



Оценка эффективности массового скрининга для выявления туберкулезной инфекции у детей в возрасте от 1 до 7 лет в Москве

Л. В. СЛОГОЦКАЯ^{1,2}, Е. М. БОГОРОДСКАЯ^{1,2}, Л. Ф. ШАМУРАТОВА¹, Т. А. СЕВОСТЬЯНОВА¹

¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: оценка эффективности массового скрининга для выявления туберкулезной инфекции у детей в возрасте от 1 до 7 лет в разные периоды – до и после начала использования кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в учреждениях первичной медико-санитарной помощи в качестве дополнительного метода диагностики.

Материалы и методы. Дизайн работы – сплошное наблюдательное проспективно-ретроспективное исследование. Взятые 2 разных периода: первый – 2014-2016 гг., когда скрининг туберкулезной инфекции проводили у всех детей от 1 до 17 лет (включительно) при помощи пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в учреждениях первичной медико-санитарной помощи детскому населению, а затем детей с увеличением реакции направляли в противотуберкулезный диспансер, где при необходимости их обследовали при помощи кожной пробы с АТР; второй период – 2018-2020 гг., когда детям 1-7 лет проводили пробу Манту и при подозрении на развитие туберкулезной инфекции – кожную пробу с АТР как в учреждениях общей лечебной сети, так и в условиях противотуберкулезного учреждения. В первые 3 года обследовано 1 864 137, а во вторые 3 года – 2 078 800 детей в возрасте 1-7 лет.

Результаты. Среди детей 1-7 лет, которым проводится двухэтапный скрининг (сначала пробой Манту, затем у лиц с положительной реакцией – пробой с АТР), из направленных к фтизиатру только 10-12% подлежали диспансерному наблюдению. Таким образом, с внедрением нового приказа по скринингу туберкулезной инфекции у детей двумя пробами эта доля не изменилась по сравнению с предыдущими годами, когда скрининг проводился только одной пробой Манту.

Причина, по которой почти 90% детей из тех, кто был направлен в ПТД, не подлежали диспансерному наблюдению, состоит в следующем: дети, у которых ранее уже был зафиксирован «выраж» туберкулиновых проб, наряду со всеми, опять проходят скрининг пробой Манту, несмотря на то что наблюдаются или наблюдались ранее в противотуберкулезном диспансере по поводу первичного инфицирования.

Рекомендации:

1. В настоящее время в диспансерной группировке отсутствует деление VI группы на подгруппы А, Б, В. Почему не считать инфицированием переход отрицательной реакции на пробу Манту в положительную, и при этом увеличение реакции должно составить не менее 6 мм.
2. Поскольку приказ МЗ РФ № 124н позволяет проводить постановку пробы с АТР при подозрении на инфицирование уже в первичном звене здравоохранения, целесообразно направлять к фтизиатру уже прошедших предварительно эту пробу.
3. Ребенок с «выражом» реакций на пробу Манту не должен проходить повторно скрининг с помощью этой пробы, ограничившись пробой с АТР. При появлении впервые положительной реакции на пробу с АТР это следует считать «выражом» данной пробы, ребенку в этом случае следует проводить компьютерную томографию (КТ) и превентивную терапию. Если в последующие годы реакция на АТР увеличится не менее чем на 6 мм после проведенной ранее превентивной терапии, ребенка повторно следует направить на КТ для исключения развития туберкулеза.

Ключевые слова: дети, туберкулинодиагностика, проба с АТР (диаскинтест), выявление туберкулезной инфекции

Для цитирования: Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А. Оценка эффективности массового скрининга для выявления туберкулезной инфекции у детей в возрасте от 1 до 7 лет в Москве // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 12. – С. 14-21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-14-21>

Evaluation of Effectiveness of Mass Screening for Tuberculosis Infection in Children from 1 to 7 Years Old in Moscow

L. V. SLOGOTSKAYA^{1,2}, E. M. BOGORODSKAYA^{1,2}, L. F. SHAMURATOVA¹, T. A. SEVOSTYANOVA¹

¹Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate effectiveness of mass screening for tuberculosis infection in children aged 1 to 7 years in different periods – before and after the use of tuberculosis recombinant allergen skin test (TRA) in primary health care as an additional diagnostic method.

Subjects and Methods. The study was designed as continuous observational prospective-retrospective study. Two different periods were assessed: the first one was 2014-2016 when screening for tuberculosis infection was performed in all children from 1 to 17 years (inclusive) using Mantoux test with 2 TU PPD-L in pediatric primary health care, and then children suspected to have a positive reaction were referred to TB dispensary where they were examined with a skin test with TRA if necessary. The second period was from 2018 to 2020 when children of 1-7 years old were given Mantoux test and if tuberculosis infection was suspected, a skin test with TRA was done both in primary health care network and TB units. In the first 3 years, 1,864,137 children were examined and in the second 3 years, 2,078,800 children from 1 to 7 years old were examined.

