

© Михеева И.В., Бурдова Е.Ю., 2016

И.В. Михеева, Е.Ю. Бурдова

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора Российская Федерация, Москва, РФ

I.V. Mikheeva, E.Y. Burdova

EARLY DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN AT THE MODERN STAGE

Central Scientific Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Туберкулез в Российской Федерации многие годы остается социально значимой инфекцией, и, несмотря на общую тенденцию к снижению заболеваемости туберкулезом, эпидемиологическая обстановка остается напряженной. В последние годы проводились исследования по совершенствованию скрининговой диагностики туберкулеза у детей и подростков, в результате которых в практику был введен новый кожный тест – ДИАСКИНТЕСТ (ДСТ). В 4 регионах Центральной России проведен ретроспективный анализ результатов диагностики туберкулеза у 1705 детей с положительными результатами пробы Манту (ПМ) и отрицательными результатами ДСТ при первичном обследовании. Были изучены результаты углубленного обследования и динамического наблюдения пациентов в течение не менее 6 мес. У 1,7% детей с отрицательным результатом ДСТ при однократном первичном обследовании был диагностирован туберкулез, в т.ч. с бактериовыделением. Следовательно, отрицательный результат ДСТ при положительной ПМ не может быть гарантией отсутствия активного туберкулеза у ребенка, что требует проведения дополнительного обследования.

Ключевые слова: туберкулез, ДИАСКИНТЕСТ, дети, подростки, проба Манту, аллерген туберкулезный рекомбинантный.

In the Russian Federation tuberculosis remains socially significant infection for many years, and despite general downward trend in tuberculosis incidences, the epidemiological situation remains tense. In recent years, there were researches on improving screening diagnosis of tuberculosis in children and adolescents. As a result new skin test was introduced in practice – Diaskintest (DST). In 4 regions of Central Russia a retrospective analysis of tuberculosis diagnosis results in 1705 children with a positive Mantoux test (MT) and negative results of DST in the initial evaluation was conducted. The study included analysis of examination and dynamic observation of patients for at least 6 months. In 1,7% of children with negative DST result, after single initial examination, tuberculosis was diagnosed, including tuberculosis with bacterial excretion. Therefore, a negative DST result with positive MT can not guarantee the absence of active tuberculosis in a child, that requires further examination.

Keywords: tuberculosis, Diaskintest, children, adolescents, Mantoux test, tuberculosis recombinant allergen.

Контактная информация:

Михеева Ирина Викторовна – д.м.н., проф.,
зав. лабораторией иммунопрофилактики
ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии»
Роспотребнадзора
Адрес: Россия, 111123, г. Москва,
ул. Новогиреевская, 3а
Тел.: (495) 304-22-07,
E-mail: Irina_Mikheeva@mail.ru
Статья поступила 21.04.16,
принята к печати 19.05.16.

Contact Information:

Mikheeva Irina Viktorovna – MD, Prof.,
Head of Immunization Laboratory,
Central Scientific Research Institute of Epidemiology
Address: Russia, 111123, Moscow,
Novogireevskaya str., 3a
Tel.: (495) 304-22-07,
E-mail: Irina_Mikheeva@mail.ru
Received on Apr. 21, 2016,
submitted for publication on May 19, 2016.

