

СКРИНИНГ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО

Н. А. БАРМИНА¹, Л. А. БАРЫШНИКОВА², А. А. ШУРЫГИН³, В. В. РЕЙХАРДТ¹

¹ГБУЗ Пермского края «Противотуберкулезный клинический диспансер "Фтизиопульмонология"», г. Пермь

²ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Самара

³ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Росздрава, г. Пермь

В последние годы наблюдается существенное ухудшение состояния здоровья школьников. По официальным данным, лишь 20% детей, заканчивающих школу, считаются полностью здоровыми, а 60% имеют хронические заболевания, т. е. III, IV или V группу здоровья, среди которых велика доля детей, относящихся к группам риска по туберкулезу и имеющих невыявленную латентную туберкулезную инфекцию. Проведена оценка эффективности нового метода выявления активной туберкулезной инфекции у детей и подростков III, IV и V групп здоровья. Скрининговое исследование показало уменьшение числа пациентов, нуждающихся в консультации фтизиатра, в 8,4 раза по сравнению с традиционной массовой туберкулинодиагностикой. Ли гиперергические реакции на пробу с диаскинтестом выявляются в 6 раз реже по сравнению с пробой Манту. При этом на диспансерный учет у врача-фтизиатра взято 99,2% детей от направленных на консультацию против 23,4% детей, направленных по результатам массовой туберкулинодиагностики ($p < 0,001$). Таким образом, в 4,2 раза увеличилась обоснованность направления ребенка к врачу-фтизиатру. Выявляемость активных форм туберкулеза новым методом составила 0,4 на 1 000 обследованных против 0,1 при проведении массовой традиционной туберкулинодиагностики.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, туберкулинодиагностика, дети, диаскинтест.

LATENT TUBERCULOUS INFECTION SCREENING USING RECOMBINANT TUBERCULOUS ALLERGEN

N. A. BARMINA¹, L. A. BARYSHNIKOVA², A. A. SHURYGIN³, V. V. REYKHARDT¹

¹TB Clinical Dispensary of Phthisiopulmonology, Perm, Russia

²Samara Regional Clinical TB Dispensary, Samara, Russia

³E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

In recent years the significant deterioration of health has been observed in schoolchildren. As per official data only 20% of children graduating from school are considered to be completely healthy, and 60% suffer from chronic diseases, i.e. belong to health groups III, IV and V, among which there are many children belonging to tuberculosis risk groups and suffering from undetected latent tuberculous infection. The efficiency of the new technique aimed to detect active tuberculous infection in children and adolescents of health groups III, IV and V has been evaluated. Screening proved the reduction in the number of patients in need of TB doctor advising by 8.4 fold compared to traditional mass diagnostics with tuberculin. Hyperergic reactions to diaskintest are 6 fold less common compared to Mantoux test. And 99.2% of children referred to TB doctor were registered to the dispensary follow-up versus 23.4% of children referred to TB doctor as per mass tuberculin testing results. ($p < 0.001$). Thus the validity of referral to TB doctor increased 4.2 fold. The detection rate of active forms of tuberculosis made 0.4 per 1000 examinations versus 0.1 in case of mass screening with tuberculin testing.

Key words: latent tuberculous infection, tuberculin diagnostics, children, diaskintest.

В Российской Федерации в последние годы одной из приоритетных задач здравоохранения в условиях модернизации и развития является совершенствование службы охраны здоровья матери и ребенка. При этом одно из важных направлений – совершенствование организации медицинского обслуживания детей в образовательных учреждениях [5].

Обозначены основные проблемы обеспечения здоровья подрастающего поколения: наиболее значимое ухудшение состояния здоровья детей происходит в возрасте от 7 до 17 лет, то есть в период обучения в различных образовательных учреждениях; за последние 10 лет повысилась распространенность функциональных отклонений и хронических заболеваний среди учащихся младшей и средней школы, ведущее место занимают болезни костно-мышечной

системы, органов пищеварения, нервной системы и психическая сфера [3].

Материалы ежегодной государственной статистической отчетности при динамическом наблюдении за состоянием здоровья детского населения свидетельствуют, что индекс здоровья детей уменьшается при переходе учеников из младших в старшие классы [9].

