

**Abstract****S. Bokova,**<sup>1)</sup>**V. Gritsenko,**<sup>2)</sup>**S. Yanchuk,**<sup>1)</sup>**T. Yarkova,***Sumy State University,**Rimsky-Korsakov, 2, Sumy,**Ukraine, 40007;*<sup>1)</sup> *ME "Sumy City Clinical Hospital  
St. Zinaida";*<sup>2)</sup> *ME "Sumy City Clinical Hospital  
№5»***DIAGNOSTIC FEATURES OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN**

The epidemiological situation of tuberculosis in the world and in Ukraine is still very difficult. The number of the children who were infected with *Mycobacterium tuberculosis* in our country is growing with the highest rates among teenagers and young adults – 85 %.

Tuberculosis (TB) is a disease which can have asymptomatic period from several weeks to several decades, thus increasing the reservoir of infected persons. Its course in children depends on many factors: the child's age, the prevalence of the process, premorbid status, presence of complications or comorbidities. The hereditary risk factors such as defects of immune system, malformations of the respiratory system, enzyme insufficiency can significantly influence. It is particularly dangerous for young children and adolescents. The children of early age with the anatomical and physiological characteristics of the respiratory tract which contribute to the deterioration of ventilation. The infants and young children have immature immune system that is unable to locate the source of infection and as a result, the time between infection and clinical disease becomes shorter and clinical manifestations are more acute. These children have the higher risk of severe forms of the disease that can lead to disability and death. The adolescent children have practically same clinic of TB as the adult population.

Diagnostic process of an infection of TB in the children, especially hidden, has some problems, thus, approach to this problem is always complex. The doctor takes into account the subjective and objective examination of the patient information, laboratory, instrument and immunological methods. The key method for detecting of tuberculosis infection in children in Ukraine for many decades is tuberculin. It is based on determine specific sensibility of the organism to *Mycobacterium tuberculosis*. The X-ray is a one of the most informative methods for diagnosis of primary tuberculosis, which reveals the character of morphological changes and indicates the size of the damage. The laboratory diagnosis has value too. The DST-test used in some countries widely. It is immunological method similar to PPD test but it is stimulated specific proteins ESAT-6, CFP-10 *M.tuberculosis*, which are absent in the genome of BCG *M.bovis*. The immunological gamma interferon tests were well-established in many countries

They are more specific tests, safe, not limited in time, and interpreting of their results excludes the subjective evaluation. These methods help to diagnose active and latent tuberculosis. Also safe and specific methods that are frequently used in Ukraine are molecular-genetic tests. But the high cost of research, the difficulty in interpreting the results and low sensitivity in patients with negative sputum smear make their using not always necessary. The development of modern medicine and science gives to physicians many new possibilities in the diagnosis and treatment of TB in children. However, the most sensitive and specific diagnostic

tests have not found a place in the routine evaluation of children with suspected TB. The standard diagnostic methods are still used in diagnostics of TB.

The different methods of the diagnosis of tuberculosis in children were reflected in the article. None of the described diagnostic methods is able to substantiate the diagnosis independently and should be used in conjunction with others. A detailed study of cellular and humoral immunity increases diagnostic and therapeutic capabilities in the fight against disease.

**Keywords:** tuberculosis, children, diagnostic methods, immunity.

**Corresponding author:** [Bokos07@mail.ru](mailto:Bokos07@mail.ru)

#### Резюме

**С. І. Бокова,**

<sup>1)</sup> **В. В. Гриценко,**

<sup>2)</sup> **С. М. Янчук,**

<sup>1)</sup> **Т. М. Яркова,**

*Сумський державний  
університет, вул. Римського-  
Корсакова, 2, Суми, Україна,  
40007;*

<sup>1)</sup> *КУ «Сумська міська дитяча  
клінічна лікарня Св. Зінаїди»;*

<sup>2)</sup> *КУ «Сумська міська клінічна  
лікарня №5»*

#### ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ

Проблема туберкульозу в Україні, як і в світі, на сьогоднішній день залишається досить складною. Зростає інфікованість дітей мікобактерією туберкульозу з максимальними показниками у підлітків та молодих осіб – 85 %. Вже досягнуті успіхи в контролі над даною хворобою, але певні епідеміологічні показники все ж залишаються на високому рівні.

Туберкульоз – це захворювання, яке може мати досить тривалий безсимптомний період, збільшуючи таким чином резервуар інфікованих осіб. Для дітей раннього віку та підлітків він несе особливу небезпеку. Перебіг захворювання в дитячому віці залежить від багатьох факторів: вік дитини, поширеність процесу, преморбідний стан, наявність ускладнень чи супутньої патології. Також сприяють погіршенню ситуації анатомо-фізіологічні особливості дихальних шляхів і спадкові фактори ризику такі, як дефекти імунної системи, вади розвитку дихальної системи, ферментопатії.

