results of the study confirmed the informative value and reliable diagnostic significance of the above factors for determination of the risk and prognosis of probable development TB in children.

The developed model of TB prognosis will enable the phthisiologists and pediatric TB specialists to choose an appropriate management tactics for children with the most informative risk factors of TB development. This model for predicting the

probable development of local TB in children increases the doctors' vigilance about local TB and prevents the development of severe forms and adverse disease outcome. This method is simple, it does not require any additional allowance and can be used for children with suspected TB.

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

ПЕРЕЛІК 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. Андреєва, 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. пульмонол. 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., Доценко Я. І., Сіваченко О. Є., Победьонна Г. П., Шехтер І. Є., Шатунова В. А. Спосіб діагностики туберкульозної інфекції у дітей: пат. на корисну модель 102002 Україна. № u 2015 03670; заявл. 20.04.15; опубл. 12.10.2015, Бюл. № 19. – 8 с. *Дисертантка брала участь у патентному пошуку, проведенні досліджень та оформленні патенту.*

14. 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.

15. 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. P. 589–591. *Дисертанткою здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних, обробка матеріалу та написання окремих фрагментів статті.*

16. 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.

17. Білогорцева О. І., Доценко Я. І., Шехтер І. Є., Сіваченко 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.*

21. 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.

22. 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.*

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1. ОБҐРУНТУВАННЯ ОБРАНОГО НАПРЯМКУ ДОСЛІДЖЕНЬ (огляд літератури)	30
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	46
2.1 Загальна характеристика обстежених пацієнтів	46
2.2 Матеріали і методи дослідження	51
РОЗДІЛ 3. ДИНАМІКА КОНТИНГЕНТІВ ГРУПИ РИЗИКУ З ЛАТЕНТНОЮ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ В УКРАЇНІ ЗА 12 РОКІВ	60
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА РЕЗУЛЬТАТІВ СПЕЦИФІЧНИХ ВНУТРІШНЬОШКІРНИХ ТЕСТІВ У ДІТЕЙ З ЛАТЕНТНОЮ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ	75
4.1 Особливості клінічного перебігу та результатів специфічних тестів у дітей з латентною туберкульозною інфекцією в залежності від термінів інфікування	75
4.2 Динаміка результатів специфічних внутрішньошкірних тестів у дітей з латентною туберкульозною інфекцією	111
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ СПЕЦИФІЧНИХ ВНУТРІШНЬО- ШКІРНИХ ПРОБ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ У ОСІБ З ІНШИМИ ПРОЯВАМИ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА У ЗДОРОВИХ ДІТЕЙ	121
5.1 Результати специфічних внутрішньошкірних проб на туберкульоз у дітей із ВДТБ	121
5.2 Результати специфічних внутрішньошкірних проб на туберкульоз у дітей із ЗЗТБ	123

5.3 Результати специфічних внутрішньошкірних тестів у медичних працівників, які контактують з хворими на туберкульоз органів дихання	126
5.4 Результати специфічних внутрішньошкірних проб на туберкульоз у здорових дітей	130
РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ПРОЯВАМИ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ	133
6.1 Аналіз показників імунної системи у дітей з різними проявами туберкульозної інфекції	133
6.2. Результати високоспецифічного імунологічного тесту <i>in vitro</i> з рекомбінантними білками (ESAT-6, CFP-10) (QuantiFERON-TB Gold Plus)	141
РОЗДІЛ 7. ТЕХНОЛОГІЯ ВИЯВЛЕННЯ ТА ПЕРСОНІФІКОВАНОГО ВЕДЕННЯ ВИПАДКУ ЛАТЕНТНОЇ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ	145
РОЗДІЛ 8. МОДЕЛЬ ОЦІНКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЛОКАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ З ЛАТЕНТНОЮ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ	152
УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	158
ВИСНОВКИ	168
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	171
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	173
Додаток А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	193
Додаток Б КОПІЇ АКТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ	198

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

Абс.	–	абсолютні;
АМБП	–	антимікобактеріальні препарати;
АТР	–	алерген туберкульозний рекомбінантний;
БЦЖ	–	бацила Кальметта і Герена (протитуберкульозна вакцина);
ВДТБ	–	вперше діагностований туберкульоз;
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я;
ДНК	–	дезоксирибонуклеїнова кислота;
ДС	–	диспансерне спостереження;
ЗЗТБ	–	залишкові зміни після перенесеного туберкульозу;
ІРІ	–	імунорегуляторний індекс;
ІФА	–	імуноферментний аналіз;
КСБ	–	кислотостійкі бактерії;
КТ ОГП	–	комп'ютерна томографія органів грудної порожнини;
ЛТІ	–	латентна туберкульозна інфекція;
Лф	–	лімфоцити;
МАНК	–	метод ампліфікації нуклеїнових кислот;
МБТ	–	мікобактерії туберкульозу;
МБТ+	–	наявність бактеріовиділення;
МБТ–	–	відсутність бактеріовиділення;
МСКТ	–	мультиспіральна комп'ютерна томографія;
Мц	–	моноцити;
НАМНУ	–	Національна академія медичних наук України;
ОД	–	органи дихання;
ОР ОГП	–	оглядова рентгенограма органів грудної порожнини;
НДР	–	науково-дослідна робота;

ПТП	–	протитуберкульозні препарати;
РБТЛ	–	реакція бласттрансформації лімфоцитів;
РППТІ	–	ранній період первинної туберкульозної інфекції;
р.	–	рік;
рр.	–	роки;
тис.	–	тисяча;
ТБ	–	туберкульоз;
ТІ	–	тубінфікування;
ТО	–	туберкулінові одиниці;
т. ч.	–	у тому числі;
ум. од.	–	умовні одиниці;
ФГА	–	фітогемаглютинін;
ФІТС	–	флюоресцеїн-ізотіюцианат;
ЦІК	–	циркулюючі імунні комплекси;
ШОЕ	–	швидкість осідання еритроцитів;
CFP-10	–	антиген <i>M. tuberculosis</i> – culture filtrate protein;
ESAT-6	–	антиген <i>M. tuberculosis</i> – early secreted antigenic target;
Ig	–	імуноглобуліни;
IGRA	–	тест з вивільнення інтерферону-гамма;
IFN- γ	–	інтерферон-гамма;
NICE	–	National Institute for Health and Care Excellence;
PPD-L	–	purified protein derivative Linnikova.

ВСТУП

Актуальність теми. Ситуація з туберкульозу (ТБ) складна у багатьох країнах світу. Найгірша ситуація з ТБ склалася в країнах де є соціально–економічні кризи, низький рівень життя населення. Вважається, що майже третина населення світу інфікована мікобактеріями ТБ (МБТ) [13].

Більш ніж 67 мільйонів дітей мають латентну туберкульозну інфекцію (ЛТИ), і у них досить значний ризик розвитку ТБ у майбутньому, крім того майже 2 млн. дітей інфіковані мультирезистентними штамми МБТ [56].

За міжнародними стандартами Україна зарахована до 27 країн світу, в яких зосереджено 85 % тягаря ТБ, та посідає 4–те місце у світі за поширеністю резистентних форм ТБ серед пацієнтів з новими випадками цього захворювання [13, 17]. В Україні середній розрахунковий показник захворюваності дитячого населення (за розрахунками WHO) в останні роки більш ніж в 4 рази перевищує офіційний показник. Варто відзначити, що в економічно благополучних країнах випадки захворювання на ТБ серед дітей практично не виявляються [11].

Епідеміологічна ситуація щодо ТБ в Україні почала погіршуватись з 1990-х років, що було пов'язано з цілою низкою причин: погіршення соціально-економічних умов життя, погіршенням показників загального здоров'я населення, збільшенням ВІЛ–позитивних осіб, зростанням міграції осіб з неблагополучних з ТБ регіонів, скороченням витрат на охорону здоров'я, зниженням рівня санітарно-просвітницького роботи серед населення [2, 8, 19]. Захворюваність дітей, яка є загальноприйнятим індикатором розповсюдженості ТБ в популяції, протягом останніх років зберігається майже на одному рівні. При цьому спостерігається негативна динаміка структури клінічних форм ТБ у дітей, незалежно від віку, зростає частка хворих з тяжкими, розповсюдженими формами ТБ з наявністю бактеріовиділення та/або деструкції, збільшення кількості дітей, хворих на хіміорезистентні форми ТБ, та зменшення частки пацієнтів з обмеженими формами без бактеріовиділення та деструктивних змін у

легенях, що свідчить про недоліки в системі раннього виявлення цього захворювання [23, 78, 91].

Дана проблема, що виникла в світі та в багатьох країнах щодо захворюваності на ТБ серед дитячого населення отримала назву «тихої епідемії» «SILENT EPIDEMIC» [17].

Сучасна увага до проблеми ТБ у дітей в світі пов'язана, насамперед, з тим, що завдання щодо боротьби з ТБ, виконання яких передбачалося до 2015 р., значною мірою не були виконані. Інструменти та підходи, які пропонувалися, вичерпали себе і не призвели до очікуваних результатів. WHO та партнерськими організаціями (2016) була запропонована нова парадигма, яка передбачає необхідність покращити діагностику та лікування дитячого ТБ, оскільки, в країнах з високим тягарем ТБ, інфікування МБТ відбувається ще в дитинстві, а розвиток локального ТБ можна попередити здійснюючи контроль над ЛТІ; удосконалюючи методи специфічної діагностики ТБ інфекції у дітей [11].

Діагностика ТБ у дітей визнана набагато складнішою ніж у дорослих [107, 114, 151]. 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 з найбільш складних та важливих у протитуберкульозних заходах [17, 30, 36, 111, 120].

Понад 100 років в усьому світі для скринінгової діагностики ТБ інфекції широко застосовується проба Манту з 2 ТО, яка має ряд очевидних переваг (проста у виконанні, дешева, інформативна, особливо при застосуванні у динаміці). Однак проба Манту з 2 ТО має недоліки, які були виявлені ще засновниками туберкулінодіагностики, головний з яких – велика кількість хибнопозитивних результатів, пов'язаних з великою кількістю (більше 200 антигенів) мікобактеріальних антигенів в препараті, притаманних як туберкульозним, так і нетуберкульозним мікобактеріям, а також і вакцинним штамам БЦЖ. Тому буває досить складно виключити параспецифічні реакції (хибнопозитивні).

Після розшифровки геному МБТ стало можливим створення принципово нових діагностичних методів. Завдяки можливостям сучасної біотехнології, а саме розшифровці і порівняльному аналізу геномів різних видів МБТ, було визначено у *M. tuberculosis* область RD1, специфічну тільки для цього мікроорганізму. Встановлено, що в цій області *M. tuberculosis* кодує, зокрема, синтез двох секреторних білків ESAT-6 та CFP-10, які відсутні у *M. Bovis*, штаму БЦЖ і більшості непатогенних мікобактерій [133, 134]. Це дозволило створити нові специфічні і чутливі імунологічні тести для діагностики ТБ інфекції: *in vitro* (пов'язані з вивільненням інтерферону- γ (IGRAs) та інноваційні внутрішньошкірні (аналогічні пробі Манту з 2 ТО) із застосуванням зазначених 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 потребують, насамперед, сучасного скринінгового обстеження. WHO (2011) не рекомендувала IGRAs для широкого застосування для діагностики ЛТІ в країнах з низьким та середнім рівнем доходів. В той же час була надана рекомендація щодо необхідності найскорішого удосконалення пробі Манту з 2 ТО 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 [155, 159].

Таким чином, складність специфічної діагностики ТБ інфекції у дітей, необхідність контролю за ЛТІ, як новий стратегічний напрямок боротьби з ТБ в світі, 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), проби Манту з 2 ТО, певну послідовність їх проведення та інших діагностичних заходів і дозволяє визначити тактику ведення пацієнта. У дітей з позитивною реакцією на пробу Манту з 2 ТО 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 проби Манту з 2 ТО, що призводить до недовиявлення випадків ЛТІ та, відповідно, унеможливорює 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 $ДК \geq 3$ для кожної ознаки та сумою $ДК \geq 13$, 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 Марзєєвські 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).

РОЗДІЛ 1.

ОБГРУНТУВАННЯ ОБРАНОГО НАПРЯМКУ ДОСЛІДЖЕНЬ

(огляд літератури)

Незважаючи на певні досягнення, щодо діагностики та лікування ТБ протягом останніх років, ця хвороба залишається серйозною проблемою в країнах Східної Європи, до яких належить Україна, в Азії, Африці та Південній Америці [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Близько третьої частини населення світу інфіковано збудником ТБ. Майже у 9 млн людей щороку розвивається ця недуга, а 1,4 млн. осіб помирають [9, 10]. ТБ на сьогоднішній день є одним з основних інфекційних захворювань, які є причиною смерті, ніж будь-коли в історії людства [1, 11, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 14, 15]. Стало зрозуміло, що тільки лікуванням виявлених випадків дорослих неможливо зупинити ТБ [4, 16, 17, 18].

За міжнародними стандартами Україна зарахована до 27 країн світу, в яких зосереджено 85,0 % тягаря ТБ, та вперше увійшла до п'ятірки країн світу за поширеністю мультирезистентного ТБ серед хворих з новими випадками цього захворювання [3, 11, 13]. На сьогоднішній день ситуація щодо ТБ в Україні залишається складною. За останні декілька років хоча і відбулися деякі позитивні зміни у контролі над даною недугою, проте донині відзначається високий рівень основних епідемічних показників [19, 20, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 21]. При цьому цей ряд соціальних факторів сприяють подальшому поширенню ТБ [2, 22].

В умовах соціально-економічної кризи в Україні (зниження життєвого рівня населення, збільшення питомої ваги соціально дезадаптованих родин; зміщення на дитячий і підлітковий вік періоду прилучення до шкідливих звичок; зниження санітарної грамотності населення; поява значної кількості людей з матеріально-побутовими проблемами), яка поглиблюється через військовий конфлікт на Сході країни та зменшенням імунного протитуберкульозного прошарку серед дітей і підлітків, а саме, щорічним зниженням відсотка

туберкулінодіагностики серед дитячого населення (з 73,3 % у 2011 р., до 36,6 % у 2014 р.), може привести до значного зростання захворюваності на ТБ серед дитячого населення [7, 23, 24]. Так, станом на 2016 рік, має місце тенденція до збільшення загальної кількості вперше виявлених пацієнтів віком від 0–17 років з різними проявами ТБ інфекції в порівнянні з попередніми роками (за офіційною статистикою МОЗ України, 2017 рік). Така несприятлива ситуація в країні вимагає невідкладних дій для подальшого удосконалення організаційно-методичних заходів і впровадження інноваційних методів виявлення ТБ інфекції у дітей [15, 16]. Крім того, діагностика локальних форм ТБ у дітей утруднена у зв'язку зі складнощами етіологічної діагностики – у 70,0 % дітей до 14 років навіть при дуже ретельному обстеженні не вдається підтвердити мікробіологічними методами етіологію захворювання [25, 26]. Потрібні були нові інноваційні методи діагностики, які б дозволили визначити інфікування МБТ [21, 27].

ЛТІ – це стан стійкої імунної відповіді, що викликана наявністю в організмі антигенів *Mycobacterium tuberculosis*, при відсутності клінічних проявів активної форми ТБ [18]. Вважається, що третина населення нашої планети інфікована МБТ, але враховуючи відсутність «золотого стандарту» діагностики ЛТІ точно визначити кількість інфікованих осіб неможливо [27, 28, 29]. У переважній більшості інфікованих МБТ відсутні симптоми захворювання локальним ТБ і ці люди безпечні для оточуючих, проте у 5,0–10,0 % інфікованих розвивається активна форма ТБ, найчастіше перехід з ЛТІ до локального ТБ відбувається протягом перших 5 років з моменту первинного інфікування [11, 27].

Варіанти розвитку ситуації після проникнення збудника ТБ в організм:

- повна елімінація (видалення) МБТ з організму;
- розвиток первинного ТБ (при швидкому рості й розмноженні МБТ);
- інфікування МБТ або ЛТІ (при персистенції МБТ, що перебувають у спочиваючому або «сплячому» стані), що може або зберігатися таким все життя,

або перейти в клінічно маніфестоване захворювання (при інтенсивному розмноженні МБТ, малоефективному імунітеті тощо) [30].

Ризик розвитку активної форми ТБ після інфікування залежить від багатьох факторів, найбільш важливим є імунний статус організму [31, 32].

Діти, інфіковані МБТ, утворюють прошарок, з якого виникає значна частина майбутніх випадків ТБ і у дорослих [33, 34].

Ризик розвитку захворювання від початку інфікування МБТ залежить від віку та впливу факторів ризику і становить: у дорослих 5,0–10,0 %, у підлітків – 15,0 %, у дітей 1–5 років – 24,0 %, у дітей віком до 1 року – 43,0 %. Наявність різних факторів може сприяти підвищенню ризику розвитку локального ТБ. При наявності ВІЛ-інфекції щорічний ризик захворювання на ТБ на тлі ЛТІ становить 10 %, а довічний ризик – 50,0 % [24].

У дітей захворювання імовірно недовзі після інфікування, можливе швидке прогресування первинної інфекції. Термін від інфікування до розвитку захворювання зазвичай становить від 1 до 6 міс. Розвиток захворювання відбувається швидше, ніж у дорослих. Діти також мають більший ризик розвитку позалегеневого ТБ. Враховуючи вказані особливості патогенезу ТБ у дітей, вкрай важливим є раннє виявлення цього захворювання [35, 36].

Раннє виявлення ТБ інфекції – це виявлення ТБ інфекції до розвитку її локальних форм і туберкулінодіагностика є найпростішим методом, який дозволяє досягти цієї мети [37, 38, 39].

Згідно з даними багатьох закордонних та російських авторів особливістю сучасної епідеміологічної ситуації є збільшення кількості дітей з вперше виявленим локальним ТБ переважно за рахунок груп ризику [40, 41]. До групи ризику щодо інфікування і захворюванню на ТБ відносяться діти, що мають один або кілька факторів які визначають високу імовірність інфікування і захворювання [41, 42, 43, 44]. До основних факторів ризику відносять: медико-біологічні, епідеміологічні, географічні, статево-вікові, соціальні [45, 46, 47, 48, 49]. Серед пацієнтів із вперше виявленим ТБ число дітей з різними факторами ризику становить 73,2 %, з декількома факторами – 49,2 % [50].

Медико-біологічні фактори. В сучасних умовах найбільшу кількість серед дітей, що спостерігаються у протитуберкульозних закладах становлять інфіковані МБТ [46]. Всі інфіковані діти це величезна група ризику для реактивації ТБ процесу у майбутньому [50, 51, 52, 53]. Так, якщо для дорослої людини вірогідність захворіти на ТБ після інфікування МБТ становить 5,0–10,0 %, то для дитини у віці 5 років вже 25,0 %, а для тих дітей які контактували з МБТ на 1-му році життя цей показник наближається до 100,0 % [41, 54, 55]. Ризик розвитку ТБ у вперше інфікованих протягом перших 1–2 років становить 4,0–5,0 % і збільшується при виникненні гіперергічної чутливості до туберкуліну [56, 57, 58]. Імовірність захворювання у дітей з гіперергічними реакціями на туберкулін, інфікованих довше 2-х років в 8–10 разів більше ніж у дітей з нормергічними реакціями [42].

До групи ризику захворювання на ТБ також відносяться інфіковані діти, які часто і протягом тривалого часу хворіють на ГРВІ та інші неспецифічні захворювання органів дихання – ці особи в 6,5 разів частіше хворіють на ТБ [46, 59]. Первинне інфікування в цій групі розвивається частіше в 2,4 рази порівняно зі здоровими дітьми [60]. У групі дітей, що часто хворіють, загальна інфікованість досягає 69,0–85,0 % [49, 61, 62, 63]. Інтеркурентні захворювання є вагомим фактором ризику розвитку ТБ і ускладнень цього захворювання, що виникають у результаті зниження опірності макроорганізму [53]. За даними Митинской Л. А. зі співавт. [46, 80], серед контингентів групи 5.4 – 41,2 % дітей мали в анамнезі часті ГРВІ, 16,6 % перенесли пневмонії та бронхіти, у 37,6 % були супутні захворювання, з них алергічні захворювання – у 13,0 %, захворювання носоглотки – у 15,4 %, патологія шлунково-кишкового тракту – у 15,0 %, психоневрологічні захворювання – у 3,0%; при цьому 7,4 % дітей мали по 2–3 супутніх захворювання. А при обстеженні дітей з ТБ органів дихання Овсянкина Е. С. зі співавт. [64] виявила, що у 55,9 % хворих були супутні захворювання. Деякі автори відзначають у 71,0 % дітей з ТБ органів дихання наявність несприятливого преморбідного фону [24, 41, 65]. За спостереженнями Васильєва А В. [66] близько 80,0 % хворих мають супутні захворювання. Багато

авторів вважають, що диспансерні контингенти поліклінік доцільно відносити до групи ризику зараження і захворювання на ТБ, а для осіб із поєднаною патологією ризик є найбільшим [44, 64, 67].

На частоту розвитку інфікування та захворювання великий вплив має вакцинація БЦЖ та якість її проведення [66, 67, 68]. Епідеміологічний процес ТБ інфекції прямо залежить від обсягу і якості профілактичних заходів у дітей [62]. У невакцинованих або неякісно вакцинованих дітей виявляють ТБ в 10–15 разів частіше, ніж вакциновані. Найбільш небезпечна відсутність вакцинації БЦЖ для дітей раннього віку [24, 40, 42, 69]. Щеплення БЦЖ у період новонародженості захищає дитину від розвитку локальних форм ТБ процесу на 58,0 % [22, 41, 63, 70]. Однією з найбільш інформативних ознак при визначенні ризику захворювання дітей на ТБ є розмір поствакцинального рубчика [71]. За даними Позднякової А. С. [72], серед хворих на ТБ органів дихання переважають діти без вакцинації БЦЖ або з неякісним щепленням (50,0 % і 37,6 % відповідно). Серед вакцинованих дітей значно рідше зустрічаються ускладнені форми ТБ ніж серед невакцинованих: 22,0 % і 60,3 % відповідно [63, 73].

Ризик захворіти у невакцинованих або неякісно вакцинованих значно підвищується при наявності сімейного контакту з хворими на ТБ: серед контактних дітей, що захворіли на ТБ у 50,0–62,1 % був відсутній поствакцинальний знак або рубчик менше 3 мм [74, 75].

Епідеміологічні фактори ризику. Переважна більшість дітей (до 90,1 %) інфікуються МБТ під час випадкових контактів з хворими на ТБ [46, 56]. Згідно з даними Шепелевой Л. П. лише у 43,3 % дітей з раннім періодом первинної ТБ інфекції (РППТІ) було встановлено джерело інфекції, а 56,7 % були інфіковані невстановленими хворими на ТБ [65]. На перебіг ТБ процесу у дітей може впливати вид ТБ контакту (сімейний, побутовий, випадковий) – найбільш небезпечним є сімейний контакт, котрий відрізняється інтенсивністю та пролонгованістю [76, 77, 78]. Більше ніж у половини осіб інфікованих у ранньому віці (57,1 %) джерелом ТБ інфекції були батьки та близькі родичі, у 31,0–57,3 % дітей з локальними формами ТБ було виявлено сімейний або

родинний контакт [61, 72, 79]. У вогнищах ТБ інфекції ризик первинного інфікування дітей вище більш ніж у 20 разів ніж у дітей зі здорового оточення, а інфікованість вища у 5 разів [80]. Діти, які контактували з хворими на ТБ, частіше занедажують на 1-2 році спостереження, в цілому захворюваність у вогнищах ТБ інфекції завжди у декілька разів перевищує середні показники [81, 82, 83]. Особливо негативно впливає на епідеміологічну ситуацію комбінація вогнищ ТБ інфекції та несприятливих соціальних факторів [41, 47].

Статеві-вікові фактори. Вік – це один із найбільш істотних факторів які відіграють значну роль у розвитку ТБ інфекції. Дитячий організм відрізняється від організму дорослих лабільністю нервово-рефлекторних пристосувань, інтенсивним обміном речовин, підвищеною проникністю гематоенцефалічного бар'єру, швидкістю перебігу репаративних процесів [84]. Однією з найважливіших біологічних особливостей організму у період росту є існування критичних періодів розвитку, коли діапазон адаптивних реакцій зменшується і чутливість організму до екзогенних впливів зростає [81]. Ранній дитячий вік, особливо 1-й рік життя так само, як і пубертатний вік вважається найбільш чутливим до розвитку ТБ інфекції [53, 56, 84].

Соціальні фактори. Велика кількість досліджень які виконувалися в різних країнах, починаючи з 1976 р., допомогли визначити вплив різноманітних факторів ризику на стан здоров'я населення. Приблизна частка соціальних факторів, які визначають спосіб життя людини становить від 49,0 до 53,0 % [85]. Фтизіатрам вже багато років відомий той факт, що ТБ це не лише інфекційна, але і серйозна соціальна проблема однією з ознак якої є її пряма залежність від несприятливих умов існування людини [86, 87]. Відомо, що екологічні та соціальні кризи призводять до зростання рівня захворюваності на локальні форми ТБ, погіршується клінічна структура та перебіг захворювання [84, 87]. Починаючи з 1990-х років певна соціально-економічна нестабільність у суспільстві призвела до зниження життєвого рівня населення. При погіршенні матеріального становища та харчування частини населення, різкому збільшенню міграції значних груп населення, появою численної групи соціально-

дезадаптованих осіб відповідно погіршується і епідеміологічна ситуації з ТБ [88]. В той же час збільшувалася кількість родин з підвищеним рівнем медико-соціального ризику – неповні, незаможні сім'ї, де виховують дітей-інвалідів, сиріт, де батьки зловживають алкоголем або вживають наркотики [89]. Серед населення, що мігрує, ТБ виявляється в 2–5 разів частіше, ніж серед осілого [90, 91]. Діти із сімей мігрантів, вимушених переселенців, як правило, не одержують профілактичних щеплень, їм не проводиться туберкулінодіагностика, і лише з появою симптомів захворювання вони вперше звертаються до лікаря [40]. Згідно з даними численних закордонних досліджень, у країнах з низьким рівнем захворюваності ТБ (Західна Європа, Австралія, США) основна частина випадків захворювання реєструється серед мігрантів з Південно-Східної Азії, Східної Європи, країн СНД [56, 92, 93]. Соціальний статус сім'ї багато в чому визначає можливість інфікування й захворювання, впливає на діагностику, перебіг та завершення захворювання у дітей [94, 95]. За даними Полушкиной Е. Е. [96], соціальні фактори могли вплинути на розвиток ТБ в 59,7 % хворих дітей. Комбінація негативних соціальних факторів і захворювання на ТБ у сім'ях, тобто «соціально-епідеміологічні» фактори», є однієї з головних проблем у ланцюзі причинно-наслідкових обставин, що визначають долю дітей, у т.ч. ризику захворювання на ТБ і його перебігу [89].

Екологічні та географічні фактори. Діти гостро реагують на будь-які зміни зовнішнього середовища. Зниження адаптаційно-компенсаторних резервів, виснаження регуляторних систем під впливом ряду несприятливих факторів ведуть до зростання кількості захворювань у дітей. Забруднення навколишнього середовища, пов'язане з викидом у атмосферу аміаку, оксиду азоту, пилу, двоокису сірки супроводжується зростанням захворюваності на ТБ органів дихання [97]. Радіаційний фактор також сприяє збільшенню захворюваності дітей на ТБ, зміні туберкулінової чутливості [98, 99, 100]. За даними закордонних дослідників, природня резистентність до ТБ вище серед білої раси, ніж серед африканців, ескімосів, американських індіанців, полінезійців [53, 101].

Таким чином, основними факторами епідемічного процесу при ТБ є екзогенна інфекція з джерелами та шляхами передачі, ендогенна інфекція і фактори ризику. Їхній вплив на епідемічний процес на різних етапах його розвитку суттєво змінюється. Об'єктом впливу всіх трьох зазначені факторів є організм людини. Слід враховувати й можливість різних комбінацій впливу факторів на організм людини [102, 103, 104]. Підсумовуючись перераховані вище фактори ризику виникнення ТБ у дітей, можна із упевненістю сказати, що дане захворювання залишається складною медико-біологічною й соціально-економічною проблемою.

ТБ у дітей характеризується вираженим поліморфізмом клінічних проявів, відсутністю строго специфічних симптомів, що створює значні труднощі в діагностиці [105, 106, 107]. Немає жодної клінічної ознаки, що була б характерною тільки для ТБ [108, 109, 110, 111, 112]. Часто у дітей початкові прояви ТБ інфекції виражаються тільки у зміні поведінки, в загальних симптомах інтоксикації, тому основною умовою своєчасної і правильної діагностики є комплексне обстеження [102, 113].

У 7–10 % інфікованих ТБ у результаті первинного зараження розвивається захворювання, а решта переносять первинну ТБ інфекцію без клінічних проявів, зараження проявляється лише віражем туберкулінових реакцій [114, 115]. Відсутність клініко-морфологічних проявів первинної ТБ інфекції може пояснюватися високим рівнем природної резистентності до ТБ, а також бути наслідком імунітету, придбаного в результаті протитуберкульозної вакцинації БЦЖ [113, 116].

Виявлення ТБ у дітей і підлітків у самому ранньому періоді первинного інфікування здійснюється на основі регулярно проведеної туберкулінодіагностики. В якості метода масової туберкулінодіагностики у дітей та підлітків використовують внутрішньошкірну туберкулінову пробу з 2 ТО [117, 118, 119]. Туберкулін має високу специфічність, діючи навіть у дуже великих розведеннях [121]. Внутрішньошкірне введення туберкуліну людині, організм якої попередньо був сенсibilізований шляхом спонтанного

інфікування або в результаті вакцинації БЦЖ, викликає відповідну специфічну алергічну реакцію, яка визначається за віражем туберкулінових реакцій – перехід раніше негативної в позитивну або різке посилення (на 6 мм і більше) величини інфільтрату попередньої сумнівної (2–4 мм в діаметрі) або позитивної (5 мм і більше) реакції, що відображує поствакцинальну алергію [120, 122, 123, 124].

Наявність супутньої патології може впливати на чутливість до туберкуліну [125, 126]. Підвищення туберкулінової чутливості відзначається при бронхіальній астмі, базедовій хворобі, ревматизм, бруцельозі, пневмонії, скарлатині, загостренні ряду запальних хронічних захворювань. Зниження або повне згасання туберкулінової чутливості відзначається при ВІЛ-інфекції, кору, кашлюкові, малярії, вірусному гепатиті, раку, лімфогранульоматозі, мікседемі, білковому голодуванні [126, 127, 128]. Шкірні туберкулінові реакції можуть зменшуватися при застосуванні антигістамінних препаратів, кортикостероїдних гормонів, вітамінів А, С, D, після вакцинації проти поліомієліту, кору [129, 130].

Складнощі трактовки проби Манту з 2 ТО та значна кількість хибнопозитивних реакцій спонукали науковців до пошуку альтернативних діагностичних підходів [131, 132]. Після отримання специфічних білків *M.tuberculosis*, які відсутні у вакцинному субштамі *M. bovis* (BCG) та більшості нетуберкульозних мікобактерій, а саме ESAT-6 (early secreted antigenic target) та CFP-10 (culture filtrate protein), виникла можливість застосування їх у якості антигенів для діагностики ТБ [133, 134, 135, 136]. Використання рекомбінантних пептидів дозволяє впевнено диференціювати гіперчутливість сповільненого типу (ГСТ) поствакцинального походження і гіперчутливість, яка виникає при інфікуванні вірулентними *M. tuberculosis*. При позитивній реакції спостерігається активний синтез інтерферону-гамма (ІНФ- γ) [125, 137, 138, 139].

Протягом останнього 10-річчя були розроблені й у багатьох країнах дозволені до застосування два варіанти лабораторних тестів для діагностики ЛТІ, що базуються на вимірюванні продукції ІНФ- γ Т-лімфоцитами крові пацієнта у відповідь на стимуляцію білками ESAT-6 і CFP-10 (IGRA – Interferon-

Gamma Release Assays). [136, 140, 141]. Один з них – QuantiFERON (QFT), його пізня версія QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT), (Cellestis, Victoria, Australia) – використовує твердофазний імуносорбентний аналіз для вимірювання антигенспецифічної продукції інтерферону-гамма (IFN- γ) Т-лімфоцитами крові пацієнта у відповідь на стимуляцію білками ESAT-6 і CFP-10 (IGRA – Interferon-Gamma Release Assays) [140, 144, 145]. Згідно з деякими мультицентровими дослідженнями QFT більш ефективний у дітей, включаючи дітей у віці до 5 років, ніж у дорослих з активним ТБ [146, 147]

Інший тест – T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, United Kingdom) – застосовує техніку Elispot для вимірювання кількості моноклеарних клітин периферичної крові, які продукують ІНФ- γ [148, 149].

Останні версії обох тестів використовують 3 антигени *M. tuberculosis* – ESAT 6, CFP-10 і TB7.7 [150, 151]. Оскільки ESAT-6, CFP-10 експресуються при розмноженні мікобактерій, імунна відповідь на ці антигени відповідає наявності в організмі активної ТБ інфекції [152, 153].

Проте у лабораторних тестів для діагностики ТБ є певні недоліки – забір крові з вени проводиться натще, потрібна спеціально обладнана лабораторія та спеціально навчений персонал, дослідження досить дорогі. Помилки при взятті крові з вени та її транспортуванні можуть зменшити точність тесту [127, 154, 155].

Недоліки проби Манту з 2 ТО були значною мірою усунені шляхом впровадження у практику лікувально-профілактичних закладів України тесту із алергеном туберкульозним рекомбінантним (АТР), який має високу чутливість та специфічність, що визначає його діагностичну цінність [122, 124, 154]. АТР містить специфічні білки ESAT-6 і CFP-10, що продукуються генетично модифікованою культурою *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT [156, 157]. Використання цих двох рекомбінантних білків дозволяє диференціювати гіперчутливість сповільненого типу (ГСТ) поствакцинального походження і ГСТ, яка виникає при інфікуванні вірулентними *M. tuberculosis* [139, 149, 158]. Дослідження вчених, які розробили цей тест, довели високу чутливість та

специфічність внутрішньошкірного тесту із АТР, який є простим у виконанні та доступним, тому що його постановка не відрізняється від постановки проби Манту з 2 ТО [124, 159, 160, 161].

Тест із АТР призначений для постановки внутрішньошкірної проби у всіх вікових групах з наступною метою: діагностики ТБ, оцінки активності процесу та виявлення осіб з високим ризиком розвитку активного ТБ; диференційної діагностики ТБ; диференційної діагностики післявакцинальної та інфекційної алергії (ГСТ); оцінки ефективності протитуберкульозного лікування в комплексі з іншими методами [162, 163]. Проба з АТР дешева, є простою у виконанні і відрізняється більшою точністю результатів, зводячи до мінімуму ймовірність розвитку хибнопозитивних реакцій, її недоліками є введення до організму антигенів (до організму потрапляє лише 2 антигени, на відміну від проби Манту з 2 ТО) та суб'єктивний метод оцінки проби [159, 164]. Цей спосіб віддзеркалює активність ТБ інфекції у пацієнтів як із локальними формами ТБ, так і лише інфікованих [158, 159].

Папула будь-якого розміру, при постановці тесту із АТР, вважається позитивною реакцією та є критерієм відбору дітей на додаткові обстеження за допомогою комп'ютерної томографії, що дозволяє діагностувати малі форми ТБ, які не були діагностовані на звичайних рентгенограмах [162, 163]. Тест із АТР має високу чутливість: більше 94,0 % у дітей, хворих на ТБ та більше 78,0 % у дітей з посттуберкульозними змінами мали позитивні реакції [139, 141, 158, 165].

Виявлення початкових проявів ТБ інфекції дозволяє вчасно призначити адекватне лікування з метою запобігання переходу ЛТІ в локальну форму захворювання [122].

У розвитку ЛТІ вирізняють:

1. Ранній період первинної туберкульозної інфекції (РППТІ) – «Віраж» туберкулінових реакцій – конверсія негативних реакцій на внутрішньошкірне введення туберкуліну в позитивну, не пов'язану з вакцинацією проти туберкульозу, або наростання реакції на тлі поствакцинальної алергії [165, 166].

2. Інфікування МБТ (стан, коли туберкулінова проба позитивна понад 1 рік з моменту «віражу»).

РППТІ являє собою початкову фазу взаємодії збудника ТБ й макроорганізму. МБТ у цей період швидко поширюються лімфо- і гематогенним шляхом по всьому організму (латентний мікробізм), викликаючи специфічну сенсibilізацію й параспецифічні реакції, які порушують функцію різних органів, зумовлюють різноманітну клінічну симптоматику, викликаючи нерідко діагностичні труднощі («маски туберкульозу»). У цей час ранній період первинної ТБ інфекції у більшості дітей має майже безсимптомний перебіг [167, 168]

За умов туберкулінодіагностики виявляються, насамперед, діти в початковому періоді інфікування [125, 141]. Це відповідальний етап, що визначає подальший перебіг ТБ інфекції – розів'ється активний ТБ процес, тобто захворювання, або первинне інфікування закінчиться наявністю (ЛТІ) [169, 170, 171].

Понад 30 років тому було виявлено, що випадки субклінічного, латентного інфікування МБТ є ключовим моментом динаміки ТБ. Розвиток активної хвороби в осіб з ЛТІ є постійною загрозою передачі інфекції. Після інфікування мікобактеріями ТБ ризик розвитку хвороби суттєво залежить також від віку дитини: серед дітей віком до 1 року – досягає 43–45 %, у дітей віком 1–5 років – 24,0 %, у підлітків – 15,0 % [77, 172, 173, 174]. Чи латентна МБТ є життєздатною до кінця життя в усіх інфікованих осіб, невідомо, але ризик реактивації у багатьох, безумовно, залишається аж до похилого віку, адже МБТ можуть перебувати у неактивному стані на місці первинного інфікування багато років, реактивуючись та зумовлюючи ТБ у разі зниження функції імунної системи макроорганізму, інтеркурентних захворювань або імуносупресивної терапії. Ризик розвитку ТБ після інфікування залежить від багатьох чинників. Було емпірично визначено та ретроспективно підтверджено, що частота бактеріоскопічно позитивного ТБ зростає майже на 50/100000/рік на кожен 1,0 % зростання річного ризику інфікування [175, 176, 177].

Інфікування МБТ не завжди супроводжується розвитком захворювання, що свідчить про природню стійкість до них, яка забезпечується різноманітними клітинними і гуморальними факторами, фізико-хімічними особливостями тканин, гіперплазією стромы та клітинами лімфоїдних органів, лейкоцитарними та макрофагальними реакціями, генетичною стійкістю. Такий природний імунітет організму здатен ліквідувати збудника захворювання та попередити розвиток хвороби [178, 179, 180].

На думку ряду авторів, реакція імунної системи дітей на *M. tuberculosis* носить індивідуальний характер [181, 182]. Так швидкість елімінації мікобактерій залежить від міграції макрофагів у місце інфікування й стану бактерицидних систем фагоцитів. В експериментальних дослідженнях було показано, що стійкість мікобактерій до реактивних нітрогенів корелює з вірулентністю штаму. Наявність персистуючих форм мікобактерій в організмі протягом тривалого часу свідчить про недостатність механізмів імунного захисту [183, 184].

Імунокомпетентні клітини є головними учасниками протитуберкульозного захисту, формуючи специфічну гранульому, яка є, перш за все, ізолятором збудника інфекції і наслідків його дії. У туберкульозній гранульомі з казеозом у центрі і двома клітинними шарами, утвореними епітеліоїдними клітинами, моноцитами, гістіоцитами, гігантськими багатоядерними клітинами Пирогова–Ланганса, Т- і В-лімфоцитами, плазмоцитами і фібробластами. Збудник ТБ у вигляді класичної форми, L-форм і ультрамалих форм може зберігатися багато років, зумовлюючи протитуберкульозний імунітет [185, 186].

В клітинному імунітеті основна роль належить взаємодії макрофагів і Т-лімфоцитів [187]. Макрофаги представляють антигени імунокомпетентним клітинам (Т-лімфоцитам). Пептиди разом з молекулами головного комплексу гістосумісності виводяться з цитоплазми макрофага на його поверхню, після чого Т-хелпери (CD₄) розпізнають антиген МБТ і відбувається проліферація Т-хелперів та їх диференціація на Т-хелпери-1 і Т-хелпери-2. Одночасно макрофаги продукують цитокін інтерлейкін 1, який стимулює Т-хелпери

продукувати інтерлейкін-2, ІФН- γ . В свою чергу ці медіатори впливають на макрофаги (підвищуючи їх бактерицидну активність), Т-кілери (руйнують інфіковані макрофаги), В-лімфоцити (відповідають за гуморальний імунітет, продукують специфічні антитіла) [Ошибка! Источник ссылки не найден., 189].

Центральною ланкою протитуберкульозного захисту є взаємодія імунокомпетентних клітин, що мають маркер CD4⁺ (Т-хелпери/індуктори – Th-I, тканинні і мобільні макрофаги) та цитолітичні CD8⁺ лімфоцити. Стимульовані CD4⁺ лімфоцити (Th-I) секретують макрофаготронні цитокіни (ІФН- γ , інтерлейкіни – IL-2 і IL-12), що активують фагоцитоз макрофагів і моноцитів [184, 190].

При першій зустрічі організму з МБТ особлива роль відводиться фагоцитозу. Розпізнання макрофагами (МФ) МБТ здійснюється різними їх рецепторами, зокрема CD14 та рецепторами для С-3 компонента комплемента [185]. Першими на МБТ реагують макрофаги і нейтрофіли, але бактерицидна функція останніх недостатня, і тому вони гинуть. Отже, при контакті МБТ і макрофагів відбуваються процеси фагоцитозу. Можна виділити кілька варіантів взаємодії макрофагів з МБТ: завершений фагоцитоз, симбіоз МБТ з макрофагами та незавершений фагоцитоз [189, 191].

При зустрічі з макрофагом, інфікованим МБТ, CD8⁺ Т-клітини продукують цитокіни TNF- α та TNF- γ для стимуляції фагоцитів, які в подальшому зможуть знищити внутрішньоклітинні бактерії через продукцію NO сполук, крім того CD8⁺ можуть діяти, як цитотоксичні лімфоцити, лізуючи інфіковані макрофаги [190]. В подальшому розвиток первинного інфікування буде залежати від здатності організму активувати макрофаги та створювати умови для завершеного фагоцитозу, причому в цьому процесі провідна роль належить клітинному імунітету, але значна кількість вірулентних МБТ призводить до розвитку захворювання [174, 185]. Після перенесення первинного ТБ МБТ здатні персистувати у вакуолярному апараті макрофагів до 10 років, залишаючись джерелом для реінфікування [189].

