

ПЕРЕБІГ ЛАТЕНТНОЇ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ З ВСТАНОВЛЕНОГО ТА НЕВІДОМОГО КОНТАКТУ З ХВОРИМ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

Білогорцева О. І., Доценко Я. І.

ВСТУП

Незважаючи на певні досягнення, щодо діагностики та лікування туберкульозу (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}. За міжнародними стандартами Україна зарахована до 27 країн світу, в яких зосереджено 85,0 % тягаря ТБ, та ввійшла до п'ятірки країн світу за поширеністю мультирезистентного ТБ серед хворих з новими випадками цього захворювання³.

1. Латентна туберкульозна інфекція та її роль у розвитку туберкульозного процесу

Латентна туберкульозна інфекція (ЛТИ) – це стан стійкої імунної відповіді, що викликана наявністю в організмі антигенів *Mycobacterium tuberculosis*, при відсутності клінічних проявів активної форми ТБ⁴. Діти, інфіковані МБТ, утворюють прошарок, з якого виникає значна частина майбутніх випадків ТБ і у дорослих⁵.

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

¹ Перспективи поліпшення епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні / В. М. Мельник, В. Г. Матусевич, І. О. Новожилова, І. В. Бушура // Укр. пульмонол. журн. 2018. № 1. Додаток. С. 47.

² 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

³ Петренко В. І., Процюк Р. Г. Проблема туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015. № 2 (21). С. 16–29.

⁴ Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management // Geneva. WHO. 2018.

⁵ 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.

до 1 року – 43,0%. Наявність різних факторів може сприяти підвищенню ризику розвитку локального ТБ.

Переважає більшість дітей (до 90,1%) інфікуються МБТ під час випадкових контактів з хворими на ТБ⁶. 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. На перебіг ТБ процесу у дітей може впливати вид ТБ контакту (сімейний, побутовий, випадковий) – найбільш небезпечним є сімейний контакт, котрий відрізняється інтенсивністю та пролонгованістю⁷. 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. 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 показники⁸.

ТБ у дітей характеризується вираженим поліморфізмом клінічних проявів, відсутністю строго специфічних симптомів, що створює значні труднощі в діагностиці. Немає жодної клінічної ознаки, що була б характерною тільки для ТБ. 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 обстеження⁹.

Складнощі трактує проби Манту з 2 ТО та значна кількість хибнопозитивних реакцій спонукали науковців до пошуку альтернативних діагностичних підходів¹⁰. 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

⁶ Туберкулез как общепедиатрическая проблема / В. М. Делягин и др. // Лечущий врач. 1999. № 2–3. С. 31–37.

⁷ Білогорцева О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей в Україні та шляхи удосконалення надання протитуберкульозної допомоги дітям // Современная педиатрия. 2014. № 5. С. 22–26.

⁸ Яковлев Н. И. Первичное инфицирование микобактерий туберкулеза детей и подростков // Проблемы туберкулеза. 1994. № 6. С. 10–11.

⁹ 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.

¹⁰ Jean-Pierre Zellweger, Giovanni Sotgiu, Massimo Corradi, Paolo Durando (2020) The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI): currently available tests, future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (TB). *MedLav* 2020; 111, 3: 170–183. DOI: 10.23749/mdl.v11i1i3.9983

ТБ¹¹. 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)^{12,13}. 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.

Понад 30 років тому було виявлено, що випадки субклінічного, латентного інфікування МБТ є ключовим моментом динаміки ТБ. 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.

Високий рівень захворюваності на ТБ, що зберігається в групі інфікованих МБТ дітей і підлітків, свідчить про необхідність невідкладних дій для подальшого удосконалення організаційно-методичних заходів і впровадження інноваційних методів виявлення ТБ інфекції у дітей¹⁴ з урахуванням сучасних досягнень науки¹⁵.

2. Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводились в клініці ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України”. Для досягнення поставленої мети було

¹¹ First-in-Man Open Clinical Trial of a Combined rESAT-6 and rCFP-10 Tuberculosis Specific Skin Test Reagent / Winner Bergstedt et al. // *PLoS one*. 2010. Vol. 5, N 6. P. 1277.

¹² World Health Organization. (2020). Target product profiles for tuberculosis preventive treatment. World Health Organization. 36 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333947>

¹³ Застосування алергену туберкульозного рекомбінантного для діагностики туберкульозної інфекції у дітей / Ю. І. Фещенко та ін. // *Современная педиатрия*. 2014. № 1. С. 149–159.

¹⁴ Фещенко, Ю. І., Мельник В. М., Турчинов Л. В. Концепція реформування протитуберкульозної служби та оптимізація протитуберкульозних заходів в Україні (проект) // *Укр. пульмонол. журн*. 2015. № 1. С. 5–9.

¹⁵ World Health Organization. Global Tuberculosis Report / WHO. Geneva: World Health Organization; 2017. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017/_main_text.pdf

обстежено 275 дітей з ЛТІ, як із встановленого контакту з хворими на ТБ так із невідомого контакту.

Для обстеження дітей використовувались наступні загально-клінічні методи: збирання скарг, вивчення анамнезу хвороби і життя; фізикальне (огляд, пальпація, перкусія, аускультация), комплексне клініко-рентгенологічне та лабораторне обстеження. Усім обстеженим проводились специфічні імунологічні внутрішньошкірні тести. Тести проводилися на обох руках одночасно з використанням очищеного туберкуліну з 2 ТО PPD-L в одній дозі за методом Манту за загальноприйнятою методикою та високо специфічних рекомбінантних білків (CFP-10 і ESAT-6) – інноваційний тест з АТР (який за технікою проведення не відрізняється від проби Манту). Проба Манту та тест з АТР проводились на різних передпліччях. Побічних реакцій на введення діагностичних антигенів не спостерігалось. Дослідження проводилися за кошти держбюджету.

3. Особливості клінічного перебіг у латентної туберкульозної інфекції у дітей

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 Національного інституту фтизіатрії і пульмонології, у всіх них було виключено діагноз локального ТБ. Діагноз ЛТІ був встановлений дітям на підставі результатів проби Манту з 2 ТО, даних анамнезу та загальноклінічного обстеження згідно з прийнятими в світі критеріями¹⁶.

ЛТІ можна розподілити на 2 групи:

1. Ранній період первинної туберкульозної інфекції (РПТІ, 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”)^{17, 18}.

¹⁶ An Activist's Guide to Tuberculosis Diagnostic Tools // TAG. USA. New York : TAG, 2017. 30 p. URL: <http://www.treatmentactiongroup.org/tb/diagnostic-tools>

¹⁷ Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей в Украине / О. И. Белогорцева и др. // Охрана материнства и детства. 2012. № 2 (20). С. 36–40.

¹⁸ World Health Organization. (2021). Evidence and research gaps identified during development of policy guidelines for tuberculosis. World Health Organization. 26 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/350476>.

Всього було обстежено 88 (32,0 %) дітей з раннім періодом первинної туберкульозної інфекції та 187 (68,0 %) тубінфікованих дітей^{19, 20}.

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

Ми порівняли групу дітей з РППТІ за статтю та віком. За статевою ознакою всі 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. Всього хлопчиків з РППТІ у віці 1–4 роки було 8 (16,0 %), дівчаток – 11 (7,4 %), 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.

Групу дітей з тубінфікуванням ми також порівняли за статтю та віком. За статевою ознакою розподілилися наступним чином – 89 (47,6 %) хлопчиків та 98 (52,4 %) дівчаток. Вік дітей також був в межах від 1 року до 17 років. 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. В цілому, найбільша кількість дітей із РППТІ виявляється у віці 5–9 років – 35 (39,8 %), дітей, інфікованих МБТ частіше виявляється у віці 10–14 років – 94 (50,3 %), але достовірної різниці не було виявлено, ($p > 0,05$).

