© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК

ОПЫТ НОВОЙ ТЕХНОЛОГИИ СКРИНИНГА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА ТУБЕРКУЛЁЗНУЮ ИНФЕКЦИЮ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Л. А. БАРЫШНИКОВА[2], Н. О. ЛЕБЕДЕВА[2], Л. И. КАТКОВА[1], ВДОВЕНКО С. А.[1], Э. В. ИЛЯСОВА[3], А. М. КРЮКОВА[2]

[1]Министерство здравоохранения Самарской области,
[2]Самарский областной противотуберкулёзный диспансер,
[3]Чапаевский противотуберкулёзный диспансер

С целью изучения эффективности новой технологии скрининга детей и подростков на туберкулезную инфекцию в условиях общей лечебной педиатрической сети в Самарской области обследовано 1377 человек с использованием внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат «Диаскинтест®»). Проведено сравнение с последним результатом традиционной пробы Манту (одномоментное сплошное исследование). Реакции на аллерген туберкулезный рекомбинантный отмечены в 11 раз реже по сравнению с результатами пробы Манту (7,5% и 86,1%; $p<0,001$). Среди пациентов, реагирующих на аллерген туберкулезный рекомбинантный, выявлено 4 случая туберкулеза – выявление заболевания составило 0,1% от числа обследованных детей и 0,7% от числа обследованных подростков. Новая технология скрининга детей и подростков на туберкулезную инфекцию позволит значительно сократить число лиц, нуждающихся в консультации фтизиатра, обеспечивая при этом формирование групп повышенного риска заболевания туберкулезом.

Ключевые слова: дети, подростки, туберкулез, скрининг.

Туберкулёз – это хроническое инфекционное заболевание, при котором поражаются различные органы и ткани [7, 9]. Наиболее часто человек впервые встречается с возбудителем туберкулёза в детском возрасте, преимущественно от 3 до 6 лет [1, 9].

Туберкулёз отличается от большинства инфекционных заболеваний отсутствием закономерной цикличности инфекционного процесса. Проявления туберкулёзной инфекции зависят от особенностей микроорганизма и макроорганизма. Результатом контакта человека с микобактериями туберкулёза (МБТ) могут быть любые из следующих состояний: полная элиминация МБТ; состояние инфицирования без клинических проявлений заболевания; активный туберкулёз; неактивные посттуберкулёзные изменения различной степени выраженности в результате клинического излечения активного туберкулёза (либо самопроизвольного, либо после лечения противотуберкулёзными препаратами); хроническое течение заболевания с периодами обострений, ремиссий и неуклонным прогрессированием; острое прогрессирование заболевания с летальным исходом. При этом заболевание туберкулёзом развивается у 5% пациентов в течение первого года инфицирования и у 5% – в течение всей дальнейшей жизни. Кумулятивный риск заболевания туберкулёзом составляет 10% от всех инфицированных лиц [11, 13-16].

В зависимости от количественных и качественных характеристик МБТ, состояния макроорганизма возможны крайние варианты течения инфекционного процесса – от практически бессимптомного инфицирования МБТ, продолжающегося всю жизнь человека, до тяжёлого молниеносного течения заболевания с неблагоприятным исходом (так называемая «скоротечная чахотка») [1, 7].

Туберкулёзная инфекция не имеет строго патогномоничных признаков [7, 9]. Наиболее убедительными диагностическими критериями могут считаться выделение у пациента МБТ с помощью различных методов либо результат гистологического исследования патологического материала, что, как правило, возможно лишь при наличии собственно заболевания туберкулёзом [1, 7, 9]. Та-

ким образом, на сегодняшний день вопрос диагностики туберкулёза остается сложной клинической проблемой, требующей нередко усилий врачей различных специальностей [7].

В последнее время в мировой литературе появляется всё больше доказательств эффективности профилактических мероприятий среди лиц, инфицированных МБТ. Несмотря на многочисленные исследования, проводимые в различных странах, до настоящего времени единственным убедительным свидетельством наличия МБТ в макроорганизме до развития локальных изменений в органах остаётся реакция гиперчувствительности замедленного типа, определяемая при помощи туберкулина [10, 13].