По официальным данным, только 20% детей, заканчивающих школу, могут считаться полностью здоровыми [9]. С одной стороны, оценка состояния здоровья населения, в том числе детского, несомненно, обусловлена уровнем современных диагностических возможностей медицины. Развитие здравоохранения позволяет выявлять различную патологию на более ранних этапах. С другой стороны, это влечет за собой явление существенного

«омоложения» различных патологических состояний и увеличения доли детей и подростков с хроническими заболеваниями. В современных условиях на участке врача-педиатра увеличивается доля детей III, IV и V группы здоровья, имеющих патологические состояния, которые ранее не диагностировались в детском возрасте.

В результате налаженной системы скрининга детей на туберкулезную инфекцию при помощи туберкулинодиагностики в РФ ежегодно выявляется впервые измененная чувствительность к туберкулину у 0,8-1,0% детского населения в возрасте от 0 до 14 лет [2]. Эти дети, составляя группу повышенного риска заболевания туберкулезом, берутся на диспансерный учет у врача-фтизиатра в VIA группу диспансерного учета (ГДУ) с выражением туберкулиновых проб. Таким образом, в целом у 13-15% детского населения с большой долей вероятности может быть диагностирована латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) [1, 6].

ЛТИ – состояние, при котором микобактерии туберкулеза (МБТ) присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на иммунологические тесты, в том числе на аллергены туберкулезные, при отсутствии клинических и рентгенологических признаков локального туберкулеза [11].

При наличии у детей различной хронической соматической и врожденной патологии своевременное выявление ЛТИ представляется особенно важным направлением, так как сниженный индекс здоровья и состояния резистентных факторов организма повышает риск заболевания туберкулезом, что требует проведения полных и своевременных профилактических противотуберкулезных мероприятий у пациентов этой категории. Появление инновационного отечественного препарата для выявления лиц с ЛТИ – аллергена туберкулезного рекомбинантного (диаскинстест, регистрационный номер ЛСР-006435/08 от 11.08.2008 г.) – открывает новые возможности повышения эффективности работы по раннему выявлению туберкулеза у детей и подростков [4, 7]. Показатель выявляемости локальных форм туберкулеза при использовании пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным значительно выше, чем при использовании пробы Манту с 2 ТЕ III,IV-V [10].

Цель работы: совершенствование методов выявления активной туберкулезной инфекции у детей и подростков г. Перми, имеющих III, IV или V группу здоровья.

Материалы и методы

Ретроспективно сплошным методом в г. Перми изучены результаты ежегодного скрининга на туберкулезную инфекцию 22 037 детей школьного возраста, имеющих III, IV и V группы здоровья. Проведено сравнение двух методов – традиционной

внутрикожной пробы Манту с 2 туберкулиновыми единицами и внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (диаскинстест). В 2012 г. эти дети обследованы при помощи пробы Манту. После издания в ноябре 2012 г. приказа Управления здравоохранения г. Перми в 2013 г. проведен скрининг этой группы детей и подростков с использованием внутрикожной пробы с препаратом диаскинстест вместо традиционной пробы Манту.

Дети и подростки с измененной чувствительностью к аллергену туберкулезному рекомбинантному обследованы в соответствии с разработанным алгоритмом [8].

Кроме того, проведен анализ 975 школьных карт детей, имеющих III, IV или V группу здоровья.

Результаты исследования

Положительные и сомнительные реакции на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в сравнении с результатами массовой туберкулинодиагностики выявлены существенно реже – в 3,0% случаев ($p < 0,001$), так же как и гиперергические реакции, которые обнаружены значительно реже – 0,6% ($p < 0,001$). Средний размер положительных реакций на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным составил $11,07 \pm 5,38$ мм. По результатам применения нового метода на диспансерный учет взяты 648 (99,2%) детей против 1 304 (23,4%) – по результатам массовой туберкулинодиагностики (табл.).

Локальные туберкулезные изменения по результатам массовой туберкулинодиагностики выявлены в 9 случаях (0,7% от взятых на диспансерный учет), из них впервые выявленные остаточные посттуберкулезные изменения (IIA ГДУ) установлены у 7 (0,5%) детей. В 3 случаях это были последствия первичного туберкулезного комплекса, в 4 случаях – туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Активные специфические изменения, требующие наблюдения в I ГДУ, в виде туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (бронхопальмональной группы в одном случае и паратрахеальной группы в другом) выявлены в 2 (0,15%) случаях. Один из этих детей наблюдается педиатром по поводу бронхиальной астмы, атопической, средней степени тяжести. Второй – по поводу хронического гепатита С. Таким образом, в целом от общего числа детей, направленных к фтизиатру, локальные изменения выявлены в 0,2% случаев. Показатель выявляемости локальных проявлений туберкулеза в 2012 г. с использованием пробы Манту составил 0,4 на 1 000 обследованных, выявляемость активных форм – 0,1 на 1 000 обследованных.

