



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102002** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)

A61B 10/00

A61K 38/00

A61P 31/06 (2006.01)

C12N 1/19 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 03670**

(22) Дата подання заявки: **20.04.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.10.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.10.2015, Бюл.№ 19**

(72) Винахідник(и):

**Білогорцева Ольга Іванівна (UA),
Доценко Ярослава Ігорівна (UA),
Сіваченко Оксана Єфремівна (UA),
Победьонна Галина Павлівна (UA),
Шехтер Ірина Євгеніївна (UA),
Шатунова Вікторія Анатоліївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
вул. М. Амосова, 10, м. Київ, 03680 (UA)**

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики туберкульозної інфекції у дітей, який полягає у проведенні внутрішньошкірної проби Манту з 2 ТО ППД-Л та оцінюванні результатів проби через 72 години після введення туберкуліну внутрішньошкірно, причому дітям, які позитивно реагують на внутрішньошкірне введення туберкуліну, проводять пробу з алергеном туберкульозним рекомбінантним та при негативній реакції на дану пробу додатково проводять шкірну пробу з алергеном туберкульозним рекомбінантним - через 3 та 6 місяців.

UA 102002 U

Корисна модель належить до медицини, а саме фтизіатрії, і може бути використана для діагностики туберкульозної інфекції у дітей.

Незважаючи на тенденцію до зниження показників захворюваності на туберкульоз та смертності від цієї хвороби, епідемічна ситуація з туберкульозу в Україні все ще залишається складною. В Україні щорічно на туберкульоз захворює близько 31 тисячі людей та понад 6 тисяч людей помирає від цієї недуги [див. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 2003-2013 роки). Під ред. О.К. Толстанова. - Київ, 2013. - 128 с.].

Як відомо, туберкульоз у дорослих починається в дитинстві. Ризик інфікування дітей у країнах з високим рівнем захворюваності на туберкульоз значний. Епідеміологічні дослідження з вивчення інфікованості населення свідчать про те, що в умовах епідемії туберкульозу в Україні інфікованість дітей віком 9-10 років становить 49-52 %, тоді як інфікованість мікобактерією туберкульозу (МБТ) серед підлітків та молодих осіб сягає 85 % [див. Білогорцева, О.І. Сучасний стан питання діагностики туберкульозу [Текст] / О.І. Білогорцева // Новості медицини і фармації. - 2012. - № 18 (431). - С. 16.] - Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34245>.

Відкрита форма туберкульозу є дуже інфекційною і легко передається повітряно-крапельним шляхом або аліментарно (через вживання заражених продуктів). Закрита форма інфекції не є заразною і виникає, коли імунна система людини подолала початкову туберкульозну інфекцію. Закрита форма туберкульозу залишається на все життя і може регенерувати в результаті послаблення імунної системи людини.

Значна частка випадків туберкульозу є наслідком наявності осіб з латентною туберкульозною інфекцією. Латентна туберкульозна інфекція (ЛТБІ) - це субклінічне інфікування *M. tuberculosis* (МБТ) без клінічних, бактеріологічних або радіологічних ознак активної хвороби. Динаміка епідемічної ситуації з туберкульозу великою мірою залежить від ефективного виявлення та адекватної тактики лікування осіб з ЛТБІ [див. Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children [Text] / Andrea T. Cruz [et al.] // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Societ. - 2013. - Vol. 2, № 3. - P. 248-58.]. Сучасний розвиток медицини вимагає постійного вдосконалення заходів щодо діагностики, лікування та профілактики цього захворювання.

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, викликаючи специфічну сенсibilізацію й параспецифічні тканинні зміни. Параспецифічні реакції порушують функцію різних органів, зумовлюють різноманітну клінічну симптоматику, викликаючи нерідко діагностичні труднощі ("маски туберкульозу"). У цей час ранній період первинної туберкульозної інфекції у більшості дітей має майже безсимптомний перебіг [див. Туберкулез у детей и подростков / Под ред. В.А. Аксеновой. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2007. - 272 с.].

Розрізняють такі етапи раннього періоду первинної туберкульозної інфекції:

- перадаєрній (інкубаційний, антиалергійний) - від моменту вторгнення МБТ до появи віражу туберкулінових реакцій; тривалість цього періоду (від 3-5 тижнів до декількох місяців, в середньому 6-8 тижнів) залежить від віку дитини, індивідуальної реактивності, масивності й вірулентності інфекції, частоти суперінфекції;

- алергійний період - з моменту прояву специфічної алергії.