Зважаючи на труднощі в процесі діагностики туберкульозної інфекції у дітей, особливо латентної, підхід має бути завжди комплексний. Враховуються суб'єктивні та об'єктивні дані обстеження пацієнта, результати лабораторних, інструментальних, імунологічних методів. Детальне вивчення клітинної та гуморальної ланок імунітету розширює діагностичні та терапевтичні можливості у боротьбі із захворюванням.

Своєчасність та точність є ключовими моментами у контролі над захворюванням, які дають змогу запобігти розвитку ускладнень та генералізованих форм, збільшують шанси на сприятливий перебіг та вдале лікування.

**Ключові слова:** туберкульоз, методи діагностики, діти, імунітет.

#### Резюме

**С. І. Бокова,**

<sup>1)</sup> **В. В. Гриценко,**

<sup>2)</sup> **С. Н. Янчук,**

<sup>1)</sup> **Т. Н. Яркова,**

*Сумської державний  
університет, вул. Римського-  
Корсакова, 2, Суми, Україна,  
40007;*

<sup>1)</sup> *КУ «Сумська міська дитяча*

#### ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Проблема туберкулеза в Украине, как и в мире, на сегодняшний день остается достаточно сложной. Растет инфицированность детей микобактерией туберкулеза, с максимальными показателями у подростков и молодых людей – 85 %. Уже достигнуты успехи в контроле над заболеванием, но определенные эпидемиологические показатели все ещё остаются на высоком уровне.

Туберкулез – это заболевание, которое может иметь достаточно длительный бессимптомный период, увеличивая тем самым резер-



ская клиническая больница  
Св. Зинаиды»;

<sup>2</sup>) КУ «Сумская городская клини-  
ческая больница №5»

вуар инфицированных лиц. Для детей раннего возраста и подростков он несет особую опасность. Течение заболевания в детском возрасте зависит от многих факторов: возраст ребенка, распространенность процесса, преморбидный фон, наличие осложнений или сопутствующей патологии. Также способствуют ухудшению ситуации анатомо-физиологические особенности дыхательных путей и наследственные факторы риска такие, как дефекты иммунной системы, пороки развития дыхательной системы, ферментопатии.

Учитывая трудности в процессе диагностики туберкулезной инфекции у детей, особенно латентной, подход должен быть всегда комплексным. Проводится анализ субъективных и объективных данных обследования, результатов лабораторных, инструментальных, иммунологических методов. Детальное изучение клеточного и гуморального звеньев иммунитета расширяет диагностические и терапевтические возможности в борьбе с заболеванием.

Своевременность и точность являются ключевыми моментами в контроле над заболеванием, которые позволяют предотвратить развитие осложнений и генерализованных форм, увеличивают шансы на благоприятный исход и лечение.

**Ключевые слова:** туберкулез, методы диагностики, дети, иммунитет.

Автор, відповідальний за листування: [Bokos07@mail.ru](mailto:Bokos07@mail.ru)

## Вступ

В епоху передових технологій, поряд із високими досягненнями в різноманітних галузях науки, існують проблеми, що не можуть вирішитися вже багато десятиліть. Мова йде про епідемію невиліковних та важко виліковних хвороб, однією з яких є туберкульоз, що займає друге місце серед найбільш поширених причин смерті від інфекційних захворювань (після ВІЛ/СНІД). Близько третини населення світу інфіковано паличкою Коха. Кожну секунду вона вражає одну людину у світі [2; 6; 10; 12; 13; 24; 39; 42].

Проблема туберкульозу в Україні на сьогоднішній день залишається досить складною. Вже досягнуті успіхи в контролі над даною хворобою у порівнянні з 2012 р., коли інфікованість мікобактерією туберкульозу дітей віком 9–10 років становила 49–52 %, а підлітків та молодих осіб – 85 %. Але певні епідеміологічні показники все ж залишаються на високому рівні [6; 7; 13; 30; 34; 39].

Україна входить до 27 країн світу з високим тягарем мультирезистентного туберкульозу, з яких 15 країн Європейського регіону. Особливістю для нашої країни є поширення хіміорезистентних форм, що підвищує ризик інфікування дітей резистентними формами збудника, та поєднання його з ВІЛ/СНІДом. Вже зафіксовано

поєднання туберкульозу з ВІЛ-інфекцією у дітей, а збільшення кількості ВІЛ-інфікованих жінок дитородного віку погіршує подальший прогноз. Дані авторів вказують на збільшення в структурі позалегеневих форм міліарного туберкульозу та туберкульозу нервової системи [6; 13; 39; 40; 41; 42]. Особливої актуальності це питання набуває у зв'язку із зменшенням показників вакцинації БЦЖ протягом останніх років. Залишаються невирішеними деякі питання матеріально-технічного забезпечення медичної служби, що обмежує обсяг діагностичних та лікувальних можливостей [6]. Обтяжують ситуацію із захворюваністю соціальні фактори такі, як низький рівень життя та харчування. Відомо, що недоїдання, дефіцит мікроелементів та ослаблення імунної системи підвищують ризик розвитку активного туберкульозу [9; 15].