После применения современного диагностикума локальные специфические изменения выявлены у 26 человек: 18 (2,8%) из них имели впервые выявленные остаточные посттуберкулезные изменения

Таблица. Результаты скрининга детей и подростков на туберкулезную инфекцию (n = 22 037)

Table. Results of screening for tuberculous infection in children and adolescents (n = 22,037)

Результат пробы	Метод скрининга			
	проба Манту, абс. %		проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, абс. %	
Отрицательный	3 129	14,2	21 365	97,0
Сомнительный	4 032	18,3	177	0,8
Положительный	14 875	67,5	476	2,2
Из них гиперергический	802	3,6	137	0,6
Направлены на консультацию к фтизиатру	5 553	25,2	653	3,0
Из них взято на диспансерный учет всего	1 304	23,4	648	99,2
В I ГДУ	2	0,15	8	1,2
В IIIA ГДУ	7	0,5	18	2,8

и были взяты в IIIA ГДУ. Из этих детей 13 (72,2%) человек в течение 3-4 лет наблюдались на участке педиатра в группах риска и ежегодно двукратно обследовались при помощи пробы Манту, результат которой носил нормергический характер. В остальных 8 случаях дети были взяты в I ГДУ по поводу: диссеминированного туберкулеза, туберкулезного плеврита и туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (по 1 случаю), очагового туберкулеза (2 ребенка), инфильтративного туберкулеза (3 случая).

У 3 детей реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным была гиперергической, у остальных 5 человек – умеренной и выраженной. Результаты предшествующей пробы Манту у детей были следующими: у одного ребенка – гиперергическая реакция, у одного ребенка – отрицательная реакция, в остальных случаях – нормергические реакции без существенной динамики нарастания в сравнении с предыдущими результатами. Изучение анамнеза детей, взятых в I ГДУ, показало наличие следующей сопутствующей патологии: хронический гастродуоденит и хронический панкреатит (3 случая), дисметаболическая нефропатия (1), бронхиальная астма (1), вирусный гепатит С (1), киста левой почки и атопический дерматит (1). У одного ребенка имелась ВИЧ-инфекция, 4A стадия.

Следует отметить, что 18 детей, взятых в IIIA ГДУ, в 2012 г. по результатам пробы Манту к врачу-фтизиатру не направлены.

Таким образом, 69,2% детей с локальными проявлениями туберкулеза имели остаточные посттуберкулезные изменения, выявить которые традиционная массовая туберкулинодиагностика не позволяла.

Таким образом, от общего числа детей, направленных к фтизиатру, локальные изменения установлены в 4% случаев. Выявляемость локальных проявлений туберкулеза с применением аллергена

туберкулезного рекомбинантного составила 1,2 на 1 000 обследованных, выявляемость активных форм – 0,4 на 1 000 обследованных, что в 4 раза превышает данный показатель по результатам пробы Манту.

Изучение анамнеза детей, взятых на диспансерный учет фтизиатрами, показало наличие различной сопутствующей патологии, в связи с чем было принято решение проанализировать школьные карты этих детей. Всего в разработку было взято 975 карт.

Мальчиков было 433 (44,5%), девочек – 542 (55,5%).

По результатам исследования установлено, что при поступлении в школу I группу здоровья имели 1,7% детей, II группу – 33%, III группу – 60,6%, IV – 4,5% и у 1 (0,1%) ребенка была установлена V группа здоровья с диагнозом: ретинопатия недоношенных, глаукома. Из 339 детей с I и II группами здоровья к 10 годам не имели хронической патологии только 28,3%, а к 14 годам всем была установлена III группа здоровья.

Кроме того, о важности проблемы состояния здоровья детей школьного возраста свидетельствует и тот факт, что 19 (1,9%) детей при поступлении в школу имели 6 заболеваний и более, а нарушения в питании в виде избытка массы тела или ожирения имели место у 160 (16,4%) детей.