Результат зустрічі мікобактерій туберкульозу й макроорганізму визначається масивністю інфікування, вірулентністю збудника інфекції, а також станом імунної системи організму, його природною резистентністю. При первинному інфікуванні, в більшості випадків, відбувається придушення росту мікобактерій і їхнє руйнування.

Діагностика туберкульозу у дітей і підлітків ґрунтується на комплексній оцінці даних анамнезу, результатів туберкулінових тестів, клініко-рентгенологічного, бактеріологічного й лабораторного обстеження. Діагностика раннього, долокального періоду туберкульозного процесу в строки, близькі до зараження мікобактеріями туберкульозу (первинне інфікування), є раннім виявленням і здійснюється на основі регулярно проведеної туберкулінодіагностики [див. Барышникова, Л.А. Значение реакции Манту для оценки эффективности химиопрофилактики туберкулеза у детей и подростков [Текст] / Л.А. Барышникова, В.А. Аксенова, Н.И. Клевно // Тез. Всерос. научно-практ. конф. "Вакцинология 2010. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней". - Москва, 2010. - С. 22-23.].

Туберкулінодіагностика використовується для виявлення туберкульозу у дітей і підлітків у самому ранньому періоді первинного інфікування, що 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 відображає поствакцинальну алергію.

Оскільки у 50-60 % дітей раннього віку після вакцинації в період новонародженості й у 30-40 % школярів після ревакцинації БЦЖ відзначається негативна туберкулінова реакція, поява
5 вперше позитивної реакції при обстеженні через 1 рік буде свідчити про первинне інфікування туберкульозом. У решти дітей і підлітків, у яких відзначаються позитивні туберкулінові реакції, необхідно проводити диференціальну діагностику поствакцинальної (після щеплення вакциною БЦЖ) від інфекційної (внаслідок зараження мікобактеріями туберкульозу) алергії при
10 спостереженні в динаміці. Поствакцинальна алергія характеризується меншою інтенсивністю й має тенденцію до ослаблення [див. Коровкин, В.С. Туберкулинодиагностика и определение риска инфицирования населения микобактериями туберкулеза [Текст] / В.С. Коровкин // Медицина. - 2003. - № 2. - С 34-37.; Пухальская, Н.С. Современные аспекты туберкулинодиагностики [Текст] / Н.С. Пухальская // Запорожский медицинский журнал. - 2010. - том 12. - № 3. - С. 157-161].

Відомий спосіб діагностики туберкульозної інфекції за допомогою шкірної проби із застосуванням алергену туберкульозного рекомбінантного (АТР), що містить специфічні білки ESAT-6 і CFP-10. Використання рекомбінантних пептидів дозволяє впевнено диференціювати гіперчутливість сповільненого типу (ГСТ) поствакцинального походження і ГСТ, яка виникає при
20 інфікуванні вірулентними *M. tuberculosis* [див. Клинические исследования нового кожного теста Диаскинтест для диагностики туберкулеза [Текст] / В.И. Киселев [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2009. - № 2. - С. 11-16.]. Алерген туберкульозний рекомбінантний у стандартному розведенні (розчин для внутрішньошкірного введення) являє собою рекомбінантний білок, що продукується генетично модифікованою культурою *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT, розведений у стерильному ізотонічному фосфатному буферному
25 розчині, з консервантом (фенол). Містить два антигени, що містяться у вірулентних штаммах мікобактерій туберкульозу й відсутні у вакцинному штамі БЦЖ. Склад: одна доза (0,1 мл) препарату містить: рекомбінантний білок CFP 10-ESAT6-0,2 мкг, натрій фосфорнокислий двозаміщений 2-водний, натрію хлорид, калій фосфорнокислий однозаміщений, полісорбат 80, фенол (0,25 мг), вода для ін'єкцій - до 0,1 мл. Реєстраційний номер: ЛСР-006435/08 від
30 11.08.2008 р. Шкірний тест з АТР призначений для постановки внутрішньошкірної проби у всіх вікових групах з метою: діагностики туберкульозу, оцінки активності процесу та виявлення осіб з високим ризиком розвитку активного туберкульозу; диференціальної діагностики туберкульозу; диференціальної діагностики поствакцинальної та інфекційної алергії (гіперчутливості сповільненого типу); оцінки ефективності протитуберкульозного лікування в комплексі з іншими
35 методами. Проба з АТР (ПАТР) має помірну вартість, є простою у виконанні, і відрізняється більшою точністю результатів, зводячи до мінімуму ймовірність розвитку хибно-позитивних реакцій. Цей спосіб віддзеркалює активність туберкульозної інфекції у дітей, як із локальними формами туберкульозу, так і лише інфікованих.

