

ЗНАЧЕНИЕ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЁЗНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО (ДИАСКИНТЕСТА) В ВЫЯВЛЕНИИ АКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЁЗА У ДЕТЕЙ

Е. Н. ДОЛЖЕНКО

VALUE OF TUBERCULOSIS RECOMBINANT ALLERGEN (DIASKINTEST) IN THE DETECTION OF ACTIVE TUBERCULOSIS IN CHILDREN

E. N. DOLZHENKO

Областной клинический противотуберкулёзный диспансер, Рязанская область

Раннее выявление активного туберкулёза у детей и подростков является приоритетным направлением отечественной фтизиатрии. Выявление туберкулёза в современных условиях по-прежнему осуществляется при помощи массовой туберкулинодиагностики. Интерпретация результатов внутрикожной пробы Манту объективно затруднена в результате иммунизации детского населения против туберкулёза, высокого уровня инфицированности населения микобактериями туберкулёза (МБТ) [3, 7]. От 55,7 до 72,4% всего детского населения реагирует на туберкулин [3, 7]. Необходимость уточнения характера чувствительности к туберкулину у значительной доли детского населения приводит, с одной стороны, к высокой нагрузке на участкового фтизиатра, работающего с детьми, к необходимости проведения углублённого обследования, связанного с лучевой нагрузкой на детский организм, с другой – в литературе имеются данные о неоправданном назначении профилактического лечения детям [3].

В Рязанской области ежегодный охват детей массовой туберкулинодиагностикой составляет

не менее 98%. Ранний период первичного туберкулёзного инфицирования регистрируется у 1,5-2,0% детского населения. Уровень инфицированности МБТ детей (0-14 лет) составляет более 40%, подростков (15-17 лет) – более 70%. Показатель заболеваемости детей туберкулёзом в области находится на невысоком уровне и соотносится с показателем взрослой заболеваемости ежегодно от 1 : 4 до 1 : 9 (табл. 1). В то же время показатель заболеваемости туберкулёзом взрослого населения и распространённость бациллярного ядра в области сохраняются на высоком уровне.

В России в практику врача-фтизиатра успешно внедрён новый метод диагностики туберкулёза – внутрикожная проба с препаратом «Диаскинтест®» (регистрационный номер ЛСР-006435/08 от 11.08.2008) [5, 8]. Доказаны более высокая чувствительность и специфичность данного метода по сравнению с традиционной пробой Манту [1, 6, 9]. Имеются лишь немногочисленные сообщения о возможностях использования Диаскинтеста (ДСТ) для скрининга детей на туберкулёз [2, 4].

Таблица 1

Показатели заболеваемости активным туберкулёзом взрослого и детского населения, контингенты бактериовыделителей, смертность от туберкулёза и риск первичного инфицирования детей МБТ в Рязанской области (2002-2011 гг.)

Год	Заболеваемость туберкулёзом		Смертность от туберкулёза на 100 тыс.	Контингенты бактериовыделителей на 100 тыс.	Риск первичного инфицирования детей (%)
	на 100 тыс. взрослого населения	на 100 тыс. детского населения			
2002	89,9	12,0	18,9	75	2,9
2003	87,9	9,7	20,5	75,4	3,1
2004	95,5	14,6	18,2	80,2	3,3
2005	92,9	14,0	18,6	76,5	3,4
2006	90,2	11,9	15,0	79,5	3,8
2007	95,8	15,6	14,1	78,9	4,2
2008	97,2	5,5	15,0	82,1	4,1
2009	90,5	11,5	11,0	77,5	4,0
2010	80,8	10,8	9,2	62,8	3,6
2011	75,3	16,9	8,5	58,7	2,9

Цель исследования – изучение эффективности скрининга детей и подростков на туберкулёзную инфекцию при помощи внутрикожной пробы с ДСТ.

Материалы и методы

Изучены результаты поэтапного внедрения новой технологии аллергодиагностики у детей в Рязанской области с использованием препарата «Диаскинтест®» (аллерген туберкулёзный рекомбинантный в стандартном разведении 0,2 мкг в 0,1 мл, раствор для внутрикожного введения). Всего за 2009-2011 гг. в области обследовано 10 164 пациента в возрасте от 1 до 17 лет, средний возраст обследованных составил $10,1 \pm 1,2$ года.

