

Л.А. Барышникова<sup>2</sup>, Н.О. Лебедева<sup>2</sup>, Л.И. Каткова<sup>1</sup>, С.А. Вдовенко<sup>1</sup>, Э.В. Илясова<sup>2</sup>, А.М. Крюкова<sup>2</sup>, О.И. Сидоренко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Министерство здравоохранения Самарской области, Российская Федерация

<sup>2</sup> Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова, Российская Федерация

<sup>3</sup> Тольяттинский противотуберкулезный диспансер, Российская Федерация

## Эффективность нового препарата для диагностики туберкулеза у детей и подростков

### Контактная информация:

Барышникова Лада Анатольевна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Самарского областного клинического противотуберкулезного диспансера им. Н.В. Постникова

Адрес: 443008, Самара, ул. Вольская, д. 76, тел.: (846) 995-06-97, (846) 995-84-04, e-mail: barishnikoval@gmail.com

Статья поступила: 01.10.2012 г., принята к печати: 05.10.2012 г.

Одномоментным сплошным методом была изучена эффективность аллергена туберкулезного рекомбинантного для диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков. Проведено сравнение с результатами традиционной пробы Манту. Обследовали 78 пациентов из соматических стационаров и 1377 практически здоровых лиц, посещающих дошкольно-школьные заведения. Реакции на аллерген туберкулезный рекомбинантный регистрировали реже, чем на пробу Манту: среди пациентов стационаров — в 2,5 раза, у учащихся — в 11 раз. Определение туберкулеза при помощи нового препарата составило среди пациентов соматических стационаров 3,8%, у учащихся — 0,3% общего числа обследованных. В настоящее время необходимо внедрение скрининга на туберкулезную инфекцию при помощи аллергена туберкулезного рекомбинантного среди населения подросткового возраста.

**Ключевые слова:** дети, подростки, туберкулез, аллерген туберкулезный рекомбинантный.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (5): 104–107)

### ВВЕДЕНИЕ

Выявление туберкулеза осуществляют специалисты различного профиля в условиях общей лечебной сети [1, 2]. Туберкулез не имеет строго патогномичных признаков. Наиболее убедительные диагностические критерии — выделение у пациента микобактерий туберкулеза или их фрагментов различными методами, либо гистологическое исследование патологического материала [2]. Особенность туберкулеза в детском возрасте — преимущественное поражение внутригрудных лим-

фатических узлов. В связи с этим наличие микобактерий в мокроте у ребенка свидетельствует о распространенном, далеко зашедшем процессе и является критерием несвоевременной диагностики заболевания [3, 4]. Выполнение гистологического исследования возможно лишь в ограниченном числе случаев. Таким образом, в настоящее время вопрос диагностики туберкулеза у детей по-прежнему остается сложной клинической проблемой, нередко требующей совместного приложения усилий врачей различной специализации [2].

L.A. Baryshnikova<sup>2</sup>, N.O. Lebedeva<sup>2</sup>, L.I. Katkova<sup>1</sup>, S.A. Vdovenko<sup>1</sup>, E.V. Ilyasova<sup>2</sup>, A.M. Kryukova<sup>2</sup>, O.I. Sidorenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Health Department of Samara Region, Russian Federation

<sup>2</sup> N.V. Postnikov Samara Regional Tuberculosis Clinic, Russian Federation

<sup>3</sup> Tolyatti Tuberculosis Clinic, Russian Federation

## Efficacy of a new preparation for tuberculosis diagnostics in children and adolescents

The efficacy of recombinant TB allergen in tuberculosis diagnostics in children and adolescents was estimated by the single-step expansion method. The results were compared with the ones of routine Mantoux method. Seventy eight children admitted to the somatic clinics and 1377 healthy children from preschool and school educational institutions were examined. The reactions to recombinant TB allergen were registered less frequently, than to Mantoux test: 2,5 times less frequently among the hospital patients and 11 times less frequently among the healthy children. Tuberculosis was revealed in 3,8% of hospital patients and in 0,3% of all the examined patients with the new preparation. It is necessary to introduce the tuberculosis screening with recombinant TB allergen among the adolescent population.