Однак проба із препаратом може бути негативною у хворих на ТБ із вираженими імунопатологічними порушеннями, обумовленими тяжким перебігом туберкульозного процесу, у
40 осіб на ранніх стадіях інфікування МБТ, у осіб, що мають супутні захворювання, що супроводжуються імунodefіцитним станом. Крім того, час проведення ПАТР може припадати у інфікованої особи на так званий доалергічний період, що може тривати до 3 міс. після вторгнення МБТ в лімфатичну систему людини до появи специфічної алергічної реакції.

Як прототип вибраний відомий спосіб діагностики туберкульозної інфекції у дітей шляхом регулярного (щороку) проведення проби Манту з 2 ТО ППД-Л та аналізу динаміки шкірної
45 реакції на введення туберкуліну. Реакція Манту - це відповідь організму на внутрішньошкірне введення туберкуліну. У місці введення препарату виникає специфічне запалення, викликане інфільтрацією лімфоцитів - специфічними клітинами крові, відповідальними за клітинний імунітет [див. Хоменко, А.Г. Современные представления о патогенезе туберкулеза. А.Г. Хоменко. Русский медицинский журнал. - 1998. - Т. 6. № 17. - С. 38-42.]; [Барышникова, Л.А. Туберкулин в диагностике туберкулеза у детей и подростков на современном этапе [Текст] / Л.А. Барышникова, В.А. Аксенова // Биопрепараты. - 2004. - № 1 (13). - С. 5-7].

Проте цьому способу притаманна наступні недоліки: складнощі трактовки проби Манту та значна кількість хибно-позитивних реакцій - від 40 до 90 % [див. Значение диаскинтеста и квантиферонового теста в диагностике туберкулеза у детей [Текст] / Белушков В.В. [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 7. - С. 34-39]. - Режим доступу:
50 <http://www.rae.ru/fs/453-r30033/>.

Проба Манту має низьку специфічність, у зв'язку з чим ефективність визначення
60 туберкульозної інфекції таким способом становить близько 60 %, що не дає змоги точно

встановити діагноз і розпочати адекватну терапію, або призводить до гіпердіагностики і невиправданого призначення ліків, що завдає шкоди здоров'ю пацієнтів та не дає можливості відрізнити інфекційну алергію (ІА), що виникла в результаті зараження організму МБТ, від поствакцинальної алергії (ПВА) після вакцинації дитини вакциною БЦЖ.

Оскільки туберкулін, що застосовується при проведенні проби Манту, складається з великої кількості білків, за результатами її проведення може оцінюватись не лише інфекційна алергія, але й ступінь сенсibilізації організму внаслідок вакцинації БЦЖ та сенсibilізації не туберкульозними мікобактеріями (НТМБ) [див. Лебедева, Л.В. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза у детей [Текст] / Л.В. Лебедева, С.Г. Грачева // Пробл. туберкулеза и болезней легких. - 2007. - № 1. - С. 43-49].

Інтенсивність реакцій на туберкулін залежить від масивності й вірулентності інфекції, чутливості й реактивності організму. При цьому має значення доза туберкуліну й частота його повторного введення. Якщо туберкулін застосовують у великих дозах і через короткий проміжок часу, чутливість організму підвищується. Під впливом поступово наростаючих доз, які застосовуються зі значним проміжком часу, відбувається десенсibilізація і зниження туберкулінової чутливості [див. Васнева, Ж.П. Иммунологические аспекты туберкулиновой гиперчувствительности у детей [Текст] / Ж.П. Васнева, Б.Е. Бородулин // Сборник научных трудов "Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии", Самара, 2005. - С. 139-147.].

Підвищення туберкулінової чутливості спостерігається при бронхіальній астмі, базедовій хворобі, ревматизмі, бруцельозі, пневмонії, загостренні ряду запальних хронічних захворювань. Зниження або повне вгасання туберкулінової чутливості відзначається при кору, кашлюкові, малярії, вірусному гепатиті, раку, лімфогранулематозі, мікседемі, білковому голодуванні. Шкірні туберкулінові реакції можуть зменшуватися при застосуванні антигістамінних препаратів, кортикостероїдних гормонів, вітамінів А, Е, D, після вакцинації проти поліомієліту, кору [див. Коровкин, В.С. Туберкулинодиагностика и определение риска инфицирования населения микобактериями туберкулеза [Текст] / В.С. Коровкин // Медицина. - 2003. - № 2. - С. 34-37.]. Крім того, на тлі масової вакцинації немовлят БЦЖ діагностичне значення проби з туберкуліном знизилася через перехресну сенсibilізацію організму вакцинним штамом *M. bovis*. Інформативність шкірного туберкулінового тесту ще більше знизилася у зв'язку з поширенням у дітей алергійних захворювань та імунопатологічних станів, що спотворюють його результати.