Results. Among children of 1-7 years old who were screened by two stages (initial Mantoux test, and then in those who had a positive reaction, the TRA test was used), only 10-12% of those referred to a phthisiologist were subject to dispensary follow-up. Thus, with the implementation of the new edict on screening for tuberculosis infection in children with two tests, this proportion has not changed compared to previous years, when screening was carried out only with one Mantoux test.

The reason why almost 90% of the children who were referred to TB Dispensary were not subject to dispensary follow-up is the following: children who have had previous conversion of tuberculin tests, along with everyone else are again screened with Mantoux test despite being previously followed up by TB dispensary due to the primary infection.

Recommendations:

1. Currently, there is no division of Group VI into Subgroups A, B, C in the dispensary follow up grouping. Why should conversion of Mantoux test reaction from negative into positive not be considered an infection, and the increase in the reaction must be at least 6 mm.
2. Since Order No. 124n of the Russian Ministry of Health allows testing with TRA in the primary health care in case of suspected infection, it is advisable to refer those who have already had this test to a phthisiologist.
3. A child with conversion of Mantoux test should not be re-screened with Mantoux test but the TRA test should be used. If a positive reaction to the TRA test occurs for the first time, it should be considered as conversion of this test, and in this case the child should be examined by computed tomography (CT), and preventive therapy should be prescribed. If in subsequent years the TRA reaction increases by at least 6 mm after previous preventive therapy, the child should be re-referred for CT to rule out the development of active tuberculosis.

Key words: children, tuberculin diagnostics, TRA test (diakintest), detection of tuberculosis infection

For citations: Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Evaluation of effectiveness of mass screening for tuberculosis infection in children from 1 to 7 years old in Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 12, P. 14-21. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-14-21>

Для корреспонденции:

Слогоцкая Людмила Владимировна
E-mail: lyu186@yandex.ru

Correspondence:

Ludmila V. Slogotskaya
Email: lyu186@yandex.ru

Ежегодно в мире выявляется 10 млн новых случаев активного туберкулеза, из них приблизительно 10% приходится на детей в возрасте до 15 лет, что приводит примерно к 80 000 смертельных исходов [23].

Доля детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ), у которых впоследствии развивается туберкулез, значительно выше, чем среди взрослых [15].

Цели стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с туберкулезом не будут достигнуты без решения вопроса о диагностике и лечении ЛТИ. Это стимулирует разработки новых диагностических тестов с высоким прогностическим показателем – указанием на вероятность развития болезни среди инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ) [22, 25].

Профилактическое лечение лиц, имеющих риск перехода ЛТИ в болезнь, – ключевой компонент документа ВОЗ по стратегии ликвидации туберкулеза «END-TB strategy» 2016-2035 [24].

Туберкулиновые пробы основаны на определении повышенной чувствительности замедленного типа, возникшей вследствие заражения МБТ, нетуберкулезными микобактериями или иммунизации вакциной BCG [2, 3, 21]. Большинство антигенов, содержащихся в туберкулине, присутствует в вакцинном штамме *M. bovis BCG* и в нетуберкулезных микобактериях [9]. Проба Манту обладает достаточно высокой чувствительностью (частота положительных реакций при туберкулезе) [19], тогда как специфичность (частота отрицательных реакций при отсутствии туберкулеза) варьирует в зависимости от количества ложноположительных результатов, вызванных вакцинацией BCG или сенсibilизацией нетуберкулезными микобактериями [17].

В современных условиях для выявления туберкулезной инфекции в мире используется в основном

проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л (внутрикожная инъекция туберкулина). В России в последние годы эта проба применяется в качестве первого этапа для выявления туберкулезной инфекции у детей до 7 лет, а также при отборе детей на ревакцинацию BCG в 6-7 лет согласно приказам Минздрава России [4, 5].

Секвенирование генома *M. tuberculosis* оказало бесспорное влияние на понимание биологии данного возбудителя [12]. Сравнительные исследования геномов *M. bovis* и *M. bovis BCG* и сравнительный анализ *M. tuberculosis H37Rv* и *M. bovis BCG* [13, 14] привели к идентификации зоны RD1, присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствующих во всех штаммах вакцины *M. bovis BCG* и большинстве микобактерий внешней среды. Два из наиболее полно описанных антигенов, годных для использования в диагностических целях (ESAT-6 и CFP-10), кодируются в зоне RD1.

В России в лаборатории биотехнологии НИИ молекулярной медицины (Москва) разработан для внутрикожного теста препарат диаскинест, представляющий собой аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР), куда входит гибридный рекомбинантный белок ESAT-6 – CFP-10, продуцируемый *Echerichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT [1].

По результатам клинических испытаний, которые показали высокую чувствительность и специфичность, особенно у детей [3], АТР (препарат диаскинест) был зарегистрирован в 2008 г. и с 2009 г. внедрен в практику здравоохранения [7].