**Key words:** children, adolescents, recombinant TB allergen.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (5): 104–108)

В педиатрии основным методом обследования на туберкулезную инфекцию является традиционная туберкулинодиагностика — рутинная внутрикожная проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами [5]. Пробу Манту выполняют детям и подросткам при массовой (ежегодное обследование всего здорового детско-подросткового населения) и индивидуальной (обследование пациента по индивидуальным клиническим показаниям при подозрении на заболевание туберкулезом) туберкулинодиагностике. В современных условиях массовая туберкулинодиагностика у детей сопряжена с рядом проблем: объективные трудности интерпретации результатов пробы Манту в связи с явлением поствакцинальной аллергии и ее гиподиагностики [6]; отсутствие объективных критериев наиболее высокого риска заболевания туберкулезом [7]. Особенно остро стоит вопрос низкой эффективности массовой туберкулинодиагностики как метода ранней диагностики туберкулеза у подростков [8].

На сегодняшний день отсутствует целенаправленный отбор лиц для направления к фтизиатру, хотя интерпретация характера чувствительности по пробе Манту по-прежнему требует обследования ребенка на участке фтизиатра.

В Российской Федерации создан новый рекомбинантный препарат для идентификации туберкулезной инфекции Диаскинтест — аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, регистрационное удостоверение ЛСР-006435/08 от 11.08.2008 г. [9]. По данным литературы, внутрикожная проба с указанным препаратом обладает более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с традиционной пробой Манту и вызывает ответные реакции лишь при наличии в макроорганизме активно размножающихся микобактерий туберкулеза. Таким образом, результаты пробы с этим препаратом позволяют формировать группы пациентов с наиболее высоким риском заболевания туберкулезом [10]. Вторым наиболее ценным свойством аллергена туберкулезного рекомбинантного является отсутствие в его антигенном составе компонентов вакцинного штамма БЦЖ, что исключает необходимость дифференцирования реакций на пробы с поствакцинальной аллергией [10]. Данный диагностический препарат внедрен в клиническую практику и успешно применяется в условиях специализированной противотуберкулезной службы. Однако применение аллергена туберкулезного рекомбинантного в условиях общей лечебной сети достаточно ограничено [11].

**Цель исследования:** изучить эффективность новой технологии диагностики туберкулеза у детей и подростков в условиях общей лечебной сети.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

В условиях общей лечебной педиатрической сети в Самарской области на туберкулезную инфекцию было обследовано 1455 человек с использованием внутрикожной пробы с Диаскинтестом (одномоментное сплошное исследование). Во всех случаях было подписано добровольное информированное согласие.

1-ю группу составили 78 человек, которые находились в отделениях общесоматических стационаров (пульмоно-

логического, нефрологического профиля) с различными воспалительными заболеваниями (бронхит, пневмония, инфекция мочевыводящей системы, хронический гепатит). Возраст больных составил от 2 до 17 лет, из них было 43 (55,1%) мальчика и 35 (44,9%) девочек. Проба с исследуемым препаратом была проведена независимо от давности постановки пробы Манту. Результаты пробы Манту оценены у 63 человек.