Ефективність масової туберкулінодіагностики як методу раннього виявлення туберкульозу в дітей і підлітків на сьогоднішній день є недостатньою. Цей спосіб не забезпечує 100 % виявлення інфікованих. Масове обстеження дітей на туберкульозну інфекцію на педіатричній ділянці виявляє значне число осіб, що реагують на традиційну пробу Манту - 82,4 % дітей і 94,3 % підлітків [Див. Аксенова, В.А. Современные подходы к лечению детей с латентной туберкулезной инфекцией [Електронний ресурс] / В.А. Аксенова. - Режим доступу: <http://medinfo.ru/article/29/116623/>]. Виходячи з цього, кількість осіб, які отримують хіміопрофілактику (ХП), є невиправдано високою, що призводить до негативних наслідків, як в царині охорони здоров'я (негативний вплив на організм дитини протитуберкульозних препаратів), так і з точки зору економічної доцільності (високі видатки на проведення ХП та, пов'язаних із нею, додаткових обстежень).

За даними В.О. Аксенової, результати когортних досліджень, що базуються на масовій туберкулінодіагностиці, показують щорічне недовиявлення осіб з поствакцинальною алергією, у результаті чого рівень інфікованості дітей МБТ до 6-літнього віку виявляється завищеним в 2,8 рази. Так, наприклад, у 14-річному віці 72,4 % дітей позитивно реагують на туберкулін при проведенні проби Манту, але з них лише 33,9 % виявляються інфікованими МБТ, а в 45,2 % випадків масова туберкулінодіагностика визначає в дітей наявність поствакцинальної алергії [див. Аксенова, В.А. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России [Текст] / В.А. Аксенова // Вопросы современной педиатрии. - 2011. - № 4 (том 10). - С. 2-7].

В основі корисної моделі лежить задача удосконалити спосіб діагностики туберкульозної інфекції у дітей, в якому дітям, які позитивно реагують на внутрішньошкірне введення туберкуліну, проводять пробу з алергеном туберкульозним рекомбінантним та при негативній реакції на дану пробу додатково проводять шкірну пробу з алергеном туберкульозним рекомбінантним - через 3 та 6 місяців, в результаті чого досягається підвищення точності діагностики за рахунок зменшення кількості хибно-позитивних результатів та зменшення кількості осіб, які потребують профілактичного лікування протитуберкульозними препаратами.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі діагностики туберкульозної інфекції у дітей, який полягає у проведенні внутрішньошкірної проби Манту з 2 ТО ППД-Л та оцінюванні результатів проби через 72 години після введення внутрішньошкірно туберкуліну, згідно

корисної моделі, дітям, які позитивно реагують на внутрішньошкірне введення туберкуліну, проводять пробу з алергеном туберкульозним рекомбінантним та при негативній реакції на дану пробу додатково проводять шкірну пробу з алергеном туберкульозним рекомбінантним - через 3 та 6 місяців.

Здійсненими дослідженнями встановлено, що для підвищення точності діагностики та вирішення питання щодо проведення (або не проведення) превентивного лікування, пробу з АТР проводять не один раз, як це передбачено інструкцією до препарату, а додатково ще 2 рази з інтервалом у 3 міс., після чого остаточно вирішують питання щодо необхідності проведення хіміопрофілактики (ХП), або відмови від неї. Термін 3 міс. обумовлений тривалістю доалергічного періоду після імовірного інфікування МБТ. У випадку переходу негативної реакції на пробу з АТР в позитивну, дитина підлягає ретельному обстеженню та адекватному лікуванню (проведення хіміопрофілактики або лікування локального туберкульозу).

Спосіб здійснюють наступним чином.