В обзорах стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза (END TB strategy) [24] определены приоритетные задачи, в том числе разработка биомаркеров для выявления и диагностики туберкулеза и ЛТИ у детей, включая систематический скрининг. Биомаркер должен иметь низкую стоимость для выявления туберкулеза на уровне первичной медицинской помощи. Особо подчеркивается, что диагностика

туберкулеза в мире у детей нуждается в улучшении – финансирование ее крайне неадекватно, так как считается, что детский туберкулез оказывает ограниченное воздействие на заболеваемость населения из-за низкой контагиозности. Однако интерес к диагностике туберкулеза у детей набирает обороты, в том числе в плане изучения новых биомаркеров туберкулезной инфекции [16].

В настоящее время в России дети с первого года жизни до 7 лет подлежат ежегодной туберкулинодиагностике с помощью пробы Манту согласно приказу Минздрава России № 124н [5]. Этот же приказ регламентирует проведение скрининга на туберкулез у детей с 8 до 17 лет только при помощи кожной пробы с АТР.

Поскольку этот приказ дает возможность использовать пробу с АТР в медицинских организациях первичной медико-санитарной помощи, то это позволяет использовать данную пробу при наличии показаний и у детей до 7 лет, в частности при дифференциальной диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии.

До 2020 г. сохранялся следующий подход к группировке диспансерного наблюдения детей при увеличении реакции на пробу Манту: переход отрицательной реакции в положительную («вираж» пробы) расценивается как первичное инфицирование МБТ, и детей наблюдали в VIA группе диспансерного наблюдения (ГДН). Но если ранее была уже положительная реакция, расцененная как поствакцинальная аллергия, и размер реакции (папулы) на пробу увеличился на 6 мм, то это также считается инфицированием МБТ, дети подлежат наблюдению в VIB ГДН, а если размер папулы достигнет 17 мм – в VIБ ГДН.

С 2020 г., согласно приказу Минздрава России № 127н [6], диспансерная группировка изменена, всех детей с измененной реакцией на кожные пробы наблюдают в VIA ГДН.

При положительной реакции на пробу с АТР детей направляют к фтизиатру для углубленного обследования – им выполняют компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК), при необходимости – бактериологическое и молекулярно-генетическое обследование на МБТ.

Цель: оценка эффективности массового скрининга для выявления туберкулезной инфекции у детей в возрасте от 1 до 7 лет в Москве в разные периоды – до и после начала использования кожной пробы с АТР в учреждениях первичной медико-санитарной помощи в качестве дополнительного метода диагностики.

Материалы и методы

Дизайн работы – сплошное наблюдательное проспективно-ретроспективное исследование. Взяты 2 разных периода. Первый – 2014-2016 гг., когда скрининг туберкулезной инфекции проводили у

всех детей от 1 до 17 лет (включительно) при помощи пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в учреждениях первичной медико-санитарной помощи детскому населению, а затем выявленных детей с увеличением реакции направляли в противотуберкулезный диспансер (ПТД), где им при необходимости проводили кожную пробу с АТР. При положительной пробе выполняли КТ ОГК и другие обследования для исключения туберкулеза. Второй период – 2018-2020 гг., когда в соответствии с приказом Минздрава России от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» детям 1-7 лет проводили пробу Манту, при подозрении на развитие туберкулезной инфекции – кожную пробу с АТР как в учреждениях общей лечебной сети, так и в условиях противотуберкулезного учреждения. По результатам иммунодиагностики детей направляли к фтизиатру – как тех, у кого выявлена положительная или сомнительная реакция на пробу с АТР, так и с отрицательной реакцией, если был «вираж» или нарастание реакции на пробу Манту.

Фтизиатры назначали детям с положительной реакцией на АТР КТ ОГК и другие исследования для диагностики или исключения туберкулеза. Детей с установленным диагнозом туберкулеза направляли на лечение в стационар, а при исключении локальных поражений туберкулезного характера – наблюдали в VIA, -Б, -В ГДН с ЛТИ, а при наличии неактивных посттуберкулезных изменений (ПТИ) – в IIIА ГДН. Дети с ЛТИ и ПТИ при наличии положительных реакций на пробу с АТР получали превентивную химиотерапию.

С 2020 г. диспансерная группировка, в соответствии с приказом Минздрава России от 13 марта 2019 г. № 127н, была изменена: лица с ЛТИ стали наблюдаться в VIA ГДН, а впервые выявленные с ПТИ – в VIБ ГДН (ранее – IIIА ГДН).

Полученные данные статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010. Использовали критерии описательной статистики, для оценки обобщаемости отдельных показателей, наряду с расчетом частоты (в %), определяли 95%-ный доверительный интервал (ДИ), статистическую значимость различий оценивали с помощью точного критерия Фишера, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализируя результаты скрининга в Москве в первой группе (2014-2016 гг.), можно отметить практически одинаковые результаты каждый год (табл. 1). Обследовано пробой Манту 97,4-97,8% подлежащих детей в возрасте от 1 до 7 лет. Результаты пробы Манту отличались незначительно – положительные реакции отмечены у 68,7-71,7%. Частота положительных реакций на пробу Манту обусловлена в

Таблица 1. Скрининг туберкулезной инфекции с помощью пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей в возрасте 1-7 лет в г. Москве в 2014-2016 гг.

