

Ю.П. Чугаев<sup>1</sup>, Н.Г. Камаева<sup>2</sup>, А.И. Цветков<sup>1</sup>, Д.А. Кудлай<sup>3,4</sup>, И.А. Черняев<sup>2</sup>**ИННОВАЦИОННЫЕ РЕКОМБИНАНТНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ  
ВЫЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ  
И ПОДРОСТКОВ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», <sup>2</sup>ГБУЗ Свердловской области «Противотуберкулезный диспансер», г. Екатеринбург, <sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), <sup>4</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, РФ



**Цель исследования:** оценить влияние применения аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР) в скрининге туберкулезной инфекции (ТИ) у детей и подростков на эпидемиологические показатели по туберкулезу (ТБ) и изучить экономическую эффективность применения АТР в условиях крупного промышленного региона. **Материалы и методы исследования:** по данным медицинской документации проанализировано два периода, 2011–2015 гг. и 2016–2019 гг., до и после внедрения скрининга с применением пробы с АТР соответственно. **Результаты:** установлено, что применение пробы с АТР в практике для дифференциальной диагностики инфекционной и поствакцинальной аллергий привело к улучшению эпидемической ситуации среди детского населения и значимому экономическому эффекту – экономия в течение года составила 12 385 407,84 руб. Применение АТР позволяет выявлять латентную ТИ и разрабатывать научные подходы к изучению предикторов развития клинически выраженного ТБ, что крайне актуально в современных условиях.

**Ключевые слова:** аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР), Диаскинтест, иммунодиагностика, туберкулез, дети, экономика.

**Цит.:** Ю.П. Чугаев, Н.Г. Камаева, А.И. Цветков, Д.А. Кудлай, И.А. Черняев. Инновационные рекомбинантные технологии выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков: достижения и проблемы. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 112–118.

Yu.P. Chugaev<sup>1</sup>, N.G. Kamayeva<sup>2</sup>, A.I. Tsvetkov<sup>1</sup>, D.A. Kudlay<sup>3,4</sup>, I.A. Cherniaev<sup>2</sup>**INNOVATIVE TECHNOLOGIES FOR DETECTING  
AND DIAGNOSTIC OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND  
ADOLESCENTS: ACHIEVEMENTS AND PROBLEMS**

<sup>1</sup>Ural State Medical University, <sup>2</sup>Sverdlovsk Regional TB Dispensary, Yekaterinburg, <sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, <sup>4</sup>Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

**Objective of the research:** to assess the effect of recombinant tuberculosis allergen (RTA) in tuberculosis infection (TI) screening in children and adolescents on the epidemiological indicators of tuberculosis (TB) and to study the economic efficiency of using RTA in a large industrial region. **Materials and methods:** according to medical records, two periods were analyzed, 2011–2015 and 2016–2019, before and after the RTA screening introduction, respectively. **Results:** it was found that using RTA test in practice for the differential diagnosis of infectious and post-vaccination allergies led to an improvement in the epidemic situation among the child population and a significant economic effect – the savings during the year amounted to 12 385 407,84 rubles. RTA allows to reveal latent TI and develop scientific approaches to studying predictors of the clinically expressed TB, which is extremely important in modern conditions.

**Контактная информация:**

**Камаева Наталья Геннадьевна** – к.м.н.,  
заведующая Консультативно-диагностической  
поликлиникой ГБУЗ СО «Противотуберкулезный  
диспансер», врач-фтизиатр  
**Адрес:** Россия, 620142, г. Екатеринбург,  
ул. Чапаева, 9А  
**Тел.:** (343) 220-21-42, **E-mail:** kamayeva@gmail.com  
Статья поступила 6.07.20,  
принята к печати 24.11.20.

**Contact Information:**

**Kamayeva Natalya Gennadievna** – MD, PhD, head  
of the Consultative Diagnostic Polyclinic  
Tuberculosis Dispensary, phthisiatrician  
**Address:** Russia, 620142, Yekaterinburg,  
ul. Chapayeva, 9A  
**Phone:** (343) 220-21-42, **E-mail:** kamayeva@gmail.com  
Received on Jul. 6, 2020,  
submitted for publication on Nov. 24, 2020.

**Keywords:** recombinant tuberculosis allergen (RTA), Diaskintest, immunodiagnostics, tuberculosis, children, economics.

**Quote:** Yu.P. Chugaev, N.G. Kamayeva, A.I. Tsvetkov, D.A. Kudlay, I.A. Cherniaev. Innovative technologies for detecting and diagnosis of tuberculosis in children and adolescents: achievements and problems. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99 (6): 112–118.

Развитие в педиатрии научной и практической проблемы туберкулеза (ТБ) у детей тесно связано с применением иммунодиагностики туберкулезной инфекции (ТИ), основанной, по сути, на использовании различных модификаций предложенного Р. Кохом диагностикума – туберкулина. Выявление состояния инфицирования ребенка микобактериями туберкулеза (МБТ) – основное показание к проведению топической диагностики заболевания посредством лучевых и этиологических технологий.