Вважається, що гуморальний імунітет при ТБ має певне значення, але не суттєве. Це пов'язано, з більшою мірою, внутріклітинним перебуванням МБТ, що обумовлює досить часто низький рівень антитіл, незважаючи на виражені антигенні властивості МБТ. Встановлено, що специфічні протитуберкульозні антитіла посилюють фагоцитоз, а також взаємодіють з певними популяціями Т-лімфоцитів. Таким чином, переважно гуморальний характер протитуберкульозного імунітету доповнюється клітинною ланкою [181, 190].

Відомо, що туберкульозний процес супроводжується в першу чергу синтезом імуноглобулінів IgG1, IgG2, IgG3 і тільки потім IgM і IgA [184, 187]. Діагностичними критеріями несприятливого перебігу ТБ можна вважати сукупність лабораторних імунологічних показників: зниження концентрації ФНП-α до нормальних значень або "нульової позначки", зниження синтезу γ-INF, збільшення вмісту ІЛ-4 і загального проалергічного Ig E. Антитіла, взаємодіючи з антигенами МБТ, утворюють циркулюючі імунні комплекси (ЦІК), сприяючи їх нейтралізації. У той же час ЦІК, у разі тривалого персистування в організмі, можуть виступати в якості патогенетичного фактора, що викликає посилення запалення і пошкодження тканин. Збільшення рівня ЦІК призводить до активації системи комплементу, компоненти якого виявлено на імунних комплексах. Класичний шлях активації комплементу – участь в утворенні комплексів антиген-антитіло, а альтернативний – безпосередня взаємодія з МБТ з пошкодженням їх ліпідного шару мембрани і лізисом [180, 181, 185].

Прояви імунного дисбалансу у дітей, інфікованих МБТ, що виражаються в підвищенні диференціювання й посиленні функціональної активності Th2-клітин лімфоцитів, свідчать про прогресування ЛТІ [194, 195].

Характерними змінами в імунній системі хворих на ТБ вважають: зниження числа Т-лімфоцитів та їх проліферативної здатності, зміни в співвідношенні субпопуляцій клітин (хелперів, супресорів, кілерів), дисфункція В-клітинної ланки (збільшення або зменшення кількості В-клітин, дисамаглобулінемія), зміни функціонального стану фагоцитуючих клітин,

активація специфічних клітинних і гуморальних реакцій. Вираженість цих змін залежить від ступеню інтоксикації, давності захворювання, наявності деструктивних змін, масивності бактеріовиділення [190, 192, 193].

Високий рівень захворюваності на ТБ, що зберігається в групі інфікованих МБТ дітей і підлітків, незважаючи на всі проведені профілактичні заходи, свідчить про необхідність удосконалення існуючих методів діагностики, направлених на раннє виявлення ТБ та попередження його розвитку, з урахуванням сучасних досягнень науки [11, 16, 173, 195, 196, 197, 198].

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика обстежених пацієнтів

У процесі виконання дисертаційної роботи було вивчено офіційні статистичні звіти МОЗ України: 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 ЛТІ, які перебували на обстеженні на базі клініки дитячої фтизіатрії НІФП НАМНУ протягом останніх років, всі діти були у віці від 1 до 17 років, всім було на момент обстеження виключено діагноз вперше виявленого локального ТБ, 60 здорових дітей, 116 дітей із вперше діагностованим ТБ, 44 дитини з залишковими змінами після перенесеного ТБ та 30 дорослих із професійним контактом з хворими на локальний ТБ. Також були вивчені результати імунологічного обстеження 64 дітей з локальними формами ТБ, які обстежувалися на базі клініки дитячої фтизіатрії НІФП НАМНУ.

Дослідження проводились в акредитованій клініці ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України” – акредитаційний сертифікат, вища категорія, серія МЗ, № 011939, дата видачі сертифікату Головною акредитаційною комісією МОЗ України – 01 квітня 2014 р., реєстраційний номер 8334. Термін дії сертифікату – з 23 березня 2014 року по 26 березня 2017 року. Акредитаційний сертифікат, вища категорія, серія МЗ, № 013556, дата видачі сертифікату Головною акредитаційною комісією МОЗ України – 06 липня 2017 р., реєстраційний номер 765. Термін дії сертифікату – з 06 липня 2017 року по 06 липня 2020 року. Акредитаційний сертифікат, вища категорія, серія МЗ, № 014999, дата видачі сертифікату Головною акредитаційною комісією МОЗ України – 07 жовтня 2020 р., реєстраційний номер 11444. Термін дії сертифікату – з 05 вересня 2020 року по 04 вересня 2023 року.

Для обстеження дітей використовувались такі методи: збирання скарг, вивчення анамнезу хвороби, вивчення анамнезу життя; фізикальне обстеження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация). Усім дітям проводилось повне клініко-рентгенологічне обстеження, та специфічні внутрішньошкірні тести (проба Манту з 2 ТО та тест з АТР).

Критерії включення об'єктів вивчення у дослідження:

- вік – від 1 до 18 років;
- наявність латентної туберкульозної інфекції;
- відсутність локального туберкульозу;
- здатність дитини або її батьків (опікуна) до адекватної співпраці в процесі дослідження;
- письмова згода батьків (опікунів) на участь дитини у дослідженні після їх ознайомлення з інформацією для учасника наукового клінічного дослідження у відповідності з Українським законодавством та вимогами Комісії з питань етики НАМН України.

Критерії виключення об'єктів вивчення із досліджень:

- вік – менше 1 року або старший 18 років;
- відмова від участі в дослідженні;
- наявність локального туберкульозу;
- чисельні вроджені вади, тяжкі захворювання нервової системи;
- ВІЛ-інфекція та інші вроджені або набуті імунодефіцити;
- наявність гострих та загострення хронічних захворювань, які б могли впливати на результати досліджень.

Розподіл 275 обстежених дітей із ЛТІ за віком і статтю був таким: за статевою ознакою діти розподілилися майже порівну (139 хлопчиків та 136 дівчат), за віком – 235 дітей віком від 1 до 14 років та 40 підлітків (15–17 років) див. табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл дітей з ЛТІ за віком і статтю, %

Вік	Кількість дітей (n = 275)		Стать			
			Хлопчики (n =139)		Дівчатка (n =136)	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
1–4	28	10,0	14	10,1	14	10,3
5–9	86	31,3	44	31,7	42	30,9
10–14	121	44,0	60	43,2	61	44,9
Всього від 0–14	235	85,5	118	84,9	117	86,0
15–17	40	14,5	21	15,1	19	14,0
Всього від 1–17	275	100,0	139	100,0	136	100,0

Примітка. Достовірної різниці між кількістю дітей за віком і статтю не встановлено, ($p > 0,05$).

Діти та підлітки були з різними термінами інфікування МБТ, який було встановлено за результатами проби Манту з 2 ТО туберкуліну ППД-Л.

Розподіл обстежених дітей з різними проявами інфікування МБТ, а також здорових дітей за віком і статтю відображений у табл. 2.2. та 2.3.

Таблиця 2.2

Розподіл дітей з різними проявами інфікування МБТ, а також здорових дітей за віком, %

Вік	Діти з ВДТБ (n = 116)		Діти із ЗЗТБ (n = 44)		Здорові діти (n = 60)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–14	76	65,5	35	79,5	47	78,3
15–17	40	34,5	9	20,5	13	21,7
Всього	116	100,0	44	100,0	60	100,0

Примітка. Достовірної різниці між кількістю дітей за віком і статтю не встановлено, ($p > 0,05$).

Таблиця 2.3

Розподіл дітей з різними проявами інфікування МБТ, а також здорових дітей за статтю, %

Вік	Діти з ВДТБ (n = 116)		Діти із 33ТБ (n = 44)		Здорові діти (n = 60)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хлопчики	65	56,0	21	47,7	28	46,7
Дівчата	51	44,0	23	52,3	32	53,3
Всього	116	100,0	44	100,0	60	100,0

Примітка. Достовірної різниці між кількістю дітей за віком і статтю не встановлено, ($p > 0,05$).

Серед 60 здорових дітей було 28 хлопчиків та 32 дівчат. Серед 116 дітей із ВДТБ хлопчиків було 65, а дівчаток 51, дітей у віці від 1 до 14 років було 76 та 40 у віці 15–17 років., дітей у віці до 1 року не було. Розподіл 44 дітей із 33ТБ був наступним – 21 хлопчик і 23 дівчат, 36 дітей у віці 1–14 років та 8 дітей у віці 15–17 років.

З метою виявлення особливостей імунологічної реактивності у дітей із різними проявами ТБ інфекції були обстежені 170 пацієнтів віком від 5-ти до 16-ти років. До основної групи увійшли 88 дітей із діагнозом – ЛТІ. Групу порівняння (контрольну) склали 82 дитини з вперше діагностованим ТБ (ВДТБ). Усі вони на момент обстеження в НІФП мали позитивні реакції на пробу Манту з 2 ТО ППД-Л. Туберкулінова чутливість у всіх обстежених була розцінена, як інфекційна гіперчутливість.

Обстежені діти як з ЛТІ так і з ВДТБ були розподілені на 2 підгрупи. У молодшу вікову групу увійшли діти віком від 6-ти до 9-ти років, у старшу вікову групу – діти віком від 10-ти до 16-ти років. З метою визначення однорідності вибірок був проведений аналіз статево-вікової структури обстежуваних груп. Розподіл дітей за віком і статтю наведені в табл. 2.4 та 2.5.

Таблиця 2.4

Розподіл дітей основної і контрольної груп за віком, %

Вік, роки	Групи дітей			
	Основна група (n = 88)		Контрольна група (n = 82)	
	абс.	%	абс.	%
0–5	0	0	0	0
6–9	43	48,9	38	46,3
10–16	45	51,1	44	53,7

Примітка. Достовірної різниці між показниками основної та контрольної груп не встановлено, ($p > 0,05$).

Таблиця 2.5

Розподіл дітей основної і контрольної груп за статтю, ($M \pm m$) %

Стать	Групи дітей			
	Основна група (n = 88)		Контрольна група (n = 82)	
	абс.	%	абс.	%
дівчата	42	47,7	41	50,0
хлопчики	46	52,3	41	50,0

Примітка. Достовірної різниці між показниками основної та контрольної груп не встановлено, ($p > 0,05$).

Як видно із таблиць 2.4 та 2.5 статево-вікова структура дітей обох груп не відрізнялась ($p > 0,05$).

Дітей у віці до 5-ти років серед обстежених не було.

В основну групу були включені 42 дівчинки (47,7 %) та 46 хлопчиків (52,3 %), які розподілилися за віком наступним чином: діти від 6 до 9 років – 43 (48,9 %), від 10 до 16 років – 45 (51,1 %). У контрольну групу увійшли 38 дівчат (46,3

%) та 44 хлопчики (53,7 %), дітей у віці від 6 до 9 років – було 41 (50,0 %), від 10 до 16 років – також 41 (50,0 %), ($p > 0,05$).

Таким чином, встановлено, що досліджувані групи за статеві-віковою структурою були цілком співставні, ($p > 0,05$). Відповідно, статево-вікова структура не могла чинити вплив при порівнянні досліджуваних показників імунного статусу.

2.2 Матеріали і методи дослідження

Засоби вимірювальної техніки, що використовувалися при виконанні дисертаційної роботи, пройшли державну перевірку та експертизу.

Реактиви та медикаменти, що використовувались для виконання НДР, сертифіковані і мають відповідні паспорти».

Для обстеження дітей використовувались такі загально клінічні методи, як збирання скарг, вивчення анамнезу хвороби, вивчення анамнезу життя; фізикальне обстеження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация).

Клінічні і біохімічні лабораторні методи обстеження проводились в клініко-біохімічній лабораторії НІФП НАМНУ. Лабораторія атестована і сертифікована: свідоцтво про атестацію № ПТ – 473/13, видане ДП «Укрметртестстандарт» 30.12.2013 р., чинне до 29.12.2018 р. Сертифікат визнання вимірювальних можливостей № ПТ – 71/18, видане ДП «Укрметртестстандарт» 30.03.2018 р., чинне до 29.03.2020 р. Сертифікат засвідчує, що за результатами оцінювання ДП «Укрметртестстандарт» визнає вимірювальні можливості клініко-біохімічної лабораторії, що наведені в додатку до цього сертифіката і є невід'ємною його складовою частиною. Лабораторія атестована на проведення вимірювань показників об'єктів, згідно з галуззю, що наведена в додатку до свідоцтва, і є невід'ємною його складовою частиною.

Загальний аналіз крові проводився на геманалізаторі Аналізатор гематологічний ВС-3000 Plus, № АС 5 А 3794, 2004, одиниця, що вимірювалась: гематологічні показники межі вимірювання величини: 1,0–70,0 %, фактична

похибка вимірювання: $\pm 1,0 \%$; біохімічне дослідження крові проводилось на аналізаторі біохімічний ВА 88 № ВН 55 ВВ 0496, одиниця, що вимірювалась: оптична густина, межі вимірювання величини: 1–5, фактична похибка вимірювання: $\pm 0,1 \%$; також використовувались варіпіпетки 50, 100, 200, № ВК 20305, № 6046014, AS 07972, одиниця, що вимірювалась: мкл; межі вимірювання величини: від 5 до 40 мкл, від 10 до 100 мкл, від 40 до 200 мкл, фактична похибка вимірювання: $\pm 0,2 \%$.

Імунологічні методи дослідження проводились у лабораторії клінічної імунології НІФП НАМНУ. Лабораторія атестована і сертифікована. Свідоцтво про атестацію № ПТ – 81/18, видане ДП «Укрметртестстандарт» 30.03.2018 р., чинне до 29.03.2020 р. Сертифікат визнання вимірювальних можливостей № ПТ – 193/20, виданий ДП «Укрметртестстандарт» 15.06.2020 р., чинне до 15.06.2022 р. Свідоцтво засвідчує, що лабораторія атестована на підставі Закону України «Про метрологію та метрологічну діяльність», відповідає критеріям атестації вимірювальних лабораторій відповідно до вимог Правил уповноваження та атестації в державній метрологічній системі. Лабораторія атестована на проведення вимірювань показників об'єктів, згідно з галуззю, що наведена в додатку до свідоцтва, і є невід'ємною його складовою частиною. Проводилися такі вимірювання:

- відносний та абсолютний вміст гранулоцитів та моноцитів у периферійній крові визначали на геманалізаторі ABX-mscros 60, Франція, одиниця, що вимірювалась: гематологічні показники межі вимірювання величини: 1,0–100,0 %, фактична похибка вимірювання: $\pm 1,0 \%$;

- фенотипування Лф проводили за допомогою проточної лазерної цитометрії з використанням моноклональних антитіл з потрійною міткою, цитофлюориметр – FACSCalibur, Канада (величина, що вимірювалась – відсоток клітин, що несуть на своїй поверхні відповідний антиген; інтенсивність люмінесценції клітин, яка характеризує вираженість експресії антигену на поверхні клітинної мембрани, діапазон вимірювання: 180–960 нм, похибка $\pm 1 \%$). За допомогою цього методу визначали відносний та абсолютний вміст Т-

клітин ($CD3^+ 19^-$ –Лф), Т-хелперів ($CD4^+ 8^-$ –Лф), цитотоксичних Т-клітини ($CD8^+ 4^-$ –Лф), В-лімфоцитів ($CD3^- 19^+$ –Лф) та натуральних кілерів ($CD3^- 16^+$ –Лф). Використовувались набори моноклональних антитіл BD Simultest CD3-FITC/CD(16+56)-PE, CD3-FITC/CD19-PE, CD4-FITC/CD8-PE/CD-PC5 (США). В основі методу лежить взаємодія моноклональних антитіл, помічених флуоресцентною міткою, з поверхневими антигенами лімфоцитів із наступним аналізом зразків на проточному цитометрі;

- функцію В-клітин характеризували за рівнями сироваткових імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G, які визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «ХЕМА-МЕДІКА» (Україна) і обліком результатів на аналізаторі-спектрофотометрі μ Quant (BioTek, США), діапазон вимірювання: 200–999 нм, похибка $\pm 1,0$ %;

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

- оцінку продукції активних форм кисню фагоцитуючими клітинами периферійної крові (гранулоцитів і моноцитів) проводили за допомогою барвника, який під впливом естераз (які відщеплюють групу ацетилену) перетворюється на люмінесцентну сполуку. За кількістю флуоресціюючих клітин та інтенсивністю люмінесценції визначається рівень продукції активних форм кисню. Дослідження проводили за допомогою проточного цитофлюориметру FACSCalibur, Канада (величина, що вимірювалась – відсоток клітин, що флуоресціюють; інтенсивність люмінесценції клітин, що характеризує рівень продукції активних форм кисню, діапазон вимірювання: 180–960 нм, похибка $\pm 1,0$ %);

- визначення поглинальної здатності фагоцитуючих клітин периферійної крові (гранулоцитів і моноцитів) проводилося шляхом інкубування цих клітин зі стафілококом, міченим флуоресцеїн-ізотіоціанатом (ФІТС). Суть методу полягає в тому, що фагоцит, який поглинув мічені ФІТС стафілококи,

сам починає інтенсивно флуоресціювати. За кількістю флуоресціюючих клітин та інтенсивністю люмінесценції визначається поглинальна здатність фагоцитуючих клітин. Дослідження проводили за допомогою проточного цитофлюориметру FACSCalibur, Канада (величина, що вимірювалась – відсоток клітин, що флуоресціюють; інтенсивність люмінесценції клітин, що характеризує поглинальну здатність фагоцитуючих клітин, діапазон вимірювання: 180–960 нм, похибка $\pm 1,0\%$).

Специфічну реактивність оцінювали в тестах *in vitro* за показниками бластоутворення лімфоцитів під впливом БЦЖ. Підрахунок бласттрансформованих клітин проводився у пофарбованих зразках за допомогою світлооптичного мікроскопу OLIMPUS BX41, Японія.

Проліферативну активність лімфоцитів (Лф) оцінювали в тестах *in vitro* за показниками бластоутворення лімфоцитів під впливом фітогемаглютиніну (ФГА). Підрахунок бласттрансформованих клітин проводився у пофарбованих зразках за допомогою світлооптичного мікроскопу OLIMPUS BX41, Японія.

Вміст протитуберкульозних сумарних антитіл (IgA, IgG, IgM) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «АТ-Туб-Бест-стріп» виробництва фірми «Медбіоальянс» Україна (Додаток Б).

Усім обстеженим проводилась проба з використанням 2 ТО PPD-L за методом Манту з 2 ТО за загальноприйнятою методикою, у дітей, яким проба Манту з 2 ТО проведена не раніше, ніж 1 місяць тому, її не повторювали та тест з АТР. Усі обстежувані 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 наукових дослідженнях та згоду на введення імунобіологічних препаратів.

Референтні значення результатів імунологічного обстеження дітей наведені в табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Референтні значення результатів імунологічного обстеження

Показники	Референтні значення в залежності від віку	
	6–9 р.	10–16 р.
1	2	3
Вміст лейкоцитів ($10^9/\text{л}$)	6,1–11,4	6,1–11,4
Вміст лімфоцитів (%)	30,0–55,0	20,0–40,0
Вміст лімфоцитів ($10^9/\text{л}$)	1,83–6,27	1,22–4,56
Вміст CD 3 ⁺ Лф (%)	59,0–74,0	62,0–76,0
Вміст CD 3 ⁺ Лф ($10^9/\text{л}$)	1,3–3,2	1,0–2,7
Вміст CD 4 ⁺ Лф (%)	29,0–42,0	30,0–44,0
Вміст CD 4 ⁺ Лф ($10^9/\text{л}$)	0,5–1,9	0,5–1,6
Вміст CD 8 ⁺ Лф (%)	25,0–35,0	22,0–35,0
Вміст CD 8 ⁺ Лф ($10^9/\text{л}$)	0,4–1,4	0,4–1,2
ІРІ (ум. од.)	1,5–2,5	1,5–2,5
Вміст CD 16 ⁺ Лф (%)	8,0–20,0	6,0–23,0
Вміст CD 16 ⁺ Лф ($10^9/\text{л}$)	0,09–0,80	0,2–0,9
РБТЛ з ФГА (%)	57,0–70,0	57,0–70,0
Вміст CD 19+Лф (%)	13,0–21,0	11,0–22,0
Вміст CD 19+Лф ($10^9/\text{л}$)	0,3–0,9	0,2–0,6
Вміст Ig A (г/л)	0,9–2,6	0,9–5,0
Вміст Ig M (г/л)	0,65–1,7	0,7–3,7
Вміст Ig G (г/л)	8,5–15,0	9,0–20,0
Вміст Ig E (МО/мл)	до 90,0	до 120,0
ЦІК середні (ум.од.)	до 60,0	до 60,0
ЦІК малі (ум.од.)	296,7–695,3	296,7–695,3
Вміст моноцитів (%)	1,0–9,0	1,0–9,0
Вміст моноцитів ($10^9/\text{л}$)	0,2–0,8	0,2–0,8
Фагоцитоз моноцитів (%)	48,0–60,0	48,0–60,0
Фагоцитарне число (ум.од.)	7,0–9,0	7,0–9,0
Активні форми кисню спонт. (ум.од.)	13,1–38,5	13,1–38,5
Активні форми кисню стим. (ум.од.)	140,1–179,3	140,1–179,3
Коефіцієнт стимуляції (ум.од.)	1,7–3,6	1,7–3,6
Вміст гранулоцитів (%)	50,0–70,0	50,0–70,0
Вміст гранулоцитів ($10^9/\text{л}$)	3,0–6,0	3,0–6,0
Фагоцитоз гранулоцитів (%)	58,0–67,0	58,0–67,0
Фагоцитарне число (ум.од.)	8,0–10,0	8,0–10,0
Активні форми кисню спонт. (ум.од.)	10,3–27,1	10,3–27,1
Активні форми кисню стим. (ум.од.)	241,8–435,6,0	241,8–435,6,0
Коефіцієнт стимуляції (ум.од.)	2,9–4,7	2,9–4,7
Рівень протиТБ антитіл (ум.од.)	до 0,211	0,210
РБТЛ з БЦЖ	до 3,0	до 3,0

Усім дітям з підозрою на ВДТБ проводилися мікробіологічні дослідження в лабораторії мікробіології і біохімії ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України” – Сертифікат визнання вимірювальних можливостей від № ПТ – 69/18, виданий ДП «Укрметртестстандарт» 30.03.2018 р., чинний до 29.03.2020 р. Сертифікат визнання вимірювальних можливостей № ПТ – 200/20, виданий ДП «Укрметртестстандарт» 16.06.2020 р., чинний до 15.06.2022 р.

З метою мікробіологічної діагностики ТБ зразки біологічного матеріалу від дітей досліджувалися із застосуванням комплексу фено- та генотипових методів дослідження, а саме, бактеріоскопічного методу, культурального методу з визначенням спектру резистентності до препаратів 1-го і 2-го ряду та молекулярно-генетичного методу з використанням системи GeneXpert MTB/RIF/.

Із зразків біологічного матеріалу від дітей з підозрою на ТБ після проведення передпосівної обробки здійснювали наступні дослідження: посів в рідке поживне середовище (бульйон Middlebrook 7H9) з подальшою інкубацією в мікробіологічному аналізаторі BACTEC 960 MGIT та посів на щільне середовище Левенштейна-Єнсена, бактеріоскопічне дослідження за методом Циля-Нільсена, дослідження в картриджі GeneXpert MTB/RIF. З виділених культур МБТ здійснювали тест медикаментозної чутливості до ПТП 1-го ряду, а в разі стійкості до рифампицину за результатами GeneXpert MTB/RIF, визначали й стійкість до ПТП 2-го ряду. Методики виконання досліджень регламентовані Наказом МОЗ України від 20 червня 2002 р. № 45 “Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції”. Свідомство засвідчує, що лабораторія атестована на підставі Закону України «Про метрологію та метрологічну діяльність», відповідає критеріям атестації вимірювальних лабораторій відповідно до вимог Правил уповноваження та атестації в державній метрологічній системі.

Принцип роботи системи BACTEC 960 MGIT прискореного виявлення мікобактерій ТБ та визначення їх медикаментозної чутливості базується на

флюоресценції, яка з'являється в позитивній пробірці. Під час бактеріального росту в пробірці відбувається поглинання вільного кисню і його заміщення вуглекислим газом. В разі появи флюоресценції вона автоматично реєструється фотодатчиками, вбудованими в прилад, при опроміненні пробірки із зразком ультрафіолетовим світлом.

Молекулярно-генетична система GeneXpert MTB/RIF, яка базується на технології ПЛР у реальному часі, є швидким методом визначення наявності *M. tuberculosis complex* у зразках біологічного матеріалу від нелікованих хворих та від пацієнтів із групи ризику та дозволяє визначити мутації в гені *rpoB*, пов'язаних зі стійкістю до рифампіцину.

Також всім пацієнтам з ТБ інфекцією було зроблено рентгенографію органів грудної порожнини (ОГП) та при потребі комп'ютерну томографію (КТ) ОГП.

Накопичення і обробку даних дослідження здійснено з використанням ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2003, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297. Для перевірки відповідності розподілу величин серій вимірювань нормальному закону розподілення використовували функцію NORMSAMP-1 у Microsoft Excel. У випадку нормального розподілу показників статистична обробка результатів досліджень здійснювались методами параметричного аналізу з обчисленням середнього арифметичного (M) і похибки середнього арифметичного (m). У цьому випадку застосовувався t -критерій Стюдента. У випадку розподілу, відмінного від нормального – використовували непараметричний критерій Уїлкоксона. З метою виявлення зв'язку між показниками застосовували кореляційно-регресійний аналіз (кореляція Спірмена) [199].

Спеціальним розділом 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 [200, 201]. При розробці діагностичних чинників було проаналізовано 57 ознак. Усі ознаки розбивалися на діагностичні

діапазони. Подальші математичні розрахунки проводились із визначенням діагностичного коефіцієнта (ДК) за формулою (2.1):

$$\text{ДК} = 10 * \lg (A/B) \quad (2.1)$$

де ДК – діагностичний коефіцієнт;

A – частота чинника у дітей з локальним ТБ (основна група n=116);

B – частота чинника у дітей з ЛТІ (контрольна група n=275).

Групи дітей достовірно не відрізнялись за віком, статтю, наявністю встановленого контакту (за відсотком випадків). Значення величини ДК можуть мати як додатній, так і від’ємний знак. Інформативними вважаються $\text{ДК} \leq 3$ балів.

При досягненні послідовного алгебричного сумування значень ДК порогової суми ± 13 балів рівень достовірності був 95,5 %, з достовірністю похибки $\leq 5,0$ % ($p < 0,05$). Сприятливий перебіг ЛТІ без ризику розвитку локального ТБ прогнозувався при значенні ДК -13 балів, несприятливий з розвитком локального процесу при значенні ДК $+13$ балів.

Якщо сумарний показник ДК складає $+20$ або більше, достовірність точного прогнозу досягає 99,0 %. Якщо сума ДК знаходилась в межах від -13 до $+13$ робили висновок про недостатність наявної інформації для прийняття рішення із заданим рівнем помилок («невизначена відповідь»). За методикою Е. В. Гублера і А. А. Генкина [200] розраховували інформативність обраного чинника (I_j) за формулою (2.2):

$$I_j = 10 * \lg(A/B) * 0,5(A/B) \quad (2.2)$$

Для остаточного відбору визначеного на попередньому етапі дослідження чинника і його значень розраховували інформаційну міру Кульбака за формулою (2.3):

$$I = \sum I_j \quad (2.3)$$

Мінімальним порогом для чинника, як такого що є потенційно прогностично значущим, встановлений $I = 0,5$, при I менше $0,5$ чинник вважали незначимим і в прогностичній моделі не використовували [199, 201].

РОЗДІЛ 3. ДИНАМІКА КОНТИНГЕНТІВ ГРУПИ РИЗИКУ З ЛАТЕНТНОЮ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ В УКРАЇНІ ЗА 12 РОКІВ

Діти з ЛТІ перебувають на диспансерному спостереженні у дитячих фтизіатрів і є групою ризику по захворюванню на ТБ. Пацієнти з ЛТІ відносяться до 5 категорії, групи 5.4 диспансерного спостереження [19, 20]. Для проведення епідеміологічних досліджень було вивчено офіційні статистичні звіти МОЗ України: форма № 33-здоров (Звіт про хворих на туберкульоз). Кількість дітей, взятих на облік в групу 5.4. протягом 12 років спостереження (з 2006 по 2017 рр.) відображена в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Динаміка кількості дітей груп ризику (група 5.4) та їх співвідношення за віком за
12 років (2006–2017 рр.), ($M \pm m$) %

Роки	Всього (0–17 р.)	діти (0–14 р.)		підлітки (15–17 р.)	
		абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
2006	138049	120381	$87,2 \pm 0,1$	17668	$12,8 \pm 0,1$
2007	135047	117913	$87,3 \pm 0,1$	17134	$12,7 \pm 0,1$
2008	140549	124846	$88,8 \pm 0,1^*$	15703	$11,2 \pm 0,1^*$
2009	121308	107677	$88,8 \pm 0,1$	13631	$11,2 \pm 0,1$
2010	131789	118486	$89,9 \pm 0,1^*$	13303	$10,1 \pm 0,1^*$
2011	142433	130986	$92,0 \pm 0,1^*$	11447	$8,0 \pm 0,1^*$
2012	110899	101061	$91,1 \pm 0,1^*$	9838	$8,9 \pm 0,1^*$
2013	111389	106617	$95,7 \pm 0,1^*$	4772	$4,3 \pm 0,1^*$
2014	174933	172208	$98,4 \pm 0,0^*$	2725	$1,6 \pm 0,0^*$
2015	191171	188308	$98,5 \pm 0,0$	2863	$1,5 \pm 0,0$
2016	162904	160454	$98,5 \pm 0,0$	2450	$1,5 \pm 0,0$
2017	78452	76594	$97,7 \pm 0,1^*$	1858	$2,3 \pm 0,1^*$

Примітка. * – різниця достовірна у порівнянні з попереднім роком ($p < 0,05$).

З даних табл. 3.1 видно, що у 2006 р. частка дітей з ЛТІ у віці від 0 до 14 років дорівнювала 87,2 %, а підлітків (у віці 15–17 років) – 12,8 % (тобто різниця між кількістю дітей та підлітків групи 5.4 дорівнювала 74,4 %), з кожним роком

різниця між відсотком дітей та підлітків зростала і у 2015–2016 рр. досягла найбільшої позначки – 97,0 % (98,5 % дітей і 1,5 % підлітків), у 2017 р. ця різниця зменшилася на 1,6 %.

В цілому для дітей групи 5.4 були характерні коливання від 110899 осіб у 2012 р. до 142433 у 2011 р., у 2014 р. кількість дітей зросла на 57,0 % і досягла 174933, у 2015 р. число пацієнтів збільшилося ще на 9,3 % до 191171, у 2016 р. це число дещо зменшилося – на 14,8 % до 162904 і у 2017 р. кількість дітей групи 5.4 зменшилася аж у 2,1 рази і склала всього лише 78452 дитини, а у порівнянні 2006 р. з 2017 р. – зменшилася у 1,8 рази, ($p < 0,05$).

У підлітків протягом 12 років ситуація складалася інакше, їх кількість невинно зменшувалася з 17668 у 2006 р. до 1858 у 2017 р., тобто у 9,5 разів, найбільш значне зниження кількості підлітків спостерігалось з 2013 р., так у 2012 р. кількість дітей підліткового віку дорівнювала 9838 осіб, у 2013 р. – 4772, а у 2014 р. лише 2725.

Згідно з наказами МОЗ України до групи 5.4 відносять:

- групу 5.4.1 (А) – діти та підлітки у ранньому періоді первинної туберкульозної інфекції (віраж туберкулінових реакцій за пробою Манту з 2 ТО);
- групу 5.4.2 (Б) – діти та підлітки, інфіковані МБТ. З гіперергічною чутливістю до туберкуліну та з наростанням туберкулінової чутливості на 6 мм та більше за пробою Манту з 2 ТО;
- групу 5.4.3 (В) – діти, які не були щеплені БЦЖ у період новонародженості, діти з ускладненнями щеплення БЦЖ [].

Співвідношення кількості та відсотка дітей (0–14 р.) груп 5.4.1 (А), 5.4.2 (Б), 5.4.3 (В) в динаміці представлені в табл. 3.2 та на рис. 3.1.

З 2006 р. по 2011 р. спостерігалось постійне зниження відсотка дітей віком до 14 років групи 5.4.1 (А) диспансерного спостереження з 52,8 % до 36,5 % (на 16,3 %); 2012 р. цей відсоток дещо збільшився – до 38,4 % (на 1,7 %) та вже в наступні 2013–2014 рр. значно знизився (до 29,0 % та 13,2 %, відповідно), в 2015 р. дещо збільшився та досяг 16,3 % (на 3,1 %), в 2016 р. зменшився до 14,8 % (на

1,5 %), і в 2017 р. зріс до 28,1 % (майже вдвічі). Отже, за період з 2006 р. по 2017 р. відсоток дітей групи 5.4.1 (А) зменшився в 1,9 рази (з 52,8 % до 28,1 %).

Таблиця 3.2

Динаміка кількості та співвідношення дітей 0–14 років груп 5.4.1 (А), 5.4.2 (Б), 5.4.3 (В) за 12 років (2006 – 2017 рр.), ($M \pm m$) %

Роки	Група 5.4 всього	Група 5.4.1 (А)		Група 5.4.2 (Б)		Група 5.4.3 (В)	
		абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
2006	120381	68678	$52,8 \pm 0,1$	50062	$38,5 \pm 0,1$	11434	$8,8 \pm 0,1$
2007	117913	66226	$51,8 \pm 0,1$	50920	$39,8 \pm 0,1$	10736	$8,4 \pm 0,1$
2008	124846	57929	$43,2 \pm 0,1$	45287	$33,8 \pm 0,1$	30762	$23,0 \pm 0,1$
2009	107677	49973	$43,2 \pm 0,1$	42311	$36,5 \pm 0,1$	23515	$20,3 \pm 0,1$
2010	118486	51066	$40,3 \pm 0,1$	43260	$34,1 \pm 0,1$	32431	$25,6 \pm 0,1$
2011	130986	50380	$36,5 \pm 0,1$	41753	$30,2 \pm 0,1$	45980	$33,3 \pm 0,1$
2012	101061	41169	$38,4 \pm 0,1$	35868	$33,4 \pm 0,1$	30287	$28,2 \pm 0,1$
2013	106617	31792	$29,0 \pm 0,1$	25872	$23,6 \pm 0,1$	51811	$47,3 \pm 0,2$
2014	172208	22944	$13,2 \pm 0,1$	21288	$12,3 \pm 0,1$	129309	$74,5 \pm 0,1$
2015	188308	31033	$16,3 \pm 0,1$	24404	$12,8 \pm 0,1$	134686	$70,8 \pm 0,1$
2016	160454	23699	$14,8 \pm 0,1$	18562	$11,6 \pm 0,1$	117645	$73,6 \pm 0,1$
2017	76594	21498	$28,1 \pm 0,2$	16776	$21,9 \pm 0,1$	38212	$50,0 \pm 0,2$

В групі дітей 5.4.2 (Б) за 10 років спостерігалось подібне зменшення кількості дітей, інфікованих МБТ: так, в 2006 р. до групи 5.4.2 (Б) було віднесено 38,5 % дітей з категорії 5.4 у віці 0–14 років, в 2007 р. – 39,8 %, в 2008 р. та 2009 р. – 33,8 % та 36,5 % відповідно, з 2010 р. відсоток дітей цієї групи невпинно зменшувався і в 2016 р. становив лише 11,6 %, але в 2017 р. зріс до 21,9 %. Отже, за 12 років відсоток дітей (0–14 р.) групи 5.4.2 (Б) зменшився у 1,8 разів. Відсоток дітей з віражем туберкулінових реакцій постійно переважав відсоток інфікованих МБТ на 14,3 – 0,9 % (у 2014 р. та 2006 р. відповідно).

Група 5.4.3 (В) у 2006 р. становила лише 8,8 % від загальної кількості дітей з кат. 5.4, в 2007 р. вона дещо зменшилася і досягла найменших значень за всі 10 років – 8,4 %. У 2008 р. відсоток дітей зріс в 2,7 рази і становила 23,0 %. З 2008 р. по 2014 р. відсоток дітей віднесених до групи 5.4.3 (В) коливався, але, в цілому, невпинно збільшувався (з 23,0 % у 2008 р. до 74,5 % у 2014 р.,

відповідно), так в 2009 р. кількість не вакцинованих БЦЖ дітей та з ускладненнями вакцинації зменшилася до 20,3 %, в 2010 р. – зросла до 25,6 %, в 2011 р. зросла до 33,3 %, а в 2012 р. знизилася до 28,2 %.

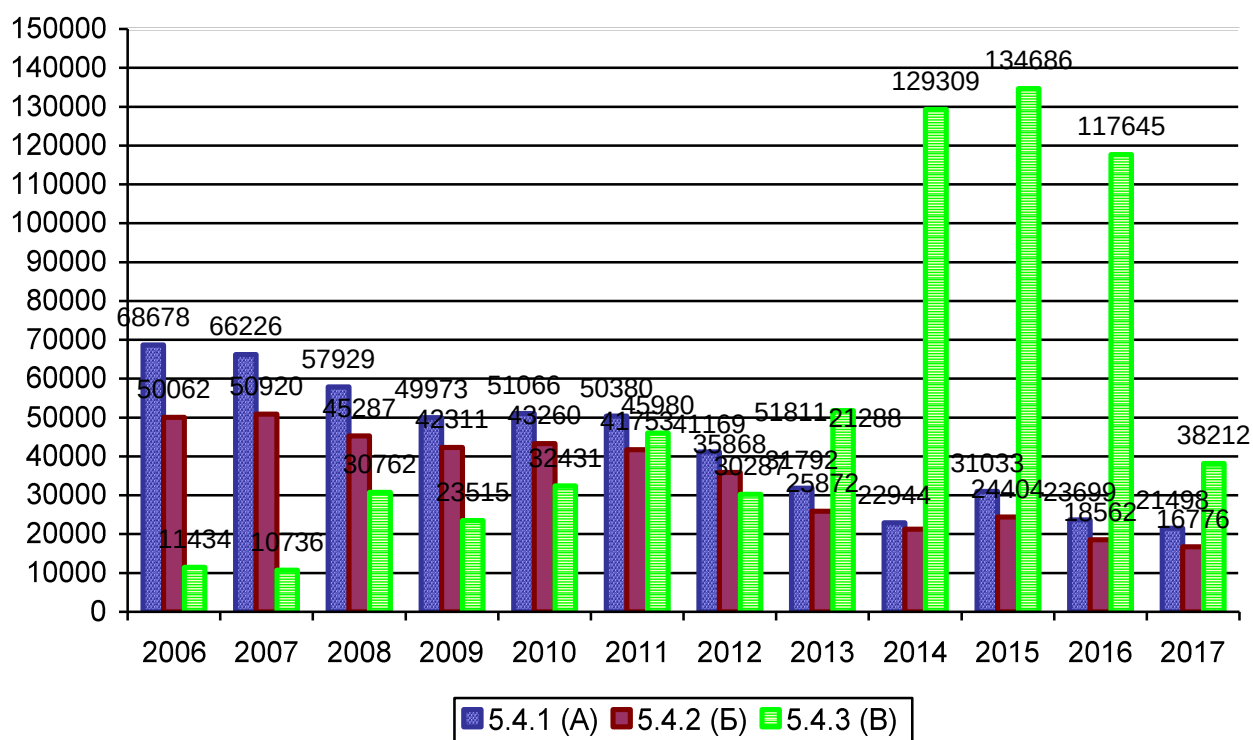


Рис. 3.1 – Динаміка кількості дітей 0–14 років групи 5.4: 5.4.1 (А), 5.4.2 (Б), 5.4.3 (В) за 12 років (2006–2017 рр.) (в абсолютних числах)

В 2013 р. відбулося значне зростання кількості дітей у групі 5.4.3 (В) до 47,3 % з подальшим збільшенням до 74,5 % у 2014 р. У 2015 р. ця цифра склала – 70,8 %, у 2016 р. ще збільшилася до 73,6 %, але у 2017 р. різко знизився до 50,0 %. Отже відсоток дітей групи 5.4.3 (В) за 12 років збільшився в 5,7 разів (з 8,8 % у 2006 р. до 50,0 % у 2015 р., $p < 0,05$), що пов'язано, переважно з недостатньою або, взагалі, відсутністю вакцини БЦЖ в Україні. Так у 2014 р. було вакциновано лише 64,9 %, у 2015 р. – 39,9 %, у 2016 р. – 72,2 % і у 2017 р. – 83,6 % від всієї кількості осіб які підлягали вакцинації. Загальна кількість дітей групи 5.4.3 (В) збільшилася з 2006 р. по 2016 р. з 11434 до 117645, тобто в 10,3 рази переважно за рахунок не щеплених БЦЖ дітей, і у 2017 р. зменшилася у 3,1 рази.

Динаміка співвідношення дітей груп 5.4.1 (А), 5.4.2 (Б), 5.4.3 (В) та відсоток охоплення дитячого населення туберкулінодіagnostикою відображені на рис. 3.2.

Як видно з даного рисунку падіння кількості та відсотка виявлених дітей 0–14 р. групи 5.4.1 (А) та 5.4.2 (Б) чітко співпадало зі зменшенням охоплення дитячого населення туберкулінодіagnostикою і свідчило про суттєве недовиявлення дітей з ЛТІ у популяції.