Table 1. Screening for tuberculosis infection with Mantoux test with 2 TU PPD-L in children from 1 to 7 years old in Moscow in 2014-2016

Год	Обследовано пробой Манту		Из них выявлено реакций				Направлено в ППД туберкулинположительных		Обследовано в ППД		Взято на учет по группам ДН					
			сомнительных		положительных						VIA		VIB		VIB	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2014	595 855	97,4	43 451	7,3	409 433	68,7	47 764	11,7	44 971	94,2	4 069	1,0	373	0,09	393	0,1
2015	583 924	97,4	40 625	7,0	407 971	69,9	43 784	10,7	42 047	96,0	3 772	0,65	358	0,06	343	0,06
2016	684 358	97,8	53 630	7,8	490 366	71,7	51 359	10,5	49 509	96,4	5 291	1,1	74	0,02	56	0,01

основном результатом поствакцинальной аллергии, поскольку накопление первичного инфицирования МБТ, гиперергии и усиления реакции на туберкулин за весь детский и подростковый период незначительны – менее 1% в год (тенденция сохранялась на протяжении предшествующих 15 лет), а частота положительных реакций в популяции – выше 70%.

Направлены в ППД для дополнительного обследования лишь 10,5-11,7% от лиц с положительной реакцией – это дети с впервые положительной или усилившейся реакцией на пробу Манту. После дообследования в ППД взяты под наблюдение в группы с ЛТИ 10-12% от обследованных. Так, в 2016 г. было направлено к фтизиатру 51 359 человек, или 10,5% от туберкулин-положительных. Выявлено с туберкулезом 56 человек, или 0,01% от туберкулин-положительных, с ПТИ – 74 человека, или 0,02%, с ЛТИ – 5 291 человек, или 1,1%. Всего с ЛТИ, ПТИ и туберкулезом взят на учет 5 421 ребенок, или 10,6% от обследованных у фтизиатра (табл. 2).

Таким образом, 89,4% детей, направленных к фтизиатру, в дальнейшем не подлежали какому-либо наблюдению. Это результат как низкой специфичности пробы Манту, положительная реакция на которую требует дифференциации поствакцинальной и инфекционной аллергии у фтизиатра путем постановки пробы с АТР, так и неоправданного направления на повторный скрининг тех, кто уже наблюдался ранее в диспансере по поводу инфицирования МБТ. У фтизиатра зачастую нет уверенности в том, что «вираж» действительно имел место ранее, если размеры папулы были небольшими (немногим более 5 мм), поэтому подтверждением инфицирования может служить увеличение реакции на 6 мм, но тогда ребенок попадал уже не VIA ГДН с «виражом», а в VIB ГДН с усилением реакции на 6 мм и более.

Таким образом, низкий процент направления к фтизиатру лиц с положительной реакцией на пробу Манту при массовом скрининге объясняется несколькими причинами:

1. Массовый скрининг проводился повторно тем детям, у кого уже ранее была подтверждена поствакцинальная аллергия и реакция на пробу Манту не изменилась – размер папулы остался прежним.

2. Массовый скрининг проводился повторно тем, у кого уже ранее была установлена первичная туберкулезная инфекция («вираж», либо усиление реакции на 6 мм и более, либо гиперергия на пробу Манту). Хотя совершенно непонятно, почему они разделялись на три подгруппы – все это инфицирование МБТ. Так, увеличение реакции на 6 мм может достичь размера гиперергической реакции (17 мм), а «вираж», или впервые положительная реакция, может оказаться погрешностью измерения: если, например, в предыдущем году у ребенка была папула 4 мм, а в настоящем – 5 мм, что подходит под определение «вираж». Подход к обследованию и лечению детей с первичным инфицированием МБТ был стандартным: постановка им пробы с АТР и при ее положительной реакции – КТ ОГК и превентивная химиотерапия.

Вполне закономерно, что у ребенка в возрасте до 7 лет при установленном ранее инфицировании МБТ по положительной пробе Манту и отрицательной пробе с АТР, видимо, необходимо было в последующие годы повторить только последнюю, без предварительной постановки пробы Манту.

Во второй группе (2018-2020 гг.), когда скрининг проводили по приказу Минздрава России № 124н, общей медицинской сети была дана возможность постановки пробы с АТР у себя и не направлять к фтизиатру лиц с подозрением на инфицирование МБТ при отрицательной реакции на АТР и при от-

Таблица 2. Скрининг туберкулезной инфекции с помощью пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей 1-7 лет в г. Москве в 2016 г.