На первом этапе в 2009-2011 гг. тест использовали только у детей, направленных в противотуберкулёзные учреждения по результатам традиционной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проведённой в условиях общей педиатрической сети. Изучены результаты обследования детей, состоящих в различных диспансерных группах учёта у фтизиатра: 0 группа – диагностическая, в которой наблюдаются дети с целью дифференцирования поствакцинальной и инфекционной аллергии к туберкулину; VI А группа – дети с выражением туберкулиновых проб; VI Б группа – дети, инфицированные МБТ с гиперергической чувствительностью к туберкулину; VI В группа – дети, инфицированные МБТ с нарастанием туберкулиновых реакций; IV группа – дети из контакта с больными туберкулёзом взрослыми. Кроме того, с использованием теста были обследованы дети по назначению фтизиатра в сложных клинических случаях, требующих дифференциально-диагностических мероприятий. Пробой с ДСТ сплошным методом обследовано 8 897 детей и подростков в возрасте от 1 до 17 лет.

На втором этапе в 2010-2011 гг. сплошным методом проведено скрининговое обследование 1 267 детей в возрасте от 3 до 14 лет в условиях учреждений общей педиатрической сети при помощи пробы с ДСТ. В этой группе изучены результаты последней пробы Манту. Все дети с положи-

тельными реакциями на пробу с ДСТ обследованы рентгенологически, в ряде случаев проведена компьютерная томография органов грудной клетки. Родители каждого ребёнка оформляли информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство.

На третьем этапе изучены все случаи впервые выявленного активного туберкулёза у детей с 2008 по 2011 г. – 63 человека (36 мальчиков, 27 девочек). Детей младшего возраста (0-3 года) было 7 (11,1%) человек, дошкольного возраста (4-6 лет) – 12 (19,1%), детей-школьников (7-14 лет) – 44 (69,8%). Жителей сельской местности – 37 человек, городских округов – 26. У всех больных изучены данные анамнеза, методы выявления туберкулёза. Проведено клинко-рентгенологическое обследование в соответствии с методическими документами РФ. В целом, активный туберкулёз выявлен у 51 (81,0%) больного, остальные 12 (19,0%) человек – при обращении за медицинской помощью. С помощью метода массовой туберкулинодиагностики выявлено всего 12 человек, что составило 23,5% от всех активно выявленных больных, 20 (39,2%) детей выявлены одновременно со взрослыми больными при обследовании по контакту и 19 (37,3%) детей – при помощи пробы с ДСТ.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Excel 2010. Вычисляли непараметрический критерий χ^2 . Различия считали достоверными при значении статистики критерия $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Первый этап. Результаты проведения пробы с ДСТ в условиях противотуберкулёзной службы представлены в табл. 2. По нашим данным, положительные реакции на пробу с ДСТ выявляли существенно реже в 0 группе диспансерного учёта (ГДУ) по сравнению с IV ($\chi^2 = 116,7; p < 0,001$), VI Б ($\chi^2 = 379,1; p < 0,001$) и VI В ГДУ ($\chi^2 = 99,2; p < 0,001$), а также в VI А ГДУ по сравнению с IV ($\chi^2 = 256,3; p < 0,001$), VI Б ($\chi^2 = 891,3; p < 0,001$) и VI В ГДУ ($\chi^2 = 174,0; p < 0,001$). Кроме того, редкое вы-

Таблица 2

Результаты обследования детей с использованием ДСТ на участке фтизиатра

Группа обследования	Реакция на пробу с ДСТ			Всего
	положительная абс./%	сомнительная абс./%	отрицательная абс./%	
0 ГДУ	30/3,4	9 1,0	836/95,6	875
V ГДУ	–	–	3/100	3
IV ГДУ	167/24,3	22/3,2	497/72,5	686
VI А ГДУ	122/3,9	66/2,1	2921/94,0	3 109
VI Б ГДУ	246/80,1	6/2,0	55/17,9	307
VI В ГДУ	76/25,2	19/6,3	207/68,5	302
Инфицирование МБТ	16/0,4	7/0,2	3 592/99,4	3 615
Итого	657/7,4	129/1,4	8 111/91,2	8 897

явление положительных реакций на ДСТ отмечено среди лиц, инфицированных МБТ, не подлежащих наблюдению у фтизиатра (0,4%), по сравнению с пациентами, состоящими на диспансерном учете у фтизиатра (12,1%) ($\chi^2 = 378,8; p < 0,001$).

По-видимому, редкое выявление положительных реакций на ДСТ в VI А ГДУ связано с тем, что обследованы все пациенты данной диспансерной группы с использованием сплошного метода, многие из которых получили курс химиопрофилактики. Результаты пробы с ДСТ среди детей, впервые взятых на диспансерный учёт, и среди закончивших профилактическое лечение требуют дальнейшего изучения.