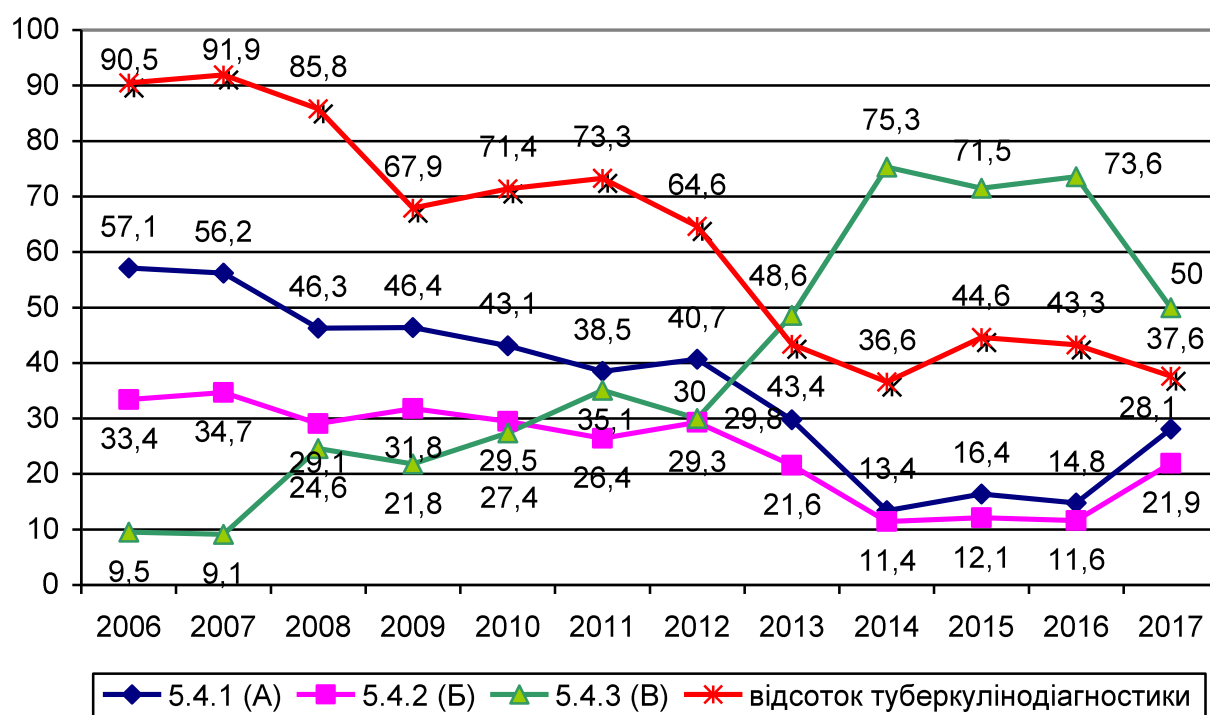


Рис. 3.2 – динаміка співвідношення дітей 0–14 років групи 5.4: 5.4.1 (А), 5.4.2 (Б), 5.4.3 (В) та відсотка проведення туберкулінодіagnostики за 12 років (2006–2017 рр.) у %

При вивченні зв'язку між відсотком туберкулінодіagnostики дитячого населення та відсотком дітей у групі 5.4. за допомогою кореляції Спірмена було встановлено: зв'язок між туберкулінодіagnostикою та групою 5.4.1 (А) у дітей у віці 0–14 років коефіцієнт кореляції Спірмена (r) дорівнює 0,922, зв'язок між показниками прямий, сила зв'язку за шкалою Чеддока – висока, $p < 0,05$. Зв'язок між туберкулінодіagnostикою та групою 5.4.2 (Б) у дітей у віці 0–14 років

коефіцієнт кореляції Спірмена (r) дорівнює 0,862, зв'язок між показниками прямий, сила зв'язку за шкалою Чеддока – висока, $p < 0,05$. Зв'язок між туберкулінодіагностикою та групою 5.4.3 (В) у дітей у віці 0–14 років коефіцієнт кореляції Спірмена (r) дорівнює –0,903, зв'язок між показниками зворотній, сила зв'язку за шкалою Чеддока – висока, $p > 0,05$.

Співвідношення груп 5.4.1 (А) та 5.4.2 (Б) у підлітків (15–17 р.) в динаміці представлено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Динаміка кількості та співвідношення підлітків 15–17 років груп 5.4.1 (А), 5.4.2 (Б) за 12 років (2006–2017 рр.) ($M \pm m$) %

Роки	Група 5.4 всього	Група 5.4.1 (А)		Група 5.4.2 (Б)	
		абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
2006	17668	7875	$44,6 \pm 0,4$	9793	$55,4 \pm 0,4$
2007	17134*	7165	$41,8 \pm 0,4^*$	9969	$58,0 \pm 0,4^*$
2008	15703	6571	$41,8 \pm 0,4$	9132	$58,0 \pm 0,4$
2009	13631*	5509	$40,4 \pm 0,4^*$	8122	$59,6 \pm 0,4^*$
2010	13303*	5032	$37,8 \pm 0,4^*$	8271	$62,2 \pm 0,4^*$
2011	11447	4320	$37,7 \pm 0,5$	7127	$62,3 \pm 0,5$
2012	9838*	3575	$36,3 \pm 0,5^*$	6263	$63,7 \pm 0,5^*$
2013	4772*	1842	$38,6 \pm 0,7^*$	2930	$61,4 \pm 0,7^*$
2014	2724*	964	$35,4 \pm 0,9^*$	1760	$64,6 \pm 0,9^*$
2015	2862	1030	$36,0 \pm 0,9$	1832	$64,0 \pm 0,9$
2016	2446	691	$28,3 \pm 0,9^*$	1755	$71,7 \pm 0,9^*$
2017	1856	606	$32,7 \pm 1,1^*$	1250	$67,3 \pm 1,1^*$

Примітка. * – різниця достовірна у порівнянні з попереднім роком

Серед дітей підліткового віку (15–17 р.) спостерігалось досить значне зменшення відсотка дітей у групі 5.4.1 (А) – з 44,6 % у 2006 р. до 36,3 % у 2012 р., протягом 2013 р. ця цифра дещо збільшилася – до 38,6 %, в 2014 р. дещо зменшилася до 35,4 % і в 2015 р. зросла до 36,0 %, в 2016 р. зменшилася до 28,3 % та в 2017 р. знову зросла до 32,7 %.

В групі 5.4.2 (Б) відсоток підлітків навпаки збільшувався – з 55,4 % у 2006 р. до 63,7 % у 2012 р., у 2013 р. спостерігалось деяке зменшення до 61,4 % тубінфікованих, в 2014 р. збільшення до 64,6 %, в 2015 р. знову незначне зменшення до 64,0 %, в 2016 р. – збільшення до 71,7 % та в 2017 р. зменшення до 67,3 %.

На відміну від дітей 0–14 р. групи 5.4 серед підлітків протягом всього часу переважала група 5.4.2 (Б) (тубінфіковані з гіперергічними та наростаючими реакціями на пробу Манту з 2 ТО) на 10,8–43,4 % (в 2006 р. та в 2016 р. відповідно). Це пов'язано з тим, що значна кількість дітей інфікується МБТ ще до підліткового віку.

Аналіз динаміки епідеміологічних показників у дітей підліткового віку складний, що пов'язано з відміною проведення туберкулінодіagnostики у підлітків після 2012 р., зменшення чисельності дітей підліткового віку, відсутністю даних щодо захворюваності на ТБ підлітків, з найбільш високою захворюваністю.

Загальна кількість підлітків, віднесених до групи 5.4 поступово зменшувалась з 2006 р. по 2012 р. паралельно зі зменшенням охоплення дітей туберкулінодіagnostикою. Починаючи з 2013 р., після відміни проведення скринінгового обстеження за допомогою проби Манту з 2 ТО у підлітків, ця група різко скоротилася у порівнянні з 2006 р.: в 2013 р. – в 3,7 рази (з 17668 до 4772 дітей, $p < 0,05$); в 2015 р. – в 6,2 рази (з 17668 до 2862 дітей), в 2016 р. – в 7,2 рази та в 2017 р. взагалі в 9,5 разів. Тобто, система раннього виявлення ТБ інфекції у підлітків, взагалі, зруйнована, незважаючи на те, що підлітки є групою ризику захворювання на ТБ. Підлітки з ЛТІ майже не виявляються, і, відповідно, є недовиявленням як локального ТБ, так і осіб з ЛТІ.

До групи ризику щодо захворювання на ТБ відноситься група 5.2 – контактні з хворими на ТБ, це діти та підлітки, які перебувають у побутовому (сімейному квартирному та іншому) контактах із хворим на ТБ, які виділяють МБТ, а також бактеріовиділювачами, виявленими у дитячих та підліткових закладах, діти, які мешкають на території протитуберкульозних закладів, а також

діти контактні з хворими на активний ТБ без бактеріовиділення, діти з сімей тваринників, які працюють у неблагополучних щодо ТБ господарствах, або мають тварин, хворих на ТБ. Найбільш небезпечний контакт з хворим із бактеріовиділенням, сімейний контакт з хворим без бактеріовиділення менш небезпечний. Кількість зареєстрованих дітей, які контактували з хворими на ТБ за 12 років відображена у табл. 3.4 та 3.5.

Таблиця 3.4

Динаміка кількості та співвідношення дітей (0–14 років), які контактували з хворими на ТБ, ($M \pm m$) %.

Роки	Всього дітей контактних з хворими на ТБ	Число контактів у вогнищах з МБТ+ (діти)		Число контактів у вогнищах з МБТ- (діти)	
		абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
2006	29761	15905	$53,4 \pm 0,3$	13856	$46,6 \pm 0,3^*$
2007	29427	15556	$52,9 \pm 0,3$	13871	$47,1 \pm 0,3^*$
2008	28051	15001	$53,5 \pm 0,3$	13050	$46,5 \pm 0,3^*$
2009	27596	14404	$52,2 \pm 0,3$	13192	$47,8 \pm 0,3^*$
2010	27027	14101	$52,2 \pm 0,3$	12926	$47,8 \pm 0,3^*$
2011	26159	13615	$52,0 \pm 0,3$	12544	$48,0 \pm 0,3^*$
2012	26499	13962	$52,7 \pm 0,3$	12537	$47,3 \pm 0,3^*$
2013	25556	13362	$52,3 \pm 0,3$	12194	$47,7 \pm 0,3^*$
2014	21534	12382	$57,5 \pm 0,3$	9152	$42,5 \pm 0,3^*$
2015	19562	11214	$57,3 \pm 0,3$	8348	$42,7 \pm 0,3^*$
2016	19810	12179	$61,5 \pm 0,3$	7631	$38,5 \pm 0,3^*$
2017	20180	12917	$64,0 \pm 0,3$	7263	$36,0 \pm 0,3^*$

Примітка. * – різниця між групою контактних з МБТ+ та контактних з МБТ- достовірна, $p < 0,05$.

Як видно з даної таблиці загальна кількість дітей з контакту з хворим на ТБ зменшилася з 2006 р. по 2017 р. більш ніж на 9581 чоловік або на 32,2 %, причому кількість контактних з бактеріовиділювачами зменшилася на 18,8 % (2988 осіб), а контактних з хворими на ТБ без бактеріовиділення на 47,6 % (6593 осіб). Кількість контактних дітей значно (на 15,7 %) зменшилася у 2014 р. і

продовжувала зменшуватися в 2015 р., в 2016 і в 2017 рр. спостерігалось незначне збільшення – у порівнянні з попереднім роком на 1,3 % та 1,9 %, відповідно. Відсоток дітей контактних з бактеріовиділювачами завжди переважав відсоток дітей, контактних з хворими без бактеріовиділення: в 2006 р. різниця між контактними з МБТ+ та МБТ- становила 6,8 %, в 2007 р. – 5,8 %, в 2008 р. різниця збільшилася до 7,0 %, але вже в наступному, 2009 р. значно зменшилася до 4,4 % і до 2013 р. ця цифра коливалася від 4,0 % до 5,4 %. В 2014 р. і в 2015 р. різниця між відсотком контактних дітей з МБТ+ та МБТ- досягла максимуму у 15,0 % та 14,6 % відповідно, за рахунок збільшення контактів із МБТ+, в 2016 р. – 23,0 %, і в 2017 р. була максимальною – 28,0 %.

Загальна кількість виявлених дітей із контакту з хворими на ТБ змінювалась протягом 12 років (2006–2017 рр.) паралельно із покращенням епідситуації в країні. Найбільш суттєво відсоток контактних зменшився в 2014–2015 рр. Але це в значній мірі пов'язано із територіальними змінами (не враховувалися дані з тимчасово окупованих територій, АР Крим – регіонів з найбільш високою захворюваністю на ТБ, а також різким падінням охоплення дітей масовою туберкулінодіagnostикою, за рахунок якої виявляється значна кількість вогнищ ТБ. Якщо зміна кількісних показників має позитивну тенденцію, то якісні показники, а саме, відсоток контактних з хворими з МБТ+, суттєво збільшився, особливо у 2016 та 2017 роках (з 52,0 % у 2011 р. до 61,5 % у 2016 р. та 64,0 у 2017 р. ($p < 0,05$)). Паралельно зменшувався відсоток дітей із контакту з хворими без бактеріовиділення з 48,0 % у 2011 р. до 36,0 % у 2017 р., ($p < 0,05$), що свідчить про погіршення епідситуації серед дорослих у бік збільшення відсотка вогнищ з бактеріовиділенням у дорослої особи та несвоєчасним виявленням у них ТБ.

У підлітків які контактували з хворими на ТБ з МБТ+ та без бактеріовиділення ситуація складалася подібним чином – протягом 10 років кількість контактних підлітків постійно зменшувалася (з 2006 р. по 2015 р. на 59,7 %), протягом 2016–2017 рр. кількість контактних підлітків дещо збільшилася – 3451 та 3849, відповідно.

Таблиця 3.5

Динаміка співвідношення та кількості підлітків які контактували з хворими на
ТБ ($M \pm m$) %

Роки	Всього підлітків контактних з хворими на ТБ	Число контактів у вогнищах з МБТ+ (15–17)		Число контактів у вогнищах з МБТ- (15–17)	
		абс.	$M \pm m$	аАбс.	$M \pm m$
2006	8417	4613	$54,8 \pm 0,5$	3804	$45,2 \pm 0,5^*$
2007	7757	4076	$52,5 \pm 0,6$	3681	$47,5 \pm 0,6^*$
2008	7406	3906	$52,7 \pm 0,6$	3500	$47,3 \pm 0,6^*$
2009	7356	3791	$51,5 \pm 0,6$	3565	$48,5 \pm 0,6^*$
2010	7057	3794	$53,8 \pm 0,6$	3263	$46,2 \pm 0,6^*$
2011	6055	3215	$53,1 \pm 0,6$	2840	$46,9 \pm 0,6^*$
2012	5588	2899	$51,9 \pm 0,7$	2689	$48,1 \pm 0,7^*$
2013	4940	2759	$55,9 \pm 0,7$	2181	$44,1 \pm 0,7^*$
2014	4159	2660	$64,0 \pm 0,7$	1499	$36,0 \pm 0,7^*$
2015	3390	2097	$61,9 \pm 0,8$	1293	$38,1 \pm 0,8^*$
2016	3451	2052	$59,5 \pm 0,8$	1399	$40,5 \pm 0,8^*$
2017	3849	2525	$65,6 \pm 0,8$	1324	$34,4 \pm 0,8^*$

Примітка. * – різниця між групою контактних з МБТ+ та контактних з МБТ- достовірна, $p < 0,05$.

Отже протягом 2006–2017 рр. кількість підлітків які контактували з хворими на ТБ зменшилася у 2,2 рази (з 8417 до 3849). Відсоток підлітків контактних з хворим з МБТ+ переважав контактних з хворим без бактеріовиділення на 9,6 % у 2006 р., у 2007 р. на 5,0 %, у 2012 р. – 3,8 %, у 2013 р. – 11,8 %, у 2014 р. ця цифра збільшилася у 2,4 рази у порівнянні з 2013 р. – до 28,0 % і у 2015 р. дещо зменшилася до 23,8 %, у 2016 р. продовжувала зменшуватися до 19,0 % та у 2017 р. зросла до 31,2 %. Протягом 2006–2017 рр. відсоток підлітків контактних з хворим з бактеріовиділенням переважав контактних з хворим без бактеріовиділення від 3,0 % до 31,2 %.

Отже, як у дітей до 14 років, так і у підлітків кількість контактних з хворими на ТБ на протязі 12 років постійно зменшувалася. Негативним є факт

зростання відсотка контактних з хворими з МБТ+ (з $54,8 \pm 0,5$ до $65,6 \pm 0,8$, $p < 0,05$) та відповідне зменшення відсотка контактних з хворими без бактеріовиділення: найбільш вираженими ці зміни були у 2014 та 2017 рр.

Захворюваність дітей у віці 0–14 років з контакту з хворим на ТБ відображена у табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Захворюваність дітей 0–14 років з контакту з хворими на ТБ
(на 100 тис. контактних)

Роки	Дітей контактних з МБТ+	Захворіло		Дітей контактних з МБТ-	Захворіло	
		абс.	на 100 тис. контактних		абс.	на 100 тис. контактних
2006	15905	93	584,7	13856	5	36,0
2007	15556	81	520,7	13871	9	64,9
2008	15001	75	499,9	13050	10	76,6
2009	14404	60	416,6	13192	17	128,9
2010	14101	69	489,3	12926	7	54,2
2011	13615	63	451,2	12544	6	47,8
2012	13962	60	429,7	12537	11	87,7
2013	13362	73	546,3	12194	12	98,4
2014	12382	52	420,1	9152	8	87,4
2015	11214	90	802,6	8348	7	83,9
2016	12179	122	1001,7	7631	12	157,3
2017	12917	123	952,2	7263	6	82,6

В основному захворюваність контактних осіб розраховується на 1000, але нами для більшої демонстративності виконувався розрахунок на 100 тис. контактних осіб. Кількість дітей, що захворіли на ТБ після контакту з бактеріовиділювачем в 2006 р. дорівнювала 584,7 на 100 тис. контактів, з 2007 р. по 2009 р. вона дещо зменшувалася і дорівнювала 520,7, 499,9 та 416,6 відповідно. У 2010 р. захворюваність дітей хворих на ТБ, які перебували у контакті з бактеріовиділювачем збільшилася і досягла 489,3 на 100 тис. контактів. В 2011 р. та 2012 р. ці показники знову зменшувалися – 451,2 та 429,7 відповідно. У 2013 р. захворюваність дітей значно зросла – до 546,3 на 100 тис. У

2014 р. захворюваність дітей 0–14 років з контакту зменшилася до 420,1, в 2015 р. збільшилася майже вдвічі – до 802,6 на 100 тис., в 2016 р. захворюваність продовжувала зростати до 1001,7 та в 2017 р. знизилася до 952,2. В цілому захворюваність дітей, контактних з бактеріовиділювачами за 12 років зросла в 1,6 рази і перевищує загальну захворюваність дітей у 104,6 рази.

Кількість дітей, що захворіли на ТБ після контакту з хворими на ТБ без бактеріовиділення була набагато меншою, так в 2006 р. ця цифра дорівнювала 36,0 на 100 тис. контактних, найбільшою кількістю дітей була в 2009 р. – 128,9, а в 2015 р. – 83,9 на 100 тис., в 2016 р. зросла майже вдвічі до 157,3, а в 2017 р. знизилася до 82,6 і перевищувала загальну захворюваність у 9,1 рази. В цілому за дванадцять років спостереження захворюваність дітей з вогнищ з бактеріовиділенням зросла в 1,6 рази ($p < 0,05$), а у вогнищах без бактеріовиділення, взагалі в 2,3 рази ($p < 0,05$).

Захворюваність підлітків у віці 15–17 років з контакту з хворим на ТБ відображена у табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Захворюваність підлітків 15–17 років з контакту з хворими на ТБ (на 100 тис. контактних)

Роки	Підлітків контактних з МБТ+	Захворіло підлітків		Підлітків контактних з МБТ-	Захворіло підлітків	
		абс.	на 100 тис. контактів		абс.	на 100 тис. контактів
2006	4613	48	1040,5	3804	3	78,9
2007	4076	43	1055,0	3681	4	108,7
2008	3906	51	1305,7	3500	5	142,9
2009	3791	51	1345,3	3565	3	84,2
2010	3794	37	975,2	3263	2	61,3
2011	3215	31	964,2	2840	4	140,8
2012	2899	33	1138,3	2689	1	37,2
2013	2759	26	942,4	2181	1	45,9
2014	2660	24	902,3	1499	2	133,4
2015	2097	27	1287,6	1293	1	77,3
2016	2052	22	1072,1	1399	2	142,9
2017	2525	22	871,3	1324	1	75,5

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.

З 2006 р. до 2009 р. захворюваність підлітків коливалася від 1040,5 у 2006 р. до 1345,3 на 100 тис. контактів у 2009 р. У 2010 р. та 2011 р. кількість дітей підліткового віку зменшилася до 975,2 та 964,2 на 100 тис., відповідно. У 2012 р. – 1138,3, 2013 р. – 942,4, в 2014 р. ця цифра була найменшою і дорівнювала – 902,3 на 100 тис. і у 2015 р. знову зросла до 1287,6 на 100 тис., у 2016 р. зменшилася до 1072,1 і у 2017 р. продовжувала зменшуватися до 871,3 на 100 тис.

Захворюваність підлітків, які контактували з хворими без бактеріовиділення була значно меншою – в 2006 р. дорівнювала 78,9 на 100 тис., протягом 10 років коливалася від 37,2 у 2012 р. до 142,9 на 100 тис. у 2008 р., в 2014 р. ця кількість досягла 133,4 і у 2015 р. знизилася до 77,3 на 100 тис. контактів, у 2016 р. зросла в 1,8 рази (до 142,9 на 100 тис.) та у 2017 р. різко зменшилася до 75,5.

Загалом 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 (за даними за 2017 р.).

Таким чином, кількість дітей з ЛТІ у віці від 0 до 14 років протягом 12 років у групі 5.4 ДС зменшилася у 1,8 рази, а підлітків (15–17 років) – у 9,5 разів, і найбільш стрімке падіння кількості підлітків спостерігалось з 2013 р. що пов'язано з відміною проведення туберкулінодіагностики у дітей підліткового віку. Загальна кількість підлітків з ЛТІ зменшилася з 2006 р. по 2017 р. в 9,5 разів – система раннього виявлення ТБ інфекції у підлітків, зруйнована, незважаючи на те, що підлітки є групою ризику захворювання на ТБ. Підлітки з ЛТІ майже не виявляються, і, відповідно, є недовиявлення як локального ТБ, так і осіб з ЛТІ.

Необхідно відмітити, що загальна кількість дітей з контакту з хворим на ТБ зменшилася з 2006 р. по 2017 р. на 32,2 %, причому кількість контактних з

бактеріовиділювачами зменшилася на 18,8 %, а контактних з хворими на ТБ без бактеріовиділення на 47,6 %. Якщо зміна кількісних показників має позитивну тенденцію, то якісні показники, а саме, відсоток контактних з хворими з МБТ+, збільшився, особливо у 2016 та 2017 роках (з 53,4 % у 2006 р. до 61,5 % у 2016 р. та 64,0 у 2017 р. ($p < 0,05$), що свідчить про погіршення епідситуації серед дорослих у бік збільшення відсотка вогнищ з бактеріовиділенням у дорослої особи та несвоєчасним виявленням у них ТБ. Кількість підлітків які контактували з хворими на ТБ протягом 2006-2017 рр. зменшилася у 2,2 рази (з 8417 до 3849). Виявлено, що захворюваність дітей, контактних з бактеріовиділювачами за 12 років зросла в 1,6 рази і перевищує загальну захворюваність дітей у 104,6 рази. 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 (за даними за 2017 р.).

За матеріалами вказаних досліджень опубліковані наступні праці:

1. 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. пульмонол. журн. 2016. № 4. С. 5–8.
2. Доценко Я. І. Динаміка виявлення дітей групи ризику з латентною туберкульозною інфекцією в Україні // Профілактична медицина. 2018. № 1. С. 39–45.
3. 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.
4. 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.
5. Доценко Я. І., Білогорцева О. І. Група ризику захворювання на

туберкульоз у дітей з латентною туберкульозною інфекцією // Медичний форум. 2016. № 7. С. 61–63.

6. 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». Р. Беларусь. Гомель. 2017. С. 257–260.

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

8. 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.

9. 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.

РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА РЕЗУЛЬТАТІВ СПЕЦИФІЧНИХ ВНУТРІШНЬОШКІРНИХ ТЕСТІВ У ДІТЕЙ З ЛАТЕНТНОЮ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

4.1. Особливості клінічного перебігу та результатів специфічних тестів у дітей з латентною туберкульозною інфекцією в залежності від термінів інфікування

З метою з'ясування клінічних особливостей перебігу ЛТІ було обстежено 275 дітей у віці від 1 до 17 років. Всі діти пройшли комплексне обстеження на базі НІФП, у всіх них було виключено діагноз локального ТБ. Діагноз ЛТІ був встановлений дітям на підставі результатів проби Манту з 2 ТО з 2 туберкуліновими ОД PPD-L, даних анамнезу та загальноклінічного обстеження згідно з прийнятими в світі критеріями [10].

ЛТІ можна розподілити на 2 групи:

1. Ранній період первинної туберкульозної інфекції (РППТІ, віраж туберкулінових реакцій) – конверсія негативних реакцій на внутрішньошкірне введення туберкуліну в позитивну, не пов'язану з вакцинацією проти ТБ, або наростання реакції на тлі поствакцинальної алергії (ПВА) протягом року на 6 мм і більше. Саме в цей період найвищий ризик розвитку ТБ;

2. Інфікування МБТ (тубінфікування) – стан, коли після інфікування МБТ пройшло більше 1 року (туберкулінова проба позитивна понад 1 рік з моменту «віражу») [14, 41].

Всього було обстежено 88 (32,0 %) дітей з раннім періодом первинної туберкульозної інфекції (РППТІ) та 187 (68,0 %) тубінфікованих дітей [123, 156].

У дітей з РППТІ всі дослідження проводилися до призначення курсу профілактичного лікування.

За статевою ознакою (табл. 4.1) обстежені діти з РППТІ розподілилися наступним чином – 50 (56,8 %) хлопчиків, 38 (43,2 %) дівчаток. Вік дітей був в межах від 1 року до 17 років.

Таблиця 4.1

Розподіл дітей з «віражем» туберкулінових реакцій за віком і статтю, %

Вік	Кількість дітей (n = 88)		Стать			
			Хлопчики (n = 50)		Дівчатка (n = 38)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1–4	19	21,6	8	16,0	11	28,9
5–9	35	39,8	19	38,0	16	42,1
10–14	27	30,7	18	36,0	9	23,7
Всього від 0–14	81	92,0	45	90,0	36	94,7
15–17	7	8,0	5	10,0	2	5,3
Всього від 1–17	88	100,0	50	100,0	38	100,0

Примітка. Достовірної різниці між кількістю дітей за віком і статтю не встановлено, ($p > 0,05$).

Всього хлопчиків з РПТІ у віці 1–4 роки було 8 (16,0 %), дівчаток – 11 (25,0 %), хлопчиків віком 5–9 років було 19 (38,0 %), дівчат – 16 (42,1 %), хлопців у віці 10–14 років було 18 (36,0 %), а дівчат – 9 (23,7 %). Хлопців віком від 1 до 14 років було 45 (90,0 %), дівчат – 36 (94,7 %). Дітей підліткового віку (від 15 до 17 років) було 7 – 5 (10,0 %) хлопців та 2 (5,3 %) дівчат. Найбільше дітей (39,8 %) спостерігалось у віковому проміжку від 5 до 9 років. Останнє пов'язане із згасанням у цьому віці післявакцинального імунітету та підвищенням ризику первинного інфікування, коли дитина йде до школи і збільшується кількість контактів.

За статевою ознакою (табл. 4.2) діти з діагнозом «інфікування МБТ» розподілилися наступним чином – 89 (47,6 %) хлопчиків та 98 (52,4 %) дівчаток. Вік дітей був в межах від 1 року до 17 років.

Таблиця 4.2

Розподіл дітей з інфікуванням МБТ за віком і статтю, %

Вік	Кількість дітей (n = 187)		Стать			
			Хлопчики (n = 89)		Дівчатка (n = 98)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1–4	9	4,8	6	6,7	3	3,1
5–9	51	27,3	25	28,1	26	26,5
10–14	94	50,3	42	47,2	52	53,1
Всього від 0–14	154	82,4	73	82,0	81	82,7
15–17	33	17,6	16	18,0	17	17,3
Всього від 1–17	187	100,0	89	100,0	98	100,0

Примітка. Достовірної різниці між кількістю дітей за віком і статтю не встановлено, ($p > 0,05$).

Всього тубінфікованих дітей чоловічої статі у віці 1–4 роки було 6 (6,7 %), дітей жіночої статі – 3 (3,1 %), хлопчиків віком 5–9 років було 25 (28,1 %), дівчат – 26 (26,5 %), хлопців у віці 10–14 років було 42 (47,2 %), а дівчат – 52 (53,1 %). Всього хлопців віком від 1 до 14 років було 73 (82,0 %), а дівчат – 81 (82,7 %). Дітей підліткового віку (від 15 до 17 років) було 33 – 16 (18,0 %) хлопців та 17 (17,3 %) дівчат. Найбільший відсоток дітей (50,3 %) спостерігалось у віковому проміжку від 10 до 14 років.

За статтю та віком (табл. 4.3) всі обстежені діти з ЛТІ (незалежно від термінів інфікування МБТ) розподілилися наступним чином – 139 (50,5 %) хлопчиків та 136 (49,5 %) дівчаток. Вік дітей був в межах від 1 року до 17 років.

Всього серед дітей з ЛТІ (незалежно від термінів інфікування) хлопчиків у віці 1–4 роки було виявлено 14 (10,1 %), дівчаток також 14 (10,3 %), хлопчиків віком 5–9 років було 44 (31,7 %), дівчат – 42 (30,9 %), хлопців у віці 10–14 років було 60 (43,2 %), а дівчат – 61 (44,9 %).

Таблиця 4.3

Розподіл дітей з ЛТІ за віком і статтю, %

Вік	Кількість дітей (n = 275)		Стать			
			Хлопчики (n = 139)		Дівчатка (n = 136)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1–4	28	10,0	14	10,1	14	10,3
5–9	86	31,3	44	31,7	42	30,9
10–14	121	44,0	60	43,2	61	44,9
Всього від 0–14	235	85,5	118	84,9	117	86,0
15–17	40	14,5	21	15,1	19	14,0
Всього від 1–17	275	100,0	139	100,0	136	100,0

Примітка. Достовірної різниці між кількістю дітей за віком і статтю не встановлено, ($p > 0,05$).

Всього хлопців віком від 1 до 14 років було 118 (84,9 %), а дівчат – 117 (86,0 %). Дітей підліткового віку (від 15 до 17 років) було 40 – 21 (15,1 %) хлопець та 19 (14,0 %) дівчат. Найбільший відсоток дітей (44,0 %) спостерігався у віковому проміжку від 10 до 14 років.

Т. ч., найбільша кількість дітей із РППТІ виявляється у віці 5–9 років – 35 (39,8 %), дітей, інфікованих МБТ частіше виявляли у віці 10–14 років – 94 (50,3 %).

Розподіл дітей із ЛТІ з різними термінами інфікування МБТ за способом виявлення відображено у табл. 4.4.

Аналізуючи дані можна зробити висновок, що у 234 (85,1 %) дітей ЛТІ була виявлена за результатами планової туберкулінодіагностики. Серед дітей з РППТІ у 77 (87,5 %) та у 157 (84,0 %) дітей, інфікованих МБТ, вказані стани були виявлені при плановому профобстеженні. 25 (9,1 %) дітей зверталися до загальної лікарської мережі зі скаргами – (5 (5,7 %) дітей з РППТІ та 20 (10,7 %) тубінфікованих дітей). І лише у 16 (5,8 %) пацієнтів діагноз ЛТІ було встановлено за результатами обстеження у зв'язку із контактом з хворим на ТБ 6 (6,8 %) дітей із РППТІ та 10 (5,3 %) тубінфікованих).

Розподіл дітей з ЛТІ за способом виявлення, %

Спосіб виявлення	Всього дітей з ЛТІ (n = 275)		Діти з РППТІ (n = 88)		Діти, інфіковані МБТ (n = 187)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
За зверненням	25	9,1	5	5,7	20	10,7
За результатами планової туберкулінодіагностики (проба Манту з 2 ТО)	234	85,1	77	87,5	157	84,0
Обстеження у зв'язку з тубконтактом	16	5,8	6	6,8	10	5,3
Всього	275	100,0	88	100,0	187	100,0

Примітка. Достовірної різниці між групами за способом виявлення не встановлено, ($p > 0,05$).

Дітей достовірно частіше (незалежно від термінів інфікування МБТ) виявляли при проведенні планової туберкулінодіагностики – 234 (85,1 %), а ніж під час обстеження з інших причин – 41 (14,9 %), $p < 0,05$.

У 103 дітей (37,5 %) із загальної когорти дітей з ЛТІ після ретельного обстеження всіх членів родини у фтизіатра та збору анамнезу щодо інших можливих контактів, був встановлений сімейний або побутовий контакт з хворим на ТБ, тобто у 87 випадках із 103 (84,5 %) наявність контакту із хворим на локальну форму ТБ було визначено лише після додаткового комплексного обстеження дитини та родини. Отримані результати свідчать про недостатньо якісну роботу щодо виявлення контактів та раннього виявлення ТБ інфекції у дітей, які мешкають в осередках ТБ інфекції. Серед всіх 103 пацієнтів із тубконтакту було 42 із «віражем» туберкулінових реакцій та 61 інфікованих МБТ, це відображено на рис. 4.1.

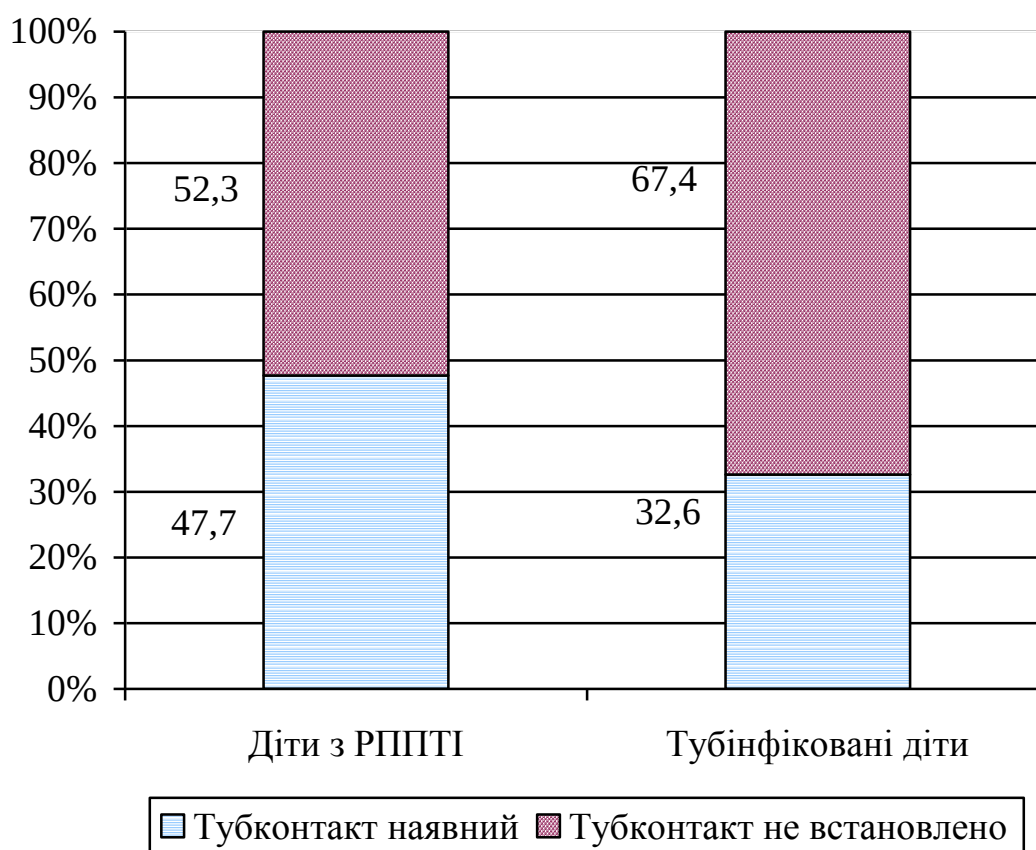


Рис. 4.1 – Наявність виявленого контакту із хворим на ТБ у дітей з ЛТІ.

Контакт із хворим на ТБ у дітей з РППТІ виявлений у 47,7 % та у 32,6 % дітей, інфікованих МБТ.

Серед 42 дітей з РППТІ з підтвердженим контактом із хворим на ТБ майже у третини – 13 дітей було виявлено контакт із хворим на ТБ без підтвердженого бактеріовиділення та у 29 – контакт із хворим на ТБ із мікробіологічно підтвердженим бактеріовиділенням. Серед 61 тубінфікованої дитини, яка контактували із хворими ТБ дорослими майже половина – 29 дітей контактували з хворими на ТБ без встановленого бактеріовиділення та 32 – з хворими на ТБ із підтвердженим бактеріовиділенням. Тобто відсутність мікробіологічно підтвердженого бактеріовиділення у хворого на активний ТБ не впливає на інфікування МБТ контактних дітей.

Крім того нами було більш детально вивчено вогнища ТБ інфекції де проживали діти з «віражем» туберкулінової проби та діти, інфіковані МБТ (табл. 4.5, 4.6).

Таблиця 4.5

Розподіл дітей з РППТІ в залежності від характеру контакту, %

Джерело туберкульозної інфекції	Контактні з МБТ+		Контактні з МБТ-		Всього контактних	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контакт з матір'ю	17	58,6	4	30,8	21	50,0
Контакт з батьком	8	27,6	6	46,2	14	33,3
Контакт з братом (сестрою)	0	0,0	1	7,7	1	2,4 4
Контакт з дядьком (тіткою)	2	6,9	1	7,7	3	7,1
Контакт з дідусем (бабусею)	1	3,4	0	0,0	1	2,4
Контакт з сусідом (побутовий контакт)	1	3,4	0	0,0	1	2,4
Контакт з вчителькою	0	0,0	1	7,7	1	2,4
Всього	29	100,0	13	100,0	42	100,0

Примітка. Достовірної різниці між групами контактними з МБТ+ та МБТ- не встановлено, ($p > 0,05$).

Як видно з табл. 4.5 діти з РППТІ частіше контактували з хворими на ТБ із підтвердженим бактеріовиділенням ніж з хворими на активний ТБ без підтвердженого бактеріовиділення – 29 та 13 дітей. У групі дітей з наявністю бактеріовиділення у джерела інфікування тубконтакт частіше був із матір'ю ніж з батьком/вітчимом – 17 (58,6 %) та 8 (27,6 %), відповідно. У групі дітей котрі контактували з хворими на ТБ без мікробіологічно підтвердженого бактеріовиділення, навпаки, частіше виявляли контакт із батьком/вітчимом аніж із матір'ю – 6 (46,2 %) та 4 (30,8 %), відповідно, ($p > 0,05$).

Таблиця 4.6

Розподіл дітей інфікованих МБТ в залежності від характеру контакту, %

Джерело туберкульозної інфекції	Контактні з МБТ+		Контактні з МБТ-		Всього контактних	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контакт з матір'ю	14	43,8	10	34,5	24	39,3
Контакт з батьком	9	28,1	7	24,1	16	26,2
Контакт з братом (сестрою)	1	3,1	2	6,9	3	4,9
Контакт з дядьком (тіткою)	2	6,3	1	3,4	3	4,9
Контакт з дідусем (бабусею)	5	15,6	5	17,2	10	16,4
Контакт з сусідом (побутовий контакт)	1	3,1	3	10,3	4	6,6
Контакт з вчителькою	0	0,0	1	3,4	1	1,6
Всього	32	100,0	29	100,0	61	100,0

Примітка. Достовірної різниці між групами контактними з МБТ+ та МБТ- не встановлено, ($p > 0,05$).

Проаналізувавши дану таблицю нами було встановлено що діти, інфіковані МБТ дещо частіше контактували з хворими на ТБ із підтвердженим бактеріовиділенням ніж з хворими на активний ТБ без підтвердженого бактеріовиділення – 32 (52,5 %) та 29 (47,5 %), ($p > 0,05$). Діти контактні з хворими на ТБ із мікробіологічно підтвердженим бактеріовиділенням частіше контактували з матір'ю – 14 (43,8 %) ніж з батьком – 9 (28,1 %), окрім того досить часто спостерігався контакт з дідусем/бабусею – у 5 (15,6 %). У дітей, контактних із хворими на ТБ без бактеріовиділення також частіше спостерігався контакт з матір'ю – 10 (34,5 %), трохи рідше з батьком – 7 (24,1 %) та дідусем/бабусею – 5 (17,2 %).

Отже найчастіше для тих дітей з ЛТІ у яких виявлений контакт з хворими на активний ТБ (103 дитини), був характерний тісний сімейний контакт з

батьками – 83,3 % у дітей з РППТІ та 65,5 % у дітей інфікованих МБТ, також діти, незалежно від термінів інфікування МБТ, частіше контактували з хворими з підтвердженим бактеріовиділенням 61 (59,2 %) проти 42 (40,8 %) без підтвердженого бактеріовиділення ($p < 0,05$).

Розподіл дітей із різними формами ЛТІ за місцем проживання відображено в табл. 4.7.

Таблиця 4.7

Розподіл дітей з ЛТІ за місцем проживання, %

Місце проживання	Діти з РППТІ (n = 88)		Діти, інфіковані МБТ (n = 187)	
	абс.	%	абс.	%
Місто	54	61,4	130	69,5
Село	34	38,6	57	30,5
Всього	88	100,0	187	100,0

Примітка. Достовірної різниці між групами не встановлено, ($p > 0,05$).

Як видно з даної таблиці переважна більшість дітей – 54 (61,4 %) осіб із РППТІ та 130 (69,5 %) тубінфікованих осіб, котрі проходили обстеження в Інституті, проживала в місті, у сільській місцевості проживали 34 (38,6 %) та 57 (30,5 %), відповідно.

Отже, більша частина дітей з діагнозом ЛТІ проживала в місті – 184 (66,9 %), в сільській місцевості проживала лише третина дітей 91 (33,1 %), ($p < 0,05$).

З метою встановлення можливої наявності соціальних факторів ризику розвитку раннього періоду первинної ТБ інфекції нами був проаналізований розподіл дітей в залежності від соціального статусу сімей (табл. 4.8), де виховувалися діти, за наступними критеріями: повна чи неповна родина, незадовільні або задовільні матеріальні статки і побутові умови родини, зловживання алкоголем і вживання наркотиків батьками тощо.

Таблиця 4.8

Розподіл дітей з ЛТІ в залежності від соціальних особливостей родини, %

Соціальна характеристика сім'ї	Діти з РППТІ (n = 88)		Діти, інфіковані МБТ (n = 187)	
	абс.	%	абс.	%
Благополучна сім'я	47	53,4	126	67,4 *
Соціально-уразлива сім'я	41	46,6	61	32,6 *
Всього	88	100,0	187	100,0

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

Із табл. 4.8 видно, що відсоток дітей з РППТІ із благополучних сімей на 6,8 % переважав відсоток таких дітей із соціально-уразливих родин – (53,4 %) та (46,6 %), відповідно. Серед дітей із ТІ переважна більшість (67,4 %) проживала у благополучних родин, і лише третина (32,6 %) у соціально-уразливих, ($p < 0,05$). Діти з ЛТІ, незалежно від термінів інфікування, частіше проживали у благополучних сім'ях.

Інформація про наявність супутніх захворювань у дітей із різними термінами інфікування МБТ наведена у табл. 4.9. Зазначимо, що туберкулінодіагностика в НІФП проводилася усім дітям лише в період ремісії хронічних захворювань або у період після виліковування при гострих хворобах.