Массовая туберкулинодиагностика (внутрикожная проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами), используемая в качестве скрининга детей и подростков на наличие в организме МБТ, применяется в нашей стране более полувека. В современных условиях достаточно остро стоит вопрос совершенствования скрининга детей и подростков на туберкулёзную инфекцию. Во-первых, это связано с явлением поствакцинальной аллергии на туберкулин в результате иммунизации детского населения против туберкулёза. Следствием объективных затруднений при интерпретации характера чувствительности к туберкулину является гиподиагностика поствакцинальной аллергии с проведением профилактических противотуберкулёзных мероприятий в условиях диспансерного наблюдения у фтизиатра непоказанным лицам [2]. Во-вторых, в условиях высокого уровня инфицированности населения МБТ до настоящего времени не определены критерии наиболее высокого риска заболевания туберкулёзом, требующие первоочередного проведения профилактических мероприятий [6, 10, 12]. В-третьих, особой проблемой является крайне низкая эффективность массовой туберкулинодиагностики как метода раннего выявления туберкулёза среди лиц подросткового возраста [5].

На сегодняшний день в России имеются предпосылки для перехода на новую технологию скрининга детей и подростков на туберкулёзную инфекцию. В Российской Федерации создан новый рекомбинантный препарат для идентификации туберкулёзной инфекции «Диаскинтест®» (аллерген туберкулёзный рекомбинантный в стандартном разведении, регистрационное удостоверение ЛСР- 006435/08 от 11.08.2008 г.) [3]. Данный диагностический препарат внедрён в клиническую практику и успешно применяется в условиях специализированной противотуберкулёзной службы [8]. Однако при использовании Диаскинтеста лишь в условиях противотуберкулёзных учреждений отсутствует возможность максимального эффективного использования его наиболее ценного свойства, а именно: отсутствие в антигенном составе Диаскинтеста компонентов вакцинного штамма БЦЖ. В современных условиях продолжается массовое обследование всего детского населения при помощи традиционного туберкулина, что по-прежнему вызывает значительные объективные трудности при интерпретации характера чувствительности к туберкулину, прежде всего в условиях общей лечебной педиатрической сети. По-прежнему дети младшего и дошкольного возраста при измененной чувствительности к туберкулину для подтверждения поствакцинального характера туберкулиновой аллергии должны быть дообследованы на участке фтизиатра. Кроме того, по данным литературы, Диаскинтест, обладая более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с традиционным туберкулином, вызывает реакции лишь при наличии в макроорганизме активно размножающихся МБТ, что позволяет формировать группы наиболее высокого риска заболевания туберкулёзом [4]. В существующих условиях возможность целенаправленного отбора этих лиц на общепедиатрическом участке для направления к фтизиатру отсутствует.

Цель исследования – изучение эффективности новой технологии скрининга детей и подростков на туберкулёзную инфекцию.

Материалы и методы

В условиях общей лечебной педиатрической сети в Самарской области на туберкулёзную инфекцию обследовано 1 377 человек с использованием Диаскинтеста: 955 детей в возрасте от 1 года до 5 лет и 422 подростка в возрасте от 15 до 17 лет (одномоментное сплошное исследование). Данный возрастной состав пациентов был определён в связи с необходимостью ревакцинации против туберкулёза в 7 и 14 лет в соответствии с Национальным календарём прививок в Российской Федерации. В соответствии с инструкциями к препаратам туберкулина и Диаскинтеста отбор детей на ревакцинацию против туберкулёза может быть осуществлен лишь по результатам пробы с туберкулином. Проба с Диаскинтестом не может быть критерием отбора для повторных иммунизаций против туберкулёза. Все обследуемые дети и подростки были практически здоровы, посещали дошкольные и учебные заведения, по результатам последней пробы Манту не подлежали направлению к фтизиатру. Во всех случаях оформлено добровольное информированное согласие на проведение пробы с Диаскинтестом вместо пробы Манту. Техника постановки внутрикожной пробы с Диаскинтестом идентична постановке пробы Манту. Результаты пробы с Диаскинтестом оценивали в соответствии с инструкцией к препарату. Сопоставили результаты пробы с Диаскинтестом и пробы Манту, проведённой детям и подросткам год назад. Результаты пробы Манту оценены у 1 292 человек (870 детей