¹⁹ Білгородцева О. І., Андреева О. Г., Копосова І. В. Результати специфічних внутрішньошкірних тестів у дітей з раннім періодом первинної туберкульозної інфекції // Зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. “Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення”. Київ, 2014. С. 29–31.

²⁰ Recombinant early secreted antigen target 6 protein as a skin test antigen for the specific detection of *Micobacterium tuberculosis* infection / L. Zhang et al. // Clin. Exp. Immunol. 2008. Vol. 152. № 1. P. 81–87.

За статтю, віком та способом виявлення обидві групи дітей були співставні і тому в подальшому ми проводили розрахунки для всієї групи дітей з ЛПІ.

Розподіл дітей із ЛПІ з різними термінами інфікування МБТ за способом виявлення відображено у таблиці 1.

Аналізуючи дані можна зробити висновок, що у 234 (85,1 %) дітей ЛПІ 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 ЛПІ 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).

Таблиця 1

Розподіл дітей з ЛПІ за способом виявлення, %

Спосіб виявлення	Всього дітей з ЛПІ (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.

Більше ніж у третини дітей – 103 (37,5 %) із загальної когорти дітей з ЛПІ 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. 1.

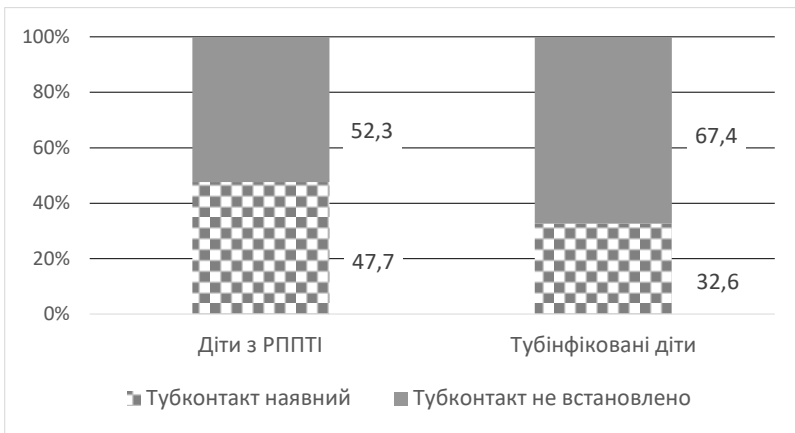


Рис. 1. Наявність виявленого контакту із хворим на ТБ у дітей з ЛТІ

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 на 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.

За статтю, віком та способом виявлення обидві групи дітей були співставні і тому в подальшому ми проводили розрахунки для всієї групи дітей з ЛТІ.

Крім того нами було більш детально вивчено вогнища ТБ інфекції де проживали діти з ЛТІ (таблиця 2).

Як видно з табл. 2 діти з ЛТІ частіше контактували з хворими на ТБ із підтвердженим бактеріовиділенням ніж з хворими на активний ТБ без підтвердженого бактеріовиділення – 61 та 42 дитини, відповідно. У групі дітей з наявністю бактеріовиділення у джерела інфікування тубконтакт значно частіше був із матір'ю ніж з батьком/вітчимою – 31 (50,8 %) та 17 (27,9 %), відповідно. У групі дітей котрі контактували

з хворими на ТБ без мікробіологічно підтвердженого бактеріовиділення, майже з однаковою частотою виявляли контакт із матір'ю аніж із батьком/вітчимом – 14 (33,3%) та 13 (31,0%), відповідно, ($p > 0,05$). Контакти з іншими родичами, а також побутові контакти спостерігалися набагато рідше – від 1,6% до 11,9%.