Таблиця 4.9

Розподіл дітей з ЛТІ в залежності від наявності супутніх захворювань, %

Наявність супутніх захворювань	Діти з РППТІ (n = 88)		Діти, інфіковані МБТ (n = 187)	
	абс.	%	абс.	%
Супутня патологія виявлена	52	59,1	111	59,4
Супутньої патології немає	36	40,9	76	40,6

Примітка. Достовірної різниці між групами не встановлено, ($p > 0,05$).

У більшості дітей, незалежно від термінів їх інфікування МБТ була виявлена супутня патологія – (59,1 %) дітей з РППТІ та (59,4 %) тубінфікованих дітей.

Частота та кількість супутньої патології у дітей з ЛТІ відображена у табл. 4.10.

Таблиця 4.10

Кількість супутніх захворювань у дітей з різними формами ЛТІ, %

Наявність супутніх захворювань	Частота виявлення			
	Діти з РППТІ (n = 88)		Діти, інфіковані МБТ (n = 187)	
	абс.	%	абс.	%
1 супутнє захворювання	28	31,8	43	23,0
2 супутні захворювання	12	13,6	25	13,4
3 супутні захворювання	9	10,2	32	17,1
4 супутні захворювання	3	3,4	11	5,9
Супутніх захворювань немає	36	40,9	76	40,6
Всього	88	100,0	187	100,0

Примітка. Достовірної різниці між групами не встановлено, ($p > 0,05$).

Майже у третини дітей із РППТІ було виявлено одне супутнє захворювання – 28 (31,8 %), у 12 пацієнтів було два супутніх захворювання (13,6 %), у 9 дітей – 3 супутніх захворювання (10,2 %) і у 3 – чотири супутніх захворювання (3,4 %).

Серед тубінфікованих дітей відсоток пацієнтів із одним супутнім захворюванням був дещо нижчим 23,0 % (43 дитини), у 25 пацієнтів спостерігали 2 супутніх захворювання (13,4 %), у 32 – було виявлено 3 супутніх захворювання (17,1 %), що на 6,9 % більше ніж у групі дітей із РППТІ, та у 11 дітей (5,9 %) – 4 супутні патології. Достовірної різниці між кількістю супутніх

захворювань у групах дітей із різними термінами інфікування МБТ не було, ($p > 0,05$).

Більше ніж у 59,0 % дітей, незалежно від термінів їх інфікування МБТ була виявлена супутня патологія. У всіх дітей (з супутніми захворюваннями), як із РППТІ так із ТІ частіше виявляли 1 супутню патологію – (31,8 %) та (23,0 %), відповідно.

Інформація про частоту та характер супутніх захворювань наведена у табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Характеристика нозологічних форм супутньої патології у дітей з ЛТІ, %

Супутні захворювання	Кількість випадків у дітей з РППТІ (n = 88)		Кількість випадків у тубінфікованих дітей (n = 187)	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
<i>Хвороби дихальної системи</i>	36	40,9	97	51,9
Рецидивуючий бронхіт	10	11,4	26	13,9
Хронічний тонзиліт	11	12,5	29	15,5
Аденоїди	5	5,7	11	5,9
Ринофарингіт	1	1,1	21	11,2
Часті ГРВІ	9	10,2	6	3,2
<i>Хвороби шлунково-кишкової системи</i>	26	29,5	74	43,3
Дисфункція жовчо-вивідних шляхів	9	10,2	30	16,0
Диспанкреатизм	1	1,1	4	2,1
Гастродуоденіт	2	2,2	5	2,7
Карієс	7	8,0	22	11,8
Ентеробіоз	7	8,0	13	7,0
<i>Хвороби серцево-судинної системи</i>	2	2,3	10	5,3
Кардіоміопатія	0	0,0	4	2,1
Пролапс мітрального клапану	2	2,3	5	2,7
Порушення серцевого ритму	0	0,0	1	0,5

Продовж. табл. 4.11

1	2	3	4	5
<i>Захворювання сечо-статевої системи</i>	7	8,0	5	2,7
Енурез	3	3,4	2	1,1
Аномалії розвитку нирок	1	1,1	1	0,5
Інфекції сечовивідних шляхів	2	2,3	2	1,1
Нефроптоз	1	1,1	0	0,0
Хвороби очей	2	2,3	2	1,1
Хвороби кістково-сполучних тканин	6	6,8	18	9,6
Відставання у фізичному розвитку	3	3,4	3	1,6
Сколіоз	2	2,3	12	6,4
Кіфоз	0	0,0	1	0,5
Деформація грудної клітки	1	1,1	2	1,1
Захворювання шкіри	0	0,0	3	1,6
Захворювання нервової системи (вегето-судинна дистонія)	7	8,0	12	6,4
Інфекційні захворювання та вірусоносійство	3	3,4	4	2,1
Інше	1	1,1	3	1,6

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

Найчастіше серед усіх виявлених супутніх захворювань серед дітей з РППТІ та тубінфікуванням зустрічалися хронічний тонзиліт – у 11 випадках (12,5 %) дітей з РППТІ та 29 (15,5 %) тубінфікованих дітей, рецидивуючий бронхіт – у 10 дітей (11,4 %) дітей з РППТІ та 26 (13,9 %) тубінфікованих. Серед захворювань шлунково-кишкової системи частіше виявляли дисфункцію жовчовивідних шляхів – 9 (10,2 %) та 30 (16,0 %), відповідно, та карієс – 7 (8,0 %) серед дітей з РППТІ і 22 (11,8 %) серед дітей із тубінфікуванням. Інші супутні захворювання спостерігалися значно рідше.

Отже, на першому місці серед супутніх захворювань були хвороби органів дихання (хронічний тонзиліт, рецидивуючий бронхіт та ін.) – у 40,9 % дітей з РППТІ та у 51,9 % тубінфікованих дітей, на другому місці хвороби шлунково-кишкової системи – у 29,5 % та 43,3 %), відповідно.

Під час первинного огляду дітей визначалася наявність скарг та їхній перелік що відображено у табл. 4.12 та 4.13.

У більшості дітей з ЛТІ – самі діти та їх батьки взагалі не пред'являли скарг. При ретельному опитуванні та спостереженні вдалося виявити мінімальні скарги у 34 (38,6 %) дітей з РППТІ та 94 (50,3 %) тубінфікованих дітей.

Таблиця 4.12

Частота скарг у дітей з різними формами ЛТІ, %

Наявність скарг	Діти з РППТІ (n = 88)		Діти, інфіковані МБТ (n = 187)	
	абс.	%	абс.	%
Скарги відсутні	54	61,4	93	49,7
Скарги наявні	34	38,6	94	50,3
Всього	88	100,0	187	100,0

Примітка. Достовірної різниці між групами не встановлено, ($p > 0,05$).

В цілому у 88 дітей із РППТІ з наявними скаргами було виявлено 79 скарг (тобто в середньому майже по 0,9 скарг на 1 людину), у 187 дітей із тубінфікуванням було виявлено 201 скаргу (приблизно по 1,1 скарги на пацієнта). Отже у дітей інфікованих МБТ частка скарг була дещо більш вираженою ($p > 0,05$). Але всі скарги слід аналізувати з точки зору впливу супутньої патології.

Найчастіше діти з РППТІ (їхні батьки) скаржилися на слабкість та зниження апетиту – по 20,5 %, дещо рідше – на пітливість уночі (11,4 %) і стомлюваність (10,2 %). У дітей, інфікованих МБТ спостерігалися подібні скарги, так на слабкість скаржилися 24,6 % пацієнтів, на зниження апетиту – 21,4 % та на пітливість уночі – 17,6 %.

Таблиця 4.13

Розподіл дітей у залежності від виду скарг, ($M \pm m$) %

Наявність скарг	Кількість скарг у дітей з РППТІ (n = 88)		Кількість скарг у дітей, інфікованих МБТ (n = 187)	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Слабкість	18	$20,5 \pm 4,3$	46	$24,6 \pm 3,1$
Зниження апетиту	18	$20,5 \pm 4,3$	40	$21,4 \pm 3,0$
Головний біль	3	$3,4 \pm 1,9$	11	$5,9 \pm 1,7$
Пітливість уночі	10	$11,4 \pm 3,4$	33	$17,6 \pm 2,8$
Підвищення температури	4	$4,5 \pm 2,2$	8	$4,3 \pm 1,5$
Порушення сну	2	$2,3 \pm 1,6$	8	$4,3 \pm 1,5$
Стомлюваність	9	$10,2 \pm 3,2$	14	$7,5 \pm 1,9$
Кашель	3	$3,4 \pm 1,9$	9	$4,8 \pm 1,6$
Інше	12	$13,6 \pm 3,7$	32	$17,1 \pm 2,8$

Примітка. Достовірна різниця між групами не встановлена, ($p > 0,05$).

Всім дітям із ЛТІ під час обстеження проводили загальний аналіз крові (ЗАК) з лейкоцитарною формулою. Зміни в загальному аналізі крові відображено у табл. 4.14.

Таблиця 4.14

Результати загального аналізу крові у дітей з ЛТІ, ($M \pm m$) %

Наявність змін в загальному аналізі крові	Зміни ЗАК у дітей з РППТІ (n = 88)		Зміни ЗАК у тубінфікованих дітей (n = 187)	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Відсутні зміни в ЗАК	44	$50,0 \pm 5,3$	101	$54,0 \pm 3,6$
Наявні зміни в ЗАК	44	$50,0 \pm 5,3$	86	$46,0 \pm 3,6$
Лейкоцитоз	7	$8,0 \pm 2,9$	14	$7,5 \pm 1,9$
Лімфоцитоз	12	$13,6 \pm 3,7$	52	$27,8 \pm 3,3^*$
Лімфопенія	24	$27,3 \pm 4,7$	26	$13,9 \pm 2,5^*$
Збільшена ШОЕ	7	$8,0 \pm 2,9$	5	$2,7 \pm 1,2$

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

Як видно з даної таблиці зміни у загальному аналізі крові спостерігалися у половини дітей з РППТІ – 44 ($50,0 \pm 5,3$) % та у 86 ($46,0 \pm 3,6$) % тубінфікованих пацієнтів. Лейкоцитоз спостерігався у незначній кількості пацієнтів – лише у 7 ($8,0 \pm 2,9$) % дітей з РППТІ та у 14 ($7,5 \pm 1,9$) % тубінфікованих дітей. Дещо частіше відмічалися зміни лімфоцитарної ланки – лімфоцитоз був у 12 дітей з РППТІ ($13,6 \pm 3,7$) % та у 52 ($27,8 \pm 3,3$) % дітей з тубінфікуванням, лімфопенія, навпаки, частіше зустрічалася у пацієнтів із РППТІ – 24 ($27,3 \pm 4,7$) % проти 26 ($13,9 \pm 2,5$) % тубінфікованих дітей, ($p < 0,05$). Збільшення ШОЕ спостерігалось у 7 ($8,0 \pm 2,9$) % дітей з РППТІ та у 5 ($2,7 \pm 1,2$) % тубінфікованих, відповідно. Варто зазначити, що у 7 ($8,0 \pm 2,9$) % дітей з «віражем» туберкулінових реакцій та у 10 ($5,3 \pm 1,6$) % тубінфікованих дітей було виявлено поєднання двох змін в аналізі крові одночасно, так у 2 ($2,3 \pm 1,6$) % пацієнтів із «віражем» туберкулінових реакцій спостерігався лейкоцитоз разом із лімфоцитозом, також у 2 ($2,3 \pm 1,6$) % – лейкоцитоз і лімфопенія і по 1 дитині ($1,1 \pm 1,1$) % – лімфопенія та збільшення ШОЕ та у 5 ($8,9 \pm 3,8$) % – лейкоцитоз та лімфопенія, і по 1 дитині ($1,8 \pm 1,8$) % – лейкоцитоз і збільшене ШОЕ, лейкоцитоз і лімфоцитоз, та лейкоцитоз який поєднувався з лімфопенією та збільшенням ШОЕ. Слід зазначити, що зміни в ЗАК були незначними.

В цілому, майже у половини (48,0 %) дітей з ЛТІ були виявлені незначні зміни в загальному аналізі крові, причому лейкоцитоз спостерігався практично у однакового відсотка пацієнтів обох груп – ($8,0 \pm 2,9$) % дітей з РППТІ і ($7,5 \pm 1,9$) % тубінфікованих дітей, лімфопенія зустрічалася у дітей з РППТІ вдвічі частіше ніж у тубінфікованих дітей – ($27,3 \pm 4,7$) % проти ($13,9 \pm 2,5$) %, а лімфоцитоз, навпаки, у дітей з РППТІ зустрічався вдвічі рідше у порівнянні з тубінфікованими дітьми – ($13,6 \pm 3,7$) % та ($27,8 \pm 3,3$) %, відповідно, ($p < 0,05$). Під час обстеження всім дітям проводили специфічні імунологічні внутрішньошкірні тести (пробу Манту з 2 ТО та тест з АТР). Результати даних проб у дітей з «віражем» туберкулінових реакцій представлені в табл. 4.15.

Результати проби Манту з 2 ТО та тесту з АТР у дітей з РППТІ, %

Результат проби	Проба Манту з 2 ТО (n = 88)		Тест з АТР (n = 88)	
	абс.	%	абс.	%
Всього позитивних та гіперергічних	88	100,0	38	43,2 *
Гіперергічний	13	14,8	22	25,0
Всього позитивних	75	85,2	16	18,2 *
Виражений	19	21,6	9	10,2 *
Позитивний нормергічний	56	63,6	7	8,0 *
Сумнівний	0	0,0	7	8,0 *
Негативний	0	0,0	43	48,9 *
Всього	88	100,0	88	100,0

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

Загалом, у дітей з РППТІ лише у 43,2 % тест з АТР був позитивний та гіперергічний. Відсоток позитивних реакцій на пробу Манту з 2 ТО – 85,2 % (75 дітей) був майже в 4,7 разів вищий, ніж на пробу з АТР – 18,2 % (16 дітей), ($p < 0,05$). Відсоток гіперергічних реакцій на пробу Манту з 2 ТО – у 13 дітей (14,8 %) був навпаки нижчим ніж тесту з АТР – у 22 (25,0 %) проте ця різниця не була достовірною ($p > 0,05$). Позитивні проби з АТР у цих пацієнтів, вказували на наявність активної ТБ інфекції в організмі. Негативні та сумнівні результати на проведення тесту з АТР – 43 (48,9 %) та 7 (8,0 %), відповідно, ($p < 0,05$).

Серед дітей з РППТІ (всі вони мали позитивну реакцію на пробу Манту з 2 ТО) позитивна реакція на специфічні рекомбінантні білки спостерігалася майже вдвічі рідше ніж позитивна реакція на пробу Манту з 2 ТО у 43,2 %, ($p < 0,05$). 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 раннім періодом ТБ інфекції.

За результатами внутрішньошкірних імунологічних тестів у дітей з РППТІ можна зробити висновок, що майже у половини дітей цієї групи реакція на пробу

Манту з 2 ТО має параспецифічний (неспецифічний) характер і не підтверджується результатами більш специфічного тесту з АТР.

Результати проведення проби Манту з 2 ТО та тесту з АТР у тубінфікованих дітей представлено у табл. 4.16.

Таблиця 4.16

Результати проби Манту з 2 ТО та тесту з АТР у дітей з тубінфікуванням, %

Результат проби	Проба Манту з 2 ТО (n = 187)		Тест з АТР (n = 187)	
	абс.	%	абс.	%
Всього позитивних та гіперергічних	187	100,0	69	36,9 *
Гіперергічний	43	23,0	25	13,4 *
Виражений	43	23,0	18	9,6 *
Позитивний нормергічний	101	54,0	26	13,9 *
Сумнівний	0	0,0	5	2,7 *
Негативний	0	0,0	113	60,4 *
Всього	187	100,0	187	100,0

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

У дітей з тубінфікуванням тест з АТР був позитивним та гіперергічним лише у 36,9 %. Відсоток позитивних реакцій на пробу Манту з 2 ТО – 77,0 % (144 дитини) був майже в 3,3 рази вищий, ніж на пробу з АТР – 23,5 % (44 дитини), ($p < 0,05$). Відсоток гіперергічних реакцій на пробу Манту з 2 ТО – 43 (23,0 %) був достовірно вищим ніж тесту з АТР – 25 (13,4 %), ($p < 0,05$). Позитивні проби з АТР у даних дітей, вказували на наявність активної ТБ інфекції в організмі. Негативних та сумнівних результатів на проведення проби Манту з 2 ТО не було, тесту з АТР – 113 (60,4 %) та 5 (2,7 %), відповідно, ($p < 0,05$).

В цілому позитивну, сумнівну та гіперергічну реакцію на АТР мали лише 39,6 %, тобто трохи більше третини тубінфікованих дітей на відміну від проби

Манту з 2 ТО, яка була позитивна у всіх тубінфікованих дітей, ($p < 0,05$). Частка гіперергічних та виражених реакцій на пробу Манту з 2 ТО була достовірно вищою ніж на тест з АТР ($p < 0,05$). Загалом, серед дітей, інфікованих МБТ більш ніж 1 рік, відсоток позитивних реакцій на тест з АТР становив лише 36,9 % на відміну від позитивних реакцій на пробу Манту з 2 ТО – 100,0 %. Це свідчить про наявність високої кількості параспецифічних реакцій в групі тубінфікованих дітей (або відсутності метаболічно активних МБТ в організмі).

Крім того ми порівняли результати специфічних внутрішньошкірних тестів в залежності від термінів інфікування МБТ. Результати показані в табл. 4.17 і 4.18.

Таблиця 4.17

Результати проби Манту з 2 ТО у дітей з РППТІ та тубінфікуванням, %

Результат проби	Проба Манту з 2 ТО у дітей з РППТІ (n = 88)		Проба Манту з 2 ТО у тубінфікованих дітей (n = 187)	
	абс.	%	абс.	%
Всього позитивних та гіперергічних	88	100,0	187	100,0
Гіперергічний	13	14,9	43	23,0
Виражений	19	21,7	43	23,0
Позитивний нормергічний	56	63,4	101	54,0
Сумнівний	0	0,0	0	0,0
Негативний	0	0,0	0	0,0
Всього	88	100,0	187	100,0

Примітка. достовірна різниця між групами не встановлена, ($p > 0,05$).

З даної таблиці видно, що суттєвої різниці між результатами проби Манту з 2 ТО у дітей з РППТІ та тубінфікованих немає. Більше ніж у половини випадків виявлялася позитивна нормергічна реакція – 63,4 % у дітей з РППТІ та 54,0 % у тубінфікованих дітей, на другому місці за частотою виникнення спостерігалася виражена реакція – 21,7 % та 23,0 % і значно рідше спостерігалася гіперергічна

реакція – 14,9 % та 23,0 %, відповідно. Таким чином, у дітей з РППТІ та інфікованих МБТ немає суттєвої різниці за результатами проби Манту з 2 ТО.

Результати тесту з АТР були дещо іншими: гіперергічний результат специфічних внутрішньошкірних тестів у дітей з РППТІ спостерігався достовірно частіше – 25,0 % проти 13,4 % у дітей з тубінфікуванням, $p < 0,05$.

Таблиця 4.18

Результати тесту з АТР у дітей з РППТІ та тубінфікуванням, %

Результат проби	Тест з АТР			
	діти з РППТІ (n = 88)		тубінфіковані діти (n = 187)	
	абс.	%	абс.	%
Всього позитивних та гіперергічних	38	43,2	69	36,9
Гіперергічний	22	25,0	25	13,4*
Виражений	9	10,2	18	9,6
Позитивний нормергічний	7	8,0	26	13,9
Сумнівний	7	8,0	5	2,7
Негативний	43	48,9	113	60,4*
Всього	88	100,0	187	100,0

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

Негативних результатів тесту з АТР у дітей з РППТІ було вірогідно менше (48,9 %) ніж у тубінфікованих дітей (60,4 %), $p < 0,05$, сумнівних результатів було 8,0 %) та 2,7 %, відповідно, $p > 0,05$, позитивний нормергічний результат проб спостерігався у 8,0 %) дітей з «віражем» і 13,9 % тубінфікованих дітей, виражений результат був у 10,2 % та 9,6 %, відповідно, $p > 0,05$.

Отже у дітей з РППТІ вірогідно частіше виявляли гіперергічний результат та рідше негативний результат тесту з АТР, $p < 0,05$.

У дітей з РППТІ, який вважається найбільш небезпечним щодо розвитку ТБ, відсоток гіперергічних реакцій на тест з АТР достовірно вищий – 25,0 % проти 13,4 %, а негативних реакцій достовірно нижчий – 48,9 % проти 60,4 %

ніж у інфікованих МБТ протягом кількох років, що відображає особливості ЛПІ в залежності від терміну інфікування.

Було з'ясовано взаємозв'язок результатів обох проб в залежності від ступеня вираженості реакції на пробу Манту з 2 ТО і наявності позитивної або негативної проби з АТР (табл. 4.19). Загальна група дітей з ЛПІ становила 275 осіб.

Таблиця 4.19

Результати проби Манту з 2 ТО у дітей з ЛПІ з негативним та позитивним результатом проби з АТР, %

Результат проби Манту з 2 ТО	Негативний тест з АТР (n = 156)		Позитивний тест з АТР (n = 119)	
	абс.	%	абс.	%
Слабо-позитивний	29	18,6	7	5,9*
Середньої інтенсивності	76	48,7	45	37,8
Виражений	35	22,4	27	22,7
Гіперергічний	16	10,3	40	33,6*
Всього	156	100,0	119	100,0

Примітка. * – різниця між результатами проб Манту з 2 ТО та АТР достовірна, ($p < 0,05$).

При негативному результаті тесту з АТР частота слабо-позитивних реакцій на пробу Манту з 2 ТО була в 3,2 рази частішою ніж при позитивній реакції на тест з АТР ($p < 0,05$). В той же час, частота гіперергічних реакцій на пробу Манту з 2 ТО була майже в 3,3 рази більшою у дітей з позитивним тестом з АТР ніж з негативним ($p < 0,05$).

Найчастіше при негативному результаті тесту з АТР зустрічалися позитивні реакція на пробу Манту з 2 ТО середньої інтенсивності у 48,7 % та виражені у 22,4 %. При позитивному результаті тесту з АТР частіше виявлялися позитивні реакції на пробу Манту з 2 ТО середньої інтенсивності – 37,8 % та гіперергічні – 33,6 %.

У дітей з позитивним тестом на АТР частота гіперергічних реакцій на пробу Манту з 2 ТО в 3,3 рази більша ніж з негативним тестом ($p < 0,05$).

Можна припустити, що по мірі наростання туберкулінової чутливості за пробою Манту з 2 ТО до гіперергічних реакцій підвищується вірогідність існування в організмі метаболічно-активних МБТ, на наявність яких позитивно реагує тест з АТР.

В табл. 4.20 і 4.21 наведені результати внутрішньошкірних проб у дітей різного віку.

Таблиця 4.20

Структура дітей з ЛТІ за віком в залежності від результатів реакцій
на пробу Манту з 2 ТО, %

Вік дітей	Проба Манту з 2 ТО (n = 275)			
	Позитивна проба (n = 219)		Гіперергічна проба (n = 56)	
	абс.	%	абс.	%
1–4	25	11,4	3	5,4
5–9	76	34,7	10	17,9*
10–14	88	40,2	33	58,9*
1–14	189	86,3	46	82,1
15–17	30	13,7	10	17,9
1–17	219	100,0	56	100,0

Примітка. * – різниця між результатами проби Манту з 2 ТО достовірна ($p < 0,05$).

Серед усіх дітей з ЛТІ з позитивною реакцією на пробу Манту з 2 ТО частка дітей 10–14 років склала 40,2 %, 5–9 років – 34,7 %, частка дітей віком 1–4 роки та 15–17 років – 11,4 % та 13,7 % відповідно. Серед дітей з гіперергічною реакцією на пробу Манту з 2 ТО – 58,9 % складала частка дітей віком від 10 до 14 років, трохи меншою була частка дітей 15–17 років (17,9 %) та 5–9 років (17,9 %), дітей 1–4 років з гіперергічною реакцією на туберкулін було 5,4 %.

Щодо результатів тесту з АТР в залежності від віку (табл. 4.21), то можна відзначити, що при аналізі результатів останнього спостерігалася певна закономірність, як і при розподілі в залежності від віку результатів проби Манту з 2 ТО: найбільша частка дітей з позитивним результатом АТР (59,7 %) спостерігалася у віці дітей 10–14, більша частина гіперергічних реакцій на тест з АТР – також припадала на вікову категорію 10–14 років (34,0 %).

Таблиця 4.21

Структура дітей з ЛТІ за віком в залежності від результатів реакцій
на тест з АТР, %

Вік дітей, роки	Тест з АТР (n = 275)							
	Негативна проба		Позитивна проба		Гіперергічна проба		Всього з позитивною пробою	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1–4	16	10,3	6	8,3	6	12,8	12	10,1
5–9	55	35,3	18	25,0	13	27,7	31	26,1
10–14	62	39,7	43	59,7*	16	34,0#	59	49,6
1–14	133	85,3	67	93,1*	35	74,5#	102	85,7
15–17	23	14,7	5	6,9*	12	25,5#	17	14,3
1–17	156	100,0	72	100,0	47	100,0	119	100,0

Примітки:

1. * – різниця між кількістю негативних та позитивних результатів тесту з АТР достовірна ($p < 0,05$).

2. # – різниця між кількістю позитивних та гіперергічних результатів тесту з АТР достовірна ($p < 0,05$).

Найменша кількість з позитивною реакцією на тест з АТР була серед дітей підліткового віку (6,9 %), дітей-підлітків з гіперергічною реакцією на тест з АТР було значно більше (25,5 %).

Також було проаналізовано розподіл дітей за місцем проживання в залежності від наявності позитивного результату тесту з АТР (табл. 4.22).

Як видно з даної таблиці групи дітей за місцем проживання практично не відрізнялися одна від одної. Так в групі дітей з позитивним тестом з АТР проживали в місті 61,3 % дітей і в селі 38,7 %, в групі дітей з негативним тестом з АТР – 71,2 % та 28,8 % відповідно.

Таблиця 4.22

Розподіл дітей з ЛТІ за місцем проживання в залежності від результату тесту з АТР, %

Вік	Діти з позитивним тестом з АТР (n = 119)		Діти з негативним тестом з АТР (n = 156)	
	абс.	%	абс.	%
Місто	73	61,3	111	71,2
Село	46	38,7	45	28,8
Всього	119	100,0	156	100,0

Примітка. Достовірної різниці між показниками серед дітей з різних груп не встановлено, ($p > 0,05$).

З метою встановлення можливого впливу соціальних факторів ризику на величину розмірів проби з АТР ми вивчали розподіл дітей в залежності від соціального статусу сімей (табл. 4.23), де виховувалися діти, за кількома критеріями (повна чи неповна родина, незадовільні або задовільні матеріальні статки і побутові умови родини, зловживання алкоголем і вживання наркотиків батьками тощо).

Виявлено, що у дітей з соціально-уразливих сімей було більше в групі з позитивним результатом тесту з АТР – 42,9 % ніж в групі з негативним результатом тесту – 32,7 %, але ця різниця не була достовірною.

Таблиця 4.23

Розподіл дітей з різними результатами проби з АТР в залежності від соціальних особливостей родини, %

Соціальна характеристика сім'ї	Діти з позитивним тестом з АТР (n = 119)		Діти з негативним тестом з АТР (n = 156)	
	абс.	%	абс.	%
Благополучна сім'я	68	51,7	105	67,3
Соціально-уразлива сім'я	51	42,9	51	32,7
Всього	119	100,0	156	100,0

Примітка. Достовірної різниці між показниками серед дітей з різних груп не встановлено, ($p > 0,05$).

Також нами було вивчено взаємозв'язок результатів специфічних внутрішньошкірних тестів з наявністю обтяженого алергологічного анамнезу (табл. 4.24).

Таблиця 4.24

Розподіл дітей з різними результатами тесту з АТР в залежності від наявності обтяженого алергологічного анамнезу, %

Наявність алергії	Діти з позитивним тестом з АТР (n = 119)		Діти з негативним тестом з АТР (n = 156)	
	абс.	%	абс.	%
Алергії немає	99	83,2	110	70,5*
Алергія є	20	16,8	46	29,5*
Харчова	8	6,7	23	14,7*
Побутова	2	1,7	8	5,1
Медикаментозна	5	4,2	5	3,2
Інше	1	0,8	4	2,6
Декілька видів одночасно	4	3,4	6	3,8
Всього	119	100,0	156	100,0

Примітка. * – різниця між показниками у дітей з різних груп достовірна ($p < 0,05$).

Алергологічний анамнез був обтяжений у 20 дітей (16,8 %) з позитивним тестом з АТР та у 46 (29,5 %) з негативним результатом тесту з АТР ($p < 0,05$), це підтверджує менш специфічний характер проби Манту з 2 ТО, можливий вплив неспецифічної алергії, і відповідно, наявність хибно позитивних реакцій.

При ЛТІ у дітей з позитивним тестом з АТР обтяжений алергологічний анамнез спостерігався в 1,8 разів рідше, ніж у дітей з негативним тестом, ($p < 0,05$). Проба Манту з 2 ТО була позитивною у всіх пацієнтів обох груп. Цей результат підтверджує менш специфічний характер проби Манту з 2 ТО, можливість впливу неспецифічної алергії на характер туберкулінової чутливості та більш високу специфічність тесту з АТР.

Найчастіше у обох груп дітей спостерігалася алергія на продукти харчування – у 8 (6,7 %) дітей з позитивним результатом тесту на АТР та у 23 (14,7 %) з негативним результатом тесту, ($p < 0,05$). Інші види алергій спостерігалися значно рідше.

Наявність інтоксикаційного синдрому та його частота представлена в табл. 4.25.

Таблиця 4.25

Наявність симптомів інтоксикації у дітей з різними результатами тесту з АТР, %

Кількість скарг	Діти з позитивним тестом з АТР (n = 119)		Діти з негативним тестом з АТР (n = 156)	
	абс.	%	абс.	%
Скарги відсутні	51	42,9	96	61,5*
Наявність скарг	68	57,1	62	38,5*
Всього	119	100,0	156	100,0

Примітка. * – різниця між показниками у дітей з різних груп достовірна ($p < 0,05$).

Загальний стан був цілком задовільний у 51 (42,9 %) дитини з позитивним тестом з АТР та 96 (61,5 %) дітей з негативним тестом з АТР ($p < 0,05$). Нерізко виражений інтоксикаційний синдром відмічався достовірно частіше у дітей з позитивним результатом тесту з АТР – 68 (57,1 %) проти 62 (38,5 %) ($p < 0,05$).

Частота та характер скарг у дітей з різних груп показана в табл. 4.26.

Таблиця 4.26

Частота скарг у дітей з ЛТІ, ($M \pm m$) %

Скарги	частота скарг у дітей з позитивним тестом з АТР (n = 119)		Частота скарг у дітей з негативним тестом з АТР (n = 156)	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Слабкість	36	$30,3 \pm 4,2$	28	$17,9 \pm 3,1^*$
Зниження апетиту	30	$25,2 \pm 4,0$	28	$17,9 \pm 3,1$
Головний біль	8	$6,7 \pm 2,3$	6	$3,8 \pm 1,5$
Пітливість уночі	26	$21,8 \pm 3,8$	18	$11,5 \pm 2,6^*$
Порушення сну	5	$4,2 \pm 1,8$	5	$3,2 \pm 1,4$
Стомлюваність	12	$10,1 \pm 2,8$	10	$6,4 \pm 2,0$
Кашель	5	$4,2 \pm 1,8$	7	$4,5 \pm 1,7$
Інше	28	$23,5 \pm 3,9$	16	$10,3 \pm 2,4^*$
Блідість шкіри	24	$20,2 \pm 3,7$	36	$23,1 \pm 3,4$
Периорбітальний ціаноз	23	$19,3 \pm 3,6$	30	$19,2 \pm 3,2$
Поліаденія	46	$38,7 \pm 4,5$	35	$22,4 \pm 3,3^*$

Примітка. * – різниця між показниками у дітей з різних груп достовірна ($p < 0,05$).

Найчастіше діти з обох груп скаржилися на слабкість – 36 ($30,3 \pm 4,2$) % дітей з позитивним тестом з АТР та 28 ($17,9 \pm 3,1$) % дітей з негативним результатом тесту з АТР, зниження апетиту – 30 ($25,2 \pm 4,0$) % і 28 ($17,9 \pm 3,1$) % та нічну пітливість – 26 ($21,8 \pm 3,8$) %, 18 ($11,5 \pm 2,6$) %, відповідно. Блідість шкіри спостерігалася у 24 ($20,2 \pm 3,7$) % дітей з позитивним результатом тесту з АТР та у 36 ($23,1 \pm 3,4$) % з негативним результатом тесту з АТР ($p < 0,05$),

периорбітальний ціаноз також відмічався у 23 ($19,3 \pm 3,6$) % та 30 ($19,2 \pm 3,2$) % дітей відповідно.

Поліаденія була нерізко виражена у 46 ($38,7 \pm 4,5$) % дітей з позитивним тестом з АТР та у 35 ($22,4 \pm 3,3$) % дітей з негативним тестом з АТР, ($p < 0,05$). Поліаденія периферичних лімфатичних вузлів достовірно частіше спостерігалася у дітей з позитивною реакцією на тест з АТР, ніж з негативною.

У дітей з ЛТІ, які мають позитивну реакцію на АТР, мікросимптоми інтоксикації та поліаденії периферичних лімфатичних вузлів зустрічаються достовірно частіше, ніж у дітей з негативною реакцією.

Варто зазначити, що кількість дітей, у яких при подальшому зборі анамнезу та після рентгенологічного обстеження членів родини був виявлений контакт з хворим на ТБ була набагато більшою ніж на першому рівні медико-санітарної допомоги і співвідношення між наявністю контакту з хворим на ТБ та результатом тесту з АТР наведено в табл. 4.27.

Таблиця 4.27

Контакт з хворим на ТБ у дітей з різними результатами тесту з АТР, %

Контакт з хворим на ТБ	Діти з позитивним тестом з АТР (n = 119)		Діти з негативним тестом з АТР (n = 156)	
	абс.	%	абс.	%
Контакт з хворим на ТБ з МБТ+	38	31,9	21	13,5*
Контакт з хворим на ТБ з МБТ–	24	20,2	20	12,8
Всього контактних	62	52,1	41	26,3*
Туб. контакт не встановлено	57	47,9	115	73,7*
Всього	119	100,0	156	100,0

Примітка. * – різниця між показниками у дітей з різних груп достовірна ($p < 0,05$).

Як видно з даної таблиці, серед дітей з позитивною реакцією на тест з АТР достовірно частіше зустрічався контакт з хворими на ТБ з бактеріовиділенням ніж діти з негативним результатом тесту з АТР – 38 дітей (31,9 %) та 21 (13,5 %), $p < 0,05$ (в 2,4 рази). Пацієнти обох груп контактували з хворими на ТБ без бактеріовиділення дещо рідше – 24 (20,2 %) дітей з позитивним тестом з АТР та 20 (12,8 %) з групи дітей з негативним тестом з АТР.

У дітей з позитивним тестом на АТР достовірно частіше (в 2 рази) виявлявся контакт із хворим на ТБ, ніж у дітей з негативним тестом (52,1 %) та (26,3 %), відповідно ($p < 0,05$). При цьому серед дітей з позитивною реакцією на рекомбінантні білки в 2,4 рази частіше ніж серед дітей з негативною реакцією визначався контакт із хворим – бактеріовиділювачем ($p < 0,05$). Контакт з хворим на ТБ не було встановлено майже у половини дітей з позитивним результатом тесту з АТР та більш ніж у 3/4 дітей з негативним результатом тесту з АТР – 57 (47,9 %) і 120 (76,9 %) відповідно ($p < 0,05$). Все вищезазначене свідчить про специфічність проби з АТР і певну кількість хибно-позитивних реакцій на пробу Манту з 2 ТО у дітей з ЛТІ.

Всього дітей з підтвердженням тубконтактом було 103, тих у яких близький туберкульозний контакт не підтвердився – 172. Результати проби Манту з 2 ТО та тесту з АТР у дітей без підтвердженого контакту представлені у табл. 4.28.

У цієї групи дітей негативний результат на тест з АТР спостерігався у найбільшого відсотка дітей (66,9 %), частота позитивних результатів АТР була достовірно нижчою у порівнянні з частотою позитивної реакції на пробу Манту з 2 ТО: (18,6 %) проти (77,3 %), ($p < 0,05$).

Гіперергічна реакція на АТР спостерігалася всього у 19 дітей (11,0 %) в порівнянні з 22,7 % (39 дітьми) гіперергічної реакції на пробу Манту з 2 ТО, і ця різниця також була достовірною ($p < 0,05$).

Таблиця 4.28

Результат проби Манту з 2 ТО і тесту з АТР у дітей з ЛТІ без підтвердженого туб. контакту, %

Результат проби	Кількість дітей (n = 172)			
	Проба Манту з 2 ТО		Тест з АТР	
	абс.	%	абс.	%
Позитивний	133	77,3	32	18,6*
Гіперергічний	39	22,7	19	11,0*
Всього позитивних реакцій	172	100,0	51	29,6*
Сумнівний	0	0,0	6	3,5*
Негативний	0	0,0	115	66,9*
Всього	172	100,0	172	100,0

Примітка. * – різниця між результатами проб Манту з 2 ТО та АТР достовірна ($p < 0,05$).

Таким чином, у дітей з ЛТІ, у яких не вдалося виявити контакт з хворим на ТБ, лише у 51 дитини (29,6 %) реєструвалася позитивна реакція на тест з АТР (позитивна – 18,6 % та гіперергічна – 11,0 %) та у 6 (3,5 %) сумнівна реакція. Проба Манту з 2 ТО у всіх була позитивною у всіх пацієнтів з ЛТІ.

Результат внутрішньошкірних проб у дітей з підтвердженим контактом з хворим на ТБ був зовсім іншим (табл. 4.29).

У дітей з підтвердженим контактом із хворим на ТБ результат проби Манту з 2 ТО у 83,5 % випадків (86 дітей) був позитивний, у 16,5 % випадків (17 дітей) спостерігалася гіперергічна реакція.

Відсоток гіперергічних реакцій на тест з АТР у контактних дітей вірогідно перевершив відсоток гіперергічних реакцій на пробу Манту з 2 ТО серед цієї підгрупи ($p < 0,05$), чого не спостерігалось, коли ці показники порівнювалися в загальній групі обстежених.

Таблиця 4.29

Результат проби Манту з 2 ТО і тесту з АТР у дітей з ЛТІ з підтвердженим туб
контактом, %

Результат проби	Кількість дітей (n = 103)			
	Проба Манту з 2 ТО		Тест з АТР	
	абс.	%	абс.	%
Позитивний	86	83,5	28	27,2*
Гіперергічний	17	16,5	28	27,2
Всього позитивних реакцій	103	100,0	56	54,4*
Сумнівний	0	0,0	6	5,8*
Негативний	0	0,0	41	39,8*
Всього	103	100,0	103	100,0

Примітка. * – різниця між результатами проб Манту з 2 ТО та АТР достовірна ($p < 0,05$).

Тест з АТР у 39,8 % випадків був негативним (41 дитина), позитивна реакція спостерігалась у 27,2 % (28 дітей), гіперергічна також у 27,2 % (28 дітей), у 5,8 % було виявлено сумнівну реакцію на тест з АТР.

Серед дітей з ЛТІ з встановленим контактом з хворим на ТБ у 54,4 % тест з АТР був позитивним (у 27,2 % – позитивним та у 27,2 % –гіперергічним). В цій групі відсоток гіперергічних реакцій на тест з АТР переважав відсоток гіперергічних реакцій на пробу Манту з 2 ТО.

Відсоток гіперергічних реакцій на пробу з АТР у дітей без встановленого тубконтакту був нижчий, ніж у дітей з підтвердженим тубконтактом. Відсоток гіперергічних реакцій на пробу з АТР у дітей із тубконтакту був у 2,5 разів вищий, ніж у дітей без підтвердженого контакту.

Порівняння результатів проби Манту з 2 ТО в групах дітей з наявним і відсутнім туберкульозним контактом наведене у табл. 4.30.

Таблиця 4.30

Результат проби Манту з 2 ТО у дітей з ЛТІ в залежності від наявності тубконтакту, %

Результат проби	Без підтвердженого контакту (n = 177)		Тубконтакт підтверджений (n = 98)	
	Проба Манту з 2 ТО		Проба Манту з 2 ТО	
	абс.	%	абс.	%
Позитивна	133	77,3	86	83,5
Гіперергічна	39	22,7	17	16,5
Всього	172	100,0	103	100,0

Примітка. Достовірної різниці між показниками проби Манту з 2 ТО у різних групах не встановлено, ($p > 0,05$).

За результатами проби Манту з 2 ТО, достовірної різниці результатів внутрішньошкірної проби між групами дітей з наявністю або відсутністю тубконтакту виявлено не було. Кількість позитивних і гіперергічних результатів серед дітей без підтвердженого контакту і серед дітей з підтвердженим контактом достовірно не відрізнялася, що опосередковано свідчить про недостатню точність проби Манту з 2 ТО у діагностиці активності ТБ інфекції і більшу частку наявності хибнопозитивних результатів проби Манту з 2 ТО.

На відміну від результатів проби Манту з 2 ТО, коли була відсутня різниця її результатів в залежності від наявності або відсутності тубконтакту, аналогічно проведений аналіз виявив достовірну різницю у частоті різних результатів проби з АТР (табл. 4.31).

Так, у дітей із підтвердженим контактом, відсоток негативних проб з АТР склав 39,8 %, а у дітей без підтвердженого контакту з хворим на туберкульоз – 66,9 %, ($p < 0,05$), і, навпаки, відсоток гіперергічних проб був достовірно вищим 27,2 % проти 11,0 %, ($p < 0,05$).

Таблиця 4.31

Результат проби з АТР у дітей з ЛТІ в залежності від наявності
тубконтакту, %

Результат проби	Без підтвердженого контакту (n = 172)		Тубконтакт підтверджений (n = 103)	
	Тест з АТР		Тест з АТР	
	абс.	%	абс.	%
Позитивний	32	18,6	28	27,2
Гіперергічний	19	11,0	28	27,2*
Всього позитивних реакцій	51	29,7	56	54,4*
Сумнівний	6	3,5	6	5,8
Негативний	115	66,9	41	39,8*
Всього	172	100,0	103	100,0

Примітка. * – різниця між показниками проби з АТР у різних групах достовірна ($p < 0,05$).

Загалом, результати тесту з АТР на відміну від проби Манту з 2 ТО, залежали від наявності підтвердженого контакту дитини з хворим на ТБ. У дітей без встановленого туб. контакту відсоток негативних реакцій на АТР був в 1,7 разів вищий ніж в групі з встановленим контактом. В той же час, частка позитивних реакцій на АТР була в 1,5 разів, а гіперергічних в 2,5 разів вищою в групі дітей з підтвердженим туб. контактом. В цілому, відсоток позитивних реакцій (позитивних та гіперергічних – 54,4 %) в 1,8 разів перевищував такий в групі дітей без встановленого контакту. Серед дітей з ЛТІ в групі з встановленим туб. контактом кожна друга дитина мала позитивний результат тесту з АТР (позитивний або гіперергічний). Тоді як в групі без встановленого контакту – лише кожна третя, що свідчить про високу специфічність тесту з АТР. Таким чином, результати проби з АТР продемонстрували чітку залежність від наявності епідеміологічного фактора.