и 422 подростков). У лиц подросткового возраста оценено наличие в анамнезе ревакцинации против туберкулёза в 7 и 14 лет (БЦЖ). Изучены результаты пробы Манту и пробы с Диаскинтестом в зависимости от наличия ревакцинации БЦЖ. Все дети и подростки, реагирующие на Диаскинтест, обследованы общеклинически и рентгенологически в соответствии с методическими документами РФ [8].

Среди детей мальчиков было 459 (48,1%), девочек – 496 (51,9%) человек. Среди подростков: мальчиков – 226 (53,6%), девочек – 196 (46,4%) человек.

При статистической обработке количественных данных использовали: среднее арифметическое значение и его стандартное отклонение, t-критерий для двух зависимых групп, t-критерий для двух независимых групп; качественные данные – частоту (%), критерий χ^2 для двух независимых групп, тест МакНемара для двух зависимых групп. Нулевую гипотезу об отсутствии различий отвергали при значении статистики критериев $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В целом у детей и подростков положительные реакции на пробу Манту отмечены в 54,2% случаев, сомнительные – в 31,9% случаев. Положительные и сомнительные реакции на пробу с Диаскинтестом выявляли существенно реже – всего в 2,5% ($p < 0,001$) и 5,0% ($p < 0,001$) случаев соответственно. Отрицательные реакции на пробу Манту выявляли в 6 раз реже по сравнению с пробой с Диаскинтестом (13,9 и 92,5%; $p < 0,001$). Таким образом, по нашим данным, на Диаскинтест реагируют (положительные и сомнительные реакции) в 11 раз меньше детей и подростков, чем на туберкулин (7,5 и 86,1%; $p < 0,001$). В целом у детей и подростков, имевших положительные реакции, средний размер папулы пробы Манту составил 7,67 ± 2,44 мм, пробы с Диаскинтестом – 7,65 ± 4,73 мм ($p > 0,05$). Отдельно изучили результаты обоих тестов у лиц, реагирующих на аллерген туберкулёзный рекомбинантный. Средний размер папулы при пробе Манту составил 8,63 ± 1,36 мм, при пробе с Диаскинтестом – 10,33 ± 4,93 мм ($p > 0,05$).

Результаты обследования детей представлены в табл. 1, подростков – в табл. 2. Положительные реакции на пробу с Диаскинтестом зарегистрированы существенно реже, чем при пробе Манту: у детей – в 17 раз (4,6 и 82,1%; $p < 0,001$), у подростков – в 6 раз (14,0 и 94,3%; $p < 0,001$). У детей по сравнению с подростками средний размер папулы пробы Манту был существенно больше ($p = 0,035$), а пробы с Диаскинтестом, напротив, меньше ($p < 0,001$). Сравнение положительных результатов обоих тестов в каждой возрастной группе показало существенную разницу. Размер папулы при пробе Манту был больше, чем при пробе с Диаскинтестом у детей ($p < 0,001$), у подростков – меньше ($p = 0,049$). Таким образом, по нашим данным, с возрастом наблюдается уменьшение выраженности реакций на пробу Манту и увеличение на пробу с Диаскинтестом. Данное обстоятельство согласуется с тем, что с возрастом происходит угасание поствакцинальной аллергии к туберкулину на фоне увеличения доли лиц, инфицированных МБТ.

Таблица 1

Результаты различных методов скрининга детского населения в возрасте от 1 до 5 лет на туберкулезную инфекцию.

Реакция	Проба Манту (*n*=870) абс.	%	Проба с диаскинтестом (*n*=955) абс.	%
Положительная	503	57,8	16	1,7
Сомнительная	211	24,3	28	2,9
Отрицательная	156	17,9	911	95,4
Средний размер папулы положительных реакций (мм)	10,20±2,57		4,63±1,78	

Таблица 2

Результаты различных методов скрининга подросткового населения в возрасте от 15 до 17 лет на туберкулезную инфекцию (n=422).