Во 2-ю группу вошли 1377 человек, которые посещали организованные коллективы (дошкольные и учебные заведения) и на момент обследования были практически здоровы: 955 детей в возрасте от 1 года до 5 лет и 422 подростка в возрасте от 15 до 17 лет. В группе от 1 года до 5 лет обследовано: 459 (48,1%) мальчиков и 496 (51,9%) девочек; среди подростков — 226 (53,6%) мальчиков и 196 (46,4%) девочек. Данные возрастные категории пациентов были выбраны в связи с необходимостью ревакцинации против туберкулеза в 7 и 14 лет в соответствии с Национальным календарем прививок Российской Федерации. В соответствии с инструкциями к препаратам туберкулина и аллергена туберкулезного рекомбинантного отбор детей на ревакцинацию против туберкулеза может быть осуществлен лишь по результатам пробы с традиционным туберкулином, в то время как исследуемый препарат не может являться критерием определения показаний для повторных иммунизаций против туберкулеза. Дети и подростки, посещавшие на момент проведения исследования дошкольно-школьные учреждения, были обследованы с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного вместо пробы Манту с жидким очищенным туберкулином в стандартном разведении. Результаты последней пробы Манту были оценены у 1292 человек (870 детей и 422 подростков).

### Методы исследования

По назначению врача препарат вводила строго внутрикожно обученная медицинская сестра, имеющая допуск к проведению подобных тестов. Техника постановки пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным идентична традиционной пробе Манту с использованием туберкулиновых шприцев и тонких коротких игл с косым срезом. Шприцем набирали 0,2 мл (2 дозы) препарата, надевали на него иглу, выпускали раствор до метки 0,1 мл. Таким образом, в шприце оставалась 1 доза препарата (0,1 мл), которую вводили внутрикожно на внутренней поверхности предплечья. Оценку результатов производили в строгом соответствии с инструкцией к препарату — через 72 ч путем измерения поперечного (по отношению к оси предплечья) размера гиперемии и инфильтрата (папулы) в миллиметрах при помощи прозрачной линейки. Гиперемию учитывали только в случае отсутствия инфильтрата. Ответная реакция на пробу считалась отрицательной при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии «уколочной реакции»; сомнительной — при наличии гиперемии (любого размера без инфильтрата); положительной — при наличии инфильтрата любого размера.

У всех пациентов были оценены результаты последней пробы Манту, с которыми и были сопоставлены результаты пробы с изучаемым препаратом.

Дети и подростки, реагирующие на исследуемый препарат, были обследованы общеклинически и рентгенологически в соответствии с Методическими документами Российской Федерации [11].

### Статистическая обработка данных

При статистической обработке количественных данных использовали: среднее арифметическое значение и его стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ),  $t$ -критерий для двух зависимых групп,  $t$ -критерий для двух независимых групп. Для качественных данных — частоту (%), критерий  $\chi^2$  для двух независимых групп, тест Мак-Немара для двух зависимых групп. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования представлены в табл.

В первой группе положительные реакции на пробу Манту наблюдали в 63,5%, сомнительные — в 12,7% случаев. На пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным пациенты соматических стационаров реагировали в 2,5 раза реже, положительные реакции зафиксированы в 17,9% случаев ( $p < 0,001$ ). Отрицательные реакции на аллерген туберкулезный рекомбинантный регистрировали, соответственно, в 2,9 раза чаще ( $p < 0,005$ ). Средний размер папулы после выполнения обеих проб у пациентов соматических стационаров также представлен в табл. У больных, реагирующих на аллерген туберкулезный рекомбинантный (24 человека), отдельно рассчитан средний размер папулы при пробе Манту, который составил  $8,64 \pm 3,87$  мм и оказался существенно меньше по сравнению с размером реакций на изучаемый препарат ( $13,7 \pm 6,09$  мм;  $p = 0,013$ ).

Углубленное обследование больных 1-й группы, реагирующих на аллерген туберкулезный рекомбинантный, позволило установить диагноз туберкулеза у 3 обследуемых. В 1 случае был выявлен туберкулез внутригрудных лимфатических узлов у ребенка 4 лет, в 2 случаях — диагностирован инфильтративный туберкулез у подростков 16 и 17 лет. Таким образом, определение туберкулеза с использованием пробы с аллергеном туберкулез-

ным рекомбинантным в условиях соматического стационара имело место в 3,8% случаев к общему числу обследованных.