Результати внутрішньошкірних тестів також були проаналізовані в залежності від епідеміологічної небезпеки осередку ТБ інфекції, де мешкала

дитина (наявності або відсутності бактеріовиділення у контактної особи) (табл. 4.32).

Таблиця 4.32

Результати внутрішньошкірних тестів у дітей з ЛТІ, контактних з хворими на ТБ з бактеріовиділенням, %

Результат проби	Кількість дітей (n = 59)			
	Проба Манту з 2 ТО		Тест з АТР	
	абс.	%	абс.	%
Позитивний	49	83,1	17	28,8*
Гіперергічний	10	16,9	19	32,2
Всього позитивних реакцій	59	100,0	36	61,0*
Сумнівний	0	0	2	3,4
Негативний	0	0	21	35,6*

Примітка. * – різниця між результатами проб Манту з 2 ТО та АТР достовірна ($p < 0,05$).

Із таблиці 4.32 видно, що у дітей, контактних з хворими, які виділяли МБТ, негативні реакції на тест з АТР спостерігалися у 35,6 %. Позитивні реакції відмічалися у 28,8 % дітей, що було достовірно менше, ніж кількість позитивних реакцій на пробу Манту з 2 ТО – 83,1 %, ($p < 0,05$). Гіперергічні реакції на тест з АТР спостерігалися у 32,2 % дітей, що, навпаки, перевищувало їх кількість при пробі Манту з 2 ТО 16,9 %. Таким чином, у дітей з ЛТІ з контакту з бактеріовиділювачем відсоток позитивних та гіперергічних реакцій на тест з АТР склав 61,0 %. При цьому частка гіперергічних реакцій на тест з АТР була майже в 2 рази вищою, ніж гіперергічних реакцій на пробу Манту з 2 ТО ($p < 0,05$).

Розподіл різних результатів проби Манту з 2 ТО і тесту з АТР у дітей, які мали контакт з хворими без мікробіологічно підтвердженого бактеріовиділення, представлено у табл. 4.33.

Таблиця 4.33

Результати внутрішньошкірних тестів у дітей з ЛТІ, контактних з хворими на ТБ без встановленого бактеріовиділення, %

Результат проби	Кількість дітей (n = 44)			
	Проба Манту з 2 ТО		Тест з АТР	
	абс.	%	абс.	%
Позитивний	37	84,1	11	25,0*
Гіперергічний	7	15,9	9	20,5
Всього позитивних реакцій	44	100,0	20	45,5*
Сумнівний	0	0,0	4	9,0*
Негативний	0	0,0	20	45,5*

Примітка. * – різниця між результатами проб Манту з 2 ТО та АТР достовірна ($p < 0,05$).

Відсоток негативних результатів на тест з АТР склав 45,5 %, позитивних і гіперергічних реакцій також 45,5 %. Позитивних реакцій виявилось достовірно менше, ніж при пробі Манту з 2 ТО – 25,0 % проти 84,1 %, ($p < 0,05$).

Окремо були проаналізовані результати проби Манту з 2 ТО в залежності від наявності або відсутності контакту з бактеріовиділювачем (табл. 4.34).

У дітей, контактних із хворими, у яких було наявне бактеріовиділення, і дітей, контактних з хворими без підтвердженого бактеріовиділення була відсутня достовірна різниця частоти виявлення позитивних і гіперергічних реакцій на пробу Манту з 2 ТО ($p > 0,05$).

Таблиця 4.34

Результат проби Манту з 2 ТО у дітей з ЛТІ в залежності від наявності тубконтакту із бактеріовиділювачем, %

Результат проби	Тубконтакт з МБТ+ (n = 59)		Тубконтакт з МБТ– (n = 44)	
	Проба Манту з 2 ТО		Проба Манту з 2 ТО	
	абс.	%	абс.	%
Позитивна	49	83,1	37	84,1
Гіперергічний	10	16,9	7	15,9
Всього	59	100,0	44	100,0

Примітка. Достовірної різниці між показниками проб Манту з 2 ТО у різних групах не встановлено, ($p > 0,05$).

Результати тесту з АТР у пацієнтів з ЛТІ, на відміну від реакції на пробу Манту з 2 ТО, залежали від наявності бактеріовиділення у контактному хворого. (рис. 4.2).

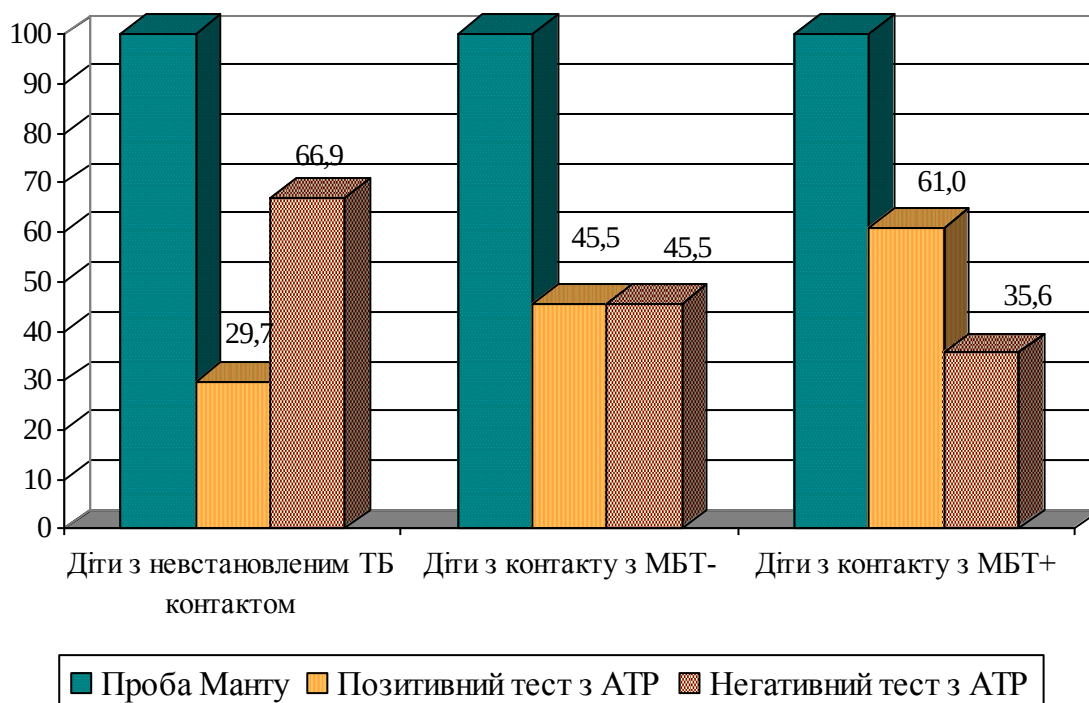


Рис. 4.2 – Результат проб Манту з 2 ТО та АТР в залежності від наявності контакту з хворим на ТБ

На даному рисунку показані результати специфічних внутрішньошкірних тестів (проби Манту з 2 ТО і тесту з АТР) у дітей з ЛТІ в залежності від характеру контакту з хворими на ТБ. Так, проба Манту з 2 ТО однаково позитивна (100,0 % випадків) у всіх пацієнтів незалежно від особливостей контакту.

Результати тесту з АТР чітко залежать від особливостей контакту: при невстановленому контакті проба позитивна у 32,2 % дітей (майже у кожного третього пацієнта); при встановленому контакті з хворими з МБТ – у 54,4 %; при контакті з хворими з МБТ+ – у 61,0 % більше ніж у половини пацієнтів. Такі дані підтверджують необхідність вважати дітей, які мешкають в осередках ТБ інфекції незалежно від наявності/відсутності бактеріовиділення у хворого, групою високого ризику щодо інфікування МБТ.

За результатами проби з АТР діти з осередків ТБ є групою високого ризику інфікування МБТ незалежно від наявності (відсутності) МБТ у хворого.

4.2 Динаміка результатів специфічних внутрішньошкірних тестів у дітей з латентною туберкульозною інфекцією

Нами була проаналізована динаміка специфічних внутрішньошкірних тестів у 104 дітей з ЛТІ. Внутрішньошкірні проби проводили через 3, 6 та 12 місяців 104 дітям з ЛТІ.

Серед 104 дітей у 39 (37,5 %) був позитивний результат тесту з АТР, а у 65 (62,5 %) – негативний. Характеристика специфічних внутрішньошкірних тестів представлена в табл. 4.35.

Як видно з даної таблиці серед всіх дітей з ЛТІ переважав позитивний нормергічний результат проби Манту з 2 ТО: у 42 дітей (40,4 %), гіперергічний, виражений та слабопозитивний результат зустрічалися майже з однаковою частотою – 22 (21,2 %), та по 20 (19,2 %), відповідно.

Результати специфічних внутрішньошкірних тестів за ступенем вираженості проб, %.

Результат проби	Проба Манту з 2 ТО (n = 104)		Тест з АТР (n = 104)	
	абс.	%	абс.	%
Слабо-позитивний	20	19,2	4	3,8*
Позитивний нормергічний	42	40,4	5	4,8*
Виражений	20	19,2	8	7,7*
Гіперергічний	22	21,2	22	21,2
Всього позитивних реакцій	104	100,0	39	37,5
Сумнівний	0	0,0	0	0,0
Негативний	0	0,0	65	62,5*
Всього	104	100,0	104	100,0

Примітка. * – різниця між результатами проб Манту з 2 ТО та АТР за ступенем вираженості проб достовірна, ($p < 0,05$).

Результати проби з АТР: всього позитивних результатів було лише у 37,5 % (39 дітей), з них найчастіше виявляли гіперергічну реакцію на тест з АТР – у 22 дітей (21,2 %), на другому місці була виражена реакція – 8 (7,7 %), негативна реакція зустрічалася майже у 2/3 дітей – 65 (62,5 %).

Середній діаметр проби Манту з 2 ТО та тесту з АТР в динаміці відображено в табл. 4.36.

Представлені в таблиці середні розміри специфічних внутрішньошкірних тестів протягом всього терміну спостереження показують нам позитивну динаміку – достовірне зменшення з часом розмірів папули, як проби Манту з 2 ТО, так і тесту з АТР ($p < 0,05$). Протягом року спостереження середній діаметр проби Манту з 2 ТО зменшився на 2,4 мм, а тесту з АТР на 1,9 мм.

Таблиця 4.36

Середній діаметр проби Манту з 2 ТО та тесту з АТР в динаміці у дітей з ЛТІ, мм

Внутрішньошкірні проби	Термін обстеження			
	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс	Через 12 міс і більше
Проба Манту з 2 ТО (n = 104)	13,5 ± 0,4	12,3 ± 0,3*	11,7 ± 0,4*	11,1 ± 0,4*
Тест з АТР (n = 39)	14,0 ± 0,7	13,7 ± 0,8	13,4 ± 0,7	12,1 ± 0,7*

Примітка. * – різниця між діаметром проб до лікування і в динаміці (через 3, 6, 12 місяців лікування) достовірна ($p < 0,05$).

Взаємозв'язок результатів проби Манту з 2 ТО та тесту з АТР відображений в табл. 4.37.

Має місце певна залежність між зростанням розміру проби Манту з 2 ТО і розміром тесту з АТР. Також визначався коефіцієнт кореляції Спірмена між результатами (розмірами) проби Манту з 2 ТО та тесту з АТР.

Таблиця 4.37

Взаємозв'язок результатів проби Манту з 2 ТО та тесту з АТР

Результат тесту з АТР	Результат проби Манту з 2 ТО				
	Слабо-позитивний	Позитивний нормергічний	Виражений	Гіперергічний	Всього
Негативний	17	27	14	7	65
Слабо-позитивний	1	2	0	1	4
Позитивний нормергічний	0	3	1	1	5
Виражений	1	4	1	2	8
Гіперергічний	1	6	4	11	22
Всього	20	42	20	22	104

Було встановлено, що коефіцієнт кореляції Спірмена (r) дорівнює 0,456, зв'язок між показниками прямий, сила зв'язку за шкалою Чеддока – помірна, залежність ознак статистично значуща ($p = 0,001$).

Також було перевірено як змінювалися результати специфічних внутрішньошкірних тестів в динаміці. Динаміка розмірів результатів внутрішньошкірних тестів через 3 місяці відображена в табл. 4.38.

Таблиця 4.38

Динаміка результатів внутрішньошкірних тестів через 3 місяці
спостереження, $(M \pm m)$ %

Результат внутрішньо- шкірних проб в динаміці	Проба Манту з 2 ТО через 3 міс		Тест з АТР через 3 міс	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Зменшилася	61	$58,7 \pm 4,8$	17	$43,6 \pm 7,9$
Без змін	34	$32,7 \pm 4,6$	11	$28,5 \pm 7,2$
Збільшилася	9	$8,7 \pm 2,8$	8	$20,5 \pm 6,5$
Стала негативною	0	0,0	3	$7,7 \pm 4,3$
Всього	104	100,0	39	100,0

Примітка. Достовірної різниці між змінами показників не встановлено, ($p > 0,05$).

Через 3 місяці спостереження за дітьми з ЛТІ більш ніж у половини дітей (58,7 %) розмір проби Манту з 2 ТО зменшився, у третини (32,7 %) розмір папули залишився без змін і у кожного одинадцятого (8,7 %) – збільшився. Подібні результати були отримані при вивченні динаміки тесту з АТР: через 3 місяці діаметр папули зменшився майже у половини дітей (43,6 %), у третини пацієнтів (28,5 %) проба залишилася незмінною і у кожного п'ятого тест з АТР збільшився. У 3 дітей результат тесту з АТР з позитивного став негативним (7,7 %). Різниця між результатами проб була незначною ($p > 0,05$). У жодного пацієнта з ЛТІ реакція на пробу Манту з 2 ТО не стала негативною. За результатами тесту з АТР у 7,7 % позитивна реакція перейшла в негативну.

Динаміку розмірів результатів специфічних внутрішньошкірних тестів через 6 місяців наведено в табл. 4.39.

Таблиця 4.39

Динаміка результатів внутрішньошкірних тестів через 6 місяців спостереження,
 $M \pm m$

Результат внутрішньошкірних проб в динаміці	Проба Манту з 2 ТО через 6 міс		Тест з АТР через 6 міс	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Зменшилася	44	$42,3 \pm 4,8$	15	$38,5 \pm 7,8$
Без змін	51	$49,0 \pm 4,9$	18	$46,2 \pm 8,0$
Збільшилася	9	$8,7 \pm 2,8$	6	$15,4 \pm 5,8$
Всього	104	100,0	39	100,0

Примітка. Достовірної різниці між змінами показників не встановлено, ($p > 0,05$).

Через 6 місяців спостереження результати динаміки специфічних внутрішньошкірних тестів виглядали дещо інакше: майже у половини пацієнтів (49,0 %) розмір проби Манту з 2 ТО залишався незмінним, у 42,3 % – зменшився і у кожного одинадцятого (8,7 %) – збільшився. Результат тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним через 6 місяців був наступним: у 46,2 % результат тесту з АТР зменшився або залишався незмінним у однакової кількості дітей – 41,7 % результат тесту з АТР залишався незмінним, у 38,5 % зменшився і у 15,4 % проба збільшилася в діаметрі.

Динаміка розмірів результатів внутрішньошкірних тестів через 12 місяців відображена в табл. 4.40.

Через рік після початку спостереження зменшення розмірів проби Манту з 2 ТО спостерігалось у 54,8 %, розміри проби Манту з 2 ТО не змінилися у 31,7 %, та проба наросла у 13,5 %. Результати динаміки тесту з АТР виглядали інакше: у 74,4 % дітей розмір папули зменшився (у порівнянні з початком лікування), у 12,8 % залишився незмінним і також у 12,8 збільшився ($p < 0,05$).

Таблиця 4.40

Динаміка результатів внутрішньошкірних тестів через 12 місяців спостереження,
($M \pm m$) %

Результат внутрішньошкірних проб в динаміці	Проба Манту з 2 ТО через 12 міс		Тест з АТР через 12 міс	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Зменшилася	57	$54,8 \pm 4,9$	29	$74,4 \pm 7,0^*$
Без змін	33	$31,7 \pm 4,6$	5	$12,8 \pm 5,4^*$
Збільшилася	14	$13,5 \pm 3,3$	5	$12,8 \pm 5,4$
Всього	104	100,0	39	100,0

Примітка. * – різниця між змінами показників достовірна ($p < 0,05$).

Крім того протягом всього часу нашого дослідження у 3 дітей результат тесту з АТР перейшов з позитивного в негативний (після 3 місяців превентивної хіміотерапії). У 2 дітей перейшов з негативного в сумнівний (гіперемія 5 і 9 мм), при подальшому детальному клініко-рентгенологічному обстеженні не було виявлено локального ТБ. Їм було призначено профілактичний курс лікування (проба Манту з 2 ТО в однієї дитини наросла, а другої – залишилася без змін). У 1 пацієнта (у дитини тубконтакт з матір'ю, МБТ–, від проведення проф. курсу дитині батьки відмовились) проба стала позитивною після 3 місяців спостереження, а проба Манту з 2 ТО збільшилася більш ніж вдвічі з 6 до 15 мм, після чого було проведено клініко-рентгенологічне обстеження, виключено локальний ТБ та призначено превентивну хіміотерапію 2 протитуберкульозними препаратами.

Також ми визначили середній діаметр проби Манту з 2 ТО та її динаміку серед пацієнтів з позитивним та негативним тестом з АТР (на початок спостереження), дані наведені в табл. 4.41 та 4.42.

Середній діаметр проби Манту з 2 ТО у дітей з позитивним та негативним результатом тесту з АТР протягом всього часу спостереження зменшувався, в

групі дітей з позитивним тестом АТР він зменшився протягом року на 2,9 мм, і в групі дітей з негативним тестом з АТР на 2,1 мм, але різниця виявилася несуттєвою ($p > 0,05$).

Таблиця 4.41

Середній діаметр проби Манту з 2 ТО в динаміці у дітей з ЛТІ, мм

Термін обстеження	Діаметр проби Манту з 2 ТО у дітей з позитивним тестом з АТР n = 39		Діаметр проби Манту з 2 ТО у дітей з негативним тестом з АТР n = 65	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m
До лікування	39	15,4 ± 0,6	65	12,3 ± 0,5
Через 3 місяці	39	14,0 ± 0,5	65	11,3 ± 0,4
Через 6 місяців	39	13,3 ± 0,6	65	10,7 ± 0,4
Через 12 місяців	39	12,5 ± 0,6	65	10,2 ± 0,4

Зменшення розмірів папули за результатами внутрішньошкірних специфічних тестів більш виражене за результатами тесту з АТР, ніж за пробою Манту з 2 ТО ($p < 0,05$).

Таблиця 4.42

Динаміка проби Манту з 2 ТО у дітей з позитивним та негативним результатом теста з АТР, через 12 місяців обстеження, (М ± m) %

Результати проб в динаміці	Проба Манту з 2 ТО у дітей з позитивним тестом з АТР		Проба Манту з 2 ТО у дітей з негативним тестом з АТР	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Зменшилася	24	61,5 ± 7,8	33	50,8 ± 6,2
Без змін	11	28,2 ± 7,2	22	33,8 ± 5,9
Збільшилася	4	10,3 ± 4,9	10	15,4 ± 4,5
Всього	39	100,0	65	100,0

Примітка. Достовірної різниці між показниками серед дітей з різних груп не встановлено.

В динаміці проба Манту з 2 ТО зменшилася в групі дітей з позитивним результатом тесту з АТР у 61,5 %, у групі дітей з негативним результатом тесту з АТР у 50,8 %, без змін залишалася у 28,2 % та у 33,8 % та збільшилася у 10,3 % і 15,4 % відповідно.

Серед дітей з ЛТІ було 50 дітей з невстановленим контактом з хворими на ТБ, з них у 40 (80,0 %) дітей при первинному обстеженні було виявлено негативний тест з АТР. У 10 дітей з позитивним тестом з АТР у 1 дитини результат тесту з АТР перейшов із позитивного в негативний. З 40 дітей без контакту з хворим на ТБ – у 38 результат тесту з АТР залишався негативним, при подальшому обстеженні в динаміці локальний ТБ не було виявлено, а у 2 дітей перейшов з негативного в сумнівний – гіперемія 5 і 9 мм, при подальшому детальному клініко-рентгенологічному обстеженні не було виявлено локального ТБ, їм було призначено профілактичний курс протитуберкульозних препаратів (проба Манту з 2 ТО в однієї дитини наросла, а другої – залишилася без змін).

Серед 54 дітей з встановленим контактом з хворим на ТБ у 25 (46,3 %) результат тесту з АТР був негативним, а у 29 (53,7 %) позитивним. Після року спостереження у 2 дітей позитивний тест з АТР перейшов у негативний і у 1 з негативного в позитивний.

Таким чином, серед 40 дітей з ЛТІ без встановленого тубконтакту з негативною реакцією на пробу з АТР в динаміці обстеження у 2-х негативний тест з АТР перейшов в сумнівний. Ці діти були додатково обстежені. Після виключення локального ТБ їм було призначено курс превентивного лікування. У решти – 38 дітей, проба з рекомбінантними білками залишалася негативною протягом всього терміну обстеження (1 рік). За даними клініко-рентгенологічного обстеження в динаміці у жодного з цих дітей через 1 рік не виникло органного ТБ.

Відомо, що найбільш високий ризик розвитку ТБ виникає після первинного інфікування МБТ протягом першого року. Індикатором ефективності протитуберкульозних заходів серед дітей з ЛТІ відповідно є відсутність

захворювання на локальний ТБ протягом року після первинного інфікування (WHO, 2010, 2014, 2015; Аксенова В. А. та ін.).

За даними обстеження в динаміці (з урахуванням віддалених результатів – 1 рік і більше) діти з встановленим діагнозом ЛТІ за результатами проби Манту з 2 ТО (група 5.4), з негативною реакцією на тест з АТР (при первинному та повторному обстеженні), у яких не встановлено контакт із хворим на ТБ, не потребують проведення превентивного лікування, що дозволяє уникнути токсичного впливу специфічних препаратів, значно зменшити об'єми обстеження пацієнтів (у 42,0 % цих контингентів) і, відповідно, зменшити витрати на ведення випадку.

Таким чином, за даними наукової літератури, наших досліджень, за результатами ретельного клініко-рентгенологічного обстеження із застосуванням тесту з АТР, доцільно рекомендувати використання тесту з АТР за певною технологією з метою діагностики наявності в організмі активної ТБ інфекції, визначення показань (протипоказань) для призначення превентивного лікування та особливостей ведення пацієнтів.

За матеріалами вказаних досліджень опубліковані наступні праці:

1. 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. P. 26–43.
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.
3. 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. P. 589–591.

4. 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.

5. Белогорцева О. И., Доценко Я. И. Результаты специфических внутрикожных тестов у детей с ранним периодом первичной туберкулезной инфекции // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна медицина: актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку», Одеса, 7–8 серпня 2015 р. С. 34–35.

РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ СПЕЦИФІЧНИХ ВНУТРІШНЬОШКІРНИХ ПРОБ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ У ОСІБ З ІНШИМИ ПРОЯВАМИ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА У ЗДОРОВИХ ДІТЕЙ

5.1 Результати специфічних внутрішньошкірних проб на ТБ у дітей із ВДТБ

З метою з'ясування діагностичних можливостей тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним було обстежено 116 дітей у віці від 1 до 17 років з різними клінічними формами вперше діагностованого легеневого та позалегового ТБ, до призначення курсу антимікобактеріальної терапії. Діагноз ТБ був встановлений дітям на підставі даних анамнезу життя та захворювання, даних загально-клінічного обстеження, результатів проби Манту з 2 ТО. Більша частина дітей з ТБ органів дихання була обстежена із застосуванням комп'ютерної томографії органів грудної порожнини (КТ ОГП), за показаннями виконувалося бронхологічне обстеження.

Кількість хворих на ВДТБ дітей за віком і статтю відображена у табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Кількість дітей з ВДТБ за віком і статтю, %

Вік, роки	Стать					
	Всього (n = 116)		Хлопчики (n = 66)		Дівчатка (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1–4	6	5,2	4	6,1	2	4,0
5–9	30	25,9	20	30,3	10	20,0
10–14	40	34,5	20	30,3	20	40,0
Всього від 1–14	76	65,5	44	66,7	32	64,0
15–17	40	34,5	22	33,3	18	36,0
Всього від 1–17	116	100,0	65	100,0	51	100,0

Примітка. Достовірної різниці між групами не встановлено.

Вік дітей був в межах від 1 року до 17 років, значну частку становили діти підліткового віку – 34,5 %, хлопчиків серед них було 66 (56,9 %), дівчаток 51 (43,1 %). Серед дітей у віці від 1 до 4 років та від 5 до 9 років переважали хлопчики – 4 (6,2 %) і 20 (30,8 %), ТБ у дівчаток в цих вікових групах виявлявся рідше – 2 (3,9 %) та 10 (19,6 %), відповідно. Частка хлопчиків і дівчаток серед обстежених у віці 10–14 років та підлітків виявилася приблизно однаковою ($p > 0,05$).

Порівняння результатів проведення специфічних імунологічних внутрішньошкірних тестів (проба Манту з 2 ТО та тест з АТР) хворих на ТБ дітей представлені в табл. 5.2. Дослідження проводилося до початку антимікобактеріальної терапії.

Таблиця 5.2

Порівняння результатів внутрішньошкірних тестів у дітей, хворих на ТБ, %

Результат проби	Проба Манту з 2 ТО (n = 116)		Тест з АТР (n = 116)	
	абс.	%	абс.	%
Негативний	0	0,0	6	5,2*
Слабопозитивний	13	11,2	13	11,2
Нормергічний	48	41,4	8	6,9*
Виражений	20	17,2	33	28,4*
Гіперергічний	35	30,2	56	48,3*
Всього	116	100,0	116	100,0

Примітка. * – встановлена достовірна різниця між результатами проби Манту з 2 ТО та тесту з АТР, ($p < 0,05$).

Серед усіх 116 дітей з локальними формами ТБ, при проведенні проби Манту з 2 ТО не було виявлено негативних результатів, при проведенні тесту з АТР результати були інші – 6 негативних результатів (5,2 %); слабопозитивні результати проб спостерігалися у 13 (11,2 %) дітей на пробу Манту з 2 ТО і також у 13 (11,2 %) на тест з АТР.

Нормергічний результат специфічних внутрішньошкірних тестів виявлявся частіше на пробу Манту з 2 ТО ніж на тест з АТР – 48 (41,4 %) та 8 (6,9 %), відповідно, виражений результат проби навпаки, був лише у 20 пацієнтів (17,2 %) проти 33 (28,4 %) на тест з АТР, гіперергічний результат проби Манту з 2 ТО також зустрічався значно рідше ніж тесту з АТР – 35 (30,2 %) та 56 (48,3 %), відповідно. Отже у дітей з ВДТБ найчастіше зустрічався нормергічний і гіперергічний результати проби Манту з 2 ТО та гіперергічний і виражений результати тесту з АТР.

5.2 Результати специфічних внутрішньошкірних проб на туберкульоз у дітей із ЗЗТБ

З метою з'ясування діагностичних можливостей специфічних внутрішньошкірних тестів та оцінки активності ТБ процесу було обстежено 44 дитини у віці від 1 до 17 років. У 41 дитини (93,2 %) діагностовані малі залишкові зміни, у 3 дітей (6,8 %) – великі залишкові зміни після перенесеного легеневого та позалегового локального туберкульозу (ЗЗТБ). Залишковими змінами вважаються неактивні зміни туберкульозної етіології знайдені у легенях та інших органах як у осіб із перенесеним ТБ у минулому, які вилікувалися від нього в результаті застосування специфічної хіміотерапії, так і при спонтанно вилікуваному ТБ. Вищезазначений діагноз був встановлений усім дітям на підставі даних анамнезу, аналізу результатів специфічних внутрішньошкірних тестів, клініко-рентгенологічних, бактеріологічних, лабораторних показників. Заключення про вилікування надавалося після спостереження не менше 1 року за наявності вогнища Гона у легенях, кальцинатів у внутрішньогрудних лімфатичних вузлах та в легенях, плевральних нашвартувань, обмеженого чи поширеного пневмосклерозу, фіброзу, тощо.

Внутрішньошкірні тести проводилися після основного курсу хіміотерапії в пацієнтів із ЗЗТБ при клінічно вилікуваному ТБ та за наявності залишкових змін спонтанно вилікуваного ТБ до призначення специфічного лікування.

Розподіл дітей за статевою ознакою у всіх вікових групах наведений у табл. 5.3.

Вік дітей коливався в межах від 1 року до 17 років. За статевою ознакою діти розподілилися майже однаково – 23 дівчинки і 21 хлопчик та практично рівномірно у всіх вікових групах. Лише у віковій групі від 10 до 14 років переважали дівчатка – (60,9 %).

Таблиця 5.3

Розподіл дітей із ЗЗТБ за віком та статтю, %

Вік (роки)	Кількість дітей (n = 44)		Стать			
			Хлопчики (n = 21)		Дівчатка (n = 23)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1–4	4	9,1	2	9,5	2	8,7
5–9	10	22,7	5	23,8	4	17,4
10–14	23	52,3	9	42,9	14	60,9
0–14	37	84,1	16	76,2	20	87,0
15–17	7	15,9	5	23,8	3	13,0
0–17	44	100,0	21	100,0	23	100,0

Примітка. Достовірна різниця між групами не встановлена ($p > 0,05$).

Більшу частку становили діти віком від 1 до 14 років – 84,1 %, хлопчиків серед них було 16 (76,2 %), дівчаток – 20 (87,0 %). Дітей підліткового віку (від 15 до 17 років) виявлено 7 (15,9 %). Найбільше ЗЗТБ було діагностовано у 23 дітей (52,3 %) віком від 10 до 14 років.

У 12 пацієнтів (27,3 %) із ЗЗТБ спостерігалось спонтанне вилікування, що є особливістю дитячого організму, яка часто зустрічається при первинному ТБ. Клінічне вилікування після проведеного повноцінного основного курсу лікування вперше діагностованих активних локальних форм ТБ мало місце у 32 дітей (72,7 %).

Всі діти були обстежені рентгенологічно з обов'язковим призначенням МСКТ. У 93,2 % випадків виявляли малі залишкові зміни, відсоток виявлення великих залишкових змін становив всього 6,8 %.

Результати внутрішньошкірних тестів з туберкуліном та АТР у дітей із ЗЗТБ порівнювалися та представлені у табл. 5.4.

Тест з АТР виявився негативним у 14 дітей (31,8 %), серед яких 10 дітей (71,4 %) мали вперше діагностований спонтанно вилікуваний ТБ, причому відсоток легеневих та позалегенових клінічних форм у межах групи практично не відрізнявся.

Таблиця 5.4

Результати проби Манту з 2 ТО та тесту з АТР у дітей із ЗЗТБ, %

Результат проби Манту з 2 ТО/АТР	Проба Манту з 2 ТО (n = 44)		Тест з АТР (n = 44)	
	абс.	%	абс.	%
Негативний	0	0,0	14	31,8*
Сумнівний	0	0,0	4	9,1
Позитивний	34	77,3	5	11,4*
Гіперергічний	10	22,7	21	47,7*
Всього позитивних	44	100,0	26	59,1
Всього	44	100,0	44	100,0

Примітка. * – різниця між результатами проб Манту з 2 ТО та АТР достовірна ($p < 0,05$).

У 4 (9,1 %) дітей після клінічного вилікування тест з АТР був сумнівний. Позитивні та гіперергічні результати реакції тесту з АТР частіше зустрічалися серед дітей із ЗЗТБ після основного курсу специфічного лікування, тобто при клінічно вилікуваних формах ТБ. Відсоток позитивних результатів тесту з АТР достовірно відрізнявся від аналогічних результатів проби Манту з 2 ТО – 5 дітей (11,4 %) та 34 дитини (77,3 %) відповідно. Достовірна різниця відмічалася і між

гіперергічними результатами реакцій на тест з АТР та пробу Манту з 2 ТО і становила (47,7 %) – 21 дитина та 10 дітей (22,7 %) відповідно.

Зважаючи на високу чутливість тесту з АТР можна зробити висновок, що його негативні результати з високим ступенем вірогідності дозволяли виключити активність ТБ процесу. Позитивні та гіперергічні результати реакції з АТР вказували на наявність активної ТБ інфекції в організмі дітей, що відповідно свідчило на користь активності ТБ процесу, або про високий ризик його реактивації. У більшості випадків ці діти потребували повторних курсів хіміотерапії.

5.3 Результати специфічних внутрішньошкірних тестів у медичних працівників, які контактують з хворими на туберкульоз органів дихання

Всього було обстежено 30 співробітників НІФП за допомогою специфічних внутрішньошкірних тестів (проба Манту з 2 ТО та тест з АТР) – лікарів, середній, молодший медичний персонал, інші). З них чоловіків – 5 осіб (16,7 %), жінок – 25 (83,3 %) [163].

Співробітників у віці від 20 до 30 років було 5 (16,7 %), від 31 до 40 років – 11 (36,7 %), віком 41–50 років – 4 (13,3 %), та у віці 51 рік і старше – 10 (33,3 %).

На момент проведення внутрішньошкірних тестів у всіх співробітників загальний стан був задовільним, будь-які скарги відсутні. Стаж роботи медичних працівників з хворими на активний ТБ коливався від 0 до 40 років. Стаж роботи менше 5 років був у 11 співробітників (36,7 %), стаж роботи від 6 до 10 років – у 7 осіб (23,3 %), від 11 до 20 років – у 4 (13,3 %), від 21 до 30 років – у 5 (16,7 %) та стаж від 31 до 40 років був у 3 працівників (10,0 %).

За спеціальністю всіх працівників Інституту можна розділити на кілька категорій:

- хірурги, анестезіологи, лікарі-ендоскопісти – 6 чоловік (20,0 %);
- лікарі-терапевти (фтизіатри) – 9 чоловік (30,0 %);

- інші (середній та молодший мед. персонал, вихователь, буфетниця, інструктор ЛФК) – 15 чоловік (50,0 %).

Розподіл співробітників за стажем роботи у фтизіатрії, спеціальністю і результатами проби Манту з 2 ТО та тесту з АТР відображено у табл. 5.5.

Двоє лікарів, працівників дитячого відділення працювали з дорослими хворими на ТБ 5 та 8 років відповідно.

Таблиця 5.5

Розподіл співробітників за стажем роботи у фтизіатрії, спеціальністю і результатами проби Манту з 2 ТО та тесту з АТР.

№ п/п	Стаж роботи у фтизіатрії, роки	Місце роботи, спеціальність	Результат проби Манту з 2 ТО, інфільтрат, мм	Результат тесту з АТР, інфільтрат, мм
1	2	3	4	5
1	0	мед. сестра, ендоскопічного відділення	10	Негативний
2	0	мед. сестра, ендоскопічного відділення	13	Негативний
3	0	лікар, ендоскопічного відділення	12	Негативний
4	0	мед. сестра, відділення дитячої фтизіатрії	12	Негативний
5	1	лікар-хірург	15	Негативний
6	1	мед. сестра, ендоскопічного відділення	Негативний	Негативний
7	1	лікар, відділення дитячої фтизіатрії	12	6
8	2	мед. сестра, відділення дитячої фтизіатрії	Негативний	Негативний
9	3	мед. сестра, ендоскопічного відділення	5	Негативний
10	5	лікар, відділення дитячої фтизіатрії	7	Негативний
11	5	мед. сестра, терапевтичного відділення	5	3
12	6	мед. сестра, відділення дитячої фтизіатрії	25	Негативний
13	7	лікар-анестезіолог	20	18

Продовж. табл. 5.5

1	2	3	4	5
14	7	санітарка, відділення дитячої фтизіатрії	15	8
15	8	лікар, відділення дитячої фтизіатрії	20	18
16	8	буфетниця	13	Негативний
17	9	лікар, відділення дитячої фтизіатрії	20	25
18	9	лікар, терапевтичного відділення	21	Негативний
19	14	лікар, ендоскопічного відділення	11	Негативний
20	16	лікар, терапевтичного відділення	14	9
21	18	мед сестра, терапевтичного відділення	9	5
22	19	вихователь, відділення дитячої фтизіатрії	10	Негативний
23	22	лікар-хірург	19	Негативний
24	23	санітарка, відділення дитячої фтизіатрії	14	Негативний
25	28	лікар, відділення дитячої фтизіатрії	12	Негативний
26	28	лікар, відділення дитячої фтизіатрії	11	2
27	30	лікар, ендоскопічного відділення	8	5
28	32	лікар	7	4
29	33	мед сестра, терапевтичного відділення	15	25
30	38	інструктор ЛФК	17	10

Загальних реакцій на проведення проб не відмічалось. Із місцевих реакцій зафіксовано: короточасний свербіж у місці введення туберкуліну – у 8 чоловік, легкий свербіж в місці введення тесту з АТР на третій день – у 4 чоловік; лімфангоїт, лімфаденіт і біль в місці введення тесту з АТР – у 1 чоловіка. Позитивний або сумнівний результат проби з АТР спостерігався у 13 співробітників. Дані про результати внутрішньошкірних проб у цих осіб наведені у табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Результати проб у співробітників з позитивним результатом на тест з АТР.

№ п/п	Стаж роботи у фтизіатрії	Проба Манту з 2 ТО, інфільтрат, мм	Тест з АТР, інфільтрат, мм
1	1	12	6
2	5	5	3
3	7	20	18
4	7	15	8
5	8	20	18
6	9	20	25
7	16	14	9
8	18	9	5
9	28	11	2
10	30	8	5
11	32	7	4
12	33	15	25
13	38	17	10

З них 8 лікарів (6 фахівці терапевтичного і 2 – хірургічного профілю) і 5 співробітники інших спеціальностей. Після дообстеження у одного співробітника із гіперергічною реакцією виявлена активна форма ТБ (лікар терапевтичного профілю).

Стаж роботи у фтизіатрії у співробітників з позитивним результатом тесту з АТР:

- до 10 років стажу – 6 чоловік (46,2 %),
- більше 10 років – 7 чоловік (53,8 %).

В цілому, позитивний і сумнівний результат тесту з АТР спостерігався у 13 співробітників, які працюють із хворими на локальні форми ТБ. У більшості з них стаж роботи у фтизіатрії був більше 10 років ($53,8 \pm 13,8$ %). У 6-и з 13-ти співробітників був гіперергічний результат тесту з АТР. Проба Манту з 2 ТО була позитивною у 28 медичних працівників, що свідчить про наявність сенсibilізації до МБТ, можливо до нетуберкульозних мікобактерій. Також неможливо виключити параалергію. Але враховуючи можливості тесту з АТР, які передбачають реакцію на активні МБТ в організмі, саме ті співробітники, які

мають позитивну та сумнівну реакцію на даний тест, підлягають ретельному обстеженню (із застосуванням комп'ютерної томографії органів грудної клітки та можливо інших додаткових досліджень) та проведенню хіміопрофілактики.

Збереження негативним тесту із АТР у працівників, що постійно контактують із хворими на ТБ, тобто відсутність у них активної ТБ інфекції, свідчить про певний рівень профілактичних заходів у працівників туберкульозних закладів на робочому місці та можливу високу індивідуальну імунологічну реактивність. Доцільним може бути доповнення профілактичного обстеження співробітників туберкульозної служби проведенням специфічного внутрішньошкірного тесту з АТР в проміжний період між рентгенологічними дослідженнями для підвищення ефективності діагностики ТБ у працівників груп ризику та підвищення якості їх здоров'я.

Проведення порівняльного аналізу результатів проби Манту з 2 ТО та тесту із АТР у 30 співробітників туберкульозних відділень продемонструвало позитивний результат на пробу Манту з 2 ТО у 28 (93,3 %) та тільки у 13 (43,3 %) – на пробу з АТР, що було у 2,2 рази рідше, ніж при пробі Манту з 2 ТО. Гіперергічний результат тесту із АТР спостерігався у 6-и співробітників, у одного з них після додаткового обстеження був виявлений активний ТБ. Серед осіб із позитивним результатом тесту з АТР майже у половини результат проби був гіперергічним, і всі вони мали великий стаж роботи з хворими на ТБ (від 7 до 38 років). Застосування специфічного тесту з АТР у працівників туберкульозної служби (група високого ризику захворювання) дозволяє своєчасно виявляти найбільш уразливі контингенти, які потребують термінового обстеження, в т.ч., за показаннями – проведення комп'ютерної томографії.

5.4 Результати специфічних внутрішньошкірних проб на туберкульоз у здорових дітей

Нами було обстежено 60 здорових, щеплених БЦЖ дітей, у віці від 1 до 17 років, які раніше не перебували на обліку у фтизіатра. Розподіл дітей за віком і статтю відображений в табл. 5.7.

Таблиця 5.7

Розподіл здорових дітей за віком і статтю, %

Вік	Кількість дітей (n = 60)		Стать			
			Хлопчики (n = 28)		Дівчатка (n = 32)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1–4	17	28,3	6	21,4	11	34,4
5–9	28	46,7	14	50,0	14	43,7
10–14	10	16,7	5	17,9	5	15,6
15–17	5	8,3	3	10,7	2	6,3
Всього від 1–17	60	100,0	28	100,0	32	100,0

Примітка. Достовірної різниці між віком дітей різної статі не встановлено.

Всього було обстежено 32 дівчаток і 28 хлопчиків, серед 55 дітей, у віці до 15 років, 6 здорових дітей раннього віку були не вакциновані БЦЖ, та 5 підлітків віком від 15 до 17 років. Після ретельного обстеження, аналізу результатів проби Манту з 2 ТО в динаміці, вивчення епіданамнезу, обстеження членів родини на ТБ, у цих дітей було виключено локальний ТБ та інфікування МБТ.

Позитивний характер проби Манту з 2 ТО у щеплених БЦЖ дітей був розцінений як післявакцинальна алергія (за даними аналізу туберкулінової чутливості по роках у відповідності до існуючих критеріїв). Діти, не вакциновані БЦЖ були практично здорові, 5 дітей у віці від 1 до 2 років і 1 дитина у віці 3 р. Щеплення БЦЖ не проводилось у зв'язку з відмовою батьків. При проведенні внутрішньошкірних проб Манту з 2 ТО та АТР результат обох проб був негативний, що свідчить про відсутність інфікування МБТ.

Проведені нами співставлення результатів проби Манту з 2 ТО та тесту з АТР відображені у табл. 5.8.