Реакция	Проба Манту абс.	%	Проба с диаскинтестом абс.	%
Положительная	197	46,7	18	4,3
Сомнительная	201	47,6	41	9,7
Отрицательная	24	5,7	363	86,0
Средний размер папулы положительных реакций (мм)	8,53±1,36		10,93±4,57	

Среди подростков 110 человек были ревакцинированы против туберкулёза в 7 лет, 21 человек – в 14 лет, что составило 26,1 и 5,0% соответственно. Обращает на себя внимание крайне незначительное число лиц, получивших вторую ревакцинацию против туберкулёза. Сравнение результатов скрининга в группах неревакцинированных и ревакцинированных отражено в табл. 3. Положительные реакции на пробу Манту среди ревакцинированных выявлены несколько реже, однако разница недостоверна (39,1 и 49,4%; $p > 0,05$). Средний размер папулы пробы Манту в группах исследования не различался ($p > 0,05$). Таким образом, доля туберкулинположительных лиц и размер реакций на пробу Манту не зависят от характера чувствительности к туберкулину (поствацинальная или инфекционная). Положительные реакции

Таблица 3

Результаты скрининга на туберкулезную инфекцию подростков в зависимости от наличия ревакцинации против туберкулеза (*n*=422).

Результаты скрининга		Не ревакцинированы (*n*=310) абс.	%	Ревакцинированы (*n*=112) абс.	%
Реакция на ПМ	положительная	152	49,0	45	40,2
	сомнительная	148	47,7	53	47,3
	отрицательная	10	3,2	14	12,5
	средний размер папулы (мм)	7,87±1,64		6,98±1,75	
Реакция на ПДТ	положительная	18	5,8	-	
	сомнительная	32	10,3	9	8,0
	отрицательная	260	83,9	103	92,0
	средний размер папулы (мм)	7,23±4,43		-	

Примечание: ПМ – проба Манту, ПДТ – проба с диаскинтестом

на пробу с Диаскинтестом отмечены лишь среди неревакцинированных, что объясняется правильным отбором детей на ревакцинацию из числа не инфицированных МБТ. В группе неревакцинированных средний размер папулы при постановке пробы Манту и пробы с Диаскинтестом также не различался ($p > 0,05$).

Все дети и подростки посещали организованные коллективы, были практически здоровы, уровень и динамика туберкулиновых проб не вызывали опасений у врачей-педиатров. Однако обследование пациентов, имеющих положительные и сомнительные реакции на пробу с Диаскинтестом, позволило диагностировать туберкулёз в 4 случаях. В одном случае установлен туберкулёз мочевыводящей системы у ребёнка 5 лет. Общеклиническое обследование выявило изменения в моче, в дальнейшем получен положительный посев мочи на МБТ. Таким образом, выявление туберкулёза при помощи пробы с Диаскинтестом среди детей дошкольного возраста составило 0,1% от числа обследованных. В 3 случаях диагностирован туберкулёз в группе подростков: один случай туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов, установленный при помощи рутинной рентгенотомографии, один случай туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов, установленный при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки, один случай туберкулёзного плеврита в фазе кальцинации, установленный также при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки. Выявление туберкулёза среди подростков составило 0,7% от числа обследованных.