Після проведення внутрішньошкірної проби Манту з 2 ТО ППД-Л за стандартною методикою під час щорічної масової туберкулінодіагностики, визначають групу дітей з позитивним результатом. Реакцію оцінюють через 72 год. після введення внутрішньошкірно туберкуліну відповідно до інструкції до препарату: як негативну - при відсутності папули й гіперемії; сумнівну - при наявності гіперемії будь-якого розміру й відсутності папули, або наявності папули менше 5 мм; позитивну - при наявності папули 5 мм. Дітям із позитивною пробю Манту з метою уточнення діагнозу та вирішення питання щодо призначення лікування проводять пробу з алергеном туберкульозним рекомбінантним (АТР) відповідно до інструкції до препарату та при негативній реакції на пробу з АТР додатково проводять шкірну пробу з даним алергеном - через 3 та 6 місяців.

Відповідна реакція на пробу з алергеном туберкульозним рекомбінантним вважається:

- негативною - при повній відсутності інфільтрату і гіперемії або при наявності "уколючої реакції";

- сумнівною - при наявності гіперемії без інфільтрату;

- позитивною - при наявності інфільтрату (папули) будь-якого розміру.

Позитивний чи сумнівний результат проби може свідчити про наявність туберкульозної інфекції в організмі у вигляді: активного туберкульозного процесу певної локалізації або латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ) з високим ризиком розвитку туберкульозу.

Негативна реакція на пробу з АТР спостерігається у таких випадках: у осіб, не інфікованих МБТ; у осіб з післявакциним імунітетом (БЦЖ) не інфікованих МБТ; у осіб, раніше інфікованих МБТ із неактивною туберкульозною інфекцією; у хворих на ТБ наприкінці інволюції туберкульозних змін при відсутності клінічних, рентгено-томографічних, інструментальних і лабораторних ознак активності процесу та у осіб, вилікованих від ТБ.

Осіб із контакту з хворими на ТБ або з клінічними ознаками, що викликають підозру щодо захворювання на ТБ, обстежують у фтизіатра незалежно від характеру чутливості на АТР.

Трактовка результатів імунологічного тесту - проби з АТР - здійснюється в сукупності із даними скарг, анамнезу та клініко-рентгенологічного обстеження. Дітям із позитивною та сумнівною реакцією на пробу з АТР показане проведення КТ (оглядової рентгенографії органів грудної клітки, томографії - 3 зрізи). Позитивна реакція на пробу з АТР є визначальним чинником для прийняття рішення щодо проведення хіміопрофілактики. Хіміопрофілактика дітей, інфікованих МБТ, здійснюється на підставі Наказу МОЗ України № 26 від 14.02.1996 р. та Закону України № 4565-VI від 22.03.12 "Про внесення змін до Закону України "Про боротьбу із захворюванням на туберкульоз" та інших законодавчих актів України". Режим доступу: (http://search.ligazakon.ua/1_doc2.nsf/link1/T124565.html) розділ 3, стаття 15.

Індикатором правильності вибраної тактики та її клінічної ефективності є відсутність захворювання на ТБ через 1-2 роки після первинного встановлення діагнозу латентної туберкульозної інфекції. Економічна ефективність такого підходу полягає у значному зменшенні видатків на обстеження і профілактичне лікування дітей із позитивною пробю Манту та негативним результатом проби з АТР.

Наводимо конкретні приклади застосування способу.

Приклад 1 (за способом-прототипом).

Хлопчик П., 8 років, історія хвороби № 287, щеплений БЦЖ. Хворів на ГРВІ двічі-тричі на рік. Контакт з хворими на ТБ не мав. Дитячий садок не відвідував. В анамнезі життя: синусит (двічі), катаральний отит, мононуклеоз та бронхіт (двічі). У відділення туберкульозу органів дихання у дітей ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України" родичі хлопчика звернулися для консультації з приводу тривалого кашлю після останнього епізоду ГРВЗ. Реакція на пробу Манту всі роки сумнівна та слабо-позитивна,

останній результат ПМ-І=15 мм. За даними клінічного обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, оглядова рентгенограма органів грудної порожнини) ознак локального патологічного процесу не виявлено. Було також проведено рентген-обстеження всіх дорослих членів родини з метою виключення можливого контакту з хворим на ТБ родичем; хворих не

виявлено. Виходячи з результатів проби, дитині поставлено діагноз: віраж туберкулінових реакцій. Згідно з існуючими стандартами лікування [див. Наказ МОЗ України № 233 від 29.07.1996 р.; Наказ МОЗ України № 26 від 14.02.96.] - <http://document.ua/pro-udoskonallennja-protituberkuloznoyi-sluzhbi-nor12151.html>) дитині було призначено профілактичне лікування протитуберкульозними препаратами (ізоніазид, рифампіцин) протягом 6 місяців.