Согласно данным Федеральной службы государственной статистики, в России за последние 5 лет отмечается ежегодное снижение заболеваемости туберкулезом [1]. Однако Россия по-прежнему входит в перечень стран с наибольшей выявляемостью активного туберкулеза в мире, в т.ч. с множественной лекарственной устойчивостью, а также в сочетании с ВИЧ-инфекцией [2]. По данным Роспотребнадзора, в 2015 г. заболеваемость активным туберкулезом составила 53,24 на 100 тыс населения, в т.ч. у детей до 17 лет включительно – 14,41 на 100 тыс населения [3]. Сложившаяся эпидемиологическая ситуация требует совершенствования ранней диагностики и профилактики туберкулеза прежде всего у детей и подростков. В России основным методом массового обследования детей на туберкулез является проба Манту (ПМ). Для постановки пробы используется аллерген туберкулезный очищенный в стандартном разведении (2 ТЕ) [4]. При правильной организации мероприятий по раннему выявлению туберкулеза ежегодно туберкулинодиагностикой необходимо охватывать 90–95% детского и подросткового населения. Изменение характера чувствительности к туберкулину является основанием для обращения к фтизиатру с возможным последующим назначением превентивной противотуберкулезной химиотерапии [5]. Тем не менее, туберкулиновая проба имеет ряд недостатков, основным из которых, по мнению многих авторов, является гипердиагностика и, как следствие, необоснованное назначение превентивной химиотерапии [6]. Туберкулиновый кожный тест неточен, поскольку используемый для данной пробы туберкулин Линниковой (ППД-Л) представляет собой смесь более чем 200 антигенов, которые также содержатся и в других, в частности, нетуберкулезных микобактериях [7]. В арсенале диагностических препаратов также имеется тест IGRA (interferon-gamma release assay), основанный на определении *in vitro* выработки γ -интерферонов в ответ на туберкулезную инфекцию, однако данный тест предлагают использовать как дополнение к ПМ в уже известных группах риска [8–10]. В связи с этим в Российской Федерации был разработан и с 2009 г. введен в практику альтернативный метод аллергодиагностики – внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДИАСКИНТЕСТ). Исследованию и обсуждению этого метода посвящено множество работ, но до сих пор у специалистов, занимающихся данной проблемой, нет единого мнения о целесообразности применения ДИАСКИНТЕСТА как альтернативы ПМ. Данный метод скрининга обладает высокой специфичностью, но по чувствительности уступает ПМ. За последние годы повысилась заболеваемость туберкулезом в США и во всех подгруппах VI ГДУ, что может быть обусловлено отменой превентивного лечения детей этих групп учета при отрицательной реакции на ДИАСКИНТЕСТ [11]. Чувствительность

ДИАСКИНТЕСТА возрастает при нахождении обследуемого в очаге инфекции, наличии контакта с бактериовыделителем и, следовательно, высокой бактериальной нагрузке, а также на более поздних стадиях заболевания, тогда как целью массовой скрининговой диагностики является выявление ранних стадий инфицирования детей и подростков, в т.ч. с неустановленным контактом с бактериовыделителем [12]. У лиц на ранних стадиях инфицирования *M. tuberculosis* и на ранних стадиях туберкулезного процесса реакция на ДИАСКИНТЕСТ может быть отрицательной [13]. В ряде случаев у лиц с установленным диагнозом туберкулез при постановке пробы с Диаскинтестом® отмечаются отрицательные реакции [14]. С 2014 г. рекомендовано проводить ПМ детям до 7 лет включительно, а детям и подросткам старше 7 лет – пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным ДИАСКИНТЕСТ [15].

Целью нашего исследования было провести анализ результатов диагностики туберкулеза у детей с положительными результатами ПМ и отрицательными результатами ДИАСКИНТЕСТА при первичном обследовании.

Материалы и методы исследования

Был проведен ретроспективный анализ результатов диагностики туберкулеза у группы из 1705 детей с положительными результатами ПМ и отрицательными результатами ДИАСКИНТЕСТА при первичном обследовании, а именно анализ частоты развития активной формы туберкулеза в сформированной группе пациентов на основе данных, предоставленных фтизиатрическими учреждениями. Проведено определение достоверности различий в результатах в зависимости от возраста, пола, региона проживания обследуемых.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) лица обоего пола в возрасте от 12 мес до 18 лет включительно;
- 2) впервые выявленная положительная ПМ и отрицательный результат ДИАСКИНТЕСТА при первичном обследовании;
- 3) наличие результатов динамического наблюдения фтизиатром, включая результаты туберкулинодиагностики, в течение не менее года после первого положительного результата ПМ.

Критерии исключения: наличие противопоказаний для проведения туберкулиновых проб в период наблюдения.