Table 2. Screening for tuberculosis infection with Mantoux test with 2 TU PPD-L in children from 1 to 7 years old in Moscow in 2016

Возраст	Число лиц, подлежащих обследованию пробой Манту	Из них обследовано		Из них выявлено реакций				Направлено в ППД из туберкулинположительных		Обследовано в ППД от направленных		Из обследованных у фтизиатра взято по группам диспансерного наблюдения					
				сомнительных		положительных						VI		IIIA		I	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0-7	698 937	684 358	97,8	53 630	7,8	490 366	71,7	51 359	10,5	49 509	96,4	5 291	10,7	74	0,14	56	0,11

сутствии клинических симптомов, подозрительных на туберкулез, и факторов риска заболевания туберкулезом. Предполагалось, что это снизит нагрузку на фтизиатра и освободит детей и их родителей от дополнительного обследования в противотуберкулезном учреждении.

В эти годы результаты скрининга, так же как и в первой группе, незначительно отличались друг от друга (табл. 3-4). Охват пробой Манту составил 95,2-96,0% подлежащих детей, положительные реакции отмечены у 66,6-72,2%, как и в прежние годы.

В 2018, 2019, 2020 г. дообследовано при помощи пробы с АТР на этапе скрининга различное число детей в возрасте от 1 до 7 лет с положительной реакцией на пробу Манту: 4,6; 3,9; 2,9% соответственно. Очевидно, что снижение доли обследованных было обосновано, и именно с подозрением на туберкулезную инфекцию дети обследованы пробой с АТР. Это сказалось на том, что чем меньше была доля обследованных, тем больше была доля лиц с положительной реакцией: 1,6; 1,8; 2,4% соответственно.

Так, из группы детей 1-7 лет в 2020 г. (табл. 4) к фтизиатру на обследование были направлены не только дети с положительной пробой с АТР, но, как и в прошлые годы, с нарастающей и гиперергической реакциями на пробу Манту – всего обследовано 27 559 детей, или 6,0% от лиц с положительной реакцией на пробу Манту. А взято на учет с активным туберкулезом, ЛТИ и ПТИ всего 3 329 детей, или 12,1% от обследованных у фтизиатра, то есть от направленных к фтизиатру детей не были взяты на диспансерный учет в связи с отсутствием показаний 87,9%, как и в первой группе в 2014-2016 гг.

При этом нельзя исключать, что некоторые дети из тех, кто должны быть обследованы пробой с

АТР и затем направлены к фтизиатру, не попали к нему, так как отбор на эту пробу включал субъективные факторы (неверную оценку пробы Манту, отсутствие документации о предыдущих пробах, особенно у детей мигрантов, и др.). Из 460 209 человек с положительной реакцией на пробу Манту необходимо было выбрать тех, кто инфицирован МБТ, в отличие от тех, кто имеет поствакцинальную аллергию. А в итоге под наблюдением фтизиатра оказалось всего 3 329 человек.

С 2020 г. в диспансерной группировке отсутствует деление VI группы на подгруппы А, Б, В по характеру изменения пробы Манту (впервые положительная реакция, гиперергическая реакция, увеличение реакции на 6 мм) в соответствии с приказом Минздрава России № 127н [6].

Возникает вопрос «Почему не считать первичным инфицированием МБТ переход отрицательной пробы в положительную и чтобы при этом увеличение было бы не менее 6 мм, как это принято в других странах, во избежание учета погрешности в измерениях в качестве "виража" реакции?»

Первично инфицированный МБТ ребенок, которому этот диагноз установлен по пробе Манту, не должен проходить ее в последующие годы при скрининге, а только пробу с АТР. При появлении положительной реакции на пробу с АТР это следует считать «виражом» пробы с АТР, ребенку в этом случае проводят КТ ОГК и превентивную терапию. Если в последующие годы реакция на АТР увеличится на 6 мм, это должно служить показанием для повторного направления на КТ ОГК для исключения развития туберкулеза. Это бы значительно снизило численность лиц, направленных в ПТД, что особенно важно в условиях пандемии COVID-19,

Таблица 3. Скрининг туберкулезной инфекции с помощью пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с АТР у детей 1-7 лет в Москве в 2018-2019 гг.

Table 3. Screening for tuberculosis infection with Mantoux test with 2 TU PPD-L and TRA test in children from 1 to 7 years old in Moscow in 2018-2019

Обследовано при помощи пробы Манту		Результаты реакций на пробу Манту				Дообследовано при помощи пробы с АТР		Результаты реакций на пробу с АТР				Обследовано у фтизиатра		Взято на учет по группам ДН из обследованных у фтизиатра					
		сомнительные		положительные				сомнительные		положительные				VIA		VIB		VIB	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
675 926	95,2	45 891	6,8	475 670	70,4	21 803	4,6	86	0,4	358	1,6	37 861	95,5	3 138	8,3	286	0,76	332	0,88
711 869	95,9	51 411	7,2	513 814	72,2	22 321	3,9	55	0,2	398	1,8	40 597	80,9	2 646	6,5	322	0,79	383	0,94

Таблица 4. Скрининг туберкулезной инфекции с помощью пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с АТР у детей 1-7 лет в Москве в 2020 г.