Туберкульоз – захворювання, яке може мати безсимптомний період тривалістю від кількох тижнів до кількох десятиліть, збільшуючи таким чином резервуар інфікованих осіб. Для дітей раннього віку та підлітків він несе особливу небезпеку. Його перебіг в дитячому віці залежить від багатьох факторів: вік дитини, поширеність процесу, преморбидний стан, наявність ускладнень чи супутньої патології [38]. Анатомо-фізіологічні особливості (АФО) дихальних шляхів малюків раннього віку сприяють погір-



шенню вентиляції. Вагомий вплив мають спадкові фактори ризику такі, як дефекти імунної системи, вади розвитку дихальної системи, ферментопатії. Немовлята і діти раннього віку (особливо до 2 років) мають несформовану імунну систему, яка не в змозі локалізувати вогнище інфекції і, як наслідок, час між зараженням і захворюванням стає коротшим, клінічні прояви – гостріші. У таких малюків зростає ризик розвитку важких форм захворювання, які можуть призвести до інвалідизації та смерті. В підлітковому віці перебіг туберкульозу практично не відрізняється від такого у дорослого населення. В цьому періоді основними проблемами є психоемоційні та психосоціальні труднощі, недотримання режиму лікування [16; 39; 40; 41; 42].

Протягом останніх років в світовій літературі зросла кількість наукових робіт із вивчення імунних механізмів формування протитуберкульозного імунітету та можливості їх використання з діагностичною метою. Як відомо, вагоме місце в цьому займають реакції клітинного імунітету, оскільки гуморальна ланка лише доповнює протитуберкульозний імунітет за рахунок посилення фагоцитозу [8]. Т-лімфоцити (CD4+ и CD8+) продукують медіатори, які стимулюють антимікробну активність макрофагів, розвиток локального запалення, а також мають пряму цитотоксичну дію по відношенню до інфікованих клітин та мікобактерій. Визначення рівня такого медіатора, як  $\gamma$ -інтерферону (INF- $\gamma$ ) є інформативним у пацієнтів як з гострими формами туберкульозу, так із латентною інфекцією. INF- $\gamma$  є маркером лімфоцитарної ланки клітинного імунітету і аналіз його кількості все частіше використовується з діагностичною метою. Кількісне визначення INF- $\gamma$  та антиген специфічних Т-лімфоцитів, що його продукують лягло в основу таких методів, як квантифероновий тест та T-SPOT.TB. За даними авторів загальна кількість Т-лімфоцитів CD4+ у хворих на активний туберкульоз часто є низькою, особливо у тяжких та довготривалих випадках захворювання, а зниження співвідношення CD4+/CD8+ чітко вказує на його прогресування [8; 19; 28]. Подібна реактивність клітин встановлена у пацієнтів з медикаментозно-стійкою формою [19; 28]. В свою чергу, ряд авторів вказують на зростання CD8+-супресорів/кіллерів, що може погіршувати імунну відповідь. Дані процеси можуть змінювати продукцію INF- $\gamma$  клітинами і сприяти схильності до туберкульозу, а зниження концентрації INF- $\gamma$ , INF- $\alpha$  до но-

рмальних значень чи «нульової відмітки», зростання IL-4 та загального проалергічного IgE вважається діагностичними критеріями несприятливого перебігу та прогнозу [25]. Натомість пацієнти з активними формами захворювання мають підвищений рівень INF- $\gamma$  в сироватці крові, а у випадках рецидиву він є значно вищим у порівнянні з вперше діагностованим туберкульозом. Авторами встановлено кореляцію між цитокін-продукуючими клітинами та клінічною симптоматикою стосовно тяжкості захворювання, а в якості індикатора клінічного результату при активному туберкульозі запропоновано використовувати підвищення кількості CD4+INF- $\gamma$ + IL-17+T-лімфоцитів у периферичній крові [28].

Закордонними науковцями проведено клініко-імунологічне дослідження з використанням поліхроматичної проточної цитометрії, в якому було вивчено маркери інтенсивності туберкульозного процесу хворих з різним ступенем активності. Встановлено значне зростання маркерів імунної активації CD38, HLA-DR та фактору внутрішньоклітинної активації Ki-67 в сироватці крові пацієнтів з активними формами у порівнянні з латентною туберкульозною інфекцією. Дані свідчать про пропорційне до тяжкості захворювання зростання біомаркерів у сироватці крові, зменшення їх під час успішного лікування та повторне зростання у випадку рецидиву. Таким чином, вже можливо не лише діагностувати туберкульоз, а й контролювати процес лікування, прогнозувати подальший перебіг захворювання. Наразі процес дослідження імунної системи, механізмів її регуляції триває. Відомі роботи по вивченню окремої популяції ефекторних лімфоцитів – CD27-, та їх місця в механізмах захисту чи прогресуванні туберкульозу. Новітні дані доповнюють картину захворювання та розширюють діагностичні можливості практичної медицини [1; 19; 32].