На первом этапе внедрения пробы с ДСТ в условиях противотуберкулёзных учреждений из 8 897 обследованных детей диагноз активного туберкулёза верифицирован при помощи пробы с ДСТ у 15 человек. Эффективность метода составила 1,7 на 1 тыс. обследованных. От числа пациентов с положительными реакциями на ДСТ выявление туберкулёза составило 2,3%. В 5 случаях туберкулёз подтверждён у пациентов IV ГДУ, в одном случае – у пациента VI А ГДУ, и в 9 случаях заболевание подтверждено у детей с монотонными пробами Манту, не позволяющими рекомендовать диспансерное наблюдение на участке фтизиатра. Кроме этого, у 13 человек выявлены проявления локального туберкулёза на стадии обратного развития (кальцинация во внутригрудных лимфатических узлах). Характер рентгенологических изменений позволял в соответствии с установленными критериями, согласно методическим документам РФ, отнести данных пациентов к лицам с неактивными посттуберкулёзными изменениями. Однако в соответствии с инструкцией к препарату ДСТ реакция на него отсутствует при неактивных формах туберкулёза. Приходим к выводу, что рентгенологическая картина является недостаточным основанием для оценки степени активности туберкулёза у детей. Положительные реакции на пробу с ДСТ в таких случаях доказывают сохранение активности туберкулёза и подтверждают необходимость проведения противотуберкулёзной терапии.

Таким образом, в условиях противотуберкулёзной службы в целом выявление детей с локальными туберкулёзными изменениями (как в фазе прогрессирования, так и на стадии обратного развития с сохранением активности – всего 28 человек) при помощи пробы с ДСТ в условиях противотуберкулёзной службы составило 3,1 на 1 тыс. обследованных. Проба с ДСТ является важным критерием, позволяющим включить ребёнка в группу высокого риска развития локального туберкулёза, а также критерием активности выявленных локальных туберкулёзных изменений.

Второй этап. В соответствии с целью исследования проведено сравнение эффективности скри-

нинга детей на туберкулёз при помощи традиционной пробы Манту и пробы с ДСТ в условиях общей педиатрической сети. Всего в 2008-2011 гг. в Рязанской области обследовано с использованием пробы Манту с 2 ТЕ 534 268 детей. Положительные реакции наблюдали у 268 937 (50,3%) детей, сомнительные – у 149 396 (28,0%), отрицательные – у 115 935 (21,7%). Выявлено с помощью этого метода 12 детей, больных туберкулёзом. Эффективность данной методики составила 0,02 на 1 тыс. обследованных детей. Из числа детей, положительно реагирующих на пробу Манту, выявляемость туберкулёза составила 0,04%.

В 2010-2011 гг. при помощи пробы с ДСТ в Рязанской области в условиях общей педиатрической сети обследовано 1 267 детей. Результаты пробы с ДСТ в условиях общей педиатрической сети представлены в табл. 3. У трёх детей размер папулы составил 5-9 мм, у трёх детей – 10-14 мм и у пяти детей пробы были гиперергическими – 15 мм и более.

Таблица 3

Результаты скрининга детей при помощи пробы Манту и пробы с ДСТ на участке педиатра (n = 1 267)

Реакция	Проба Манту абс./%	Проба с ДСТ абс./%
Положительная	753/59,4	11/0,9
Сомнительная	293/23,1	21/1,7
Отрицательная	221/17,4	1235/97,4

Результаты массового обследования детского населения с использованием традиционной пробы Манту и пробы с ДСТ существенно различаются. Положительные реакции на пробу с ДСТ выявлены реже (0,9%; $\chi^2 = 583,2; p < 0,001$). Положительные и сомнительные реакции на пробу с ДСТ также выявляли реже по сравнению с частотой положительных реакций на пробу Манту (2,5%; $\chi^2 = 530,6; p < 0,001$). Таким образом, скрининг детей при помощи ДСТ приводит к существенному уменьшению числа пациентов, нуждающихся в дообследовании у фтизиатра, – более чем в 20 раз.

Все дети с положительными реакциями на ДСТ обследованы рентгенологически с применением компьютерной томографии органов грудной клетки. Было выявлено 4 больных. У детей обнаружили неравномерно кальцинированные внутригрудные лимфатические узлы различных групп, в том числе парапищеводные, паракавадные и ретрокавадные. У всех детей реакции на ежегодные пробы Манту были слабоположительными (5-9 мм), носили монотонный характер и не являлись показанием для направления к фтизиатру. Эффективность новой методики составила 3,2 на 1 тыс. обследованных. Таким образом, скрининг детей на туберкулёз при помощи пробы с ДСТ оказался в 160 раз эффективнее, чем скрининг с использованием традиционной пробы Манту.

Выявляемость туберкулёза у детей с положительными реакциями на пробу с ДСТ составила 36,4%.