Результат проби Манту через 6 міс. - І=16 мм, а через 12 міс. - І=15 мм. Висновок: незважаючи на проведене профілактичне лікування протитуберкульозними препаратами, проба Манту через рік лишилась у тих самих межах, що й до лікування, що свідчить про недостатню інформативність цього шкірного тесту. При контрольному обстеженні через 1 рік (наприкінці терміну диспансерного спостереження з приводу віражу туберкулінових реакцій) локального туберкульозу не виявлено.

Приклад 2 (за способом, що заявляється).

Дівчинка В., 13 років, амбулаторна картка № 587. Зростала й розвивалась за віком. На інтеркурентні захворювання хворіла рідко. Щеплена за календарем, БЦЖ вакцинована у пологовому будинку, рубчик 4 мм. Мати дівчинки протягом останніх 7 років працює у протитуберкульозному закладі. Реакція на пробу Манту негативна від 1 до 6 років життя, у 2007 р. стала позитивною: І=8 мм. Протягом кількох останніх років реакція Манту гіперергічна і коливалась у межах 15-21 мм. Хіміопротифілактики не отримувала. У відділення була направлена для вирішення питання щодо призначення профілактичного лікування. Члени сім'ї обстежені на туберкульоз - здорові.

При обстеженні дівчинка не пред'являла ніяких скарг. Температура тіла нормальна, кашель відсутній. При об'єктивному огляді не виявлено ніяких відхилень від відповідної вікової норми: хвора нормостенічної статури, із нормальним кольором шкіри, живлення тканин задовільне, лімфовузли пальпуються в 4 групах, еластичні, поодинокі, розміром до 5 мм в діаметрі. При аускультатії везикулярне дихання, хрипи відсутні. В аналізі крові: лейкоцити - $6,8 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобін - 142 г/л, еритроцити - $4,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, еозинофіли - 5 %, палички - 2 %, сегменти - 64 %, лімфоцити - 21 %, моноцити - 4 %, швидкість осідання еритроцитів - 7 мм/год. При рентгенологічному обстеженні ніяких відхилень не виявлено. Реакція на пробу Манту - І=18 мм, провели шкірну пробу з алергеном туберкульозним рекомбінантним - реакція негативна, у зв'язку з чим було прийнято рішення хіміопротифілактику не призначати.

Через 3 міс. було проведено контрольне обстеження з АТР, результат - проба негативна. Дівчинка почувається добре, скарг немає. Повторне обстеження за допомогою проби з АТР через 6 міс. показало також негативний результат. При контрольному обстеженні через 12 міс. (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, комп'ютерна томограма органів грудної порожнини) ніяких патологічних відхилень не виявлено; реакція на пробу Манту - інфільтрат 18 мм. Результат проби з АТР - негативний.

Дівчинка перебуває під спостереженням лікарів клініки упродовж 4 років, періодично проходить профілактичні медичні огляди. Протягом цього часу скарг на самопочуття не було, патологічні зміни в основних клініко-лабораторних показниках відсутні. Реакція на пробу Манту всі останні роки гіперергічна (2010 р.-І=20 мм, 2011 р.- І=19 мм, 2012 р.- І=21 мм, 2013 р. - І=18 мм), а реакція на пробу з АТР всі роки негативна. За результатами комплексного обстеження з урахуванням тесту з АТР протягом 4 років, даних за локальний ТБ немає. Локальний туберкульоз у дитини не розвинувся, що цілком виправдовує вибрану тактику.

Приклад 3 (за способом, що заявляється).

Хлопчик Т., 16 років, амбулаторна картка № 464. Із анамнезу відомо, що дитина народилася доношеною і здоровою, з масою тіла 3400 г. Зростав і розвивався відповідно до вікових норм, профілактичні щеплення виконувалися вчасно, щороку двічі або тричі хворів на ГРВІ. Дитячий садок відвідував з 5-річного віку. Прищеплений БЦЖ в пологовому будинку на 5 день життя, на зовнішній поверхні лівого плеча є рубчик 5 мм в діаметрі, не ревакцинований.

Хлопчик із осередку ТБ. Батько дитини хворів на інфільтративний туберкульоз легень без виділення мікобактерій. В осередку ТБ був проведений повний комплекс протиепідемічних заходів, хворого госпіталізовано і він лікувався у стаціонарі. Всі члени родини обстежені на наявність туберкульозу.