Метою нашого дослідження став огляд методів діагностики туберкульозу, які використовуються в дитячому віці.

В процесі діагностики туберкульозної інфекції у дітей, особливо латентної, виникають певні проблеми, тому підхід у цьому питанні завжди комплексний. Враховуються суб'єктивні та об'єктивні дані обстеження пацієнта, результати лабораторних, інструментальних, імунологічних методів. Постійний розвиток сучасної медицини і науки вдосконалює діагностику туберкульозу у дітей, збільшуючи тим самим шанси на сприят-



ливий перебіг та вдале лікування. Своєчасність та точність є ключовими моментами у контролі над захворюванням, які дають змогу запобігти розвитку ускладнень та генералізованих форм [3; 15; 21].

Діагностика туберкульозу у дітей різного віку має певні особливості. Зазвичай на початку з'ясовуються скарги та уточнюються дані анамнезу. Найбільш виразно скарги представлені в ранньому дитячому віці, менше у дошкільнят, а в період з 7 до 11 років виражені слабо. На жаль високої специфічності вони не мають, особливо при початкових формах захворювання, а інколи взагалі відсутні. Перші ознаки з'являються у вигляді порушень з боку центральної нервової системи. У дітей раннього віку вони проявляються у підвищеній плаксивості, роздратованості, порушенні сну, у дошкільнят – швидкою втомою, дратівливістю, неадекватною реакцією на навколишнє середовище. Школярі починають погано вчитися, знижується увага і пам'ять. До ранніх симптомів туберкульозу у дітей також відносять шлунково-кишкові розлади – зниження апетиту, порушення травлення. Іноді в ранньому віці, незважаючи на ідеальні умови вигодовування, спостерігаються диспепсичні явища [16; 35; 40].

Температура тіла тривалий час, особливо при ранніх і локалізованих формах, залишається нормальною і лише при поширенні запального процесу або затяжному перебігу може спостерігатися субфебрилітет, а іноді і підвищення до 38–39°C. Характер температурної кривої зазвичай неправильний, невеликі її підвищення мають значний розмах між ранковими і вечірніми показниками. Так, 37°C у вечірні години змінюється на 36–36,2°C вранці, інколи підвищення спостерігається у незвичайний час. Саме тому вимірювати температуру у дітей необхідно о 8, 12, 17 годинах, а за необхідності і частіше. Слід зазначити, що гострий перебіг туберкульозу при важких прогресуючих формах супроводжується гектичним характером температурної кривої та дуже виснажує дитину, а підвищена пітливість змінюється проливними потами вночі [2; 12; 16; 29; 33; 35; 40].

Кашель не є базовим симптомом туберкульозу у дітей і на початку захворювання відсутній або слабо виражений. При хронізації процесу він зазвичай сухий. Для підліткового віку більш характерним є продуктивний кашель, але мокротиння виділяється у невеликій кількості і діти часто його проковтують. Тому з діагности-

чною метою його отримують шляхом промивання бронхів і шлунка натщесерце. Зрідка в підлітковому віці можливе кровохаркання, але загалом цей симптом не типовий для дітей. Щодо задишки, то вона може спостерігатися при вираженому збільшенні внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, ураженні великого бронха з порушенням його прохідності, міліарному, дисемінованому та поширеному фіброзно-кавернозному туберкульозі, ексудативному плевриті. Нетиповою ознакою також є поява болю в грудній клітині. Часто він з'являється у випадку залучення в процес парієтальної плеври та зміщення середостіння при ускладненнях, пов'язаний з диханням і є невираженим, непостійним, [2; 12; 16; 29; 35].

Аналізуючи дані анамнезу слід звернути увагу на відомості про щеплення від туберкульозу, результати всіх туберкулінових проб, наявність контакту з хворими на туберкульоз людьми чи тваринами, стан здоров'я членів сім'ї, терміни і результати їх флюорографічних обстежень, житлово-побутові умови родини [35; 40].

Об'єктивна картина специфічності також не вирізняється. Загальний стан зазвичай задовільний, фізичний розвиток страждає у випадку хронічного перебігу. Блідість шкіри може мати сіруватий відтінок. Інформативними для діагностики є наявність та розмір рубчиків після БЦЖ, пігментні плями на передпліччі після туберкулінових проб, збільшення лімфатичних вузлів. Аускультативні зміни в легенях з'являються при поширенні запального процесу чи його ускладненнях і проявляється у вигляді ослабленого дихання, зрідка – хрипів [2; 35; 40].