Детям с положительной ПМ проводили обследование с помощью препарата ДИАСКИНТЕСТ. В случае отрицательной реакции повторное исследование с помощью ДИАСКИНТЕСТА проводили через 4 месяца и через 1 год. В Тверской области обследование через 4 месяца не проводилось.

При подозрении на туберкулез проводили дополнительное обследование в условиях противотуберкулезного диспансера.

Таблица 1

**Структура группы детей,
отобранных для исследования**

Регионы проживания	Численность групп детей в возрасте	
	1–6 лет	7–17 лет
Тверская область	729	659
Воронежская область	63	62
Московская область	61	22
г. Самара	49	60
Итого	902	803

Таблица 2

Частота выявления туберкулеза у детей с положительными результатами ПМ и отрицательными результатами ДИАСКИНТЕСТА при первичном обследовании

Возрастные группы	Число детей, включенных в исследование	Из них впервые выявлен туберкулез	
		абс. число	%
1–6 лет	902	16	1,77±0,44
7–17 лет	803	13	1,62±0,45
Итого	1705	29	1,7±0,31

Таблица 3

Частота выявления туберкулеза у детей, включенных в исследование, проживающих в разных регионах

Регионы проживания	Число детей, включенных в исследование	Из них впервые выявлен туберкулез	
		абс. число	%
Тверская область	1388	19	1,37±0,31
Воронежская область	125	3	2,4±1,37
Московская область	83	2	2,41±1,68
г. Самара	109	5	4,59±2,3

Таблица 4

Структура клинических форм заболевания туберкулезом детей с положительными результатами ПМ и отрицательными результатами ДИАСКИНТЕСТА при первичном обследовании

Диагноз	В т.ч. у детей в возрасте	
	1–6 лет	7–17 лет
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	7	2
Инфильтративный туберкулез в фазе распада	1	2
Туберкулез периферических лимфатических узлов	1	1
Туберкулезный остит	5	1
Первичный туберкулезный комплекс	2	7

Проанализированы результаты обследования 1705 лиц в возрасте 1–17 лет за период 2009–

2014 гг. в некоторых районах и населенных пунктах 4 субъектов Российской Федерации.

Методом скрининга сформирована группа наблюдения из числа детей в возрасте от 12 мес до 17 лет включительно, проживающих в нескольких регионах Центральной России (табл. 1).

Были изучены результаты углубленного обследования и динамического наблюдения пациентов в течение не менее 6 мес. Определены структуры клинических форм заболевания туберкулезом детей с положительными результатами ПМ и отрицательными результатами ДИАСКИНТЕСТА при первичном обследовании.

В работе использован комплекс методов: иммунологических (аллергологических) и эпидемиологических. В рамках эпидемиологического метода применены описательно-оценочные методы, проведены скрининговые и когортные исследования, статистический анализ. В рамках статистического анализа проводили оценку достоверности различий по t-критерию, определяли доверительные интервалы.

Результаты

В группе детей в возрасте 1–6 лет туберкулез выявлен у 16 чел. (1,77%). Среди детей в возрасте 7–17 лет туберкулез выявлен у 13 чел. (1,62%) (табл. 2).

При этом статистически достоверной разницы в частоте выявления туберкулеза в сформированных группах детей разного возраста не установлено ($t=0,24$, $p>0,05$).

Поскольку дети, включенные в исследование, проживали в разных регионах Центральной России, необходимо было сравнить частоту выявления туберкулеза при отрицательном результате ДИАСКИНТЕСТА на разных территориях (табл. 3).

Доля детей, у которых была диагностирована та или иная форма туберкулеза, в разных регионах колебалась от 1,37% (г. Тверь) до 4,59% (г. Самара). Однако при статистическом анализе результатов достоверных различий между показателями частоты выявления туберкулеза не было.

При этом частота выявления туберкулеза среди детей разного возраста была практически одинакова во всех регионах, где проводилось исследование.

При анализе распределения по полу выявленных случаев туберкулеза у детей, включенных в исследование, также не было выявлено статистически значимых различий.