Третий этап. Из 63 больных туберкулёзом не привиты вакциной БЦЖ 10 (15,9%) человек, часто меняли место жительства 15 (23,8%). Контакт с больными туберкулёзом взрослыми установлен у 31 (49,2%) ребёнка. Средняя продолжительность контакта до выявления заболевания составила 2,9 года. Состояли ранее на диспансерном учёте у фтизиатра в IV ГДУ и получали курс профилактического лечения 18 (28,6%) человек, причём 5 детей заболели в IV ГДУ. По результатам проб Манту в динамике средняя продолжительность периода с момента выража туберкулиновых проб до выявления заболевания туберкулёзом составила 3,6 года. В течение первого года с момента первичного инфицирования заболели 11 (17,5%) человек, 35 (55,5%) детей заболели в течение 2-3 лет и 17 (27,0%) больных выявлено через 4-6 лет с момента выража туберкулиновых проб. Состояли ранее в VI ГДУ 10 детей (15,9%). Таким образом, всего 28 (44,4%) больных в анамнезе имели указание на проведение курсов профилактического лечения на участке фтизиатра.

На момент выявления туберкулёза положительные реакции на пробу Манту отмечены у 57 больных, на пробу с ДСТ – у 59 больных (90,5 и 93,6%; $p > 0,05$). Средний размер папулы при постановке пробы Манту и пробы с ДСТ также существенно не различался (13,2 и 13,5 мм; $p > 0,05$).

Отрицательные реакции на ДСТ отмечены у 4 больных, выявленных при обращении: один случай туберкулёза костно-суставной системы с отрицательной реакцией на пробу Манту; один случай туберкулёма на фоне саркомы Юинга с сомнительной реакцией на пробу Манту; 2 случая туберкулёза периферических лимфатических узлов с положительными реакциями на пробу Манту (10 и 14 мм). В соответствии с инструкцией к препарату ДСТ реакция на него может быть отрицательной при тяжёлых проявлениях туберкулёза, что, по-видимому, объясняется отрицательной анергией (так же, как и на пробу Манту). Все 4 ребёнка, больные туберкулёзом, с отрицательными реакциями на пробу с ДСТ были выявлены при обращении за медицинской помощью, что свидетельствует о поздней диагностике заболевания при тяжёлых распространённых процессах. Кроме того, в одном случае отрицательная реакция объясняется наличием второго тяжёлого заболевания – саркомы Юинга.

Туберкулёз органов дыхания зарегистрирован у 56 (88,9%) человек, туберкулёз внеторакальных локализаций – у 7 (11,1%). В клинической структуре туберкулёза органов дыхания преобладал туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов – 47 (83,9%) человек. У 3 (5,4%) детей обнаружен туберкулёзный плеврит. У 6 (10,7%) человек – вторичные формы туберкулёза (инфильтратив-

ный туберкулёз – 3 случая, очаговый туберкулёз – 2 случая, туберкулёма – один случай). Внеторакальные локализации туберкулёза были следующими: периферические лимфатические узлы – 3 случая, костно-суставная система – 2 случая, мочевыводящая система и мезентериальные лимфатические узлы – по одному случаю.

С 2009 г. в области с каждым годом увеличивается число детей, выявленных при помощи пробы с ДСТ: один человек – в 2009 г., 5 – в 2010 г. и 13 – в 2011 г. Кроме того, после внедрения в клиническую практику пробы с ДСТ обращает внимание тенденция к ежегодному уменьшению числа больных туберкулёзом детей с установленным источником заражения (см. рис.).

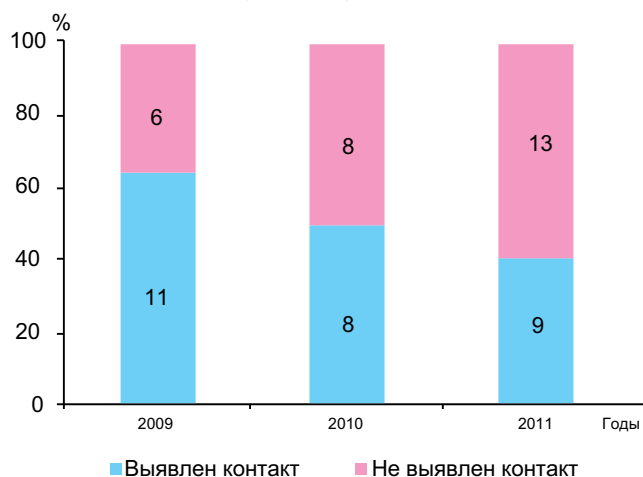


Рис. Наличие установленного контакта с больными туберкулёзом у впервые выявленных детей с активными формами туберкулёза в Рязанской области с 2009 по 2011 г. (после внедрения в клиническую практику пробы с ДСТ)