Таблиця 2

Розподіл дітей з ЛТІ в залежності від характеру контакту, %

Джерело туберкульозної інфекції	Контактні з МБТ+		Контактні з МБТ–		Всього контактних	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контакт з матір'ю	31	50,8	14	33,3	45	43,7
Контакт з батьком	17	27,9	13	31,0	30	29,1
Контакт з братом (сестрою)	1	1,6	3	7,1	4	3,9
Контакт з дядьком (тіткою)	4	6,6	2	4,8	6	5,8
Контакт з дідусем (бабусею)	6	9,8	5	11,9	11	10,7
Контакт з сусідом (побутовий контакт)	2	3,3	3	7,1	5	4,9
Контакт з вчителькою	0	0,0	2	4,8	2	1,9
Всього	61	100,0	42	100,0	103	100,0

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

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 – 72,8%, також діти, незалежно від термінів інфікування МБТ, частіше контактували з хворими з підтвердженим бактеріовиділенням 61 (59,2%) проти 42 (40,8%) без підтвердженого бактеріовиділення ($p < 0,05$).

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.

Вважається, що ЛТІ перебігає безсимптомно. При первинному опитуванні у більшості дітей з ЛТІ – самі діти та їх батьки взагалі не пред'являли скарг. При дуже ретельному опитуванні та спостереженні вдалося виявити мінімальні скарги у 92 (53,3%) дітей без підтвердженого контакту з хворим на ТБ та у 47 (45,6%) дітей з підтвердженим контактом, $p > 0,05$.

Нами було вивчено наявність і частоту скарг і симптомів інтоксикації у дітей в залежності від наявності бактеріовиділення у контактної особи. В цілому незадовільний загальний стан (наявність незначних скарг, слабо виражених симптомів інтоксикації) у дітей з контакту спостерігався у половини (50,8%, 30 дітей) з контакту

з бактеріовиділювачами та більш ніж у третини (38,6 %, 17 дітей) тих, що контактували з хворими без бактеріовиділення. Більш детально скарги та симптоми дітей з незадовільним самопочуттям представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Види та частота скарг і симптомів у дітей із контакту, %

Наявність скарг	Контактні з МБТ“+” n=30		Контактні з МБТ“-” n=17	
	абс.	%	абс.	%
Слабкість	19	63,3	5	29,4*
Зниження апетиту	14	46,7	10	58,8
Головний біль	2	6,7	3	17,6*
Пітливість уночі	8	26,7	5	29,4
Підвищення температури	6	20,0	2	11,8
Порушення сну	2	6,7	1	5,9
Стомлюваність	5	16,7	3	17,6
Інші скарги	4	13,3	5	29,4*

Примітка. Достовірна різниця між групами встановлена, (p < 0,05).

Серед пацієнтів із незадовільним загальним станом майже 2 третини дітей (їхніх батьків) з контакту з МБТ“+” скаржилися на слабкість – 63,3 %, на зниження апетиту майже половина – 46,7 %, дещо рідше на пітливість уночі – 26,7 % і підвищення температури – 20,0 %. У дітей з контакту з МБТ“-” спостерігалася менша кількість скарг, так на слабкість скаржилася майже третина дітей – 29,4 %, а на зниження апетиту більше половини – 58,8 %, на пітливість уночі – 29,4 %, підвищення температури тіла відмічало лише 11,8 %.

**4. Результати внутрішньошкірних тестів
у дітей з латентною туберкульозною інфекцією**

Співвідношення між наявністю контакту з хворим на ТБ та результатом тесту з АТР наведено в табл. 4.

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.

Таблиця 4

**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 ($p < 0,05$).

Всього дітей з підтвердженим тубконтактом було 103, тих у яких близький туберкульозний контакт не підтвердився – 172.

При порівнянні результатів проби Манту з 2 ТО в групах дітей з наявним і відсутнім туберкульозним контактом 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.

Проведений аналіз результатів тесту з АТР у дітей виявив достовірну різницю між результатами тесту залежно від наявності / відсутності туб.контакту (табл. 5).