Диагноз инфицированы МБГ имели 458 (46,9%) детей, группу риска по туберкулезу составляли 294 (30,1%) ребенка.

Распределение имеющейся патологии: заболевания МВС – 172 (17,6%), заболевания легких – 91 (9,3%), заболевания желудочно-кишечного тракта – 41 (4,2%), в том числе язвенная болезнь – 3 (0,3%), пороки сердца – 22 (2,2%), болезни крови – 17 (1,7%), сахарный диабет – 6 (0,6%).

Результаты скринингового исследования, проведенные у этих детей в 2014/2015 учебном году, показали, что в 97,1% случаев реакции

были отрицательными, сомнительными – 0,2%, положительными – 1,5%, в 1,2% случаев родители отказались от проведения иммунологической пробы. Положительные реакции зарегистрированы у 15 детей, их размер составил $13,6 \pm 4,4$ мм, из них в 6 случаях были зарегистрированы гиперергические реакции. Все 17 детей с сомнительными и положительными реакциями на аллерген туберкулезный рекомбинантный были направлены к фтизиатру, обследованы с применением КТ, локальных активных изменений у детей не выявлено.

Кроме того, прицельно была оценена результативность иммунологических тестов у детей с различными аллергическими состояниями (131 ребенок). Так, ранее применяемая массовая туберкулинодиагностика дала положительный результат в 92,4% случаев и в 7,6% – сомнительный. При проведении иммунологической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным 98,5% проб имело отрицательную реакцию и только 1,5% – положительную. На консультацию фтизиатра по результатам пробы Манту ранее направлено 80 (61%) детей, по результатам же пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – только 2 ребенка (1,5%) с положительным результатом пробы ($p < 0,001$).

Также была проанализирована результативность иммунологических тестов у детей с патологией мочевыделительной системы (168 детей). На консультацию фтизиатра ранее по результатам пробы Манту было направлено 120 (71,4%) детей, по результатам же пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – только 1 (0,5%) ребенок с положительной реакцией ($p < 0,001$). Локальные изменения в обеих группах детей не выявлены.

Заключение

Применение нового метода скрининга на туберкулезную инфекцию детей и подростков, имеющих III, IV или V группу здоровья, показало уменьшение числа пациентов, нуждающихся в консультации фтизиатра, в 8,4 раза по сравнению с традиционной массовой туберкулинодиагностикой. Гиперергические реакции на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным выявляются в 6 раз реже по сравнению с пробой Манту. При этом на диспансерный учет у врача-фтизиатра взято 99,2% детей от направленных на консультацию против 23,4% детей, направленных по результатам массовой туберкулинодиагностики ($p < 0,001$). Таким образом, в 4,2 раза увеличилась обоснованность направления ребенка к врачу-фтизиатру, в том числе детей и подростков с различной соматической патологией, требующих особого внимания со стороны фтизиатра, так как в большей части эти дети составляют группу риска по туберкулезу. Выявляемость активных форм туберкулеза новым методом составила 0,4 на 1 000 обследованных против 0,1 при проведении массовой традиционной туберкулинодиагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А. Туберкулез у детей и подростков // Учебное пособие – М., 2007. – 269 с.
2. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Севостьянова Т. А. и др. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания // Туб. – 2014. – № 3. – С. 40-46.
3. Доклад председателя комитета СФ по социальной политике и здравоохранению Совета Федерации Валентины Петренко, 2008 г. «Положение детей в Российской Федерации (Национальный приоритет – охрана здоровья ребенка)». – <http://www.b-pcrt.com/health/item/23458.html#ixzz3E9pmmC00>.
4. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-6 // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
5. Перечень поручений Президента Российской Федерации от 07.06.2011 г. № Пр-1580ГС по итогам заседания Президиума Госсовета РФ и Комиссии при Президенте по реализации приоритетных Национальных проектов и демографической политике.
6. Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ».
7. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 855 от 29.10.2009 г. «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России № 109 от 21.03.2003 г.»
8. Приказ Министерства здравоохранения Пермского края от 19.11.2012 г. СЭД-34-01-06-543 «О проведении обследования с использованием Диаскинеста».
9. Сайт Федеральной службы государственной статистики. – Здравоохранение в России. – 2013. – <http://www.gks.ru>
10. Слоготская Л. В., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В. и др. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 1. – С. 99-103.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – 2014. – <http://www.femb.ru>