Заключение

По результатам массовых проверочных осмотров на туберкулёз в современных условиях 82,1% детей и 94,3% подростков реагируют на туберкулин. Целенаправленное выделение групп наиболее высокого риска заболевания туберкулёзом на этапе общепедиатрической сети в таких условиях не представляется возможным. Результатом практически тотальной чувствительности к туберкулину является низкий охват детей ревакцинациями против туберкулёза: в 7 лет – 26,1%, в 14 лет – всего 5,0% детского населения, что вызывает сомнения в значимости повторных иммунизаций против туберкулёза для эпидемического процесса в целом. По-видимому, в современных условиях целесообразно сосредоточение усилий на совершенствовании своевременных профилактических противотуберкулёзных мероприятий в группах наиболее высокого риска заболевания. Новая технология скрининга на туберкулёзную инфекцию при помощи пробы с Диаскинтестом позволяет чётко выделить 4,6% детского населения дошкольного возраста и 14,0% подросткового населения с риском заболевания туберкулёзом. Очевидно преимущество массовых обследований при помощи пробы с Диаскинтестом – в 11 раз сокращается число лиц, нуждающихся в консультации фтизиатра (в 17 раз среди детей, в 6 раз среди подростков). Углублённое обследование детей и подростков, реагирующих на Диаскинтест, позволило обеспечить выявление туберкулёза в 0,1% от числа обследованных детей и в 0,7% от числа обследованных подростков, в то время как результаты традиционной массовой туберкулинодиагностики у них не позволяли заподозрить заболевание туберкулёзом. Приходим к выводу, что реакция на аллерген туберкулёзный рекомбинантный позволяет не только выявить заболевание локальным туберкулёзом, но и сформировать группы наиболее высокого риска заболевания из числа лиц с активной латентной туберкулёзной инфекцией.

На сегодняшний день в условиях существующих проблем подросткового туберкулёза [5] не вызывает сомнений необходимость перехода на скрининг всего подросткового населения (15-17 лет) при помощи пробы с Диаскинтестом. Пере-

ход на массовые осмотры детского населения с использованием пробы с Диаскинтестом возможен после решения вопроса о необходимости повторных иммунизаций против туберкулёза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксёнова В. А. Туберкулёз у детей и подростков // Учебное пособие. – М., 2007. – 269 с.
2. Александрова Е. Н., Морозова Т. И., Паролина Л. Е. и др. Интерпретация комплексной когортной оценки результатов туберкулинодиагностики // Пробл. туб. – 2008. – № 7. – С. 23-26.
3. Киселёв В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулёза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молек. медицина. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
4. Киселев 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.
5. Лукашова Е. Н., Смердин С. В., Копылова И. Ф. Выявление и профилактика туберкулёза у подростков в современных условиях // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2007. – № 5. – С. 125-127.
6. Мейснер А. Ф., Овсянкина Е. С., Стахеева Л. Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулёзная инфекция? // Пробл. туб. – 2008. – № 6. – С. 29-32.
7. Перельман М. И. Фтизиатрия // Национальное руководство. – М., 2007. – 506 с.
8. Приказ министерства здравоохранения и социального развития РФ № 855 от 29.10.09 г. «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России № 109 от 21.03.03».
9. Янченко Е. Н., Греймер М. С. Туберкулёз у детей и подростков // Кн. – СПб., 1999. – 335 с.
10. Centers for Disease Control and Prevention. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. – 2000. – Vol. 49. – P. 1-51.
11. Chiba Y., Kurihara T. Development of pulmonary tuberculosis with special reference to the time interval after tuberculin conversion // Bull. Int. Union Tuberc. – 1979. – Vol. 54. – P. 263-264.
12. Comstock G.W. Epidemiology of tuberculosis. In: Reichman L. B., Hershfield E. S., eds. Tuberculosis: A Comprehensive International Approach. 2nd ed. New York: Marcel Dekker. – 2000. – P. 129-156.
13. Nuermberger E., Bishai W. R., Grosset J. H. Latent tuberculosis infection // Seminars in Resp. and Critic // Care Med. – 2004. – Vol. 25, № 3. – P. 317-336.
14. Styblo K., Meijer J., Satherland I. The transmission of tubercle bacilli: its trend in a human population // Bull. World Health Organ. – 1969. – Vol. 41. – P. 137-178.
15. Sutherland I. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli // Adv. Tuberc. Res. – 1976. – Vol. 19. – P. 1-63.
16. Ferebee S. H. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review // Adv. Tuberc. Res. – 1969. – Vol. 17. – P. 28-106.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Барышникова Лада Анатольевна

Самарский областной противотуберкулёзный диспансер, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача, главный специалист по детской фтизиатрии Самарской области.

443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 154.