Одним з найінформативніших методів діагностики первинного туберкульозу, який дозволяє виявити характер морфологічних змін та уточнити розмір ураження, залишається рентгенологічне дослідження. Найбільш поширеною та доступною є оглядова чи прицільна рентенографія органів грудної клітини. В складних діагностичних випадках використовується комп'ютерна томографія (КТ), яка дає змогу виявити навіть початкові малі форми ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів [2].

Окрему цінність має лабораторна діагностика. Для виявлення збудника використовують промивні води бронхів, шлунка, мазки з зіву, сечу, спинномозкову рідину, відокремлюване свищів і т. п. Гематологічні зміни при туберкульозі у дітей неспецифічні. Часто це помірна гіпохромна анемія, інколи невеликий лейкоци-



тоз (до 14 тис.), із зсувом вліво, або лімфопенія, еозінопенія. Виражена лімфопенія, як і анеозінофілія, спостерігається при важких і гострих формах [2; 3; 12; 15; 22].

Ключовим методом для виявлення туберкульозної інфекції у дітей в Україні вже багато десятиліть є туберкулінодіагностика. Вона базується на визначенні специфічної сенсibiliзації організму до мікобактерій туберкульозу (МБТ) за допомогою туберкуліну, який застосовується *in vivo* (алерген туберкульозний – медичні імунобіологічні препарати, до складу яких входять антигени МБТ або їх культуральні фільтрати для проведення проби Манту). Туберкулінодіагностика впроваджена для виявлення хворих і осіб, які входять до груп ризику інфікування, оцінки ефективності лікування, визначення епідеміологічних показників, а також для відбору дітей для проведення ревакцинації БЦЖ. Після внутрішньо шкірного введення стандартних 2 ТО у тубінфікованих дітей відбувається реакція гіперчутливості сповільненого типу. Чутливість проби складає 76 %, специфічність – 65,9 %, при ВІЛ інфекції – 15–46 % [17; 39; 41; 342; 43]. Окрім розмірів папули діагностичне значення має наявність пігментації через 1–2 тижні після постановки проби Манту [2; 17; 30]. Проте проба має свої недоліки пов'язані з високою імовірністю виникнення хибно позитивних чи хибно негативних результатів. За даними авторів їх частка складає від 40 % до 90 % [5; 45]. Причини можуть бути пов'язані із вакцинацією БЦЖ, сенсibiliзацією мікобактеріями навколишнього середовища, глистними інвазіями, імуносупресією, зокрема у ВІЛ-інфікованих, супутніми захворюваннями [5; 9; 20; 23; 31; 36; 38]. Не слід виключати і «бустерний ефект» проби Манту, який спостерігається у 65,6 % при повторному введенні туберкуліну. Тому розробляються нові тести для більш специфічної діагностики.

Широкого застосування в деяких країнах набув імунологічний метод, за типом шкірної проби Манту (діаскінтест), але стимульований не туберкуліном, а рекомбінантним білком CFP-10 - ESAT-6, що продукується *Escherichia coli* DLT 1270. При внутрішньошкірному введенні у осіб з туберкульозною інфекцією виникає специфічна шкірна реакція, яка є проявом гіперчутливості уповільненого типу. Метод є більш діагностично специфічним у порівнянні з пробю Манту і дозволяє оцінити активність процесу, провести диференційну діагностику туберкульозу, диференційну діагностику алергії інфекційної та

пов'язаної із вакцинацією, контролювати ефективність лікування [15; 21; 22; 27; 31; 33; 35; 39; 43; 45].

Протягом останніх років ВООЗ рекомендує поряд із реакцією Манту застосовувати тести, основані на підрахунку INF- $\gamma$ . Вони вже відомі у світовій медичній практиці [38]. Імунологічний метод, відомий як квантифероновий тест (комерційна тест система QuantiFERON-TB Gold) заснований на кількісному визначенні INF- $\gamma$  в цільній крові, який вивільнюється Т-клітинами, стимульованими специфічними пептидами ESAT-6, CFP- 10, tb7.7, що відсутні у штаммах БЦЖ і у переважної більшості нетуберкульозних мікобактерій. Підрахунок INF- $\gamma$  здійснюється за допомогою метода твердофазного гетерогенного імуоферментного аналізу ELISA. Дослідження показали, що його рівень більший у осіб інфікованих туберкульозною інфекцією. Даний тест відрізняється високою чутливістю – 89 % та специфічністю – 99,2 %, при ВІЛ інфекції – 77–85 % [39; 43], є безпечним, оскільки проводиться *in vitro*, не обмежений у часі проведення та інтерпретація його результатів виключає суб'єктивну оцінку. Метод включено до обов'язкового комплексу фізіатричного обстеження у 78 країнах світу. Проте рівень INF- $\gamma$  не корелює із стадією та ступенем інфікування, рівнем імунологічної реактивності чи імовірності переходу латентного туберкульозу в активний. Тому тест не дозволяє диференціювати латентний і активний туберкульоз. Існує також можливість хибно позитивних реакцій у випадках інфікування *M. kansasii*, *M. szulgai* чи *M. Marinum*. Таким чином, враховуючи досить цінний внесок у діагностику, квантифероновий тест все ж не дозволяє стовідсотково поставити чи виключити діагноз [4; 5; 27].