Во второй группе у детей и подростков положительные реакции на традиционную пробу Манту были зарегистрированы в 54,2%, сомнительные — в 31,9% случаев. Положительные и сомнительные реакции на пробу с исследуемым препаратом выявляли существенно реже — всего в 2,5% ( $p < 0,001$ ) и 5,0% ( $p < 0,001$ ) случаев, соответственно. Отрицательные реакции на пробу Манту были зафиксированы в 6 раз реже по сравнению с пробой с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (13,9 и 92,5%, соответственно;  $p < 0,001$ ). Таким образом, по нашим данным, на аллерген туберкулезный рекомбинантный реагируют (положительные и сомнительные реакции) в 11 раз меньше практически здоровых детей и подростков, чем на традиционный туберкулин (7,5 и 86,1%, соответственно;  $p < 0,001$ ). В целом у детей и подростков, имевших положительные реакции, средний размер папулы при выполнении пробы Манту составил  $7,67 \pm 2,44$  мм, пробы с изучаемым препаратом —  $7,65 \pm 4,73$  мм ( $p > 0,05$ ).

Реакции на аллерген туберкулезный рекомбинантный зарегистрированы существенно реже по сравнению с пробой Манту: у детей — в 17 раз (4,6 и 82,1%, соответственно;  $p < 0,001$ ), у подростков — в 6 раз (14,0 и 94,3%, соответственно;  $p < 0,001$ ). У детей по сравнению с подростками средний размер папулы при пробе Манту был существенно больше ( $p = 0,035$ ), а при пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, напротив, меньше ( $p < 0,001$ ). Сравнение положительных результатов обоих тестов в каждой возрастной группе показало существенную разницу. Размер папулы при пробе Манту по сравнению с реакцией на изучаемый препарат у детей был больше ( $p < 0,001$ ), у подростков — меньше ( $p = 0,049$ ). Таким образом, можно заключить, что с возрастом наблюдается уменьшение степени выраженности реакции на пробу Манту и увеличение — на пробу с исследуемым препаратом. Данное обстоятельство согласуется с тем, что с возрастом происходит угасание поствакцинальной аллергии к туберкулину на фоне увеличения доли лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза.

**Таблица.** Результаты различных методов обследования детей и подростков на туберкулезную инфекцию

Реакция	1 группа (2–17 лет)		2 группа			
	Проба Манту ( $n = 63$ ), абс. (%)	Проба с исследуемым препаратом ( $n = 78$ ), абс. (%)	Дети (1–5 лет)		Подростки (15–17 лет)	
			Проба Манту ( $n = 870$ ), абс. (%)	Проба с исследуемым препаратом ( $n = 955$ ), абс. (%)	Проба Манту ( $n = 422$ ), абс. (%)	Проба с исследуемым препаратом ( $n = 422$ ), абс. (%)
Положительная	40 (63,5)	14 (17,9)	503 (57,8)	16 (1,7)	197 (46,7)	18 (4,3)
Сомнительная	8 (12,7)	10 (12,8)	211 (24,3)	28 (2,9)	201 (47,6)	41 (9,7)
Отрицательная	15 (23,8)	54 (69,2)	156 (17,9)	911 (95,4)	24 (5,7)	363 (86,0)
Средний размер папулы положительных реакций, мм	$10,37 \pm 4,01$	$13,7 \pm 6,09$	$10,20 \pm 2,57$	$4,63 \pm 1,78$	$8,53 \pm 1,36$	$10,93 \pm 4,57$

Примечание. Средний размер папулы представлен в виде среднего арифметического  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ).