Таблиця 5.8

Співвставлення результатів проби Манту з 2 ТО та тесту з АТР у здорових дітей, %

Результат проби	Проба Манту з 2 ТО		Проба з АТР	
	абс.	%	абс.	%
Негативний	15	25,0	60	100,0
Сумнівний	18	30,0	0	0,0
Позитивний:	27	45,0	0	0,0
Виражений	0	0,0	0	0,0
Гіперергічний	0	0,0	0	0,0
Всього	60	100,0	60	100,0

У всіх здорових дітей проба з АТР була негативною, проба Манту з 2 ТО при цьому була негативною у 15 (25,0 %), сумнівною у 18 (30,0 %), та позитивною у 27 (45,0 %) випадків, виражених та гіперергічних реакцій не було у жодної дитини. Тобто, у здорових дітей не було виражених та гіперергічних реакцій на пробу Манту з 2 ТО, що характерно для поствакцинальної алергії.

У всіх здорових дітей, вакцинованих БЦЖ, у яких було виключено контакт з хворим на ТБ серед оточення та інфікування МБТ за результатами проби Манту з 2 ТО. Тест з АТР був негативним у всіх дітей, що свідчить про високу специфічність методу.

За матеріалами вказаних досліджень опубліковані наступні праці:

1. 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.

РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ПРОЯВАМИ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ

6.1 Аналіз стану імунної системи у дітей з різними проявами туберкульозної інфекції

При аналізі даних системного імунітету у дітей з діагнозом ЛТІ та ВДТБ віком від 6 до 9 років виявлені зміни окремих показників клітинної і гуморальної ланок імунітету [179, 183, 188]. Ці дані відображені у табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Показники системного імунітету у дітей з різними проявами ТБ інфекції віком від 6 до 9 років, (М ± m)

Показники	Групи обстежених дітей		
	Референтні значення	Основна (n = 45)	Контрольна (n = 44)
1	2	3	4
Вміст лейкоцитів ($10^9/\text{л}$)	6,1–11,4	$7,1 \pm 0,3\#$	$7,2 \pm 0,4^*$
Вміст лімфоцитів (%)	30,0–55,0	$45,1 \pm 1,4$	$43,3 \pm 1,7^*$
Вміст лімфоцитів ($10^9/\text{л}$)	1,83–6,27	$3,1 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,1^*$
Вміст $\text{CD}3^+$ – лімфоцитів (%)	59,0–74,0	$65,1 \pm 0,9$	$66,3 \pm 1,3$
Вміст $\text{CD}3^+$ – лімфоцитів ($10^9/\text{л}$)	1,3–3,2	$2,0 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1^*$
Вміст $\text{CD}4^+$ – лімфоцитів (%)	29,0–42,0	$34,0 \pm 0,9$	$36,6 \pm 1,1$
Вміст $\text{CD}4^+$ – лімфоцитів ($10^9/\text{л}$)	0,5–1,9	$1,05 \pm 0,06$	$1,08 \pm 0,06$
Вміст $\text{CD}8^+$ – лімфоцитів (%)	25,0–35,0	$26,5 \pm 0,9$	$25,8 \pm 1,0$
Вміст $\text{CD}8^+$ – лімфоцитів ($10^9/\text{л}$)	0,4–1,4	$0,83 \pm 0,04$	$0,77 \pm 0,05^*$
Імунорегуляторний індекс (у.о.)	1,5–2,5	$1,39 \pm 0,08$	$1,53 \pm 0,09$
Вміст $\text{CD}16^+$ – лімфоцитів (%)	8,0–20,0	$8,3 \pm 0,8$	$6,1 \pm 0,8^*$
Вміст $\text{CD}16^+$ – лімфоцитів ($10^9/\text{л}$)	0,09–0,80	$0,25 \pm 0,03$	$0,18 \pm 0,03^*$
Вміст $\text{CD}19^+$ – лімфоцитів (%)	13,0–21,0	$11,3 \pm 0,7$	$11,0 \pm 0,7^*$
Вміст $\text{CD}19^+$ – лімфоцитів ($10^9/\text{л}$)	0,3–0,9	$0,36 \pm 0,03$	$0,33 \pm 0,03^*$
РБТЛ з ФГА (%)	57,0–70,0	$61,4 \pm 1,5$	$61,5 \pm 2,1$
РБТЛ з БЦЖ (%)	до 3,0	$4,0 \pm 0,4$	$4,9 \pm 1,0$
Рівень імуноглобуліну А (г/л)	0,9–2,6	$1,5 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$
Рівень імуноглобуліну М (г/л)	0,65–1,7	$1,9 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1^*$
Рівень імуноглобуліну G (г/л)	8,5–15,0	$15,7 \pm 0,7$	$15,1 \pm 0,8$
Рівень імуноглобуліну Е (МО/л)	до 90,0	$185,2 \pm 32,4$	$200,1 \pm 29,5$

Продовж. табл. 6.1

1	2	3	4
Рівень протитуберкульозних антитіл (ум.од.)	до 0,21	$0,25 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,07^*$
Рівень циркулюючих імунних комплексів середньої молекулярної маси (ум.од.)	до 60,0	$46,0 \pm 3,8$	$51,5 \pm 6,8^*$
Рівень циркулюючих імунних комплексів малої молекулярної маси (ум.од.)	296,7–695,3	$370,4 \pm 46,9$	$412,2 \pm 48,8$

Примітка. * – різницю показника основної групи у порівнянні із показником контрольної групи статистично підтверджено за Уїлкоксоном, ($p < 0,05$).

Одним із інтегральних показників стану імунітету є абсолютна кількість лейкоцитів периферичної крові, яка у дітей молодшої вікової групи була в межах референтних значень і складала $(7,11 \pm 0,28) 10^9/\text{л}$ у дітей основної групи (з ЛТІ) і була вірогідно нижчою ніж у дітей контрольної групи (з ВДТБ) – $(7,18 \pm 0,43) 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$.

Відносна кількість лімфоцитів у дітей основної групи була достовірно вище ніж у контрольній групі і складала $(45,11 \pm 1,43) \%$ проти $(43,30 \pm 1,67) \%$, абсолютна кількість лімфоцитів у дітей цієї групи також була вірогідно вищою і складала $(3,14 \pm 0,12) 10^9/\text{л}$ та $(2,95 \pm 0,14) 10^9/\text{л}$ в контролі, $p < 0,05$. Відносний вміст CD3+ лімфоцитів в основній та контрольній групах не відрізнявся від вікової норми, абсолютна кількість CD3+ лімфоцитів була в межах вікової норми в обох групах, але в основній групі (ЛТІ) була вірогідно вищою ніж у контрольній (ВДТБ) – $(2,04 \pm 0,08) 10^9/\text{л}$ та $(1,98 \pm 0,10) 10^9/\text{л}$, відповідно, $p < 0,05$. Відносний та абсолютний вміст субпопуляцій лімфоцитів Т-хелперів/індукторів (CD4+) суттєво не відрізнялися між групами на відміну від Т-супресорів/цитотоксичних клітин (CD8+), які здійснюють цитоліз клітинних структур, які були дещо вищими в основній групі на відміну від контрольної – $(26,50 \pm 0,94) \%$ проти $(25,83 \pm 1,02) \%$. Абсолютна кількість CD8+ лімфоцитів в

основній групі також була вищою – $(0,83 \pm 0,04) \cdot 10^9/\text{л}$ та $(0,77 \pm 0,05) \cdot 10^9/\text{л}$, відповідно, $p < 0,05$. Співвідношення $\text{CD}8^+ / \text{CD}4^+$ -лімфоцитів (ІРІ) у дітей обох груп суттєво не відрізнялося між собою, $p > 0,05$, але в основній групі дане співвідношення було нижчим референтних значень.

Одночасно спостерігалось підвищення рівня протитуберкульозних антитіл у сироватці крові в обох групах – $(0,25 \pm 0,02)$ ум. од. в основній групі та $(0,33 \pm 0,07)$ ум. од. в контрольній групі, при нормі до 0,21 ум. од. Але в контрольній групі зростання було достовірно вищим.

Проліферативна активність лімфоцитів у відповідь на специфічний антиген (БЦЖ) дітей основної групи була на рівні $(3,99 \pm 0,42) \%$, що дещо нижче, ніж у контрольній групі $(4,88 \pm 1,01) \%$, $p > 0,05$ та значно вище (в 1,3–1,6 разів) референтних значень – до 3,0. Результат РБТЛ з ФГА в основній та контрольних групах був в межах референтних показників.

Відсоткова $(8,27 \pm 0,80) \%$ і абсолютна $(0,25 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$ кількість натуральних кілерів крові ($\text{CD}16^+$), які першими налаштовуються на захист організму проти чужорідних і змінених клітин, у дітей основної групи була збільшена відносно контрольної групи – $(6,12 \pm 0,85) \%$ і $(0,18 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$, відповідно, $p < 0,05$. В цілому відсотковий вміст $\text{CD}16^+$ контрольної групи виявився значно нижчим референтних показників – $(6,12 \pm 0,85) \%$ проти $(8,0–20,0) \%$, а в основній групі показники були в межах референтних значень.

З боку В-системи імунітету у дітей молодшої вікової групи вірогідні зміни виявлені у вигляді зниження відсоткового і абсолютного вмісту В-лімфоцитів ($\text{CD}19^+$). Так, відсоток цих лімфоцитів периферичної крові у них складав $(11,34 \pm 0,75) \%$ проти $(11,01 \pm 0,74) \%$ в контролі, абсолютна кількість В-лімфоцитів $(0,36 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$ також була дещо підвищеною відносно контролю і складала $(0,33 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$. Окрім того відсоткова кількість $\text{CD}19^+$ як основної так і контрольної груп була нижчою ніж референтні показники – $(11,34 \pm 0,75) \%$ та $(11,01 \pm 0,74) \%$ проти $(13,0–21,0) \%$.

Ці зміни супроводжувались зростанням рівнів імуноглобулінів класів М, G та Е. Так, концентрація Ig М у сироватці крові дітей основної групи була $(1,95 \pm$

0,16) г/л проти $(1,47 \pm 0,11)$ г/л в контролі, $p < 0,05$. Рівень імуноглобуліну G також був вищим у дітей основної групи – $(15,69 \pm 0,69)$ г/л та $(15,07 \pm 0,78)$ г/л, відповідно, $p < 0,05$. Рівень Ig E був підвищеним – $(185,2 \pm 32,4)$ МО/л проти $(200,1 \pm 29,5)$ МО/л в контролі, $p < 0,05$. Рівень імуноглобулінів M, G, E основної групи та імуноглобуліну E контрольної групи перевищував референтні значення.

Рівень середніх циркулюючих імунних комплексів в основній групі був нижчим ніж в контрольній – $(46,02 \pm 3,79)$ ум. од. та $(51,55 \pm 6,81)$ ум. од., відповідно, $p < 0,05$.

Аналіз фагоцитарної ланки імунітету представлено в табл. 6.2.

Таблиця 6.2

Стан фагоцитуючих клітин у дітей з різними проявами ТБ інфекції віком від 6 до 9 р ($M \pm m$)

Показники	Референ- ні значення	Групи дітей	
		Основна (n = 45)	Контрольна (n = 44)
Середній відносний вміст гранулоцитів (%)	50,0–70,0	$50,18 \pm 1,48$	$51,71 \pm 1,72$
Середній абсолютний вміст гранулоцитів ($10^9/\text{л}$)	3,0–6,0	$3,65 \pm 0,22$	$3,87 \pm 0,35^*$
Процент фагоцитозу гранулоцитів (%)	58,0–67,0	$53,57 \pm 1,90$	$50,51 \pm 2,57^*$
Фагоцитарне число гранулоцитів (у.о.)	8,0–10,0	$6,70 \pm 0,27$	$6,79 \pm 0,30$
Спонтанна продукція активних форм кисню гранулоцитів (у.о.)	10,3–27,1	$24,35 \pm 2,26$	$23,41 \pm 1,95^*$
Середній відносний вміст моноцитів (%)	1,0–9,0	$4,70 \pm 0,22$	$4,99 \pm 0,28$
Середній абсолютний вміст моноцитів ($10^9/\text{л}$)	0,2–0,8	$0,32 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,03$
Процент фагоцитозу моноцитів (%)	48,0–60,0	$40,90 \pm 1,72$	$42,37 \pm 2,46$
Фагоцитарне число моноцитів (ум. од.)	7,0–9,0	$7,25 \pm 0,31$	$7,46 \pm 0,40$
Спонтанна продукція активних форм кисню моноцитів (ум. од.)	13,1–38,5	$22,57 \pm 1,94$	$26,38 \pm 2,05$

Примітка. * – різницю показника основної групи у порівнянні із показником контрольної групи статистично підтверджено за допомогою критерію Уїлкоксона, ($p < 0,05$).

Було встановлено, що вміст моноцитів (Мц) (відносний та абсолютний) та відносний вміст нейтрофільних гранулоцитів (Нг) крові знаходились в межах контрольних значень. Абсолютний вміст нейтрофільних гранулоцитів в основній групі був нижчим аніж у контрольній – $(3,65 \pm 0,22) 10^9/\text{л}$ та $(3,87 \pm 0,35) 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$. Однак ці показники знаходилися в межах вікової норми.

Поглиналина активність Нг у дітей молодшої вікової групи була дещо знижена у порівнянні з референтними показниками $(62,5 \pm 6,36)$ – відсоток гранулоцитів, спроможних до фагоцитозу дорівнював $(53,57 \pm 1,90) \%$ в основній групі та $(50,51 \pm 2,57) \%$ в контрольній групі ($p < 0,05$). Фагоцитарне число гранулоцитів становило $(6,70 \pm 0,27)$ ум. од. проти $(6,79 \pm 0,30)$ ум. од. в контрольній групі, і також було меншим від референтних показників $(9,0 \pm 1,4)$. Відсоток моноцитів, спроможних до фагоцитозу, також був нижче референтних значень $(54,0 \pm 8,49)$ і складав $(40,90 \pm 1,72) \%$ у основній групі (ЛТІ) та $(42,37 \pm 2,46) \%$ в контрольній (ВДТБ).

При вивченні стану імунної системи у віковій категорії дітей від 10 до 16 років виявлені наступні зміни – табл. 6.3.

Кількість лейкоцитів у дітей основної $(6,78 \pm 0,26) 10^9/\text{л}$ та контрольної $(6,68 \pm 0,38) 10^9/\text{л}$ груп була в межах референтних значень $(6,1-11,4) 10^9/\text{л}$. Слід відзначити незначне збільшення відносного вмісту загального пулу Т-лімфоцитів, яке спостерігалось в основній групі дітей старшого віку $(41,65 \pm 1,60) \%$ у порівнянні з референтними значеннями $(20,0-40,0)$. Абсолютна кількість загального пулу Т-лімфоцитів у дітей основної групи була достовірно вищою ніж у контрольній – $(2,76 \pm 0,12) 10^9/\text{л}$ проти $(2,41 \pm 0,13) 10^9/\text{л}$, відповідно, $p < 0,05$, але знаходилися у межах референтних значень. Абсолютна кількість CD3^+ лімфоцитів також була достовірно вищою у основній групі (порівнянно з контрольною) – $(1,82 \pm 0,09) 10^9/\text{л}$ та $(1,59 \pm 0,09) 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$.

Таблиця 6.3

Показники системного імунітету у дітей з різними проявами ТБ інфекції віком від 10 до 16 років ($M \pm m$)

Показники	Референтні значення	Групи дітей	
		Основна (n = 45)	Контрольна (n = 44)
Вміст лейкоцитів ($10^9/\text{л}$)	6,1–11,4	$6,78 \pm 0,26$	$6,68 \pm 0,38$
Вміст лімфоцитів (%)	20,0–40,0	$41,65 \pm 1,60\#$	$38,16 \pm 1,85$
Вміст лімфоцитів ($10^9/\text{л}$)	1,22–4,56	$2,76 \pm 0,12$	$2,41 \pm 0,13^*$
Вміст $\text{CD}3^+$ – лімфоцитів (%)	62,0–76,0	$65,89 \pm 1,26$	$65,60 \pm 1,53$
Вміст $\text{CD}3^+$ – лімфоцитів ($10^9/\text{л}$)	1,0–2,7	$1,82 \pm 0,09$	$1,59 \pm 0,09^*$
Вміст $\text{CD}4^+$ – лімфоцитів (%)	30,0–44,0	$36,67 \pm 1,30$	$32,60 \pm 1,62$
Вміст $\text{CD}4^+$ – лімфоцитів ($10^9/\text{л}$)	0,5–1,6	$1,00 \pm 0,05$	$0,79 \pm 0,06^*$
Вміст $\text{CD}8^+$ – лімфоцитів (%)	22,0–35,0	$25,55 \pm 0,84$	$27,83 \pm 1,78$
Вміст $\text{CD}8^+$ – лімфоцитів ($10^9/\text{л}$)	0,4–1,2	$0,72 \pm 0,04$	$0,66 \pm 0,05$
Імунорегуляторний індекс (у.о.)	1,5–2,5	$1,59 \pm 0,14$	$1,32 \pm 0,09$
Вміст $\text{CD}16^+$ – лімфоцитів (%)	6,0–23,0	$7,98 \pm 0,99$	$10,14 \pm 1,28$
Вміст $\text{CD}16^+$ – лімфоцитів ($10^9/\text{л}$)	0,2–0,9	$0,21 \pm 0,03$	$0,25 \pm 0,04$
Вміст $\text{CD}19^+$ – лімфоцитів (%)	11,0–22,0	$9,55 \pm 0,70\#$	$11,44 \pm 0,95$
Вміст $\text{CD}19^+$ – лімфоцитів ($10^9/\text{л}$)	0,2–0,6	$0,27 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,04$
Середній рівень РБТЛ на ФГА (%)	57,0–70,0	$59,63 \pm 2,17$	$61,03 \pm 1,57$
Середній рівень РБТЛ на БЦЖ (%)	До 3,0	$4,61 \pm 0,43$	$4,13 \pm 0,38$
Рівень імуноглобуліну А (г/л)	0,9–5,0	$1,79 \pm 0,15$	$2,14 \pm 0,18$
Рівень імуноглобуліну М (г/л)	0,7–3,7	$1,86 \pm 0,15$	$2,67 \pm 0,25^*$
Рівень імуноглобуліну G (г/л)	9,0–20,0	$16,96 \pm 0,76$	$16,37 \pm 0,81$
Рівень імуноглобуліну Е (МО/л)	До 120,0	$205,31 \pm 32,38$	$134,61 \pm 17,54^*$
Рівень протитуберкульозних антитіл (ум.од.)	До 0,210	$0,28 \pm 0,04$	$0,34 \pm 0,07$
Рівень циркулюючих імунних комплексів середньої молекулярної маси (ум.од.)	До 60,0	$60,88 \pm 6,51$	$51,73 \pm 8,85^*$
Рівень циркулюючих імунних комплексів малої молекулярної маси (ум.од.)	296,7–695,3	$294,51 \pm 41,63$	$370,09 \pm 28,80^*$

Примітка. * – різницю показника основної групи у порівнянні із показником контрольної групи статистично підтверджено, ($p < 0,05$).

Абсолютна кількість Т-хелперів/індукторів (CD4+) в групі дітей з ЛТІ була підвищеною відносно контрольної групи і складала, відповідно, $(1,00 \pm 0,05)$ ум. од. та $(0,79 \pm 0,06)$ ум. од., $p < 0,05$. Спостерігалось зниження співвідношення CD8+ / CD4+-лимфоцитів у контрольній групі. Так імунорегуляторний індекс (ІРІ) у дітей основної групи складав $(1,59 \pm 0,14)$ ум. од., у дітей контрольної групи – $(1,38 \pm 0,09)$ ум. од., ІРІ дітей контрольної групи був нижчим референтного показника. Число Т-супресорів/цитотоксичних клітин (CD8+) не різнилось між групами та у порівнянні з референтними показниками. Відсоткова та абсолютна кількість натуральних кілерів крові (CD16+) у дітей як основної так і контрольної груп були в межах референтних значень.

Аналіз показників специфічного імунітету показав, що проліферативна активність лімфоцитів у відповідь на специфічний антиген (БЦЖ) у дітей з ЛТІ і активний ТБ майже у 1,5 рази перевищувала цей показник у здорових: $(4,61 \pm 0,43)$ % та $(4,13 \pm 0,38)$ % проти (до 3,0) % і була дещо вищою у дітей з ЛТІ. Рівень протитуберкульозних антитіл, навпаки, був вищим у дітей з локальним ТБ $(0,28 \pm 0,04)$ ум. од. і $(0,34 \pm 0,07)$ ум. од., і в обох групах перевищував референтний показник – (до 0,21). Результат РБТЛ з ФГА в основній та контрольних групах був в межах референтних показників та практично не відрізнявся між основною та контрольною групами.

Абсолютна кількість В-лімфоцитів була в обох групах майже однаковою – $(0,27 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$ в основній групі та $(0,29 \pm 0,04) \cdot 10^9/\text{л}$ у контрольній. Відносний показник В-лімфоцитів в основній групі був значно меншим референтних значень (11,0–22,0) %, на відміну від контрольної групи – $(9,55 \pm 0,70)$ % та $(11,44 \pm 0,95)$ %, відповідно. Також були виявлені знижені рівні імуноглобулінів класу М та підвищенні – Е. Так, концентрація Іг М у сироватці крові дітей основної групи була вірогідно нижчою за таку у контрольній групі і складала $(1,86 \pm 0,15)$ г/л проти $(2,67 \pm 0,25)$ г/л, $p < 0,05$. Вміст Іг Е в обох групах у 1,7 та 1,1 рази перевищував референтні значення (до 120 МО/л), та був вірогідно вищим в основній групі $(205,31 \pm 32,38)$ МО/л у порівнянні з контрольною $(134,61 \pm 17,54)$ МО/л, $p < 0,05$.

Рівень циркулюючих імунних комплексів малої молекулярної маси був зниженим і складав $(294,51 \pm 41,63)$ ум. од. у дітей з ЛТІ проти $(370,09 \pm 28,80)$ ум. од. у дітей з ВДТБ, $p < 0,05$; середньої молекулярної маси навпаки в основній групі був дещо підвищеним – $(60,88 \pm 6,51)$ ум. од. у порівнянні з контрольною групою – $(51,73 \pm 8,85)$ ум. од., $p < 0,05$.

Аналіз фагоцитарної ланки імунітету відображено у табл. 6.7.

Таблиця 6.7

Стан фагоцитуючих клітин у дітей з різними проявами ТБ інфекції віком від 10 до 16 р ($M \pm m$)

Показники	Референтні значення	Групи дітей	
		Основна (n = 45)	Контрольна (n = 44)
Середній відносний вміст гранулоцитів (%)	50,0–70,0	$53,77 \pm 1,68$	$57,16 \pm 1,84$
Середній абсолютний вміст гранулоцитів ($10^9/\text{л}$)	3,0–6,0	$3,72 \pm 0,22$	$3,96 \pm 0,32$
Поглиналина активність гранулоцитів (%)	58,0–67,0	$48,12 \pm 2,43$	$53,75 \pm 2,43$
Фагоцитарне число гранулоцитів (ум. од.)	8,0–10,0	$7,62 \pm 0,33\#$	$7,07 \pm 0,36\#$
Спонтанна продукція активних форм кисню гранулоцитів (ум. од.)	10,3–27,1	$22,35 \pm 1,21$	$23,63 \pm 1,61$
Середній відносний вміст моноцитів (%)	1,0–9,0	$4,58 \pm 0,26$	$4,65 \pm 0,30$
Середній абсолютний вміст моноцитів ($10^9/\text{л}$)	0,2–0,8	$0,31 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,03$
Поглиналина активність моноцитів (%)	48,0–60,0	$36,69 \pm 2,27$	$46,72 \pm 2,49^*$
Фагоцитарне число моноцитів (ум. од.)	7,0–9,0	$8,48 \pm 0,44$	$7,69 \pm 0,33$
Спонтанна продукція активних форм кисню моноцитів (ум. од.)	13,1–38,5	$20,88 \pm 1,13$	$21,37 \pm 1,19$

Примітка. * – різницю показника основної групи у порівнянні із показником контрольної групи статистично підтверджено за Уїлкоксоном, ($P < 0,05$).

Було встановлено, що в групах дітей з ЛТІ та ВДТБ вміст нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів крові знаходився в межах референтних значень. При цьому було виявлено зниження спроможності нейтрофільних гранулоцитів до фагоцитозу відносно референтних значень. Так, поглинальна активність гранулоцитів дорівнювала $(48,12 \pm 2,43) \%$ в основній групі та $(53,75 \pm 2,43) \%$ в контрольній у порівнянні з $(58,0-67,0) \%$ референтних значень.

Фагоцитарне число нейтрофільних гранулоцитів складало $(7,62 \pm 0,33)$ ум. од. в основній групі проти $(7,07 \pm 0,36)$ ум. од. в контрольній групі і було значно нижчим референтного показника – $8,0-10,0$ ум. од.

Поглиналина активність моноцитів також була зниженою в основній групі $(36,69 \pm 2,27) \%$ у порівнянні з контрольною $(46,72 \pm 2,49) \%$, ($p < 0,05$) та референтним показником $(48,0-60,0) \%$. Фагоцитарне число моноцитів в обох групах було в межах референтних значень.

6.2. Вивчити результати квантиферонового тесту у дітей з латентною туберкульозною інфекцією, активним туберкульозом та здорових осіб

Були проаналізовані результати обстеження дітей з різними проявами ТБ інфекції, а також здорових дітей за допомогою імунологічного тесту QuantiFERON-TB Gold Plus – це тест *in vitro* з високоспецифічними рекомбінантними білками ESAT-6 та SFP-10 побудований на вивченні інтерферону- γ , який виділяється при інкубації імунокомпетентних клітин зі специфічними для МБТ білками.

Всього було обстежено 50 дітей у віці від 3 до 17 років: 17 дітей з ЛТІ, 25 з ВДТБ та 8 здорових дітей. Всі діти були на обстеженні в НІФП і їм проводилося повне клініко-рентгенологічне обстеження на туберкульоз.

Серед всіх дітей було 22 хлопчиків та 28 дівчаток. Розподіл дітей за віком наведено у табл. 6.8.

Таблиця 6.8

Розподіл дітей, обстежених за допомогою тесту QuantiFERON-TB Gold Plus за віком, %

Вік	кількість дітей (n = 50)		Діагнози дітей					
			здорові (n = 8)		ЛТІ (n = 17)		ВДТБ (n = 25)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1–14	38	76,0	7	87,5	14	82,4	17	68,0
15–17	12	24,0	1	12,5	3	17,6	8	32,0
Всього	50	100,0	8	100,0	17	100,0	25	100,0

Примітка. Достовірної різниці між кількістю дітей за віком не встановлено, ($p > 0,05$).

Як видно з даної таблиці вірогідної різниці між різними клінічними групами дітей не було. Результати обстеження дітей за допомогою даного тесту відображено у табл. 6.9.

Таблиця 6.9

Результати тесту QuantiFERON-TB Gold Plus у дітей з різними проявами туберкульозної інфекції і здорових осіб, %

Вік	Діагнози дітей					
	здорові (n = 8)		ЛТІ (n = 17)		ВДТБ (n = 25)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Тест негативний	8	100,0	8	47,1*	4	16,0*
Тест позитивний	0	0,0	9	52,9*	21	84,0*
Всього	8	100,0	17	100,0	25	100,0

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

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, ($p < 0,05$).

Порівняння результатів обох вивчених тестів з рекомбінантними білками – *in vivo* та *in vitro* (тесту з АТР та QFT) відображене на рис. 6.1 та рис. 6.2.

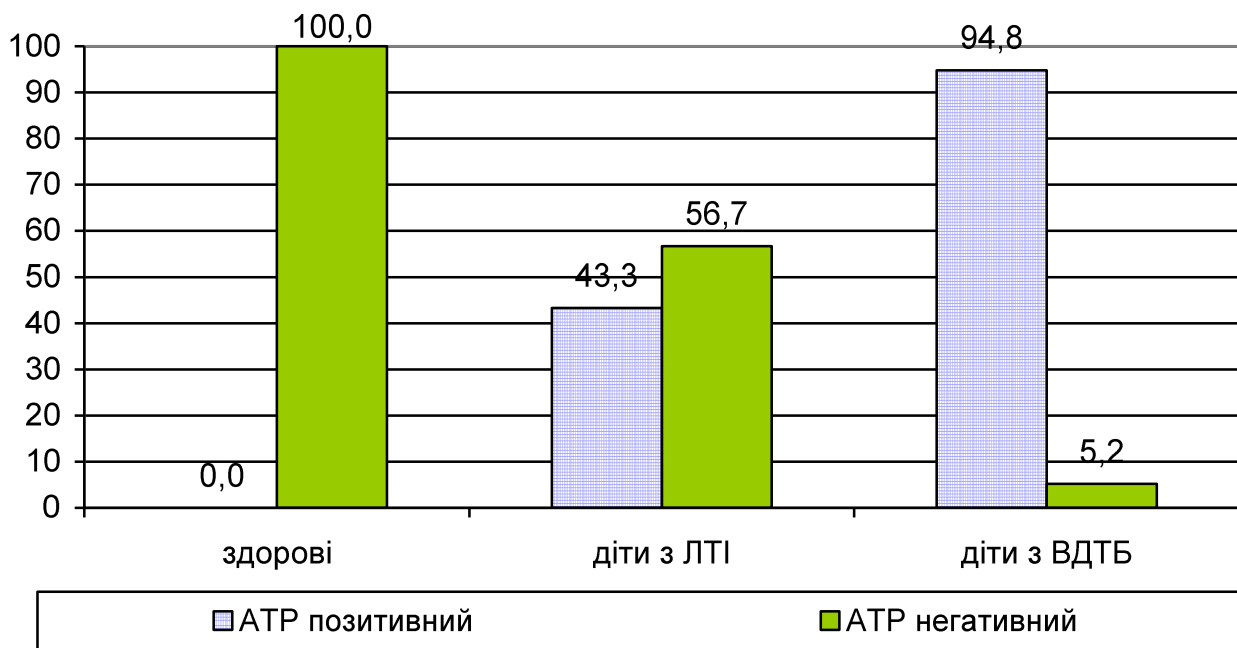


Рис. 6.1 –Результати тесту з АТР у дітей з різними проявами ТБ інфекції і здорових осіб у %.

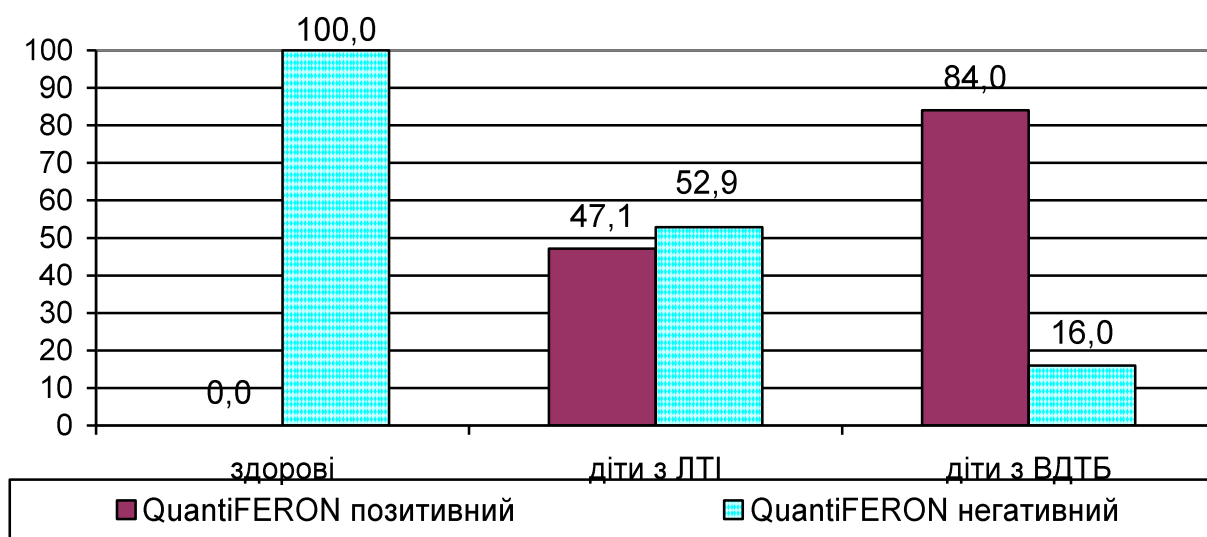


Рис. 6.2 –Результати тесту QuantiFERON-TB Gold Plus у дітей з різними проявами ТБ інфекції і здорових осіб у %.

Отже, у здорових дітей різниці між результатами тестів не було – результат був негативним в обох групах. У дітей з ЛТІ позитивний результат тесту з АТР було виявлено у 43,3 %, позитивний результат QuantiFERON – у 47,1 %, ($p > 0,05$). У дітей з локальним ТБ різниця між позитивними результатами тесту з АТР та QuantiFERON була незначною (94,8 % та 84,0 %, відповідно, ($p > 0,05$)). В цілому, результати обох тестів були співставні.

За матеріалами вказаних досліджень опубліковані наступні праці:

1. 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.
2. 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.
3. 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 научно-практической конференции «Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии». – Бухара, 2014. С. 72–73.
4. Білогорцева О. І., Доценко Я. І., Шехтер І. Є., Сіваченко О. Є. Стан імунітету дітей з латентною туберкульозною інфекцією // Матеріали XIII науково-практичної конференції з міжнародною участю «Питання імунології в педіатрії». Львів, Современная педиатрия. 2014. № 5. С. 159.

РОЗДІЛ 7. ТЕХНОЛОГІЯ ВИЯВЛЕННЯ ТА ПЕРСОНІФІКОВАНОГО ВЕДЕННЯ ВИПАДКУ ЛАТЕНТНОЇ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Аналіз результатів власних досліджень дозволив розробити технологію виявлення ЛТІ та тактику персоніфікованого ведення пацієнтів в залежності від результатів специфічних внутрішньошкірних імунологічних тестів.

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

- послідовність проведення тестів (Манту з 2 ТО та проби з АТР);
- комплексне клінічне обстеження за результатами проб;
- визначення термінів між проведенням проб;
- планування тактики ведення пацієнта за результатами специфічних внутрішньошкірних проб.

Заклади, що надають первинну медичну допомогу дітям проводять: виявлення хворих із підозрою на ТБ; скринінгове обстеження дітей з використанням проби Манту з 2 ТО з метою виявлення ЛТІ (активного ТБ); обстеження дітей з груп ризику; формують та щороку переглядають групи ризику серед дитячого населення щодо захворювання на ТБ та направляють їх на дообстеження до дитячого фтизіатра [77, 137].

Неспеціалізовані заклади вторинної медичної допомоги проводять пробу Манту з 2 ТО в стандартному розведенні для виявлення ЛТІ у дітей (за клінічними показаннями). Діагноз локального ТБ або ЛТІ підтверджується у спеціалізованому протитуберкульозному закладі.

За результатами проведення проби Манту з 2 ТО, на первинному та неспеціалізованому вторинному рівнях медичної допомоги, з урахуванням факторів ризику щодо захворювання на ТБ, клінічних ознак і результатів туберкулінодіагностики направляються на консультацію до спеціалізованих протитуберкульозних закладів (дитячого фтизіатра) такі особи:

- діти, в яких встановлено контакт із хворою на ТБ людиною або твариною (як тісний сімейний або квартирний контакт, так і випадковий), незалежно від строків попереднього обстеження на ТБ;
- діти зі встановленим фактом «віражу» за результатами проби Манту з 2 ТО (ранній період первинної ТБ інфекції);
- діти із гіперергічними реакціями на пробу Манту з 2 ТО, незалежно від наявності факторів ризику щодо захворювання на ТБ;
- діти із наростанням розмірів папули на пробу Манту з 2 ТО на 6 мм і більше, незалежно від розміру реакції й від наявності факторів ризику щодо захворювання на ТБ;
- діти із поступовим наростанням чутливості до туберкуліну протягом декількох років, незалежно від наявності факторів ризику щодо захворювання на ТБ;
- діти з монотонною чутливістю до туберкуліну в поєднанні з двома й більше неспецифічними факторами ризику щодо захворювання на ТБ, які не були обстежені у фтизіатра;
- діти, інфіковані МБТ із хронічними захворюваннями різних органів і систем при плановій щорічній диспансеризації з приводу основного процесу або при неефективності проведених традиційних методів лікування;
- діти, інфіковані МБТ із соціальних груп ризику;
- діти, інфіковані МБТ при тривалому прийомі (більше місяця) цитостатичних, глюкокортикоїдних препаратів, імунодепресантів;
- діти з ВІЛ-інфекцією або з перинатальним контактом щодо ВІЛ-інфекції – при плановому щорічному огляді з приводу основного процесу [120, 137].

Технологія виявлення та персоніфікованого ведення випадку ЛТІ відображена на рис. 7.1.

Вона передбачає:

- проведення скринінгового обстеження на ТБ дитини за допомогою проби Манту з 2 ТО на першому рівні медико-санітарної допомоги;

- відбір контингентів для направлення до фтизіатра (за результатами проби Манту з 2 ТО);

- клінічне обстеження в умовах протитуберкульозного закладу вторинного рівня із застосуванням внутрішньошкірної проби з АТР.

Подальша тактика ведення пацієнта (в т. ч. і застосування проб) залежить від результатів обстеження:

- при виявленні органного ТБ дитина переводиться до категорії 1, 3, 4 диспансерного спостереження (ДС);

- при виключенні локального ТБ дитина переводиться до гр. 5.4 А, Б ДС. Подальша тактика ведення випадку залежить від результатів специфічного тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним:

- а) у випадку позитивної реакції на тест з АТР пацієнту проводиться превентивне лікування;

- б) у випадку негативної реакції на тест з АТР при первинному обстеженні доцільно утриматись від проведення хіміопрофілактики. Контрольна проба з рекомбінантними білками проводиться через 2,5–3 місяці (для виключення переходу негативної реакції в позитивну). При збереженні негативної реакції тактика ведення не змінюється. Якщо негативна реакція переходить в позитивну (сумнівну) призначається клініко-рентгенологічне обстеження дитини (з проведенням КТ ОГП): у випадку виключення ТБ, дитині призначається превентивне лікування (подальше спостереження в групі 5.4 А, Б). Контрольне проведення проби з АТР здійснюється 1 раз на 6 міс. (обов'язково при знятті з ДС).

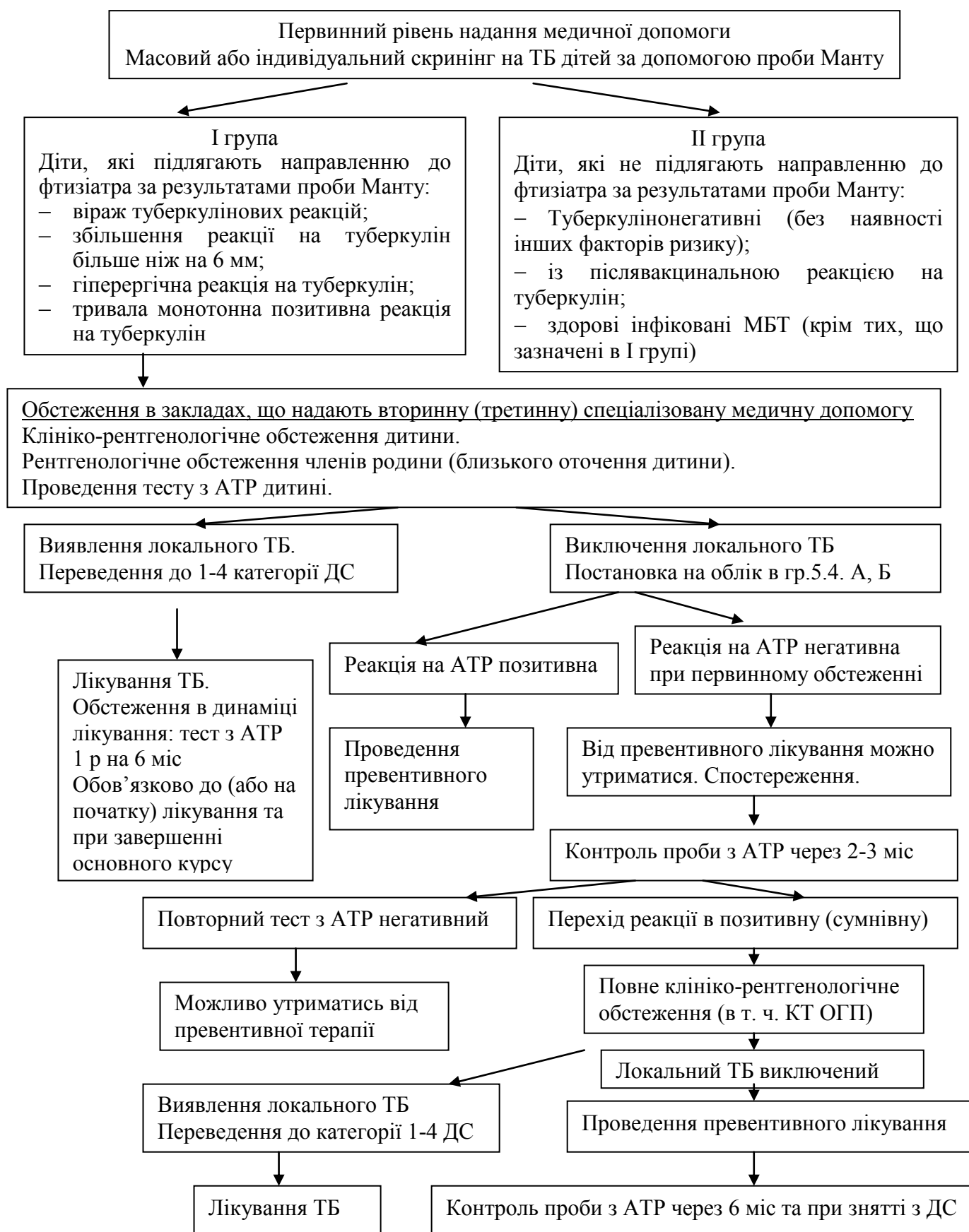


Рис. 7.1. – Технологія застосування специфічних внутрішньошкірних тестів у дітей з ЛТІ та тактика ведення пацієнта (групи 5.4 А, Б)

Виявлення локального ТБ потребує переведення до категорії 1–4 ДС.

За даними наших досліджень діти з встановленим діагнозом ЛТІ (за результатами проби Манту з 2 ТО, 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 токсичного впливу специфічних препаратів, значно зменшити об'єми обстеження пацієнтів (у 80 % цих контингентів) і, відповідно зменшити витрати на ведення випадку.

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 проби Манту з 2 ТО, диспансерного спостереження, профілактичного лікування та, відповідно, зменшити кількість відвідувань туб. диспансеру дітьми і їх батьками та навантаження на лікаря фтизіатра.