Table 4. Screening for tuberculosis infection with Mantoux test with 2 TU PPD-L in children from 1 to 7 years old in Moscow in 2020

Обследовано при помощи пробы Манту		Реакция на пробу Манту				Дообследовано при помощи пробы с АТР		Реакция на пробу с АТР				Обследовано у фтизиатра		Взято на учет по группам ДН из обследованных у фтизиатра			
		сомнительная		положительная				отрицательная		сомнительная				положительная		ЛТИ (VIA ГДН)	ПТИ (VIB ГДН)
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
691 005	96,0	48 795	7,0	460 209	66,6	13 277	2,9	12 923	97,3	41	0,3	313	2,4	27 559	3 273 (11,9%)	27 (0,09%)	29 (0,1%)

когда лишние контакты и передвижения детей и взрослых нежелательны.

Анализ выявляемости туберкулеза, ПТИ и ЛТИ в 2020 г. показал следующее. Все дети с положительной реакцией на АТР прошли обследование с помощью КТ ОГК. Среди лиц с положительной реакцией на АТР выявляемость туберкулеза составила 9,3% (95%-ный ДИ 6,49-13,03) и ПТИ (процессов в фазе кальцинации) – 8,63% (95%-ный ДИ 5,96-12,30). В пересчете на лиц с положительными реакциями на пробу Манту, которым была поставлена проба с АТР, выявляемость при этом составила всего по 0,2%, что в 43 и 46 раз меньше соответственно, чем среди лиц с положительными реакциями на пробу с АТР ($p < 0,0001$) (рис.).

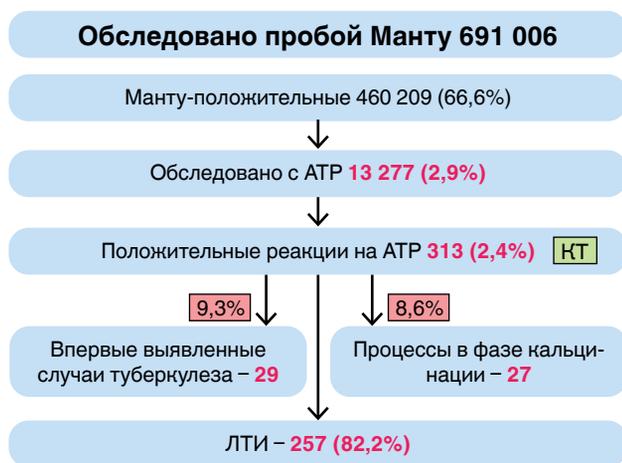


Рис. Результаты скрининга туберкулезной инфекции у детей 0-7 лет в 2020 г.

Fig. Results of screening for tuberculous infection in children of from 0 to 7 years old in 2020

Подводя итоги скрининга туберкулеза у детей до 7 лет, следует констатировать, что двухэтапный скрининг (проба Манту и проба с АТР) ведет к неоправданно большому направлению детей в ПТД. Очевидно, что одноэтапный способ скрининга (пробой с АТР), как это регламентировано приказом № 124н для лиц 8-17 лет, более удобный и эффективный, как это было описано нами ранее [8]. Однако перейти к нему в возрастной группе до 7 лет в настоящее время нельзя, поскольку отбор на ревакцинацию BCG осуществляется при наличии отрицательных реакций на пробу Манту. Таких детей в Москве в возрасте 7 лет в 2020 г. было 22 210 человек, или 21,58% (95%-ный ДИ 21,33-21,84) от обследованных. Практически все страны мира, за исключением 6 (5 из них – постсоветские), отказались от ревакцинации BCG детей, поскольку иммунитет после вакцинации, проведенной в младенческом возрасте, по результатам многих исследований, сохраняется до 20 лет (Report on BCG vaccine) [26]. Отбор на ревакцинацию лиц с отрицательной реакцией на пробу Манту также не всегда оправ-

дан, поскольку кожная отрицательная реакция не свидетельствует об отсутствии иммунитета после первой вакцинации, а является генетически детерминированной. Как проба Манту, так и ответы на тесты IGRA являются неполными показателями антимикобактериального иммунитета по ряду причин [10, 11, 18, 20].

Заключение

Среди детей 1-7 лет, которым проводится двухэтапный скрининг (сначала пробой Манту, затем у лиц с положительной реакцией – пробой с АТР), из направленных к фтизиатру только 10-12% подлежат диспансерному наблюдению. Таким образом, с внедрением нового приказа по скринингу туберкулезной инфекции у детей двумя пробами эта доля не изменилась по сравнению с предыдущими годами, когда скрининг проводился только одной пробой Манту, что, очевидно, требует более широкого использования пробы с АТР в учреждениях первичной медико-социальной помощи.