При отрицательных результатах первого исследования при помощи ДИАСКИНТЕСТА на фоне положительной ПМ у части детей и подростков, проживающих в различных регионах, установлено наличие туберкулеза различных форм и локализаций, в т.ч. туберкулез внутригрудных лимфатических узлов как в фазе инфильтрации, так и в фазе кальцинации, туберкулез органов дыхания с экссудативным плевритом и в фазе распада, туберкулез периферических лимфати-

ческих узлов (подмышечных и шейных), туберкулезные оститы различных локализаций (метаэпифиз бедра, грудина, позвонки) (табл. 4).

Были диагностированы как инволюционные процессы, так и активные, в т.ч. и с бактериовыделением, требующие скорейшего медицинского вмешательства и представляющие эпидемиологическую опасность. Значительное место занимал туберкулез внелегочной локализации (примерно $\frac{1}{5}$ от общего числа больных).

При повторном обследовании с помощью ДИАСКИНТЕСТА процент пропущенных случаев туберкулеза (отрицательный результат ДИАСКИНТЕСТА) несколько сократился во всех регионах, кроме Самары (до 1,59–3,17%). Однако это сокращение не было статистически значимым ($t > 2$; $p > 0,05$). В Воронежской области не все дети 1–6 лет были обследованы повторно через 4 месяца, но по-прежнему отрицательными оставались результаты ДИАСКИНТЕСТА у 3,17% больных туберкулезом детей, среди детей 7–17 лет больных не выявлено. В г. Пушкино доля пропущенных случаев заболевания туберкулезом у детей 1–6 лет при диагностике с помощью ДИАСКИНТЕСТА сократилась через 4 месяца с 3,28 до 1,59%. Среди детей 7–17 лет больных не выявлено. В Самаре доля больных туберкулезом детей 7–17 лет с отрицательным результатом ДИАСКИНТЕСТА при обследовании через 4 месяца не изменилась (1,67%). При повторном обследовании детей и подростков через год часть больных продемонстрировала положительную реакцию на ДИАСКИНТЕСТ. Однако доля пропущенных случаев практически не изменилась ($t > 2$; $p > 0,05$). В Тверской области результаты ДИАСКИНТЕСТА остались отрицательными у 0,82% больных туберкулезом детей 1–6 лет и у 1,67% детей 7–17 лет. В Воронежской области через год с помощью ДИАСКИНТЕСТА обследованы все больные туберкулезом дети из группы исследования, ни у одного из них ДИАСКИНТЕСТ не стал положительным. В г. Пушкино результаты обследования через год были аналогичны результатам обследования через 4 месяца. В г. Самара также ни один больной ребенок 1–6 лет не продемонстрировал положительный результат ДИАСКИНТЕСТА при обследовании через год. Дети 7–17 лет в Самаре через год не обследовались.

На материалах, полученных из Самары, представилась возможность оценить долю детей с виражом ПМ, поставленных на диспансерный учет в VIa группе. Среди детей 1–6 лет она соста-

вила 83,67%, среди детей 7–17 лет – 85%. Во всех случаях реакция на ДИАСКИНТЕСТ была отрицательной.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что в среднем у 1,7% детей с отрицательным результатом ДИАСКИНТЕСТА и положительной ПМ при однократном первичном обследовании был диагностирован туберкулез, в т.ч. с бактериовыделением. Так как достоверной статистической разницы между частотой выявления туберкулеза у детей и подростков различных возрастов не выявлено, можно сделать заключение, что отмена ПМ у детей старше 7 лет может привести к недостаточной диагностике туберкулеза на ранних этапах. Небольшой процент пропущенных случаев заболевания туберкулезом на этапе скрининга может иметь неблагоприятные последствия, как клинические для отдельно взятых заболевших, так и эпидемиологические для контактирующих с больным туберкулезом, особенно с бактериовыделителем.

При повторных исследованиях у некоторых больных туберкулезом произошла конверсия результатов ДИАСКИНТЕСТА, но основная часть пациентов так и не продемонстрировала положительных результатов ни через 4 месяца, ни через год. Это значит, что при замене ПМ на ДИАСКИНТЕСТ дети без явных клинических проявлений туберкулеза могут оставаться без необходимой медицинской помощи длительное время.