У багатьох країнах світу добре зарекомендував себе тест (комерційна тест система T-SPOT.TB), за допомогою якого можливо діагностувати як активний, так і латентний туберкульоз. Метод оснований на підрахунку окремих активованих Т-лімфоцитів, специфічних до ESAT-6 і CFP-10, шляхом застосування імуоферментного спот-аналізу (ELISPOT). Дослідження проводиться *in vitro*, що не обмежує у часі, нівелює дискомфорт для дитини і її батьків, а інтерпретація його результатів мінімізує суб'єктивізм оцінки. У порівнянні з пробю Манту тест є більш чутливий – 92 % та специфічний – 97 % [44], але не дозволяє диференціювати активний і латентний туберкульоз, тому



має використовуватися в комплексній діагностиці.

Молекулярно-генетичні методи впевнено займають свій щабель у діагностиці туберкульозу. В Україні найбільш часто застосовуються ДНК-зондування та полімеразноланцюгова реакція (ПЛР). Метод ДНК-зондування оснований на принципі комплементарності нуклеотидних основ у побудові двоспіральної молекули ДНК. Достатньо специфічної ділянки ДНК мікобактерії в діагностичному матеріалі для отримання результату. Принцип ПЛР полягає у ампліфіка-

ції, багаторазовому збільшенні специфічних ділянок ДНК мікобактерій *in vitro*, що дозволяє виявити їх навіть за наявності десятків мікроорганізмів в 1 мл матеріалу. Метод є безпечним, високо специфічним – 98–100 % і швидким – від 2,5 до 3,5 год, дозволяє у найкоротший термін визначати резистентність до протитуберкульозних препаратів. Проте має ряд недоліків, таких як висока вартість дослідження, складність у інтерпретації результатів та низька чутливість у хворих з негативним мазком мокротиння [14].

### Висновки

Підсумовуючи дані, можна відмітити, що клінічна картина у дітей, інфікованих МБТ, є малосимптомною, бідною на специфічні ознаки. Відмінності в основному пов'язані із активністю процесу чи віком дитини. Слід також зазначити, що жоден із описаних діагностичних методів неспроможний самостійно обґрунтувати діагноз і має використовуватися у поєднанні з іншими,

у тому числі і бактеріоскопічним [43]. Сучасна діагностика туберкульозу у дітей вимагає комплексного підходу з урахуванням всіх епідемічних, клініко – анамнестичних, імунологічних та рентгенологічних даних, які лікар не завжди має у повному обсязі. Найбільш проблематично отримати результати імунологічних методів дослідження, оскільки вони є найбільш фінансово затратними.

### Перспективи подальших досліджень

Проведений літературний огляд вказав на необхідність та перспективність впровадження та широкого застосування в діагностичному комплексі новітніх імунологічних методів, що

дасть змогу зменшити кількість дітей, які отримують превентивну терапію, запобігти розвитку ускладнень та генералізованих форм, покращити епідеміологічну ситуацію в країні.

### References (список літератури)

1. Adekambi T, Ibegbu C, Cagle S. Biomarkers on patient T cells diagnose active tuberculosis and monitor treatment response. *J Clin Invest.* 2015;125(5):1827–1838.
2. Asmolova OK. *Tuberkul'oz* [The tuberculosis]. Odessa: Odes. state. med. University, 2002. 276p.
3. Al-Zamel F. Detection and diagnosis of Mycobacterium tuberculosis. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2009;7(9):1099-1108. Doi: 10.1586/eri.09.92
4. Bakir M, Millington KA, Soysal A. Prognostic Value of a T-Cell-Based, Interferon- $\gamma$  Biomarker in Children with Tuberculosis Contact. *Ann Intern Med.* 2008; 149 (11):777-786. Retrieved from: <http://annals.org/article.aspx?articleid=743931&resultClick=3>
5. Belushkov VV. [The Meaning Diaskintest and QuantiFERON-test in the diagnosis of tuberculosis in children]. *Fundamental Research.* 2012;7:34–39. Режим доступу: <http://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-diaskintesta-i-kvantiferonovogo-testa-v-diagnostike-tuberkuleza-u-detey>
6. Bilogortseva O.I. [The epidemiological situation with tuberculosis in children and indicators of anti-tuberculosis work among children in Ukraine in 2011]. *News of Medicine and Pharmacy.* 2012;13-14(423-424). Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/31869>
7. But G. [The modern situation of TB diagnosis]. *News of Medicine and Pharmacy.* 2012;18(431). Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/31869>
8. Chernushenko EF, Protsyuk RG. [Antituberculosis immunity]. *Ukr. Pulm.J.* 2010;4: 53-58.
9. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D. Deciphering the biology of Mycobacterium Tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature.* 1998; 393 (6685): 537-544. Retrieved from: <http://www.nature.com/nature/journal/v393/n6685/full/393537a0.html>