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). Відсоток гіперергічних реакцій на пробу з АТР у дітей із тубконтакту був у 2,5 разів вищий, ніж у дітей без підтвердженого контакту. У дітей із підтвердженим контактом, відсоток негативних проб з АТР склав 39,8%, а у дітей без підтвердженого контакту з хворим на ТБ – 66,9%, ($p < 0,05$), і, навпаки,

відсоток гіперергічних проб був достовірно вищим 27,2% проти 11,0%, ($p < 0,05$).

Таблиця 5

**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). Годі 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. 6).

Із таблиці 6 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 ЛПІ 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 ($p < 0,05$).

Таблиця 6

Результати внутрішньошкірних тестів у дітей з ЛПІ, 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 ($p < 0,05$).

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. 7.

Таблиця 7

Результати внутрішньошкірних тестів у дітей з ЛПІ, 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%, ($p < 0,05$).

Результати тесту з АТР у пацієнтів з ЛПІ залежали від наявності бактеріовиділення у контактного хворого. (рис. 2).

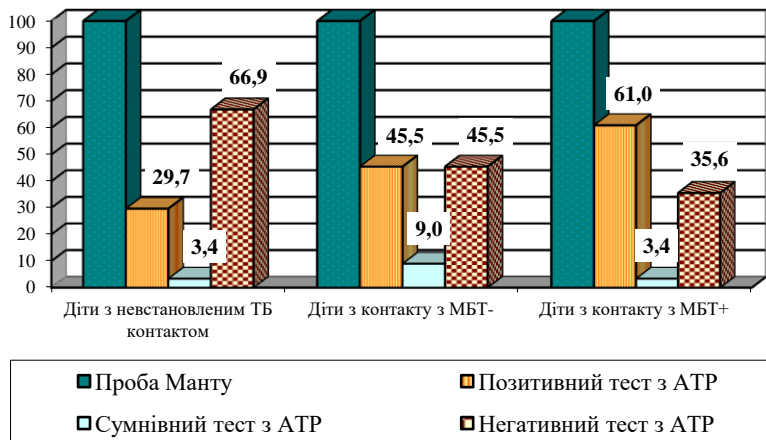


Рис. 2. Результат проб Манту з 2 ТО та АТР в залежності від наявності контакту з хворим на ТБ

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.

ВИСНОВКИ

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 %).

Клінічний перебіг латентної туберкульозної інфекції у дітей характеризується наявністю слабо вираженого інтоксикаційного синдрому у 49,5 % випадків серед всіх дітей з ЛТІ. Діти частіше скаржаться на невелику слабкість, зниження апетиту та пітливість в нічний час.

У дітей з латентною туберкульозною інфекцією (встановленою за пробою Манту) позитивна, гіперергічна та сумнівна реакція на тест з алергеном туберкульозним рекомбінантним спостерігається у 43,3 %. У всіх дітей з ЛТІ проба Манту позитивна. Результати тесту з АТР чітко залежать від особливостей контакту: при невстановленому контакті проба позитивна у 29,7 % дітей (майже у кожного третього пацієнта); при встановленому контакті з хворими з МБТ^{“-”} у 45,5 %; 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. Які потребують додаткового клініко-лабораторного та, при потребі, рентгенологічного обстеження із застосуванням комп'ютерної томографії.

АНОТАЦІЯ

Метою представленої роботи було вивчити клінічний перебіг латентної туберкульозної інфекції в залежності від наявності / відсутності контакту з хворим на туберкульоз, та результати специфічних внутрішньошкірних тестів (проби Манту з 2 ТО та тесту з АТР). Було обстежено 275 дітей різного віку з латентною туберкульозною інфекцією – 103 пацієнта з встановленим контактом із хворим на туберкульоз та 172 – без підтвердженого контакту з хворим на туберкульоз. 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 47 (45,6 %) дітей з підтвердженим контактом з хворим на туберкульоз та у 92 (53,3 %) дітей без підтвердженого контакту, $p > 0,05$. У дітей з латентною туберкульозною інфекцією відсоток випадків з позитивними результатами тесту з АТР збільшувався залежно від впливу епідеміологічних факторів ризику – у дітей із контакту з хворим на активний туберкульоз з МБТ^{“-”} був в 1,5 рази вищий ніж у дітей без встановленого тубконтакту (45,5 % та 29,7 % відповідно); у дітей із контакту з хворим з МБТ^{“+”} – в 2,1 рази вищий (61,0 % та 29,7 %, відповідно) ($p < 0,05$). На результати проби Манту характер контакту