При обстеженні в клініці у хлопчика скарг не було, температура тіла нормальна, кашель відсутній. При об'єктивному огляді не виявлено ніяких відхилень від відповідної вікової норми. При аускультатії везикулярне дихання, хрипи відсутні. В загальному аналізі крові та загальному

аналізі сечі відхилень від відповідної вікової норми немає. Були проведені діагностичні шкірні проби: проба Манту - $I=8$ мм; проба з АТР - негативна. При рентгено-томографічному обстеженні ніяких відхилень не виявлено. Діагноз: Тубконтакт гр. 5.2. За висновком консилиуму лікарів, було прийнято рішення хіміопрофілактику не проводити, здійснювати спостереження та контролювати пробу з АТР.

Через 3 міс. було здійснено контрольне обстеження: проба з АТР - негативна. Контрольне обстеження через 6 міс.: проба з АТР - негативна. При обстеженні пацієнта через 12 міс. (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, рентгенологічне обстеження) ніяких відхилень від відповідних вікових норм не виявлено, проба з АТР показала негативний результат, що свідчить про відсутність в організмі дитини органного туберкульозу.

Висновок: у дитини органного ТБ не виявлено, проба з АТР при проведенні її в динаміці негативна, хіміопрофілактика не призначається. При обстеженні в динаміці проба з АТР зберігалася негативною, локальний ТБ не розвинувся.

Запропонований спосіб діагностики туберкульозної інфекції у дітей був застосований у кількох групах дітей віком від 5 до 18 років, які мали позитивний результат шкірного тесту за пробою Манту і зверталися за консультацією з приводу уточнення діагнозу, а саме: 876 дітям первинне обстеження проводили із застосуванням проби з антигеном туберкульозним рекомбінантним. Обов'язковим було обстеження на туберкульоз членів родини для виключення контакту.

Позитивний результат проби з АТР був констатований у 342 ($39,04 \pm 1,65$ %) осіб, а негативний - у 534 ($60,96 \pm 1,65$ %) осіб з 876 відповідно. Виходячи з того, що проба з АТР має більшу специфічність, слід говорити про підтвердження наявності туберкульозної інфекції у 342-х осіб, які позитивно реагують на пробу з АТР, решту Манту-позитивних (але АТР-негативних) дітей, тобто близько 61,0 % обстежених, із великою часткою ймовірності можна віднести до числа хибно-позитивних реакцій.

Після ретельного обстеження у 534 дітей було виключено локальний ТБ, і встановлено діагноз латентної туберкульозної інфекції за пробою Манту. Тобто, послугуючись результатами проби Манту як основним діагностичним інструментом, у групі дітей з відсутніми ознаками локального ТБ ми значно частіше змушені ставити діагноз ЛТБІ, ніж це відповідало б реальному стану речей.

Результати проби з АТР в цій групі дітей через 3 міс. виявилися позитивними у 49 дітей ($5,59 \pm 0,78$ %). Появу позитивного результату в цій групі дітей ми пов'язуємо з тим, що інфікування МБТ у цих пацієнтів відбулося нещодавно, і час проведення попередньої проби з АТР припав на т.зв. передалергійний період. Ці діти були віднесені до групи високого ризику захворювання на туберкульоз, вони продовжували перебувати під спостереженням фтизіопедіатра та отримували відповідне превентивне лікування. У решти 485 ($55,37 \pm 1,68$ %) дітей, результат тесту з АТР був негативний, їм превентивне лікування не призначалося. При проведенні повторного обстеження через 6 міс. проба з АТР продовжувала бути негативною у 483 ($55,14 \pm 1,68$ %) дітей. Профілактичне лікування цим дітям не призначали. У двох дітей ($0,23 \pm 0,16$ %) результат тесту виявився позитивним і їм було призначено превентивне лікування (див. таблицю).

Отже, якщо проба з алергеном туберкульозним рекомбінантним продовжувала залишатися негативною при повторному обстеженні, профілактичне лікування не призначали. У випадку переходу негативної реакції в позитивну, дитині призначали хіміопрофілактику.

Таблиця

Результати проби з АТР у групі Манту-позитивних дітей віком 5-15 років в динаміці

Результат проби	Кількість Манту-позитивних дітей, обстежених за допомогою проби з АТР					
	при первинному обстеженні (n=876)		через 3 міс. (n=534)		через 6 міс. (n=485)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Позитивний	342	$39,04 \pm 1,65$	49	$5,59 \pm 0,78$ *	2	$0,23 \pm 0,16$ *
Негативний	534	$60,96 \pm 1,65$	485	$55,37 \pm 1,68$ *	483	$55,14 \pm 1,68$

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

Під час контрольного обстеження через 12 та 24 міс. проба з АТР виявилася негативною у всіх 483 обстежуваних пацієнтів, які мали негативний результат тесту з АТР раніше і не

отримували профілактичного лікування протитуберкульозними препаратами! при цьому у всіх проба Манту була позитивною. Даних за локальний ТБ у обстежених дітей не виявлено, що підтверджує високу діагностичну ефективність способу, що заявляється.