Причина, по которой почти 90% детей из тех, кто был направлен в ПТД, не подлежали диспансерному наблюдению, состоит в следующем: дети, у которых ранее уже был зафиксирован «вираж» туберкулиновых проб, наряду со всеми, опять проходят скрининг пробой Манту, несмотря на то что наблюдаются или наблюдались ранее в ПТД по поводу первичного инфицирования. При этом недостаточно используется возможность в учреждениях первичной медико-социальной помощи проводить пробу с АТР и уже с результатами этой пробы направлять к фтизиатру детей, показанных для этого, что особенно важно в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, когда лишние контакты и передвижения детей и взрослых нежелательны.

Рекомендации:

1. В настоящее время в диспансерной группировке отсутствует деление VI группы на подгруппы А, Б, В. Почему не считать инфицированием МБТ переход отрицательной реакции на пробу Манту в положительную, и при этом увеличение реакции должно составить не менее 6 мм.
2. Поскольку приказ МЗ РФ № 124н позволяет проводить постановку пробы с АТР при подозрении на инфицирование уже в первичном звене здравоохранения, целесообразно направлять к фтизиатру после выполнения этой пробы. Там детям при положительной пробе с АТР проводить КТ ОГК и при отсутствии рентгенологических изменений – назначать превентивную химиотерапию.
3. Ребенок с «виражом» пробы Манту не должен проходить ее повторно при скрининге, ограничившись пробой с АТР. При появлении впервые положительной пробы с АТР это следует считать «виражом» данной пробы, ребенку в этом случае следует проводить

КТ ОГК и превентивную терапию. Если в последующие годы реакция на АТР увеличится за год не менее

чем на 6 мм, ребенка повторно следует направить на КТ для исключения развития туберкулеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
2. Литвинов В. И. Иммуноморфология и иммунологическое значение повышенной чувствительности замедленного типа при туберкулезе: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1974. – 387 с.
3. Литвинов В. И., Слогодская Л. В., Сельцовский П. П. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 52-56.
4. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» / М-во здравоохранения России. – М., 2014. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/>.
5. Приказ Минздрава России от 21.03.2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».
6. Приказ Минздрава РФ от 13.03.2019 № 127Н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признанными утратившими силу пунктов 16-17 порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н».
7. Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855. «О внесении изменения в приложение № 4 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».
8. Слогодская Л. В., Богородская Е. М., Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 15-25.
9. Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of *Mycobacterium tuberculosis* skin test preparations. I. Production, physicochemical characterization and serological analyses // J. Biol. – 1986. – Vol. 26. – P. 1-18.
10. Boussiotis V., Tsai E., Yunis E. et al. IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 105, № 9. – P. 1317-1325.
11. Cobat A., Gallant C., Simkin L., Black G., Kim S., Hughes J. et al. Two loci control tuberculin skin test reactivity in an area hyperendemic for tuberculosis // J. Exp. Med. – 2009. – Vol. 206, № 12. – P. 2583-2591. DOI: 10.1084/jem.20090892.
12. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence // Nature. – 1998. – Vol. 393. – P. 537-544.
13. Dillon D., Alderson M., Day H. et al. Molecular and immunological characterization of *Mycobacterium tuberculosis* CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in *Mycobacterium bovis* BCG // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38. – P. 3285-3290.
14. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis* // J. Bacteriol. – 1996. – Vol. 178. – P. 1274-1282.
15. Marais B., Gie R., Schaaf H., Hesselting A., Obihara C., Starke J. et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis – a critical review of literature from the pre-chemotherapy era // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – № 8. – P. 392-340.
16. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges // EBioMedicine. – 2015. – Vol. 2, № 3. – P. 182-183. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.01.018.