суттєво не впливав. 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.

ЛІТЕРАТУРА

1. Перспективи поліпшення епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні / В. М. Мельник, В. Г. Матусевич, І. О. Новожилова, І. В. Бушура *Укр. пульмонол. журн.* 2018. № 1. Додаток. С. 47.

2. 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

3. Петренко В. І., Процюк Р. Г. Проблема туберкульозу в Україні. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2015. № 2 (21). С. 16–29.

4. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva. WHO. 2018.

5. 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. DOI: 10.1183/13993003.00037-2017

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

7. Білогорцева О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей в Україні та шляхи удосконалення надання протитуберкульозної допомоги дітям. *Современная педиатрия.* 2014. № 5. С. 22–26.

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

9. 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. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-4-26-30>

10. Jean-PierreZellweger, GiovanniSotgiu, MassimoCorradi, PaoloDurando(2020) The diagnosis of latenttuberculosis infection (LTBI):currently available tests, future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (TB). *MedLav* 2020; 111, 3: 170–183. DOI: 10.23749/mdl.v11i13.9983

11. 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 DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011277>

12. World Health Organization. (2020). Target product profiles for tuberculosis preventive treatment. World Health Organization. 36 p. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333947>

13. Застосування алергену туберкульозного рекомбінантного для діагностики туберкульозної інфекції у дітей / Ю. І. Фещенко та ін. *Современная педиатрия*. 2014. № 1. С. 149–159.

14. Фещенко, Ю. І., Мельник В. М., Турчинов Л. В. Концепція реформування протитуберкульозної служби та оптимізація протитуберкульозних заходів в Україні (проект). *Укр. пульмонол. журн*. 2015. № 1. С. 5–9.

15. World Health Organization. Global Tuberculosis Report / WHO. Geneva: World Health Organization; 2017. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017/_main_text.pdf

16. An Activist’s Guide to Tuberculosis Diagnostic Tools // TAG. USA. New York : TAG, 2017. 30 p. URL: <http://www.treatmentactiongroup.org/tb/diagnostic-tools>

17. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей в Украине / О. И. Белогорцева и др. *Охрана материнства и детства*. 2012. № 2 (20). С. 36–40.

18. World Health Organization. (2021). Evidence and research gaps identified during development of policy guidelines for tuberculosis. World Health Organization. 26 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/350476>

19. Білогорцева О. І., Андрєєва О. Г., Копосова І. В. Результати специфічних внутрішньошкірних тестів у дітей з раннім періодом первинної туберкульозної інфекції. *Зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. “Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення”*. Київ, 2014. С. 29–31.

20. Recombinant early secreted antigen target 6 protein as a skin test antigen for the specific detection of *Micobacterium tuberculosis* infection / L Zhang et al. *Clin. Exp. Immunol*. 2008. Vol. 152. № 1. P. 81–87. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03605.x

Information about the authors:

Bilogortseva Olga Ivanivna,

Doctor of Medical Sciences, Professor,

Head of the Department of Children Phthisiology

SO “National institution of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”

10, Amosova Str., Kyiv, 03038, Ukraine

Dotsenko Yaroslava Igorivna,
Candidate of Medical Sciences,
Researcher at the Department of Children Phthiology
SO “National institution of phthiology and pulmonology named after
F. G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”
10, Amosova Str., Kyiv, 03038, Ukraine