Обследование детей и подростков 2-й группы, имевших положительные и сомнительные реакции на аллерген туберкулезный рекомбинантный, позволило диагностировать туберкулез в 4 случаях. В одном случае установлен туберкулез мочевыводящей системы у ребенка 5 лет. Общеклиническое обследование позволило обнаружить изменения в моче, в дальнейшем получен положительный посев мочи на микобактерии туберкулеза. У 3 детей диагностирован туберкулез в группе подростков: один случай туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, установленный при помощи рутинной рентгенотомографии; один случай туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, установленный при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки; один случай туберкулезного плеврита в фазе кальцинации, установленный также при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки. Таким образом, выявление туберкулеза при помощи нового препарата у учащихся от общего числа обследованных составило 0,1% среди детей дошкольного возраста и 0,7% среди подростков.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты массовой туберкулинодиагностики свидетельствуют о том, что подавляющее большинство детей (82,1%) и подростков (94,3%) реагируют на традиционный туберкулин. Целенаправленное выделение групп наиболее высокого риска заболевания туберкулезом на этапе общепедиатрической сети в таких условиях не представляется возможным. Новая технология скрининга на туберкулезную инфекцию при помощи пробы с

Диаскинтестом позволяет четко выделить 4,6% детского населения дошкольного возраста и 14,0% подросткового возраста с риском заболевания туберкулезом. Очевидно преимущество массовых обследований при помощи данного препарата: в 11 раз сокращается число лиц, нуждающихся в консультации фтизиатра (в 17 раз — среди детей, в 6 — среди подростков). Углубленное обследование детей и подростков, реагирующих на новый препарат, позволило обеспечить выявление туберкулеза в 0,1% случаев от числа обследованных детей и в 0,7% — от числа обследованных подростков (всего в 0,3% случаев). В условиях соматического стационара обнаружение туберкулеза новым методом составило 3,8% к общему числу обследованных.

Таким образом, в современных условиях имеются предпосылки для перехода на новый способ скрининга детского и подросткового населения на туберкулезную инфекцию. Однако необходимость отбора детей на ревакцинацию против туберкулеза в 7 и 14 лет является препятствием для внедрения изучаемого препарата в качестве массового обследования всего детского населения. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным не может служить критерием отбора детей на ревакцинацию против туберкулеза. По-нашему мнению, в настоящее время очевидна крайняя необходимость проведения скрининга при помощи указанного препарата у всех подростков (в возрасте 15–17 лет). Переход на массовые осмотры детей с использованием аллергена туберкулезного рекомбинантного возможен после решения вопроса о целесообразности и необходимой кратности повторных иммунизаций против туберкулеза.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приказ МЗ СР РФ от 29.12.2010 г. № 1224н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации».
2. Перельман М. И. Фтизиатрия. Национальное руководство. М. 2007. 506 с.
3. Аксенова В. А. Туберкулез у детей и подростков. Уч. пос. М. 2007. 269 с.
4. Янченко Е. Н., Греймер М. С. Туберкулез у детей и подростков. С.-Пб. 1999. 335 с.
5. Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
6. Александрова Е. Н., Морозова Т. И., Паролина Л. Е., Докторова Н. П. Интерпретация комплексной когортной оценки результатов туберкулинодиагностики. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008; 7: 23–26.
7. Мейснер А. Ф., Овсянкина Е. С., Стахеева Л. Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008; 6: 29–32.
8. Лукашова Е. Н., Смердин С. В., Копылова И. Ф. Выявление и профилактика туберкулеза у подростков в современных условиях. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2007; 5: 125–127.
9. Киселев В. И., Перельман М. И., Пальцев М. А., Барановский П. М., Пупышев С. А., Рудых И. В. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP. *Молекулярная медицина*. 2008; 4: 4–6.
10. Киселев В. И., Барановский П. М., Рудых И. В., Шустер А. М., Мартыанов В. А., Медников Б. Л., Демин А. В., Александров А. Н., Мушкин А. Ю., Леви Д. Т., Слогодская Л. В., Овсянкина Е. С., Медуницын Н. В., Литвинов В. И., Перельман М. И., Пальцев М. А. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2009; 2: 11–16.
11. Приказ МЗ РФ от 29.10.09 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России № 109 от 21.03.03 г.».