REFERENCES

1. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Pupyshv S.A. et al. The new skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-CFP. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2008, no. 4, pp. 4-6. (In Russ.)
2. Litvinov V.I. *Immunomorfologiya i immunologicheskoye znachenie povyshennoy chuvstvitelnosti zamedlennogo tipa pri tuberkuleze*. Diss. dokt. med. nauk. [Immunomorphology and immunological significance of delayed-type hypersensitivity in tuberculosis. Doct. Diss.]. Moscow, 1974, 387 p.
3. Litvinov V.I., Slogotskaya L.V., Seltsovskiy P.P. et al. New skin test for tuberculous infection diagnostics. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2009, no. 1, pp. 52-56. (In Russ.)
4. Edict no. 951 by the Russian Ministry of Health as of December 29, 2014. On Approval of Clinical Guidelines on Improvement of Diagnostics and Treatment of Respiratory Tuberculosis. M-vo Zdravookhraneniya Rossii Publ., Moscow, 2014. (In Russ.) Available: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/>.
5. Edict no. 124n as of March 21, 2017 by the Russian Ministry of Health On the Approval of Procedure and Time Frames of Preventive Mass Screening of Population for Tuberculosis. (In Russ.)
6. Edict no. 127N by the Russian Ministry of Health as of March 13, 2019 On Approval of the Procedure of Dispensary Follow-up over Tuberculosis Patients, Those Exposed to Tuberculosis Infection, and Persons Suspected to Have Tuberculosis and Cured of Tuberculosis and the Recognition of Clauses 16-17 of the Procedure of Medical Care for Tuberculosis Patients, Approved by Edict no. 932n of the Russian Ministry of Health as of November 15, 2012, as no longer valid. (In Russ.)
7. Edict no. 855 as of October 29, 2009 by the Russian Ministry of Health and Social Development. On Changes to Appendix no. 4 to Edict no. 109 as of March 21, 2003 by the Russian Ministry of Health. (In Russ.)
8. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Efficiency of screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on the new procedure for using the intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 1, pp. 15-25. (In Russ.)
9. Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of *Mycobacterium tuberculosis* skin test preparations. I. Production, physicochemical characterization and serological analyses. *J. Biol.*, 1986, vol. 26, pp. 1-18.
10. Boussiotis V., Tsai E., Yunis E. et al. IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients. *J. Clin. Invest.*, 2000, vol. 105, no. 9, pp. 1317-1325.
11. Cobat A., Gallant C., Simkin L., Black G., Kim S., Hughes J. et al. Two loci control tuberculin skin test reactivity in an area hyperendemic for tuberculosis. *J. Exp. Med.*, 2009, vol. 206, no. 12, pp. 2583-2591. doi: 10.1084/jem.20090892.
12. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 1998, vol. 393, pp. 537-544.
13. Dillon D., Alderson M., Day H. et al. Molecular and immunological characterization of *Mycobacterium tuberculosis* CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in *Mycobacterium bovis* BCG. *J. Clin. Microbiol.*, 2000, vol. 38, pp. 3285-3290.
14. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J. Bacteriol.*, 1996, vol. 178, pp. 1274-1282.
15. Marais B., Gie R., Schaaf H., Hesselting A., Obihara C., Starke J. et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis – a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, no. 8, pp. 392-340.
16. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges. *EBioMedicine*, 2015, vol. 2, no. 3, pp. 182-183. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.01.018.

17. Palmer C., Edwards L. Tuberculin test in retrospect and prospect // Arch. Environ. Health. – 1967. – Vol. 15, № 6. – P. 792-808.
18. Simmons J., Stein C., Chetan S., Campo M., Alter G., Fortune S. et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent *Mycobacterium tuberculosis* infection // Nat. Rev. Immunol. – 2018. – Vol. 18, № 9. – P. 575-589. doi:10.1038/ s41577-018-0025-3.
19. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow // Plos ONE. – 2018. – Vol. 13, № 12. – P. e0208705.
20. Thye T., Browne E., Chinbuah M. et al. IL10 Haplotype associated with tuberculin skin test response but not with pulmonary TB // PLoSONE. – 2009. – Vol. 4, № 5. – P. e5420.
21. Vukmanovic-Stejić M., Reed J., Lacy K. et al. Mantoux Test as a model for a secondary immune response in humans // Immunol. Lett. – 2006. – Vol. 107, № 2. – P. 93-110.
22. WHO. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease / World Health Organization. – Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
23. WHO. Global tuberculosis report. 2018.
24. WHO. Implementing the end TB strategy: the essentials / World Health Organization. Geneva, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.31; http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1, accessed 18 July 2017).
25. WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management / World Health Organization. – Geneva, 2018.
26. WHO. Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections Prepared by the SAGE Working Group on BCG Vaccines and WHO Secretariat 22. September 2017.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ города Москвы»,
107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10.*

Слогоцкая Людмила Владимировна

*доктор медицинских наук,
заведующая научно-клиническим отделом.
E-mail: lyu186@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>*

Богородская Елена Михайловна

*доктор медицинских наук, профессор, директор.
E-mail: el_bogorodskaya@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>*

Шамуратова Луиза Фазыловна

*заведующая отделением фтизиопедиатрической помощи
организационно-методического отдела.
E-mail: lshamuratova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4808-0658>*

Севостьянова Татьяна Александровна

*доктор медицинских наук, заведующая детским
консультационно-диагностическим отделением.
E-mail: sewata@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1499-4934>*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis
Control,
10, Stromynka St., Moscow, 107014.*

Ludmila V. Slogotskaya

*Doctor of Medical Sciences,
Head of Research Clinical Department.
Email: lyu186@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>*

Elena M. Bogorodskaya

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Email: el_bogorodskaya@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>*

Luiza F. Shamuratova

*Head of Pediatric Phthisiologic Care Unit of Statistic
and Reporting Department.
Email: lshamuratova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4808-0658>*

Tatiana A. Sevostyanova

*Doctor of Medical Sciences, Head of Pediatric Consulting
Diagnostic Department.
Email: sewata@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1499-4934>*