У порівнянні зі старою технологією ДС із застосуванням проби Манту з 2 ТО для дітей групи 5.3 ДС кратність відвідувань фтизіатра та об'єм обстежень скорочується в 2–3 рази; для дітей групи 5.4 А, Б кількість відвідувань фтизіатра та об'єми обстежень зменшуються в 3 рази (для пацієнтів з ЛТІ з невстановленим контактом з хворим на ТБ).

Технологія застосування специфічних внутрішньошкірних тестів та тактика ведення дітей групи 5.3 ДС (визначення характеру туберкульозної алергії) відображена на рис. 7.2.

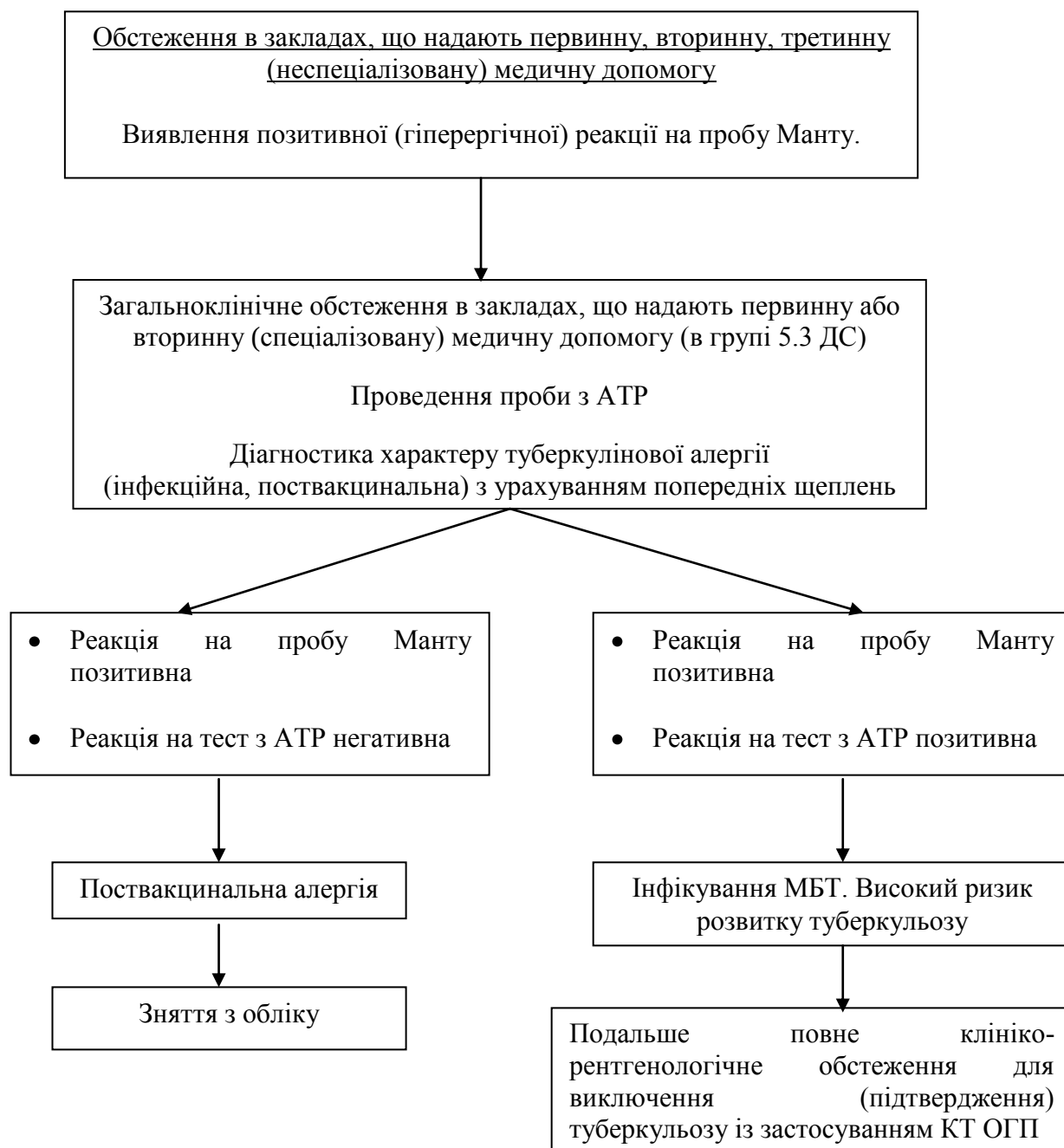


Рис. 7.2 – Визначення характеру туберкулінової алергії (інфекційна або поствакцинальна), гр. 5.3 ДС

Технологія застосування специфічних внутрішньошкірних тестів у дітей групи 5.3 ДС для визначення характеру туберкулінової алергії (інфекційної або поствакцинальної) передбачає після проведення проби Манту з 2 ТО постановку тесту з АТР. При позитивній реакції на пробу Манту з 2 ТО і негативному результаті на пробу з рекомбінантними білками реакцію розцінюють як

поствакцинальну і дитина знімається з ДС. У випадку, якщо при позитивній реакції на пробу Манту з 2 ТО визначається позитивний результат тесту з АТР, констатується інфікування МБТ. Дитина потребує подальшого обстеження.

При застосуванні для диференційної діагностики лише проби Манту з 2 ТО потрібне повторне її проведення через 3–6 місяців з подальшою оцінкою динаміки результатів. За допомогою проби з АТР діагноз уточнюється через 3 доби з моменту її постановки. Кількість відвідувань туберкульозного диспансеру зменшується в 2–3 рази.

Запропонована технологія виявлення та ведення випадку ЛТІ в комплексному обстеженні дітей дозволяє значно скоротити контингенти, які потребують за результатами проби Манту з 2 ТО диспансерного спостереження та профілактичного лікування і, відповідно, зменшити кількість відвідувань туб. диспансеру дітьми (батьками) та навантаження на лікаря фтизіатра.

За матеріалами вказаних досліджень опубліковані наступні праці:

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

2. 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. С. 240–245.

РОЗДІЛ 8. МОДЕЛЬ ОЦІНКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЛОКАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ З ЛАТЕНТНОЮ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ТА ТАКТИКА ПЕРСОНІФІКОВАНОГО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА

Ризик розвитку захворювання від початку інфікування МБТ залежить від віку та впливу факторів ризику і становить: у дорослих 5,0–10,0 %, у підлітків – 15,0 %, у дітей 1–5 років – 24,0 %, у дітей віком до 1 року – 43,0 %. Наявність різних факторів може сприяти підвищенню ризику розвитку локального ТБ.

Кожен із несприятливих факторів, взятий окремо, частіше не викликає розвиток ТБ. На виникнення локального ТБ частіше впливає комплекс факторів та чинників. При цьому оцінка ризику розвитку туберкульозного процесу у дітей має величезне значення для вибору адекватної тактики ведення пацієнтів. Тому вивчення анамнестичних і клініко-лабораторних показників було дуже важливим для визначення можливості їх комплексного застосування для індивідуального прогнозу розвитку локального ТБ у дітей з ЛТІ.

ЛТІ при впливі несприятливих факторів може перейти в будь який час у локальний ТБ. Тому дуже важливо здійснювати моніторинг за дітьми з ЛТІ і оцінювати ризик розвитку локального ТБ. Однією з умов успішності лікувальних заходів при локальному ТБ є діагностика захворювання на ранній стадії (з чим зараз є певні труднощі). Тому важливо чітко визначити послідовність дій лікарів будь-якої ланки надання медичної допомоги дітям: педіатрів та сімейних лікарів лікувальних закладів загальної мережі, а також пульмонологів та фтизіатрів.

Оскільки проведене дослідження дозволило виявити у групах дітей з різними формами ТБ інфекції важливі відмінності за низкою чинників, була розроблена модель оцінки їх вираженості у дітей методом статистичного аналізу Вальда. Для цього застосовували метод альтернативного послідовного аналізу Вальда, за допомогою якого використовуючи умовні величини, що характеризують інформативність окремих показників, можна отримати конкретну інформацію для прогнозу розвитку захворювання. Розрахунок

величини діагностичного коефіцієнту (ДК) здійснювали за відповідною формулою (див. розділ 2).

У табл. 8.1 представлені фактори ризику розвитку локальних форм ТБ у дітей, їх діагностичний коефіцієнт та інформативність. Всього було вивчено 56 факторів ризику.

Таблиця 8.1

Фактори ризику розвитку локального ТБ у дітей з ЛПІ, їх діагностичний коефіцієнт (ДК) та інформативність

Прогностичні чинники	Характеристика чинника	ВДТБ (%)	ЛПІ (%)	ДК	Ij	I
1	2	3	4	5	6	7
Стать	Ж	43,1	49,5	-0,6	-0,3	0,03
	Ч	56,9	50,5	0,5	0,3	
Вік	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 з хворим на активний ТБ ОД	Встановлений	44,8	35,6	1,0	0,6	0,3
	Невстановлений	55,2	64,4	-0,7	-0,3	
	МБТ+	30,2	23,3	1,1	0,7	1,2
	МБТ не виявлено	14,7	12,4	0,7	0,4	
Фактори ризику	Соціальні	20,7	37,1	-2,5	-0,7	-1,4
	Клінічні	34,5	56,0	-2,1	-0,6	
Проба Манту з 2 ТО	Позитивна	69,8	79,6	-0,6	-0,3	1,0
	Гіперергічна	30,2	20,4	1,7	1,3	
Тест з АТР	Негативний	5,2	56,7	-10,4	-0,5	3,2
	Позитивний	94,8	43,3	3,4	3,7	
Спосіб виявлення	За зверненням	51,8	9,1	7,6	21,5	25,9
	По результатам проби Манту з 2 ТО	37,9	86,9	-3,6	-0,8	
	По тубконтакту	10,3	4,0	4,1	5,3	
Проживання	Місто	67,2	66,9	0,0	0,0	-0,0
	Село	32,8	33,1	-0,0	-0,0	
Соціальні фактори ризику	Благополучна	51,7	62,9	-0,9	-0,3	0,4
	Соціально уразлива родина	48,3	37,1	1,1	0,7	

Продовж. табл. 8.1

1	2	3	4	5	6	7
Супутня патологія	Є	36,2	59,3	-2,1	-0,7	0,9
	Немає	63,8	40,7	2,0	1,5	
Супутні захворювання	1	59,5	44,8	1,2	0,8	0,2
	2	31,0	23,3	1,2	0,8	
	3	4,8	23,3	-6,9	-0,7	
	4 і більше	4,8	8,6	-2,5	-0,7	
Результати проби Манту з 2 ТО	Слабопозитивний	11,2	13,1	-0,7	-0,3	0,5
	Нормергічний	40,5	44,0	-0,4	-0,2	
	Виражений	17,2	22,5	-1,2	-0,4	
	Гіперерічний	31,0	20,4	1,8	1,4	
Результати тесту з АТР	Негативний	5,2	56,7	-10,4	-0,5	13,0
	Слабопозитивний	11,2	9,1	0,9	0,6	
	Нормергічний	6,9	7,3	-0,2	-0,1	
	Виражений	28,4	9,8	4,6	6,7	
	Гіперерічний	48,3	17,1	4,5	6,4	
Загальний стан	Загальний стан задовільний	24,1	62,5	-4,1	-0,8	2,3
	Загальний стан незадовільний	75,9	37,5	3,1	3,1	
Скарги та загальний огляд	Слабкість	38,8	25,7	1,8	1,4	1,4
	Зниження апетиту	43,1	21,1	3,1	3,2	3,2
	Пітливість уночі	37,9	16,0	3,7	4,4	4,4
	Підвищення температури	21,6	4,4	6,9	16,9	16,9
	Блідість шкіри	42,2	18,9	3,5	3,9	3,9
	Периорбітальний ціаноз	34,5	16,4	3,2	3,4	3,4
	Поліаденія периф. л/вузлів	26,7	29,5	-0,4	-0,2	-0,2
Зміни в ЗАК	Є зміни в ЗАК	48,3	47,3	0,1	0,0	0,0
	Немає змін в ЗАК	51,7	52,7	-0,1	-0,0	
Зміни в ЗАК	Лейкоцитоз	21,1	14,3	1,7	1,2	1,1
	Кількість лейкоцитів в нормі	78,9	85,7	-0,4	-0,2	
Зміни в ЗАК	Лімфоцитоз	28,2	43,5	-1,9	-0,6	1,6
	Лімфопенія	31,0	34,0	-0,4	-0,2	
	Кількість лімфоцитів в нормі	40,8	22,5	2,6	2,3	
Зміни в ЗАК	Збільшена ШОЕ	19,7	8,2	3,8	4,6	4,3
	Нормальна ШОЕ	80,3	91,8	-0,6	-0,3	

Значення величини ДК можуть мати як додатній, так і від'ємний знак. Інформативними вважаються ДК ≤ 3 балів.

При досягненні послідовного алгебричного сумування значень ДК порогової суми ± 13 балів рівень достовірності був 95,5 %, з достовірністю похибки $\leq 5,0$ % ($p < 0,05$). Відносно невеликий ризик розвитку локального ТБ визначався при значенні ДК > 13 балів, несприятливий прогноз із високим рівнем ризику розвитку ТБ – при значенні ДК ≤ 13 балів.

З таблиці 8.1 видно, що певні чинники, такі як підлітковий вік (ДК 3,8), позитивний (ДК 3,4), а тим більше виражений (ДК 4,6) або гіперергічний (ДК 4,5) результат тесту з АТР, виявлення під час звернення по медичну допомогу (ДК 7,6) або при обстеженні у зв'язку із тубконтактом (ДК 4,1), наявність скарг на зниження апетиту (ДК 3,1), пітливість вночі (ДК 3,7), підвищення температури тіла у вечірній час (ДК 6,9), незадовільний загальний стан (ДК 3,1), блідість шкіри (ДК 3,5), наявність периорбітального ціанозу (ДК 3,2) та збільшення ШОЕ (ДК 3,8) мали значення ДК більше ніж 3,1 і впливали на ризик виникнення захворювання на локальний ТБ. Якщо сума ДК мала значення $+13$ і більше балів це свідчило про несприятливий прогноз щодо можливості виникнення захворювання. Слід зазначити, що симптоми інтоксикації враховувались навіть при їх мінімальному прояві.

Сумарний показник ДК цих чинників склав $+47,7$ балів, що вказувало на точність даного прогнозу 95,5 %. Сума ДК інших чинників, наведених в табл. 8.1, знаходилась в межах від 0 до $+13$, що свідчило про недостатність наявної інформації для прийняття рішення із заданим рівнем похибок («невизначена відповідь»).

На наступному етапі визначали інформативність та діагностичну значущість кожного з чинників у підвищенні ризику прогресування ТБ органів дихання у вигляді генералізації в позагрудні органи. За методикою Е. В. Гублера і А. А. Генкина розраховували інформативність обраного чинника (I_j) за відповідною формулою.

Для остаточного відбору чинника і його значення, визначених на попередньому етапі дослідження, розраховували інформаційну міру Кульбака (I). Мінімальним порогом для чинника, як такого що є потенційно прогностично значущим, встановлений $I = 0,5$. З таблиці 8.1 видно, у наведених чинниках значення мінімального порогу інформаційної міри Кульбака ($I = 0,5$) перевищено, що свідчило про їх інформативність.

Всі несприятливі чинники можна розділити на 3 групи – із високим ДК (більше 5,0), середнім (4,0–5,0) та відносно низьким (3,0–4,0). До групи чинників із високим ДК відносилися виявлення ЛТІ під час звернення за медичною допомогою до загальної лікарської мережі (7,6) та підвищення температури тіла переважно у вечірній час (6,9). Це відображено на рис. 8.1.

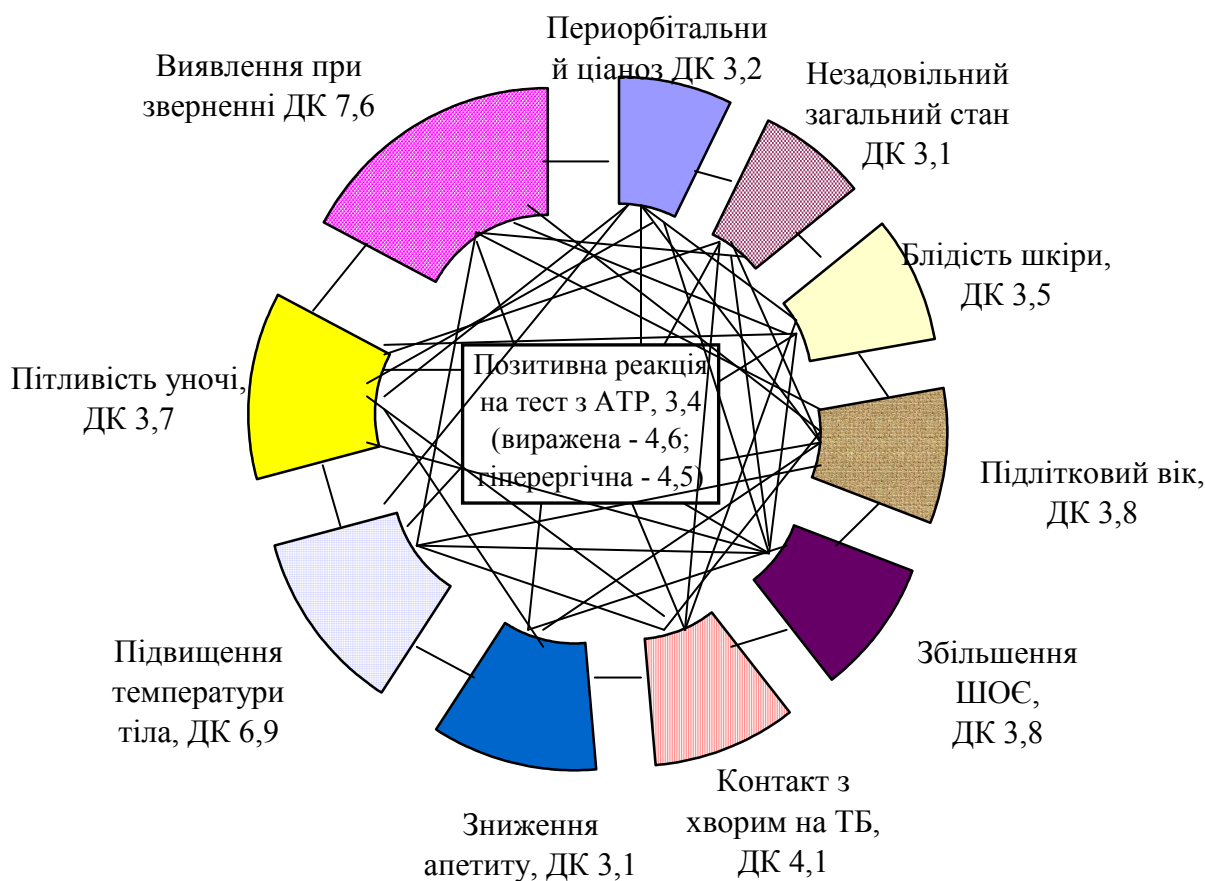


Рисунок 8.1. Діагностичні коефіцієнти несприятливих чинників.

До чинників із середнім ДК відносилися – виявлення ЛТІ під час обстеження у зв'язку із контактом з хворим на ТБ (4,1), гіперергічна (4,5) та виражена реакції на тест з АТР (4,6). Чинниками з відносно низьким ДК були

встановлені наявність пітливості уночі (3,7), периорбітальний ціаноз (3,2), незадовільний загальний стан (3,1), зниження апетиту (3,1), позитивна реакція на тест з АТР (3,4), блідість шкіри (3,5), збільшення рівня ШОЕ (3,8) та вік 15–17 років (ДК 3,8).

Як видно з даного рисунка для досягнення суми чинників у 13 балів достатньо 3 чинників із високим ДК або 3–4 чинників із середнім ДК, або 4–5 чинників із низьким ДК, крім того можливі різноманітні комбінації різних чинників.

На рисунку представлено модель прогнозування ймовірності виникнення туберкульозного процесу у дітей. Дана модель використовує комбінації різноманітних несприятливих чинників (від 3 до 5), поєднання трьох і більше несприятливих чинників з сумою ДК +13 і більше балів свідчило про високу ймовірність несприятливого розвитку ЛТІ у локальні форми ТБ.

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.

На основі особливостей перебігу ЛТІ, враховуючи найважливіші чинники ризику була розроблена модель прогнозування ймовірності розвитку локального ТБ у дітей з ЛТІ. Запропонована модель прогнозування ймовірності розвитку локального ТБ у дітей підвищує настороженість лікарів щодо локальних форм ТБ та сприяє виявленню активного ТБ серед дітей і запобігатиме розвиткові тяжких форм і несприятливому закінченню хвороби на 29,4 %.

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.

УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на беззаперечні досягнення сучасної медицини, ТБ продовжує залишатися однією з найважливіших проблем сьогодення. Україна, згідно з оцінками ВООЗ, віднесена до 18 країн Європейського регіону з високою розповсюдженістю ТБ. Протягом тривалого часу наукові дослідження в світі стосувалися переважно ТБ у дорослих, як найбільш епідеміологічно-небезпечного. Останні роки міжнародні медичні організації акцентують увагу на необхідності вивчення проблем дитячого ТБ.

Напруження соціальної та економічної ситуацій в країні: зниження рівня життя, неповноцінне харчування, зростання неповнолітніх осіб зі шкідливими звичками, інтенсивна міграція населення з несприятливих щодо ТБ регіонів все це призводить до збереження великої кількості необлікованих хворих, які є джерелом інфікування МБТ, особливо небезпечними для найбільш уразливих контингентів населення – дітей та підлітків.

В умовах нинішньої ситуації з ТБ в Україні, яка характеризується недостатньою якістю ранньої діагностики, ефективності лікування та недостатнім проведенням заходів профілактики цих захворювань, виникає негайна потреба вдосконалення стратегії боротьби з цією недугою. Необхідність вдосконалення методів ранньої діагностики ТБ у дітей обумовлена особливостями клінічного перебігу ТБ в цьому віці (часто спостерігається мало- або безсимптомний перебіг захворювання), низьким відсотком виявлення мікобактерій туберкульозу (МБТ) у дітей, обмеженням показань до рентгенологічних обстежень (профілактична флюорографія).

Основні заходи боротьби з ТБ повинні бути направлені на швидке виявлення захворювання на етапі інфікування МБТ і якісної ідентифікації збудника. В даний час встановлено, що з моменту інфікування МБТ протягом першого року захворювання розвивається у 5,0 % інфікованих людей, протягом всього життя ТБ розвивається ще у 5,0 %, тобто довічний ризик захворювання на ТБ серед інфікованих складає 10,0 %. У частини інфікованих МБТ у

результаті первинного зараження розвивається захворювання, а решта переносять первинну ТБ інфекцію без клінічних проявів, зараження проявляється лише віражем туберкулінових реакцій.

Ранній період первинної туберкульозної інфекції являє собою початкову фазу взаємодії збудника туберкульозу й макроорганізму. МБТ у цей період швидко поширюються лімфо- і гематогенним шляхом по всьому організму (латентний мікробізм), викликаючи специфічну сенсibilізацію й параспецифічні реакції, які порушують функцію різних органів, зумовлюють різноманітну клінічну симптоматику, викликаючи нерідко діагностичні труднощі (так звані «маски туберкульозу»). У цей час ранній період первинної туберкульозної інфекції у більшості дітей має майже безсимптомний перебіг.

Виявлення туберкульозу у дітей і підлітків у самому ранньому періоді первинного інфікування здійснюється на основі регулярно проведеної туберкулінодіагностики. В якості метода масової туберкулінодіагностики у дітей та підлітків використовують внутрішньошкірну туберкулінову пробу Манту з 2 ТО с 2 ТО. Туберкулін має високу специфічність, діючи навіть у дуже великих розведеннях. Внутрішньошкірне введення туберкуліну людині, організм якої попередньо був сенсibilізований шляхом спонтанного інфікування або в результаті вакцинації БЦЖ, викликає відповідну специфічну алергічну реакцію.

Понад 30 років тому було виявлено, що випадки субклінічного, латентного інфікування МБТ є ключовим моментом динаміки туберкульозу. Розвиток активної хвороби в осіб з ЛТІ є постійною загрозою передачі інфекції. Чи латентна МБТ є життєздатною до кінця життя в усіх інфікованих осіб, невідомо, але ризик реактивації у багатьох, безумовно, залишається аж до похилого віку, адже МБТ можуть перебувати у неактивному стані на місці первинного інфікування багато років, реактивуючись та зумовлюючи туберкульоз у разі ослаблення імунної системи макроорганізму, інтеркурентних захворювань або імуносупресивної терапії. Ризик розвитку туберкульозу після інфікування залежить від багатьох чинників.

У зв'язку з вищезазначеним, дисертаційна робота спрямована на вирішення важливої задачі фтизіатрії – визначення клініко-імунологічної характеристики, підвищення ефективності заходів щодо діагностики та ведення пацієнтів з латентною туберкульозною інфекцією, є актуальною і має суттєве наукове та практичне значення.

Мета дослідження: удосконалити діагностику туберкульозної інфекції у дітей та розробити тактику 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, 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.

Методи дослідження: загальноклінічні, специфічні внутрішньошкірні імунологічні тести, лабораторні, імунологічні, рентгенологічні (оглядова рентгенограма органів грудної порожнини, комп'ютерна томографія), статистичні методи.

Для досягнення сформульованої мети і розв'язання поставлених завдань було вивчено офіційні статистичні звіти МОЗ України: форма № 33-здоров (Звіт про хворих на туберкульоз), яка затверджена Наказом МОЗ України № 760 від 27.12.2005 р., а також ретроспективно та проспективно проаналізовано

обстеження 275 дітей з латентною туберкульозною інфекцією, 116 дітей із вперше діагностованим туберкульозом, 44 дитини з залишковими змінами після перенесеного туберкульозу, які перебували на обстеженні на базі відділення туберкульозу органів дихання у дітей НІФП НАМНУ протягом останніх років, 60 здорових дітей та 30 дорослих із професійним контактом із хворими на локальний туберкульоз.

Завданням першого фрагменту роботи було вивчення динаміки кількості дітей групи ризику з ЛТІ в Україні.

Діти з ЛТІ відносяться до 5 категорії, групи 5.4 диспансерного спостереження. Встановлено, що кількість дітей у віці від 0 до 14 років протягом 12 років у групі 5.4 ДС зменшилася у 1,8 рази, а підлітків (15–17 років) – у 9,5 разів, і найбільш стрімке падіння кількості підлітків спостерігалось з 2013 р. що пов'язано з відміною проведення туберкулінодіагностики у дітей підліткового віку.

Групу 5.4 поділяють на 5.4.1 (А) – віраж туберкулінових реакцій за пробою Манту з 2 ТО, 5.4.2 (Б) – діти та підлітки, інфіковані МБТ та 5.4.3 (В) – діти, які не були щеплені БЦЖ і діти з ускладненнями щеплення БЦЖ. Протягом 2006–2017 рр. відсоток дітей (0–14 р.) групи 5.4.1 (А) зменшився в 1,9 разів (з 52,8 % до 28,1 %), групи 5.4.2 (Б) зменшився у 1,8 разів, відсоток пацієнтів дітей групи 5.4.3 (В) навпаки збільшився у 5,7 разів.

Загальна кількість підлітків, віднесених до групи 5.4 зменшилася з 2006 р. по 2017 р. в 9,5 разів – система раннього виявлення ТБ інфекції у підлітків, зруйнована, незважаючи на те, що підлітки є групою ризику захворювання на ТБ. Підлітки з ЛТІ майже не виявляються, і, відповідно, є недовиявлення як локального ТБ, так і осіб з ЛТІ.

Необхідно відмітити, що загальна кількість дітей з контакту з хворим на ТБ зменшилася з 2006 р. по 2017 р. на 32,2 %, причому кількість контактних з бактеріовиділювачами зменшилася на 18,8 %, а контактних з хворими на ТБ без бактеріовиділення на 47,6 %. Відсоток дітей контактних з бактеріовиділювачами завжди переважав відсоток дітей, контактних з хворими без бактеріовиділення: в

2006 р. різниця між контактними з МБТ+ та МБТ- становила 6,8 %, а в 2017 р.– 28,0 %. Якщо зміна кількісних показників має позитивну тенденцію, то якісні показники, а саме, відсоток контактних з хворими з МБТ+, збільшився, особливо у 2016 та 2017 роках (з 53,4 % у 2006 р. до 61,5 % у 2016 р. та 64,0 у 2017 р. ($p < 0,05$)). Паралельно зменшувався відсоток дітей із контакту з МБТ- з 46,6 % у 2006 р. до 36,0 % у 2017 р., ($p < 0,05$), що свідчить про погіршення епідситуації серед дорослих у бік збільшення відсотка вогнищ з бактеріовиділенням у дорослої особи та несвоєчасним виявленням у них ТБ. Кількість підлітків які контактували з хворими на ТБ протягом 2006-2017 рр. зменшилася у 2,2 рази (з 8417 до 3849). Протягом 12 років відсоток підлітків контактних з хворим з МБТ+ переважав контактних з хворим з МБТ- на 3,0-31,2 %. Як у дітей у віці до 14 років, так і у підлітків кількість контактних з хворими на ТБ на протязі 12 років постійно зменшувалася, при цьому переважає відсоток контактних з хворими із бактеріовиділенням (більш небезпечними).

Виявлено, що захворюваність дітей, контактних з бактеріовиділювачами за 12 років зростає в 1,6 рази і перевищує загальну захворюваність дітей у 104,6 рази. 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 (за даними за 2017 р.).

Для вивчення особливостей клінічного перебігу ЛТІ у дітей всіх пацієнтів з ЛТІ було розділено на дві групи – «віраж» туберкулінових реакцій (РППТІ) та інфіковані МБТ. Встановлено, що серед всіх дітей з ЛТІ найбільшу кількість дітей із РППТІ виявляли у віці 5–9 років – 35 ($39,8 \pm 5,2$) %, дітей, інфікованих МБТ частіше – у віці 10–14 років – 94 ($50,3 \pm 3,7$) %. ЛТІ у дітей достовірно частіше (незалежно від термінів інфікування МБТ) виявляли при проведенні планової туберкулінодіагностики – 234 ($85,1 \pm 2,1$) %, а ніж під час обстеження з інших причин – 41 ($14,9 \pm 2,1$) %, $p < 0,05$. При цьому у 103 дітей ($37,5 \pm 2,9$) % із загальної когорти дітей з ЛТІ після ретельного обстеження всіх членів родини у фтизіатра та збору анамнезу щодо інших можливих контактів, був встановлений сімейний або побутовий контакт з хворим на ТБ, тобто у 87 випадках із 103 (84,5

$\pm 3,6$) % наявність контакту із хворим на локальну форму ТБ було визначено лише після додаткового комплексного обстеження дитини та родини. Отримані результати свідчать про недостатньо якісну роботу щодо виявлення контактів та раннього виявлення ТБ інфекції у дітей, які мешкають в осередках ТБ інфекції. Було проаналізовано частоту та види контактів з хворими на ТБ і виявлено, що у дітей з ЛТІ (із контакту з хворими на активний ТБ – 103 дитини) найчастіше спостерігався тісний сімейний контакт з батьками – 83,3 % у дітей з РППТІ та 65,5 % у дітей інфікованих МБТ, також діти, незалежно від термінів інфікування МБТ, частіше контактували з хворими з підтвердженим бактеріовиділенням 61 ($59,2 \pm 4,8$) % проти 42 ($40,8 \pm 4,8$) % без підтвердженого бактеріовиділення ($p < 0,05$).

У більшості дітей, незалежно від термінів їх інфікування МБТ була виявлена супутня патологія – ($59,1 \pm 5,2$) % дітей з РППТІ та ($59,4 \pm 3,6$) % тубінфікованих дітей. На першому місці серед супутніх захворювань були хвороби органів дихання (хронічний тонзиліт, рецидивуючий бронхіт та ін.) – ($40,9 \pm 5,2$) % дітей з РППТІ та ($51,9 \pm 3,7$) % тубінфікованих дітей, на другому місці хвороби шлунково-кишкової системи – ($29,5 \pm 4,9$) % та ($43,3 \pm 3,6$) %, відповідно.

У абсолютної більшості дітей з ЛТІ – самі діти та їх батьки взагалі не пред'являли скарг. При ретельному опитуванні та спостереженні вдалося виявити мінімальні скарги у 34 ($38,6 \pm 5,2$) % дітей з РППТІ та 94 ($50,3 \pm 3,7$) % тубінфікованих дітей. Майже у половини (48,0 %) дітей з ЛТІ були виявлені незначні зміни в загальному аналізі крові, причому лейкоцитоз спостерігався практично у однакового відсотка пацієнтів обох груп – ($8,0 \pm 2,9$) % дітей з РППТІ і ($7,5 \pm 1,9$) % тубінфікованих дітей, лімфопенія зустрічалася у дітей з РППТІ вдвічі частіше ніж у тубінфікованих дітей – ($27,3 \pm 4,7$) % проти ($13,9 \pm 2,5$) %, а лімфоцитоз, навпаки, у дітей з РППТІ зустрічався вдвічі рідше у порівнянні з тубінфікованими дітьми – ($13,6 \pm 3,7$) % та ($27,8 \pm 3,3$) %, відповідно, ($p < 0,05$).

Одним із завдань роботи була оцінка результатів специфічних імунологічних внутрішньошкірних тестів у дітей з ЛТІ. Дослідження свідчить, що серед дітей з РППТІ (всі вони мали позитивну реакцію на пробу Манту з 2 ТО) позитивна реакція на специфічні рекомбінантні білки спостерігалася майже вдвічі рідше ніж позитивна реакція на пробу Манту з 2 ТО ($43,2 \pm 5,3$), ($p < 0,05$). 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 ($51,1 \pm 5,3$) %, тобто лише половина дітей з раннім періодом ТБ інфекції. За результатами внутрішньошкірних імунологічних тестів у дітей з РППТІ можна зробити висновок, що майже у половини дітей цієї групи реакція на пробу Манту з 2 ТО має параспецифічний (неспецифічний) характер і не підтверджується результатами тесту з АТР.

В цілому позитивну, сумнівну та гіперергічну реакцію на АТР мали лише ($39,6 \pm 3,6$) %, тобто трохи більше третини тубінфікованих дітей на відміну від проби Манту з 2 ТО, яка була позитивна у всіх тубінфікованих дітей, ($p < 0,05$). Частка гіперергічних та виражених реакцій на пробу Манту з 2 ТО була достовірно вищою ніж на тест з АТР ($p < 0,05$). Загалом, серед дітей, інфікованих МБТ більш ніж 1 рік, відсоток позитивних реакцій на тест з АТР становив лише ($36,9 \pm 3,5$) % на відміну від позитивних реакцій на пробу Манту з 2 ТО (100,0 %). Це свідчить про наявність високої кількості параспецифічних реакцій в групі тубінфікованих дітей (або відсутності метаболічно активних МБТ в організмі).

При ЛТІ у дітей з позитивним тестом з АТР обтяжений алергологічний анамнез спостерігався в 1,8 разів рідше, ніж у дітей з негативним тестом, ($p < 0,05$). Проба Манту з 2 ТО була позитивною у всіх пацієнтів обох груп. Цей результат підтверджує менш специфічний характер проби Манту з 2 ТО, можливість впливу неспецифічної алергії на характер туберкулінової чутливості та більш високу специфічність тесту з АТР.

Встановлено, що при РППТІ, як і при тривалому інфікуванні МБТ відсутня суттєва різниця результатів проби Манту з 2 ТО та проби з АТР у контактних дітей в залежності від наявності або відсутності бактеріовиділення у хворого, що

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

За даними обстеження в динаміці (з урахуванням віддалених результатів – 1 рік і більше) діти з встановленим діагнозом ЛТІ за результатами проби Манту з 2 ТО (група 5.4) з негативною реакцією на тест з АТР (при первинному та повторному обстеженні), у яких не встановлено контакт із хворим на ТБ, не потребують проведення превентивного лікування, що дозволяє уникнути токсичного впливу специфічних препаратів, значно зменшити об'єми обстеження і, відповідно, зменшити витрати на ведення випадку.

Таким чином, за даними наукової літератури, наших досліджень, за результатами ретельного клініко-рентгенологічного обстеження із застосуванням тесту з АТР, доцільно рекомендувати використання іноваційного внутрішньошкірного тесту з АТР за певною технологією з метою діагностики наявності в організмі активної ТБ інфекції, визначення показань (протипоказань) для призначення превентивного лікування та особливостей ведення пацієнтів.

Проаналізувавши результати внутрішньошкірних тестів у дітей з локальними формами ТБ, ЗЗТБ, дорослих із контактом з хворими на ТБ, та у здорових неінфікованих МБТ осіб було встановлено, що майже у всіх дітей хворих на активний ТБ має місце позитивний ($46,6 \pm 4,6$) % або гіперергічний ($48,3 \pm 4,6$) % результат реакції тесту з АТР (всього 94,8 %), що доводить високу чутливість тесту з АТР.

Серед дітей із ЗЗТБ негативні та сумнівні результати тесту з АТР зустрічаються у ($40,9 \pm 11,3$) %, це з високим ступенем вірогідності (зважаючи на високу специфічність тесту) дозволяє виключити активність ТБ процесу у дітей. Тест з АТР може використовуватися в якості маркера визначення активності туберкульозних змін при вперше діагностованих ЗЗТБ, а також

служити критерієм ефективності лікування ТБ та визначення тактики диспансерного спостереження.

В цілому, позитивний і сумнівний результат тесту з АТР спостерігався у 13 співробітників, які працюють із хворими на активний ТБ. У більшості з них стаж роботи у фтизіатрії був більше 10 років ($53,8 \pm 13,8$) %. У 6-и з 13-ти співробітників результат тесту з АТР був гіперергічним. Проба Манту з 2 ТО була позитивною у 28 медичних працівників, що свідчить про наявність сенсibilізації до МБТ, можливо до нетуберкульозних мікобактерій. Також неможливо виключити параалергію. Ті співробітники, які мають позитивну та сумнівну реакцію на даний тест, підлягають ретельному обстеженню (із застосуванням комп'ютерної томографії органів грудної клітки та можливо інших додаткових досліджень) та проведенню хіміопрофілактики.

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.

Наступний фрагмент роботи був присвячений вивченню стану імунної системи у дітей з ЛТІ та ВДТБ. Проаналізувавши результати дослідження імунної системи у дітей (6–9 років) з різними проявами ТБ інфекції (основна і контрольна групи) було 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 IgE (у 2,1 та 2,2 рази), зменшення відносного числа В-лімфоцитів, пригнічення відсотку фагоцитозу моноцитів і гранулоцитів крові та ФЧ гранулоцитів. Також у дітей основної групи (ЛТІ) у порівнянні з референтними показниками спостерігалось зниження імунорегуляторного індексу, підвищенням рівнів IgM та IgG. У пацієнтів контрольної групи – зменшення відносного вмісту CD16+.

У пацієнтів (10–16 років) обох груп (ЛТІ та ВДТБ) у порівнянні з референтними показниками 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 IgE (в 1,7 та 1,1 рази), дисфункція фагоцитуючих клітин

проявлялась послабленням здатності нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів до поглинання та зниженням ФЧ гранулоцитів. Крім того у дітей основної групи у порівнянні з референтними показниками спостерігалось зростання відсотка лімфоцитів і зниження відсотка CD19+. У пацієнтів контрольної групи – зменшення імунорегуляторного індексу.

Результати 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 $(52,9 \pm 12,1) \%$ результат тесту був позитивним, а у $(47,1 \pm 12,1) \%$ – негативним. У дітей з локальними формами туберкульозу позитивний результат тесту було виявлено у $(84,0 \pm 7,3) \%$ і лише у $(16,0 \pm 7,3) \%$ – негативний, ($p < 0,05$).

Було розроблено технологію виявлення та ведення випадку ЛТІ в комплексному обстеженні дітей дозволяє значно скоротити контингенти, які потребують за результатами проби Манту з 2 ТО диспансерного спостереження та профілактичного лікування і, відповідно, зменшити кількість відвідувань туб. диспансеру дітьми (батьками) та навантаження на лікаря фтизіатра

На основі особливостей перебігу ЛТІ, враховуючи найважливіші чинники ризику була розроблена модель прогнозування ймовірності розвитку локального ТБ у дітей з ЛТІ. Запропонована модель прогнозування ймовірності розвитку локального ТБ у дітей у перспективі підвищить настороженість лікарів щодо локальних форм ТБ та сприятиме виявленню органного ТБ серед дітей і запобігатиме розвитку тяжких форм і несприятливому закінченню хвороби.

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.

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 з 2 ТО (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 імовірністю прогресування туберкульозної інфекції. Найбільш вагомі ознаки: 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).

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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Фещенко, Ю. І., Черенько С. О. Нові перспективи подолання туберкульозу: Україна приєдналась до клінічних випробувань нової схеми лікування хворих на чутливий та хіміорезистентний туберкульоз // *Здоров'я України*. 2015. № 3 (31). С. 36–37.
2. Перспективи поліпшення епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні / В. М. Мельник, В. Г. Матусевич, І. О. Новожилова, І. В. Бушура // *Укр. пульмонолог. журн*. 2018. № 1. Додаток. С. 47.
3. Петренко В.І., Процюк Р.Г. Проблема туберкульозу в Україні // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2015. № 2 (21). С. 16–29.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report / WHO. Geneva: World Health Organization; 2018. URL : http://www.who.int/tb/publications/global_report/Exec_summary_21Sept2018.v1.1.pdf?ua=1
5. Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis C, Seddon JA, Jenkins HE. The global burden of tuberculosis morality in children: a mathematical modelling study // *Lancet Glob Health* 2017; 5:e898–906.
6. An Activist's Guide to Tuberculosis Diagnostic Tools // TAG. USA. New York : TAG, 2017. 30 p. URL : <http://www.treatmentactiongroup.org/tb/diagnostic-tools>
7. Nafeyev A. A., Tkhonov V. M., Asanov B. M., Magomedov M. A. The epidemiological risk factors related to labor migration // *Problems of social hygiene public health and history medicine*. 2013. № 5. С. 10–12.
8. Фещенко Ю. І., Мельник В. М., Гуменюк М. І., Линник М. І. Епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні // *Infusion & Chemoterapy*. 2019. № 4. С. 5–9.
9. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014 // European Centre for Disease Prevention and Control. 2014. P. 208.