Всего за 2009- 2011 гг. выявлено 55 больных детей, контакт установлен у 64,7% больных в 2009 г., у 50,0% – в 2010 г., у 40,9% – в 2011 г. Данный факт косвенно свидетельствует о том, что применение ДСТ позволяет выявлять локальный туберкулёз не только среди пациентов с другими убедительными критериями высокого риска заболевания туберкулёзом (высокая чувствительность к туберкулину по данным традиционной пробы Манту, наличие установленного контакта с больными туберкулёзом и т. д.). Подтверждая данные литературы о высокой чувствительности [9], ДСТ позволяет выявлять туберкулёз среди неустановленных ранее групп риска.

Заключение

Внедрение пробы с ДСТ в клиническую практику врача-фтизиатра позволило обеспечить выявление из числа контингентов, состоящих на диспансерном учёте у фтизиатра, не только больных активным туберкулёзом на стадии прогрессирования, но и па-

циентов с формами заболевания на стадии обратного развития (всего 3,1 на 1 тыс. обследованных).

Эффективность массовой туберкулинодиагностики как скрининга детей на туберкулёз на сегодня недостаточна и составляет всего 0,02 на 1 тыс. обследованных и 0,04 на 1 тыс. положительно реагирующих на туберкулин. При этом отсутствует возможность объективного доказательства поствакцинального характера туберкулиновой аллергии. Создание в России нового инновационного препарата – ДСТ – открывает новые возможности для повышения эффективности противотуберкулёзных мероприятий среди детей в целом. Внедрение ДСТ в клиническую практику врача-фтизиатра привело к возможности исключения назначения непоказанного профилактического лечения детям с изменённой чувствительностью к туберкулину вследствие поствакцинальной аллергии, к выделению на участке фтизиатра детей с более высоким риском заболевания туберкулёзом. Изучение результатов применения ДСТ в условиях общей педиатрической сети в сочетании с компьютерной томографией органов грудной клетки показало его более высокую эффективность как скринингового метода обследования детского населения на туберкулёз – 3,2 на 1 тыс. обследованных по сравнению с пробой Манту в сочетании с аналоговыми рентгенограммами средостения (в 160 раз). Выявляемость туберкулёза при помощи пробы с ДСТ у положительно реагирующих на препарат составила 36,4%. Кроме того, массовое обследование детей с использованием ДСТ позволяет сократить число пациентов, нуждающихся в дообследовании у фтизиатра более чем в 20 раз.

Таким образом, можно сделать вывод, что в современных условиях с целью оптимизации противотуберкулёзной помощи детям и повышения эффективности работы по раннему выявлению туберкулёза на участке педиатра необходимо широкое внедрение скрининга детей при помощи пробы с ДСТ для сво-

временного выявления пациентов с различными проявлениями туберкулёзной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксёнова В. А., Барышникова Л. А., Сокольская Е. А. Новые возможности диагностики туберкулёзной инфекции у детей и подростков // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56, № 4. – С. 90-96.
2. Аксёнова В. А., Клевно Н. И., Барышникова Л. А. и др. Новые возможности скрининга детей младшего и дошкольного возраста на туберкулёзную инфекцию. // Материалы Всероссийской научно-практ. конф. «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулёзом». – СПб., 2011. – С. 326-327.
3. Александрова Е. Н., Морозова Т. И., Паролина Л. Е. и др. Интерпретация комплексной когортной оценки результатов туберкулинодиагностики // Пробл. туб. – 2008. – № 7. – С. 23-26.
4. Барышникова Л. А., Илясова Э. В., Лебедева Н. О. и др. Опыт внедрения пробы с Диаскинтестом в практику детской лечебной сети // Материалы Всероссийской научно-практ. конф. «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулёзом». – СПб., 2011. – С. 333.
5. Киселёв В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулёза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина. – 2008. – Т. 4. – С. 4-6.
6. Киселёв В. И., Барановский П. М., Рудых И. В. и др. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулёза // Пробл. туб. – 2009. – № 2. – С. 11-16.
7. Лебедева Л. В., Грачёва С. Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулёза детей // Пробл. туб. – 2007. – № 1. – С. 5-9.
8. Приказ министерства здравоохранения и социального развития РФ № 855 от 29.10.09 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России № 109 от 21.03.03».
9. Слогодкая Л. В., Литвинов В. И., Кочетков Я. А. и др. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулёзной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 20-24.

Поступила 21.06.2012