Таким чином, із 876 пацієнтів із позитивним результатом проби Манту з 2 ТО ППД-Л проба з АТР виявилася позитивною лише у 393 ($44,86 \pm 1,68$) % дітей. У 483 ($55,14 \pm 1,68$) % дітей проба з АТР була негативною через 3 і 6 міс., що вказує на кількість хибно-позитивних результатів діагностики за пробою Манту. Отже, проведення діагностики туберкульозної інфекції у дітей, за способом, що заявляється, дає змогу зменшити кількість хибно-позитивних результатів туберкулінодіагностики на ($55,14 \pm 1,68$) % і, таким чином, підвищити точність діагностики в 1,8 рази.

Аналіз даних результатів надає можливість за результатами саме проби з АТР сформувати групу дітей з найбільшим ступенем ризику захворювання на туберкульоз. При негативних результатах тесту з АТР у Манту-позитивних пацієнтів немає необхідності призначати їм хіміопрофілактику протитуберкульозними препаратами, якщо дана проба продовжує залишатися негативною і немає інших факторів ризику (контакту тощо). У випадку ж позитивного результату тесту з АТР у дитини, слід обов'язково провести їй рентгено-томографічне обстеження і при відсутності у неї локальної форми туберкульозу призначити превентивне лікування протитуберкульозними препаратами.

Аналіз тематичних карт згаданих пацієнтів та архівного матеріалу за попередні роки дав підстави для виявлення певних закономірностей. Якщо, виходячи з динаміки результатів проби Манту, пацієнтові ставиться діагноз: "інфікування МБТ" або "латентна туберкульозна інфекція", то йому належить призначити профілактичне лікування одним або двома протитуберкульозними препаратами протягом 6 міс. (див. "Про затвердження адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах "Туберкульоз" [Текст]: Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. - Київ, 2014. - 363 с). Утім, як показує світова практика, після проведеного профілактичного лікування реакція на пробу Манту майже ніколи не стає негативною, а, найчастіше, тримається приблизно в тих же межах, що й до лікування. Спостереження провідних фахівців фтизіопедіатрів показують, що проба Манту не відображає динаміки туберкульозного процесу.

Таким чином, на відміну від прототипу, спосіб, що пропонується, дозволяє зменшити кількість хибно-позитивних результатів туберкулінодіагностики на ($55,14 \pm 1,68$) % і, таким чином, підвищити точність діагностики в 1,8 рази та дає можливість на 50-60 % зменшити кількість звернень до фтизіатра з метою уточнення діагнозу, зменшити кількість осіб, які потребують проведення хіміопрофілактики, і значно скоротити видатки на проведення превентивного протитуберкульозного лікування та обстежень, що його супроводжують (рентгенологічне обстеження, клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі тощо), передбачених нормативними документами (див. "Про затвердження адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах "Туберкульоз" [Текст]: Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. - Київ, 2014. - 363 с; Про удосконалення протитуберкульозної служби [Електронний ресурс] / Наказ МОЗ України № 26 від 14.02.96. - Режим доступу: <http://document.ua/pro-udoskonallennja-protituberkuloznoyi-sluzhbi-nor-12151.html>).

Оскільки в Україні хіміопрофілактика та обстеження дітей, інфікованих МБТ, здійснюється виключно за рахунок державних коштів, спосіб, що пропонується, дає змогу заощадити відчутну частку матеріальних ресурсів.

Спосіб може бути застосований у протитуберкульозних диспансерах, санаторіях та у стаціонарних відділеннях дитячих лікарень протитуберкульозного профілю.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики туберкульозної інфекції у дітей, який полягає у проведенні внутрішньошкірної проби Манту з 2 ТО ППД-Л та оцінюванні результатів проби через 72 години після введення туберкуліну внутрішньошкірно, який **відрізняється** тим, що дітям, які позитивно реагують на внутрішньошкірне введення туберкуліну, проводять пробу з алергеном туберкульозним рекомбінантним та при негативній реакції на дану пробу додатково проводять шкірну пробу з алергеном туберкульозним рекомбінантним - через 3 та 6 місяців.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601