10. Coll F, Preston M. PolyTB: A genomic variation map for Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis*. 2014;94(3):346-354. Doi:10.1016/j.tube.2014.02.005
11. Castañón-Arreola M, López-Vidal Y. A second-generation anti TB vaccine is long overdue. *Ann Clin Microb*. 2004;3:10. doi:10.1186/1476-0711-3-10
12. Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberkulez [Tuberculosis]. Retrieved from: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00151-8/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00151-8/fulltext)
13. Feshchenko YuI, Mel'nik VM, Matusevich VG, Antonenko LF. [The Epidemiology TB in the world, the modern approaches to organization of anti-tuberculosis actions]. *Ukrainian Pulmonological Journal*. 2003;4:5-10. Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/03/pdf03-4/5.pdf>
14. Feshchenko YuI, Barbova AI, Zhurilo OA. [The Current methods of TB diagnosis]. *Ukraine Health*. 2013;4:34-35.
15. Gao L, Lu W, Bai L, Wang X, Xu J, Catanzaro A, Cárdenas V, Li X. Latent tuberculosis infection in rural China: baseline results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. *Lanset Infectious Diseases*. 2015;3:310-319. Doi: dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71085-0
16. Il'nits'ka LI. [Out-patient diagnosis of tuberculosis in teen-agers]. *Ukrainian pulmonological J*. 2008;1:58-66. Retrieved from: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/08/pdf08-1/58.pdf>
17. *Instruktsiya pro zastosuvannya tuberkulinovikh prob* [The Instructions on the use of tuberculin tests]. Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=5192>
18. Hasanova PP, Voronkova OV, Urazova OI, Novitskiy VV, Strelis AK, Kolosova AE, Stambula YuV, Serebryakova VA, Naslednikova IO, Kolokolova OV, Vasil'eva OA, Budkina TE. [Role of cytokines in modulation of subpopulation structure of lymphocytes of blood at patients with tuberculosis of lungs]. *Tuberculosis and Diseases of Lungs*. 2008;3:31–35.
19. Lyadova IV, Gergert VYa. [Reactions of T-cellular immunity at tuberculosis: pilot and clinical trials]. *Tuberculosis and Diseases of Lungs*. 2009;11: 9–18.
20. Marushko YuV, Grachova MG. [The status of helminths problems in children: diagnosis and therapy]. *Children's doctor*. 2014;6(35):26-31.
21. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):340-354. Retrieved from: <http://annals.org/article.aspx?articleid=658916&resultClick=3>
22. Menzies D, Pai M. New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. *Ann Intern Med*. 2007;147(9):673-674. Doi:10.7326/0003-4819-147-9-200711060-00021
23. Mitinskaya LA. [The New technologies for the prevention, detection, diagnosis and treatment of TB in children]. *Problems of tuberculosis*. 2003;1:19-24.
24. Mel'nik VM. *Tubercul'oz: Shlakhi zarazhennya i zapobigannya* [The tuberculosis: infecting and prevention]. Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/people/tubzar.htm>
25. Mordyk AV, Tsygankova EA, Puzyreva LV, Turitsa AA. *Protivotuberkulezniy immunitet i mekhanizmy ego formirovaniya* [Antitubercular immunity and mechanisms of its formation]. Режим доступу: <http://www.fesmu.ru/dmj/20141/2014137.aspx>
26. Ortblad KF, Salomon JA, Bärnighausen T, Atun R. Stopping tuberculosis: a biosocial model for sustainable development. *Lancet*. 2015;386(10010):2354-2362. Doi: dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00324-4
27. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic Review: T-Cell-based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update. *Ann Intern Med*. 2008;149(3):177-184. Retrieved from: <http://annals.org/article.aspx?articleid=742038&resultClick=3>
28. Panasyukova OR, Kadan LP, Rekalova OM, Chernushenko KF, Yasir' SG. [Some characteristics of interferon gamma production at the patients with destructive multidrug-resistant pulmonary tuberculosis]. *Modern medical technologies*. 2014;2(22): 4–10.
29. Petrenko VI, Moskalenko VF, Feshchenko i dr YuI [The phthisiatry]. Vinnitsa: New book, Publ.2006. 504 p.
30. Pukhal'skaya NS. [The modern aspects of tuberculin diagnostics]. *Zaporozhye Med. J*. 2010;12(3):157-161.