REFERENCES

1. Aksenova V.A. *Tuberculosis in children and adolescents*. Moscow, 2007, 269 p. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Sevostianova T.A. et al. Tuberculosis in children in Russia and tasks of phthisiopulmonologic and general pediatric services in the prevention and early detection of the disease. *Tub.*, 2014, no. 3, pp. 40-46. (In Russ.)
3. *Doklad predsedatelya komiteta SF po sotsialnoy politike i zdravookhraneniyu Soveta Federatsii Valentiny Petrenko, 2008 g. Polozhenie detey v Rossiyskoy Federatsii (Natsionalnyy prioritet – okhrana zdorovya rebenka)*. [Report by Valentina Petrenko Head of FC Committee for Social Policy and Health Care, 2008, on Status of Children in the Russian Federation (Children health is a national priority)]. <http://www.b-pcrt.com/health/item/23458.html#ixzz3E9pmmC00>.
4. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Pupyshv S.A. et al. New skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-6. *Moлекулярная Медицина*, 2008, no. 4, pp. 4-6. (In Russ.)
5. The list of messages by the Russian Federation President as of 07.06.2011 no. PR-1580GS as per results of the meeting of RF State Council Presidium and President's Commission on the Implementation of Priority National Projects and Demographic Policy. (In Russ.)
6. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. (In Russ.)
7. Edict no. 855 by the Russian Ministry of Health and Social Development as of 29.10.2009 on the Introduction of Changes to Annex no. 4 to Edict no. 109 by the Russian Ministry of Health as of 21.03.2003. (In Russ.)
8. Edict no. SED-34-01-06-543 by Perm Kray, Ministry of Health as of 19.11.2012 On Examination with Diaskintest. (In Russ.)
9. Federal Service of State Statistics. Health Care in Russia. 2013, <http://www.gks.ru> (In Russ.)
10. Slogotskaya L.V., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V. et al. Efficiency of the skin test with tuberculous recombinant allergen in the detection of tuberculosis in children and adolescents in Moscow in 2013. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. [Practical Pharmacology]. 2015, no. 1, pp. 99-103. (In Russ.)

11. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. 2014. <http://www.femb.ru>

FOR CORRESPONDENCE

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ ПК «ПКД "Фтизиопульмонология"»,
614990, г. Пермь, ш. Космонавтов, д. 160.

Бармина Наталья Александровна
кандидат медицинских наук, заместитель главного врача
по организационно-методической работе.
Тел./факс: 8 (342) 237-31-82.
E-mail: barminana333@mail.ru

Рейхардт Валерий Владимирович
главный врач.
Тел./факс: 8 (342) 226-40-14.
E-mail: permtubdisp@yandex.ru

Барышников Ладя Анатольевна
ГБУЗ «СОКНТД»,
доктор медицинских наук, заместитель главного врача
по лечебной работе.
443008, г. Самара, ул. Вольская, д. 76.
Тел.: 8 (846) 975-29-25.
E-mail: barishnikovlala@gmail.com

Шурыгин Александр Анатольевич
ГОУ ВПО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Росздрава,
доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой
фтизиопульмонологии.
614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.
Тел./факс: 8 (342) 226-43-09.
E-mail: alex_shurygin@mail.ru,

Clinical Phthisiopulmonology Dispensary,
160, Kosmonavtov Highway, Perm, 614990

Natalya A. Barmina
Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Doctor
on Reporting and Statistics.
Phone/Fax: +7 (342) 237-31-82.
E-mail: barminana333@mail.ru

Valery V. Reykhardt
Chief Doctor.
Phone/Fax: +7 (342) 226-40-14.
E-mail: permtubdisp@yandex.ru

Lada A. Baryshnikova
Samara Regional Clinical TB Dispensary,
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Doctor on Treatment.
76, Volskaya St., Samara, 443008.
Phone: +7 (846) 975-29-25.
E-mail: barishnikovlala@gmail.com

Alexander A. Shurygin
E.A. Vagner Perm State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Assistant Professor, Head
of Phthisiopulmonology Department.
26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000.
Phone/Fax: +7 (342) 226-43-09.
E-mail: alex_shurygin@mail.ru,

Submitted on 24.02.2016

Поступила 24.02.2016