Структура клинических форм заболевания туберкулезом детей с положительными результатами ПМ и отрицательными результатами ДИАСКИНТЕСТА при первичном обследовании демонстрирует, что отрицательные реакции на ДИАСКИНТЕСТ возможны не только при генерализованных процессах с выраженным иммунодефицитом, но и в случаях локального процесса, как легочной, так и внелегочной локализации.

При однократном обследовании с помощью ДИАСКИНТЕСТА также не удалось выявить всех детей с первичным инфицированием (виражом ПМ), подлежащих диспансерному учету. Это может привести к несвоевременному назначению или отсутствию превентивной противотуберкулезной терапии.

В настоящее время ПМ не может быть исключена из алгоритма ранней диагностики туберкулеза у детей и подростков.

Литература

1. Данные Федеральной службы государственной статистики. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/ (дата обращения: 20.04.16)
2. WHO, Global tuberculosis report, 2015. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (дата обращения: 20.04.16)

3. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2015. Режим доступа URL: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525 (дата обращения: 20.04.16)

4. *Корецкая М.Н.* Диаскинтест – новый метод диагностики туберкулезной инфекции. Сибирское медицинское обозрение. 2013; 2: 94–97.

5. Приказ от 21 марта 2003 г. № 109 о совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации (в ред. Приказа Минздравсоцразвития РФ от 29.10.2009 № 855).

6. *Аксенова В.А., Барышникова Л.А.* Эффективность аллергена туберкулезного рекомбинантного при раннем выявлении туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети. Вопросы современной педиатрии. 2015; 3: 358–362.

7. *Аксенова В.А.* Новый кожный тест Диаскинтест как скрининг-метод при выявлении туберкулеза. Доктор. ру. 2011; 6: 35–39.

8. *Овсянкина Е.С.* Новые технологии в выявлении, диагностике и лечении туберкулеза у детей и подростков. Лекции XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2010.

9. *Слогоцкая Л.В.* Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность. Туберкулез и болезни легких. 2013; 5: 39–46.

10. *Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Юхи-*

менко Н.В. Анализ эффективности кожных туберкулиновых проб для диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков. Вопросы практической педиатрии. 2015; 10 (5): 36–43.

11. *Шилова М.В.* Туберкулез в России в 2012–2013 году. М.: Промобюро, 2014.

12. *Красильников И.В.* Современные методы массовой ранней диагностики туберкулезной инфекции. Медицинский алфавит. 2013; 1 (6): 33–35.

13. *Аксенова В.А.* Выявление и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного антигена – Диаскинтест: Методические рекомендации (протокол № 4 от 8 июня 2011 года). М.: МЗ РФ, 2011.

14. *Леви Д.Т., Наконечная А.В., Обухов Ю.И., Рухмина М.Л., Александрова Н.В., Альварес Фигероа М.В.* Туберкулезные аллергены – препараты для специфической диагностики туберкулеза. Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение. 2013; 48 (4): 10–17.

15. Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951). М.: МЗ РФ, 2014.



МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

8–10 ноября 2016 года

«ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ» В ПЕДИАТРИИ Преодолевая барьеры. Мультидисциплинарный подход

Организаторы

- Правительство города Москвы
- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

Место проведения: Конгресс-парк гостиницы «Украина», Москва, Кутузовский проспект, 2/1, стр.1

В рамках Съезда пройдет представление педиатрических лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационары)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

Подробности на сайте: www.pediatr-mos.ru

Технический организатор

Организационно-технические вопросы, участие в выставочной экспозиции

KST ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, 57
телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro

Научный комитет

По вопросам участия в научной программе
Петрайкина Елена Ефимовна
Москва, 4-ый Добрынинский переулок, дом 1/9
Административный корпус, 3 кабинет
телефон: +7 (903) 170-23-69
электронная почта: lepet_morozko@mail.ru