10. An Activist's Guide to Tuberculosis Diagnostic Tools // TAG. USA. New York : TAG, 2017. 30 p. URL : <http://www.treatmentactiongroup.org/tb/diagnostic-tools>
11. World Health Organization. Global Tuberculosis Report / WHO. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017. URL : http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017/_main_text.pdf
12. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2010 / WHO. Geneva, Switzerland. 2010. URL : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44425/9789241564069_eng.pdf?sequence=1
13. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015 / WHO. Geneva, Switzerland. 2015. URL : https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr15_main_text.pdf
14. Епідеміологічна ситуація по туберкульозу у дітей в Україні / О. І. Білогорцева та ін. // *Охорона материнства та дитинства*. 2012. № 2 (20). С. 36–40.
15. Наукові підходи до вирішення проблем туберкульозу / Ю. І. Феценко та ін. // *Укр. пульмонолог. журн.* 2013. № 2. С. 5–14.
16. Феценко, Ю. І., Мельник В. М., Турчинов Л. В. Концепція реформування протитуберкульозної служби та оптимізація протитуберкульозних заходів в Україні (проект) // *Укр. пульмонолог. журн.* 2015. № 1. С. 5–9.
17. Silent Epidemic: a call to action against child tuberculosis. IUATLD. 2018; 21 p.
18. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. // Geneva. WHO. 2018. URL : <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
19. Особливості епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу у дітей 0–17 років в Україні / Ю. І. Феценко та ін. // *Укр. пульмонолог. журн.* 2016. № 4. С. 5–8.
20. Особливості структури захворюваності на туберкульоз серед дітей в Україні / О. І. Білогорцева та ін. // *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2015. № 12. С. 15–19.

21. World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union) / Abstract book 46th // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2015. Vol. 19, № 12. P. S1–5588.

22. Речкіна О. О., Дебрецені К. Т., Крамарєв С. О., Горленко Ф. В. Туберкульоз у дітей в Україні. Проблеми і перспективи. // *Проблеми клінічної педіатрії*. 2013. № 2. С. 56–59.

23. Поширеність туберкульозу серед дитячого контингенту в м. Харкові / Л. А. Суханова та ін. // Матеріали науково-практичної конференції «Проблеми туберкульозу та легеневих хвороб» м. Харків, 2019. С. 63–65.

24. Фактори ризику щодо захворювання на туберкульоз у дітей в Україні / О. І. Білогорцева та ін. // Матеріали міжвузівської науково-практичної конференції «Медико-педагогічні аспекти боротьби з туберкульозом». Хмельницький, 2012. С. 102–105.

25. From policy to practice in Europe: a TBNET survey on the delivery of LTBI screening and treatment amongst migrants / Matthew Burman et al. // *European Respiratory Journal* 2018. 52. P. 3867.

26. European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union. Updated 2018. Stockholm: ECDC. 2018. 114 p.

27. Tuberculosis services: staff vaccination and screening // NICE. 2019. 12 p.

28. Петренко В. І., редактор. Фтизіатрія: нац. підруч. для студ. ВМНЗ IV р. а. Київ: Медицина. 2015. 471 с.

29. Discordance between tuberculin skin tests (TST) and interferon gamma release assays (IGRAs): Are we over-treating LTBI? / Rodric V Francis et al. // *European Respiratory Journal* 2018. 52. P. 5273.

30. Мельник В. П., редактор. Фтизіатрія: підруч. для студ. мед. ВУЗів IV р. а., лікар.-інтерн. Київ: Софія-А; 2008. 292 с.

31. Москаленко В. Ф., Петренко В. І., Тимошенко Г. О. Фтизіатрія: навч. посіб. Київ: Медицина; 2010. 200 с.

32.Выявление генетической предрасположенности к латентному течению туберкулезной инфекции / Бабушкина Н. П. и др. // *Медицинская генетика*. 2018. № 1. С. 27–31.

33.The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use / Brode S.K., Campitelli M.A., Kwong J.C. et al. // *Eur. Respir. J.* 2017. V. 50. № 3. p. 1700037.

34.Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции. Методическое руководство. РФ. 2018. 39 с.

35.Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / Аксенова В. А. и др. // *Туберкулез и болезни легких*. 2018. Т. 96. № 1. С. 11–17.

36.Аксенова В. А., Барышникова Л. А. Эффективность аллергена туберкулезного рекомбинантного при раннем выявлении туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети. // *Вопросы современной педиатрии*. 2015. № 14(3). С. 358–362.

37.Москаленко В. Ф., Петренко В. І., Тимошенко Г. О., Тимченко О. Б. Фтизіатрія = Phthisiology: навч. посіб. для студ. ВМЗ ІV р. а. // Київ: Медицина. 2012. 151 с.

38.Корецкая Н. М. Быть или не быть туберкулодиагностике? // *Вопросы современной педиатрии*. 2013. № 12(5). С. 140–143.

39.Белова Е. В., Стаханов В. А. Совершенствование комплексной диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков. // *Туберкулез и болезни легких*. 2011. № 4. С. 52–53.

40.Аксенова В. А. Проблемы фтизиопедиатрии и пути их решения // *БЦЖ*. 1999. № 6. С. 24–26.

41.Брылина И. В., Факторы риска возникновения туберкулеза у детей // *журнал ГГМУ*. 2003. № 4. 20–24 С.

42.Группы риска заболевания туберкулезом детей и принципы подхода к назначению химиопрофилактики / Л. А. Митинская и др. // *Проблемы туберкулеза*. 1996. № 3. С. 10–12.

43.Выявление туберкулеза у детей из новых групп риска и эффективность химиопрофилактики / Л. А. Митинская и др. // *Проблемы туберкулеза*. 1996. № 6. С. 33–35.

44.Сахарова Е. А. Раннее выявление больных туберкулезом в детской поликлинике // *Проблемы туберкулеза*. 1981. № 11. С. 9–11.].

45.Кучеров А. Л., Рыбкина Т. А. Факторы, определяющие повышенный риск заболевания туберкулезом // *Проблемы туберкулеза*. 1988. № 12. С. 57–59.

46.Митинская Л. А., Куфакова Г. А. Факторы риска первичного инфицирования туберкулезом детей и подростков // *Проблемы туберкулеза*. 1990. № 9. С. 17–19.

47.Овсянкина Е. С., Куфакова Г. А. Туберкулез у детей и подростков как социальная проблема // *Проблемы туберкулеза*. 1996. № 6. С. 36–37.

48.Поддубная Л. В. Влияние медико-эпидемиологических и социальных факторов на характер течения и исходы первичного локального туберкулеза у детей в возрасте до 7 лет: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск. 1997.

49.Сахарова Е. А., Бекежанова М. Б. Группы повышенного риска заболевания туберкулезом среди детей // *Проблемы туберкулеза*. 1985. № 1. С. 12–14.

50.Фишер Ю. Я. Внедиспансерные группы риска заболевания туберкулезом: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. М., 1994.

51.Хоменко А. Г. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и пути снижения резервуара инфекции // *Проблемы туберкулеза*. 1997. № 1. С. 4–6.

52.Яковлев Н. И. Группы риска заражения и заболевания туберкулезом среди диспансерных контингентов детских поликлиник // *Проблемы туберкулеза*. 1993. № 5. С.12–14.].

53.Миллер Дж. Ф. У. Туберкулез у детей: Пер. с англ. М.: Медицина. 1984. 296 с.

54.Hilman B. C. Pediatric tuberculosis: problems in diagnosis and issues in management // *J. La State Med. Soc.* 1998 Des. № 150(12). P. 601–10.

55.Туберкулез как общепедиатрическая проблема / В. М. Делягин и др. // *Лечащий врач*. 1999. № 2–3. С. 31–37.

56.World Health Organisation. Global Tuberculosis Report 2016. / WHO. – Geneva. 2016. 204 p.

57.Иванова А. П., Петрова Н. М. Оптимизация мероприятий по профилактике и раннему выявлению туберкулеза у детей и подростков в Республике Саха // *Проблемы туберкулеза*. 1997. № 2. С. 10–11.

58.Мейснер А. Ф., Овсянкина Е. С., Стахеева Л. Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная туберкулезная инфекция) // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008. № 6. С. 29–33.

59.Орлов В. Л. Характеристика контингентов детей с неспецифическими бронхолегочными заболеваниями, инфицированных туберкулезом // *Проблемы туберкулеза*. 1988. № 5. С. 16–18.

60.Котова Л. И. Контингенты детей и подростков с неспецифическими заболеваниями органов дыхания и особенности выявления туберкулеза среди них : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1974.

61.Иванушкина Т. Н. Динамика заболеваемости детей туберкулезом в Иркутской области // *Проблемы туберкулеза*. 2000. № 4. С. 7–9.

62.Касарда В. В. Изменение контингента детского амбулаторного приема противотуберкулезного диспансера // *Проблемы туберкулеза*. 1983. № 9. С. 16.

63.Овчинникова Е. Л. Факторный анализ развития эпидемиологического и инфекционного процессов туберкулеза у детей в условиях крупного промышленного центра Западной Сибири: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 1999.

64.Овсянкина Е. С. Совершенствование выявления, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков из групп риска на эпидемиологически неблагополучных территориях: Автореф. дис....доктора мед.наук. М., 1993.

65.Шефер Л.Б. Экономическая эффективность противотуберкулезных мероприятий. М: Медицина, 1977. 175 с.

66.Васильев А. В. Современные проблемы туберкулеза в регионе Северо-Запада России // *Проблемы туберкулеза*. 1999. № 3. С. 5–7.

67.Довгалюк И. Ф. Детская фтизиатрия // *Мир медицины*. 1999. № 1–2. С. 68–69.

68.Особенности проявления туберкулёзной инфекции у детей и подростков при наличии ревакцинации Чугаев Ю. П., и др. *Туберкулез и болезни легких*. 2012. Т. 89 № 1 С. 14–18.

69.Мельник В. М. Туберкулез на Украине: состояние, проблемы и прогноз (медико-статистические исследования) // *Проблемы туберкулеза*. 2000. № 4. С. 17–20.

70.Овсянкина Е. С. Современное состояние борьбы с туберкулезом среди детей и подростков // *Проблемы туберкулеза*. 1996. №5. С.9-11.

71.Волчкова И. Л., Иванова Л. С. Определение степени риска заболевания туберкулезом детей, контактирующих с больными туберкулезом // *Проблемы туберкулеза*. 1991. № 6. С. 14–16.

72.Позднякова А. С. Особенности клиники туберкулеза органов дыхания у детей в современных радиозкологических условиях и профилактика заболевания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.

73.Богданова Е. В. Туберкулез у детей раннего и дошкольного возраста из семейного контакта // Автореферат. дис... канд. мед. наук. М., 1998.

74.Котова Л. И., Фишер Ю. А., Мехтиев А. К., Федоров Л. П. Характеристика эпидемиологических очагов туберкулеза и совершенствование диспансерного наблюдения за детьми и подростками из окружения больных туберкулезом // *Проблемы туберкулеза*. 1998. № 4. С. 5–7.

75.Полушкина Е. Е., Ваганова Н. А. и др. Влияние профилактических и социальных факторов на заболевание детей локальными формами туберкулеза // *Проблемы туберкулеза*. 1988. № 11. С. 3–4.

76.Туберкулез как общепедиатрическая проблема / В. М. Делягин и др. // *Лечащий врач*. 1999. № 2–3. С. 42–46.

77. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»: Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1091.

78. Сахелашвілі М. І., Платонова І. Л., Рак Л. М., Штибель Г. Д. Епідеміологічні аспекти мультирезистентного і з розширеною резистентністю туберкульозу у дорослих. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2017. № 4. С. 13–16.

79. Яковлев Н. И. Первичное инфицирование микобактерий туберкулеза детей и подростков // *Проблемы туберкулеза*. 1994. № 6. С. 10–11.

80. Митинская Л. А. Эпидемиология туберкулеза у детей // *Мед. помощь*. 1994. № 4. С. 17–20.

81. Васильев А. В. Детский туберкулез – отражение проблем современности // *Проблемы туберкулеза*. 1995. № 5. С. 3–5.

82. Современные методики диагностики и лечения внутригрудного туберкулеза у детей / Л. А. Митинская и др // *Проблемы туберкулеза*. 1994. № 6. С. 16–19.

83. Мурриев А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей в многодетных и малодетных семьях в зависимости от эпидемиологической опасности очага туберкулезной инфекции // *Проблемы туберкулеза*. 1990. № 9. С. 21–23.

84. Раданов Р. Туберкулез у детей и подростков: Пер. с болгар. – София, 1967. – 455 с.

85. Кучеров А. Л., Рыбкина Т. А. Факторы, определяющие повышенный риск заболевания туберкулезом // *Проблемы туберкулеза*. 1988. № 12. С. 57–59.

86. Рабухин А. Е. Туберкулез органов дыхания у взрослых. // М.: Медицина, 1976. С. 13–18.

87. Урсов И. Г., Краснов В. А., Новикова Н. М., Мурашкина Г. С. Реакции гиперчувствительности замедленного типа у больных туберкулезом в условиях спада и пандемии // *Проблемы туберкулеза*. 2000. № 4. С. 3–5.

88.Хоменко А. Г. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и пути снижения резервуара инфекции // *Проблемы туберкулеза*. 1997. № 1. С. 4–6.

89.Яворский К. М., Саин Д. О., Болотникова В. А. Проблемы и особенности противотуберкулезной работы среди детского населения // *Проблемы туберкулеза*. 1998. № 6. С. 10–12.

90.Противотуберкулезная помощь детям и подросткам из групп риска по туберкулезу / Е. С. Овсянкина и др. // *Проблемы туберкулеза*. 2001. № 1. С. 9–12.

91.Білогорцева О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей підліткового віку в Україні. // *Сучасна педіатрія*. 2016. № 6. С. 84–88.

92.Smith E., Thomsen V., Andersen P. Tuberculosis among children in Denmark // *Tuberc. Lung Dis*. 2001. № 11(5). P. 67–68.

93.Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016 // European Centre for Disease Prevention and Control, 2016. URL : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2016>

94.Борисова Н. К. Современные взгляды на туберкулез органов дыхания у детей и подростков // *Рос. педиатр. журн*. 1998. № 6. С. 44–46.

95.Kermode M., Crofts N., Speed B., Moller P., Streeton J. Tuberculosis infection and homelessness in Melbourne, Australia, 1995-1996 // *Tuberc. Lung Dis*. 1999 Oct. № 3(10). P. 901–907.

96.Полушкина Е. Е., Ваганова Н. А. и др. Влияние профилактических и социальных факторов на заболевание детей локальными формами туберкулеза // *Проблемы туберкулеза*. 1988. № 11. С. 3–4.

97.Агарков Н. М., Кульбачинский В. В. Влияние социально-гигиенических, антропогенных и природных факторов на заболеваемость туберкулезом органов дыхания // *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 1999. № 6. С. 15–17.

98. Позднякова А. С. Выявление и течение туберкулеза органов дыхания у детей проживающих в радиоэкологически неблагополучных районах // Съезд врачей-фтизиатров 2/12: Сб. резюме. Саратов, 1994. С. 162.

99. Позднякова А. С., Ломако М. Н., Кривонос П. С., Попковский М. А., Пылишев В. В. Туберкулинодиагностика у детей в радиоэкологически изменившихся условиях Республики Беларусь // Проблема туберкулеза в изменившихся экологических и социальных условиях: Сб. научных трудов. – Гродно, 1994. С. 58-63.

100. Соколовский Е. И., Чешик В. Г., Шмуров В. Н., Берштейн Е. Д. Туберкулез органов дыхания в Гомельской области после аварии на ЧАЭС // Проблема туберкулеза в изменившихся экологических и социальных условиях: Сб. научных трудов. Гродно, 1994. С. 27–33.

101. Wong G. W. K., Oppenheimer S. J. Childhood tuberculosis. London, 1994. P. 211–222.

102. Детский туберкулез в Украине / О. И. Белогорцева и др. // Материалы IV Национального Конгресса Фтизиопульмонологов Республики Молдова посвященный 50-летию юбилею основания Института Фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюк». Молдова, 2009. С. 27.

103. Nechaeva, O. V. The tuberculosis and HIV infection situation in Russia // *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014. № 6. P. 9–15.

104. Risk factors for the mortality in Malawian children with human immunodeficiency virus and tuberculosis co-infection / W.C. Buck et al. // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013. Vol. 17, № 11. P. 1389–1395.

105. Laushkina Z. A., Kravsnov V. A., Petrenko T. I. Immunological tests in differential diagnostics of pulmonary tuberculosis // *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017. Vol. 95. № 4. P. 26–30.

106. Диагностика, лечение и профилактика туберкулеза у детей. Пособие для врачей / П. С. Кривонос и др. // МОЗ РБ. Минск : МОЗ РБ, 2012. 160 с.

107. Sentinel project. Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. 2019. 77 p. URL : http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2019/02/Updated_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf

108. Білогорцева, О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей та показники протитуберкульозної роботи серед дитячого населення в Україні у 2012 році // Матеріали V з'їзду фтизіатрів і пульмонологів. м. Київ. 2013. С. 24–29.

109. Epidemiology of tuberculosis in children in London, 2009-2011: are opportunities for prevention being missed / O. Le Polain de Waroux et al. // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013. Vol. 17. № 12. P. 1524–1530.

110. Аксенова, В. А., Севастьянова Т. А. Туберкулез у детей и подростков в России // *Лечащий врач*. 2013. № 1. С. 10–14.

111. Костроміна В. П. Актуальні проблеми туберкульозу в дітей в період епідемії // *Здоров'я України*. 2007. № 2/1. С. 58–59.

112. Турица, А. А., Поркулевич Н. И., Цыганкова Е. А. Внелегочный туберкулез у детей за 20-летний период наблюдения // *Вестник соврем. Клинич. Медицины*. 2015. Т. 8, № 6. С. 50–53.

113. Bacille Calmette-Guerin vaccination : the current situation in Europe / M. Dara et al. // *Eur Respir Journal*. 2014. № 43. P. 24–35.

114. Tuberculosis Prevention, diagnosis management and service organisation / National Institute for Health and Care Excellence. 2016. 551 p. URL : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33>

115. Recommendations for the management of tuberculosis in children — KOMPASS TB. Part 1: Tuberculosis prevention. / Bielecka T. et al. // *Adv Respir Med*. 2018. P. 149–157.

116. Особливості туберкулінової чутливості у дітей із вперше діагностованим туберкульозом легень у сучасних умовах / О. І. Білогорцева та ін. // Матеріали Ювілейної науково-практичної конференції, присвяченої 30-

річчю з дня заснування Інституту терапії імені Л. Т. Малої АМН України “Щорічні терапевтичні читання”. Харків. 2010. С. 45.

117. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях / В. А. Аксенова и др. // *Туберкулез и болезни легких*. 2012. № 8 (76). С. 52–56.

118. Monitoring changes in anti-tuberculosis treatment: associated factors determined at the time of diagnosis / M. N. Altet et al. // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013. Vol. 17, № 11. P. 1435–1441.

119. Сиренко И. А., Подопригора Н. М., Марченко О. Ю. Факторы риска инфицирования и заболевания туберкулезом подростков в зависимости от степени эпидемической опасности туберкулезного очага // *Пробл. туб. и болезней легких*. 2004. № 1. С. 8.

120. Про затвердження інструкцій щодо надання медико-санітарної допомоги хворим на туберкульоз: Наказ МОЗ України від 29.07.1996 р. № 233. Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 17.09.1996 р. № 536/1561.

121. Шилова, М. В. Проблемы туберкулеза у детей и подростков [Текст] / М. В. Шилова, Л. В. Лебедева // *Поликлиника*. 2014. №1 (3). С. 73–80.

122. Стерлихов, С. А. Роль микробиологического обследования в программе борьбы с туберкулезом легких в России // *Здравоохранение РФ*. 2014. № 2. С. 30–34.

123. 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. P. 26–43.

124. Информативность массовой туберкулинодиагностики / И. А. Сиренко и др. // *Укр. пульмон. журн*. 2008. № 3. Додаток С. 31–33.

125. Aksionova, V.A. Baryshnikova L. A., Dolzhenko E. N., Kudlai D. A. Tuberculosis Screening in Children Today: Important Issues // *Doctor.Ru*. 2012. № 8 (76). P. 27–29.

126. Результаты пробы Манту и теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у детей с ранним периодом первичной туберкулезной инфекции / О. И. Белогорцева и др. // Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии». Бухара. 2014. С. 194–195.

127. Рекалова О. М., Білогорцева О. І., Коваль Н. Г. Імунологічні методи діагностики туберкульозу // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2017. № 1. С. 75–83.

128. Леви, Д. Т. Вакцинопрофилактика и аллергодиагностика туберкулеза // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014. № 2. С. 79–88.

129. Новый подход в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей с применением иммунологических и лучевых методов / А. А. Старшинова и др. // *Практическая медицина*. 2012. № 6. С. 32–36.

130. Коровкин, В. С. Туберкулинодиагностика и определение риска инфицирования населения микобактериями туберкулеза // *Медицина*. 2003. № 2. С. 34–36.

131. Журавлева Е. И., Почивалов А. В. Диагностика туберкулезной инфекции у детей с аллергической патологией и заболеваниями органов дыхания // *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2014. № 11 (182). С. 87–89.

132. Особенности туберкулиновой чувствительности у больных туберкулезом детей и подростков / М.Ф.Губкина и др. // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2007. № 6. С. 53–56.

133. Immune Responses to the Mycobacterium tuberculosis-Specific Antigen ESAT-6 Signal Subclinical Infection among Contacts of Tuberculosis Patients / T. M. Doherty et al. // *J. Clin. Microbiol.* 2002. Vol. 40, N 2. P. 704–706.

134. Immunogenicity of Mycobacterium tuberculosis RD1 region gene products in infected cattle / A. S. Mustafa et al. // *Clin. Exp. Immunol.* 2002. Vol. 130. P. 37–42.

135. Sandra M. Arend Double-blind randomized Phase I study comparing rdESAT-6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection / M. Arend Sandra et al. // *Tuberculosis*. 2008. Vol. 88. P. 249–261.
136. First-in-Man Open Clinical Trial of a Combined rdESAT-6 and rCFP-10 Tuberculosis Specific Skin Test Reagent / Winner Bergstedt et al. // *PloS one*. 2010. Vol 5, N 6. P.1277.
137. Застосування алергену туберкульозного рекомбінантного для діагностики туберкульозної інфекції у дітей / Ю. І. Фещенко та ін. // *Современная педиатрия*. 2014. № 1. С. 149–159.
138. Schulz S. A., Draper H. A., Naidoo P. A comparative study of tuberculosis patients initiated on ART and receiving different models of TB-HIV care // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013. Vol. 17. № 12. P. 1559–1563.
139. Evaluation of a modified interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in adult and paediatric populations that enables delayed processing / S. Wang et al. // *Scandinavian Journal of infectious Diseases*. 2010 (Dec.). Vol. 42. №. 11–12. P. 845–850.
140. Yeriomina S. S., Gorbacheva T. M., Potapova E. A., Blochin B. M. Diaskintest for concomitant pathology at children from social risk conditions // *Vestnik of Bashkirian state medical university*. 2013. № 4. P. 39–41.
141. Совершенствование диагностики туберкулеза у детей на основе новых иммуно-аллергических тестов / М. Э. Лозовская и др. // *Туберкулез и болезни легких*. 2012. № 8. С. 34–39.
142. World Health Organization. Global Tuberculosis Report / WHO. Geneva: World Health Organization; 2014. URL : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137094/9789241564809_eng.pdf?sequence=1
143. Слогодская Л. В., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Богородская Е. М. Эффективность кожного теста с алергеном туберкулезным рекомбинантным

при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // *Педиатрическая фармакология*. 2015. Т. 12. № 1. С. 45–49.

144. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of extra pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / L. Fan et al. // *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012. Vol. 65 (3). P. 456–466.

145. Горецкая М. В. Квантифероновый тест – инновационный метод диагностики туберкулеза // Сборник материалов научно-практ. конференции «Актуальные вопросы микробиологии, иммунологии и инфектологии». Республика Беларусь. Гродно. 31.10.2017. С. 28–31.

146. QuantiFERON-TB performs better in children, including infants, than in adults with active tuberculosis: a multicentre study. Электронный ресурс / Lombardi G. et al. // *J. Clin Microbiol*. 2019. Режим доступа: <https://jcm.asm.org/content/early/2019/08/02/JCM.01048-19.long>

147. QuantiFERON-TB Gold In-Tube test performance in a large pediatric population investigated for suspected tuberculosis infection. Электронный ресурс / Chiappini E, et al. // *Paediatr Respir Rev*. 2019. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/31155511/?i=6&from=/31391228/related>

148. Tuberculosis Screening by Tuberculosis Skin Test or QuantiFERON®-TB Gold In-Tube Assay among an Immigrant Population with a High Prevalence of Tuberculosis and BCG Vaccination. Электронный ресурс / J. A. Painter et al. // Режим доступа: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0082727>

149. Contribution of interferon gamma release assays testing to the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients: a comparison of QuantiFERON-TB Gold In Tube, T-SPOT. TB and tuberculin skin test / J.M. Ramas et al. // *BMC Infect. Dis*. 2012. Vol. 12. P. 169.

150. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Современные подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. // *Медицинский совет*. 2015. № 4. С. 30–35.

151. World Health Organization. Global tuberculosis control Електронний ресурс / WHO report 2012. WHO/HTM/TB/2012.6. Geneva, Switzerland: WHO, 2012. // Режим доступу : http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf.

152. Rapid and Biosecure Diagnostic Test for Tuberculosis Електронний ресурс / I. G. Garbery et al. // Режим доступу : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22990359> 2013.

153. First-in-Man Open Clinical Trial of a Combined rdESAT-6 and Rcfp-10 Tuberculosis Specific Skin Test Reagent / W. Bergstedt et al. // *Plos one*. 2010. Vol. 5. № 6. P. 1–6.

154. Double-blind randomized Phase I study comparing rdESAT-6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculin infection / S. M. Arend et al. // *Tuberculosis*. 2008. Vol. 88. P. 249–261.

155. Slater M., Parsonnet J., Banaei Niaz. Investigation of False-Positive Results Given by the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay // *Journal of Clinical Microbiology*. 2012. № 50 (9) P. 3105–3107; DOI: 10.1128/JCM.00730-12

156. Застосування специфічних внутрішньошкірних тестів для діагностики туберкульозної інфекції / Ю. І. Фещенко та ін. // *Укр. пульмонолог. журн.* 2013. № 3. Додаток. С. 71–75.

157. Abubakar I., Jackson Ch., Rangaka M. C-Tb: a latent tuberculosis skin test for the 21st century?. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017. № 5.4 P. 236–237.

158. Возможности нового кожного теста Диаскинтест в диагностике туберкулезной инфекции у детей / Л. В. Слогодкая и др. // *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2011. Т. 3. № 2. С. 20–24.

159. Gufranova G. A., Sharipova R. K., Jagafarova R. K. Experience of Diaskintest® using in diagnostic of tuberculosis of different localization at children and adolescents // *Vestnik of Bashkirian state medical university*. 2013. № 4. P. 31–32.

160. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP. Киселев В. И., и др. *Молекулярная медицина*. 2008. № 4. С. 4–6.

161. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза Киселев, В. И. и др. // *Туберкулез и болезни легких*. 2009. № 86 С. 11–16.
162. Долженко, Е. Н. Значение аллергена туберкулёзного рекомбинантного (Диаскинтеста) в выявлении активного туберкулёза у детей // *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2012. № 9. С. 31–38.
163. 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.
164. Соколова Т. Н. Современные методы лабораторной диагностики туберкулеза // Сборник материалов научно-практ. конференции «Актуальные вопросы микробиологии, иммунологии и инфектологии». Республика Беларусь. Гродно. 31.10.2017. С. 60–63.
165. Эффективность применения нового диагностического препарата Diaskintest у детей для выявления и диагностики туберкулеза / В. И. Литвинов и др. // *Проблемы туберкулеза и болезни легких*. 2009. № 4. С. 19–22.
166. Барышникова Л. А., Аксенова В. А., Клевно Н. И. Значение реакции Манту для оценки эффективности химиопрофилактики туберкулеза у детей и подростков // Тез. Всерос. научно-практ. конф. «Вакцинология 2010. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней». Москва, 2010. С. 22–23.
167. Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children / Andrea T. et al. // *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Societ*. 2013. Vol. 2. №3. P. 248–258.
168. Туберкулез у детей и подростков / Под ред. В. А. Аксеновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 272 с.
169. Incidence of tuberculosis in HIV-infected patients in Spain: the impact of treatment for LTBI / I. Martinez-Pino, M.A. Sambeat, J.R. Lacalle-Remigio et al. // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013. Vol. 17, № 12. P. 1545-1551.

170. Филимонов, П. Н. К дискуссии о латентной туберкулезной инфекции // *Туберкулез и болезни лёгких*. 2014. № 5. С. 69–73.
171. Аксенова, В. А. Современные подходы к лечению детей с латентной туберкулезной инфекцией. Электронный ресурс. // Режим доступа : <http://medinfo.ru/article/29/116623/>
172. Аксенова, В. А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей // *Методические рекомендации*. 2016. С. 6–7.
173. Білогорцева, О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей в Україні та шляхи удосконалення надання протитуберкульозної допомоги дітям // *Сучасна педіатрія*. 2014. № 4. С. 22–26.
174. Довголюк И. Ф., Старшинова А. А., Зубарева С. В. Возможности применения Диаскинтеста в практической работе врача-педиатра // *Педиатрия*. 2013. Т. 92, № 1. С. 65–68.
175. Латентна туберкульозна інфекція / В. І. Петренко та ін. // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2011. № 2 (05). С. 45–53.
176. Келасова Н. В., Аксенова В. В. Факторы риска и их влияние на развитие распространенных форм туберкулеза у подростков // *Проблемы туберкулеза*. 2007. № 12. С. 18–22.
177. Митинская, Л. А. Новые технологии при профилактике, выявлении и лечении туберкулеза у детей // *Проблемы туберкулеза*. 2003. №1. С. 19–25.
178. Структурно–функциональное состояние иммунной системы у детей раннего возраста, инфицированных микобактериями туберкулеза / Л. М. Куртасова и др. // *Проблемы туберкулеза*. 2004. № 1. С.31–32.
179. Деякі особливості стану імунної системи дітей з локальними формами туберкульозу / О. І. Білогорцева та ін. // *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2015. № 3 (1). С. 70–76.
180. Альховик, О. И. Некоторые факторы естественной устойчивости человека к туберкулезной инфекции // *Туберкулез и болезни лёгких*. 2014. № 5. С. 22–24.

181. Продукция цитокинов при различных формах туберкулеза легких. / Б. Е. Кноринг и др. // *Проблемы туберкулеза*. 1998. № 3. С. 67–71.
182. Сиренко, И.А. Иммунологическая реактивность у подростков с различными проявлениями туберкулезной инфекции // *Проблемы туберкулеза*. 2001. №1. С. 38–41.
183. Состояние показателей гуморального иммунитета у детей с впервые выявленным туберкулезом легких / О. И. Белогорцева и др. // *Астма та алергія*. 2015. № 3. С. 47–50.
184. Особливості імунологічної реактивності у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з високим ризиком рецидиву / І. Ф. Ільїнська та ін. // *Лабораторна діагностика* 2013. № 1 (63). С. 19–25.
185. Горлова, Е. Е. Патология иммунитета при туберкулезе (обзор литературы) // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2010. № 35. С 39–43.
186. Сахелашвілі М. І., Лаповець Н. Є., Лаповець Л. Є. Стан імунної системи при абдомінальному туберкульозі // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2011. № 2 (05). С. 26–32.
187. Validation of increased blood storage times with the T-SPOT TB assay with T-Cell Xtend reagent in individuals with different tuberculosis risk factors / S. Wang et al. // *J. Clin. Microbiol.* 2012. doi:10. P. 1128.
188. Особенности иммунологической реактивности у детей с латентной туберкулезной инфекцией / О. И. Белогорцева и др. // *Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии»*. Бухара, 2014. С. 72–73.
189. Сахно Л. В., Черных Е. Р. Антигенпрезентирующие клетки при туберкулёзе лёгких // *Туберкулез и болезни легких*. 2012. № 1. С. 3–9.
190. Противотуберкулезный иммунитет и механизмы его формирования / А. В. Мордык и др. // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014. № 1. С. 126–130.

191. Макрофаг и микобактерия: война без начала и конца / Н.К. Зенков и др. // *Успехи современной биологии*. 2015. № 6. Т. 135. С. 554–574.
192. Байкеев Р. Ф., Нефедова Л. Н., Зиятдинов К. М. Определение активности туберкулёза по данным гематологического анализа // *Туберкулез и болезни легких*. 2012. № 3. С. 43–52.
193. Железникова, Г. Ф. Иммуномодулирующее действие вакцин: новые аспекты известной проблемы // *Иммунология*. 2000. № 4. С. 20–23.
194. Горецкая М. В. Особенности системы иммунитета при инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* // Сборник материалов научно-практ. конференции «Актуальные вопросы микробиологии, иммунологии и инфектологии». Республика Беларусь. Гродно. 31.10.2017. С. 24–27.
195. Белогорцева О. И., Волык М. А. Сравнительная характеристика результатов пробы Манту и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у детей с различными формами латентной туберкулезной инфекцией // Материалы научной сессии «Актуальные вопросы борьбы с туберкулезом». Москва, 2011. С. 32–34.
196. Турица А. А., Цыганкова Е. А. Современные методы диагностики туберкулеза у детей // *Смоленский медицинский альманах*. 2016. № 4. С. 90–96.
197. Клиническое руководство по туберкулезу у детей // КГМИПиПК, Бишкек : КГМИПиПК, 2013. 65 с.
198. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019 // European Centre for Disease Prevention and Control. 2019. P. 214.
199. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев : Морион, 2001. 408 с.
200. Вальд, А. Последовательный статистический анализ. - М.: Физматлит, 1960. 328 с.
201. Гублер, Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. Л. : Медицина, 1973. 144 с.

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ 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. Андреєва, 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», РИНЦ, 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. пульмонол. 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. P. 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. P. 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 // Материалы 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.*

Продовж. дод. А

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. 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.) форма участі – усна доповідь і публікація тез.

2. науково-практичній конференції, присвяченій 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.) форма участі – усна доповідь і публікація тез.

3. конференції молодих вчених «Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України» (XIII Марзєєвські читання) (Київ, 2017 р.). форма участі – усна доповідь і публікація тез.

Додаток Б КОПІІ АКТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар ДЗ «Дитячого
спеціалізованого (спеціального)
санаторію «Барвінок» МОЗ України»



О. Ю. Бурлаков
грудня 2014 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. Найменування пропозиції для впровадження: Застосування алергену туберкульозного рекомбінантного для діагностики туберкульозної інфекції у дітей

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". 03680, м. Київ, вул. Амосова 10.

Укладачі: Феценко Ю. І., Білогорцева О. І., Сіренко І. О., Андреева О. Г., Рубан І. Л., Доценко Я. І., Садловська М. А., Стополянський О. В., Шехтер І. Є., Отроценко А. О., Сіваченко О. Є., Колісник Н. С., Макаренко І. О.

3. Джерело інформації: Застосування алергену туберкульозного рекомбінантного для діагностики туберкульозної інфекції у дітей [Текст] : методичний посібник / Феценко Ю. І. [та ін.] ; ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". – Київ, 2013. – 31 с.

4. Де і коли впроваджено: дитячий спеціалізований, (спеціальний) санаторій «Барвінок» МОЗ України

за період з 14.01. 2014 р. по 26.12. 2014 р.

5. Ефективність впровадження: скорочення термінів обстеження, підвищення точності диференційної діагностики туберкульозу у дітей та визначення активності туберкульозного процесу. Покращення діагностики латентної туберкульозної інфекції у дітей та скорочення показань до проведення профілактичного лікування.

6. Зауваження: немає

Відповідальний за впровадження
Заступник головного лікаря
по медичній частині
ДЗ «ДССС Барвінок»

[Підпис]
(підпис)

Овсяницька В. О.
(ПІБ)

Дата 26-12-2014 р.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Клініки НІФП НАМН,
К.м.н., Л. В. Кучугура-Кучеренко

“26” 12 2014 р

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: Застосування алергену туберкульозного рекомбінантного для діагностики туберкульозної інфекції у дітей

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Фещенко Ю. І., Білогорцева О. І., Сіренко І. О., Андрєєва О. Г., Рубан І. Л., Доценко Я. І., Садловська М. А., Стополянський О. В., Шехтер І. Є., Отрошенко А. О., Сіваченко О. Є., Колісник Н. С., Макаренко І. О.

3. Джерело інформації: Застосування алергену туберкульозного рекомбінантного для діагностики туберкульозної інфекції у дітей [Текст] : методичний посібник / Фещенко Ю. І. [та ін.] ; ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". – Київ, 2013. – 31 с.

4. Де і коли впроваджено: відділення туберкульозу органів дихання у дітей НІФП НАМН

за період з 13.01. 2014 р. по 26.12. 2014 р.

5. Ефективність впровадження: скорочення термінів обстеження, підвищення точності диференційної діагностики туберкульозу у дітей та визначення активності туберкульозного процесу. Покращення діагностики латентної туберкульозної інфекції у дітей та скорочення показань до проведення профілактичного лікування.

6. Зауваження: немає

Відповідальний за впровадження

В.О. Завідуючої відділення

туберкульозу органів дихання у дітей

(підпис)

Вербняк О. О.

(ПІБ)

Дата 26. 12. 2014 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
Київської міської дитячої
клінічної туберкульозної лікарні.



І. Л. Рубан

20 14 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: Застосування алергену туберкульозного рекомбінантного для діагностики туберкульозної інфекції у дітей

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". 03680 м. Київ, вул. Амосова, 10.

Укладачі: Феценко Ю. І., Білогорцева О. І., Сіренко І. О., Андрєєва О. Г., Рубан І. Л., Доценко Я. І., Садловська М. А., Стополянський О. В., Шехтер І. Є., Отрощенко А. О., Сіваченко О. Є., Колісник Н. С., Макаренко І. О.

3. Джерело інформації: Застосування алергену туберкульозного рекомбінантного для діагностики туберкульозної інфекції у дітей [Текст] : методичний посібник / Феценко Ю. І. [та ін.] ; ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". – Київ, 2013. – 31 с.

4. Де і коли впроваджено: Київська міська дитяча клінічна туберкульозна лікарня

за період з 09.01. 2014 р. по 26.12. 2014 р.

5. Ефективність впровадження: скорочення термінів обстеження, підвищення точності диференційної діагностики туберкульозу у дітей та визначення активності туберкульозного процесу. Покращення діагностики латентної туберкульозної інфекції у дітей та скорочення показань до проведення профілактичного лікування.

6. Зауваження: немає

Відповідальний за впровадження

Заступник головного лікаря
по медичній частині КМДКТЛ


(підпис)

Юрченко О. С.

(ПІБ)

Дата 26.12 2014_р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



Ректор Харківської медичної
академії післядипломної освіти,
професор

О. М. Хвисяк

2015 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: Застосування алергену туберкульозного рекомбінантного для діагностики туберкульозної інфекції у дітей

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Феценко Ю. І., Білогорцева О. І., Сіренко І. О., Андрєєва О. Г., Рубан І. Л., Доценко Я. І., Садловська М. А., Стополянський О. В., Шехтер І. Є., Отрошенко А. О., Сіваченко О. Є., Колісник Н. С., Макаренко І. О.

3. Джерело інформації: Застосування алергену туберкульозного рекомбінантного для діагностики туберкульозної інфекції у дітей [Текст] : методичний посібник / Феценко Ю. І. [та ін.] ; ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". – Київ, 2013. – 31 с.

4. Де і коли впроваджено: кафедра дитячої фтизіатрії та пульмонології ХМАПО за період з 15.01.2015 р. по 28.12.2015 р.

5. Ефективність впровадження: використання в учбовому процесі з метою впровадження сучасних методів діагностики для удосконалення надання протитуберкульозної допомоги дітям в умовах санаторію, стаціонару та амбулаторно.

6. Зауваження: немає

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри дитячої фтизіатрії
та пульмонології ХМАПО

д. мед. наук, професор

(підпис)

Сіренко І. О.

(ПІБ)

Дата 26-12 2015 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової та лікувальної роботи
ДЗ “Дніпропетровська медична академія МОЗ України”
д. мед. н., професор _____ В. Й. Мамчур

12 2015 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: Застосування алергену туберкульозного рекомбінантного для діагностики туберкульозної інфекції у дітей.

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України".

Укладачі: Фещенко Ю. І., Білогорцева О. І., Сіренко І. О., Андрєєва О. Г., Рубан І. Л., Доценко Я. І., Садловська М. А., Стополянський О. В., Шехтер І. Є., Отрошенко А. О., Сіваченко О. Є., Колісник Н. С., Макаренко І. О.

3. Джерело інформації: Застосування алергену туберкульозного рекомбінантного для діагностики туберкульозної інфекції у дітей [Текст] : методичний посібник / Фещенко Ю. І. [та ін.] ; ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". – Київ, 2013. – 31 с.

4. Де і коли впроваджено: кафедра фтизіатрії ДЗ “Дніпропетровська медична академія МОЗ України”

за період з 02.02.2015 р. по 24.12.2015 р.

5. Ефективність впровадження: використання в учбовому процесі з метою впровадження сучасних методів діагностики для удосконалення надання протитуберкульозної допомоги дітям в умовах стаціонару, санаторію та амбулаторно.

6. Зауваження: немає

Відповідальний за впровадження
Завідувачка кафедри фтизіатрії
ДЗ “Дніпропетровська медична
академія МОЗ України”
к. мед. н., доцент


(підпис)

Колісник Н. С.
(ПІБ)

Дата 24.12 2015 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор ПВНЗ “Київський медичний
університет Української асоціації
народної медицини”
академік АНВШ України,
д. мед. наук, професор

Б. Б. Івнєв

“ 23 ” 11 2015 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: Застосування алергену туберкульозного рекомбінантного для діагностики туберкульозної інфекції у дітей.

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". 03680, м. Київ, вул. Амосова, 10.

Укладачі: Фещенко Ю. І., Білогорцева О. І., Сіренко І. О., Андрєєва О. Г., Рубан І. Л., Доценко Я. І., Садловська М. А., Стополянський О. В., Шехтер І. Є., Отрошенко А. О., Сіваченко О. Є., Колісник Н. С., Макаренко І. О.

3. Джерело інформації: Застосування алергену туберкульозного рекомбінантного для діагностики туберкульозної інфекції у дітей [Текст] : методичний посібник / Фещенко Ю. І. [та ін.] ; ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". – Київ, 2013. – 31 с.

4. Де і коли впроваджено: кафедра інфекційних хвороб, фтизіатрії і пульмонології ПВНЗ “Київський медичний університет УАНМ”

за період з 25.05.2015 р. по 25.12.2015 р.

5. Ефективність впровадження: використання в учбовому процесі з метою вивчення сучасних діагностичних методів для удосконалення надання протитуберкульозної допомоги дітям в умовах стаціонару та амбулаторно.

6. Зауваження: немає

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри інфекційних хвороб,
фтизіатрії і пульмонології ПВНЗ “Київський
медичний університет УАНМ”
д. мед. наук, професор

(підпис)

Мельник В. П.
(ПІБ)

Дата 23. 11 2015 р.