31. Pozdnyakova AS, Levi DT, Khiteva ES, Katibnikova EI. [The Diaskintest in the diagnosis of tuberculosis infection in children in Belarus]. *Ukrainian pulmonological J.* 2013;4:66.
32. Portevin D, Moukambi F, Clowes P, Bauer A, Chachage M, Ntinginya NE, Mfinanga E. Assessment of the novel T-cell activation marker–tuberculosis assay for diagnosis of active tuberculosis in children: a prospective proof-of-concept study. *Lanset Infectious Diseases.* 2014;10:931-938. Doi: dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70884-9
33. Raina AH, Bhat A, Changal FA, Dhobi GN, Koul PA, Raina MA, Wani FA. Pulmonary tuberculosis presenting with acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case report and review of literature. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2013;62(4):655-659. doi: 10.1016/j.ejcdt.2013.09.008
34. Rangaka M, Cavalcante SC, Marais BJ. Controlling the seedbeds of tuberculosis: diagnosis and treatment of tuberculosis infection. *Lancet.* 2015;386(10010):2344-2353. Doi: dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00323-2
35. Savula MM. *Navchal'nii posibnik z tuberkul'ozu: Navch.posibnik* [Manual on tuberculosis]. Ternopil: Ukrmedknyha, Publ. 2002. 168 p.
36. Slogotskaya LV, Kochetkov YaA, Senchikhina OYu. [The effectiveness of the new skin test (Diaskintest) in identifying infected and sick among adolescents exposed to TB patients]. *Questions of modern Pediatrics.* 2011;10(3):70-75.
37. Slogatskaya LV. [Skin immunological tests at tuberculosis — history and the present]. *Tuberculosis and Diseases of Lungs.* 2013; 5: 39–46.
38. Starshinova AA, Dovgalyuk IF, Gavrilov PV, Yakunova OA. [New approach in diagnostics of intrathoracic nodes tuberculosis in children with application of new immunologic and ray-tracing methods]. *Practical medicine.* 2012;6(61):32-36. Retrieved from: [http://www.diaskintest.ru/files/Novyj\\_podhod\\_v\\_diagnostike\\_tuberkuleza\\_vnutrigrudnyh\\_lymfaticheskikh\\_uzlov\\_u\\_detey\\_s\\_primeneniem immunologicheskikh\\_i\\_luchevykh\\_metodov.pdf](http://www.diaskintest.ru/files/Novyj_podhod_v_diagnostike_tuberkuleza_vnutrigrudnyh_lymfaticheskikh_uzlov_u_detey_s_primeneniem_immunologicheskikh_i_luchevykh_metodov.pdf)
39. *Tubercul'oz. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh* [The tuberculosis. The adapted clinical guidelines were based on evidence]. Режим доступу: <http://www.aidsalliance.org.ua/ru/library/our/2013/08/tuberkuljez%20A4.pdf>
40. Tyazhka OV, Kramarev SO, Petrenko VI, Gorovenko NG. *Pediatrica* [Pediatrics]. Vinnitsa: Nova kniga, 3<sup>rd</sup>, enl, Publ., 2009. 1136 p.
41. *Unifikovanii klinichnii protocol pervinnoi, vtorinnoi (spetsializovanoi) ta tretinnoi (visokosprtsializovannoi) medichnoi dopomogi doroslim. Tuberkul'oz* [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) of health care for adults. Tuberculosis]. Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20140904\\_0620\\_dod.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20140904_0620_dod.pdf)
42. *Unifikovanii klinichnii protocol pervinnoi, vtorinnoi (spetsializovanoi) ta tretinnoi (visokosprtsializovannoi) medichnoi dopomogi. Ko-infektsiya (Tuberkul'oz/VIL-infektsiya/SNID)* [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) of health care. Co-infection (TB/HIV/AIDS)]. Режим доступу: [http://ucdc.gov.ua/uploads/files/dn\\_20141231\\_1039dod.pdf](http://ucdc.gov.ua/uploads/files/dn_20141231_1039dod.pdf)
43. Voronenko YuV, Zozulya IS. *Zbirnik naukovikh prats spivrobotnikov NMAPO imeni P.L. Shupika* [Collection of scientific works of staff members of NMAPE]. Kyiv: Shupyk National Med Academy of Postgraduate Education, 4<sup>th</sup>, Publ., 2014. 582.
44. Wagstaff AJ, Zellweger JP. [T-SPOT.TB: an in vitro diagnostic assay measuring T-cell reaction to Mycobacterium tuberculosis-specific antigens]. *Mol Diagn Ther* 2006;10(1):57-63. Retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16646578>
45. Yablonskii PK, Dovgalyuk IF, Starshinova AA, Yakunova OA. [The importance of modern immunological tests in the diagnosis of tuberculosis in children]. *Medical immunology.* 2013;15(1):37-44.

(received 26.01.2016, published online 28.03.2016)

(одержано 26.01.2016, опубліковано 28.03.2016)