Туберкулин, содержащий полный набор антигенов МБТ, работавший более века, перестал удовлетворять специалистов из-за недостаточной специфичности. При массовой вакцинации бациллой Кальмета–Жерена (БЦЖ) пробы с туберкулином не позволяют объективно интерпретировать конверсию туберкулиновой чувствительности как в пользу вирулентного инфицирования, так и в пользу поствакцинальной аллергии [1–6].

В 1973 г. Гербертом Байером и Стэнли Коэном осуществлен трансгенез части генов одного организма другому [7]. В 1998 г. S.T. Cole и B.G. Vargell с коллегами опубликовали полный геном *Mycobacterium tuberculosis* с детекцией 4000 последовательностей с установлением функций 70% генов возбудителя [8]. При изучении генома нетуберкулезных микобактерий выявлено отсутствие у них, равно как и у вакцинного субштамма *Mycobacterium bovis BCG*, геномного участка RD1, присутствующего в геноме *Mycobacterium tuberculosis*. Вышеуказанные исследования послужили теоретическим фундаментом разработки специфичного для ТИ диагностикума – «аллерген туберкулезный рекомбинантный» (АТР) (Диаскинтест) [9]. Проба с АТР не вызывает развития реакции у неинфицированного патогенными бактериями привитого БЦЖ ребенка. Подобное свойство инновационного теста позволило впервые за весь период многолетнего применения БЦЖ проводить объективную, а не визуальную, основанную только на опыте врача, дифференциальную диагностику поствакцинальной аллергии (ПВА) и вирулентного инфицирования (ВИ) [10–14]. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109» и методические рекомендации, утвержденные приказом МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г., открыли широкие возможности для внедрения АТР в медицинскую практику [6, 9, 10, 11, 15–17].

Цель исследования: оценить влияние применения АТР в скрининге ТИ у детей и подростков на эпидемиологические показатели по ТБ и изучить экономическую эффективность приме-

нение АТР в условиях крупного промышленного региона.

### Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное когортное обсервационное исследование. Объектом его послужили данные первичной медицинской документации детей, направленных в Консультативно-диагностическую поликлинику ГБУЗ Свердловской области «Противотуберкулезный диспансер». Выделено 2 периода наблюдения: 1-й (2011–2015 гг.) – до внедрения скрининга с применением пробы с АТР на территории региона, когда медицинские профилактические осмотры с целью выявления ТБ у детей проводили с применением пробы Манту и стандартных лучевых технологий (рентгенография и линейная томография органов грудной клетки) и 2-й (2016–2019 гг.) – после внедрения в практику пробы с АТР и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, назначаемой по ее результатам.

Отбор случаев осуществляли методом сплошной выборки. Предварительно расчет размера выборки не производили. Расчет экономических показателей выполнен на основании данных реестров медицинской помощи детскому населению, калькуляции фактической стоимости медицинских услуг, диагностических средств и противотуберкулезных препаратов. С целью изучения структуры рабочего времени медицинских работников, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия» в амбулаторных условиях, проводили локальное наблюдение во время приема врача-фтизиатра участкового детского противотуберкулезного диспансерного отделения. В исследование включены результаты 2336 наблюдений (1 детский фтизиатрический участок).

До 2020 г. порядок диспансерного наблюдения за больными ТБ лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником ТБ, а также лицами с подозрением на ТБ и излеченными от ТБ определялся приказом МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [18, 19]. В зависимости от статуса по ТБ в период проведения исследования дети наблюдались в следующих группах диспансерного учета (ДУ): 0 – дети с подозрением на ТБ; I – дети, больные ТБ, получающие лечение по любому режиму химиотерапии ТБ; II (А) – дети с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями; II (Б) – дети, излеченные от ТБ; IV (А) – дети, находящиеся или находившиеся в контакте с больным ТБ по месту жительства (месту пребывания), месту работы или учебы; V (А, Б, В) – дети с локальными или диссеминированными поражениями после противотуберкулезных прививок; VI группа – дети с повышенным риском заболевания ТБ: VI-А – дети и подростки в раннем периоде первичной ТИ

(выраж туберкулиновых реакций); VI-B – дети и подростки, ранее инфицированные, с гиперергической реакцией на туберкулин, а также дети и подростки из социальных групп риска с выраженными реакциями на туберкулин; VI-B – дети и подростки с усиливающейся туберкулиновой чувствительностью.

При выявлении у ребенка признаков, вызывающих подозрение на ТБ, его ставят на учет в 0-ю группу ДУ с оформлением индивидуального плана обследования. После проведения обследования в случае наличия заболевания пациента переводят в I группу ДУ. Если диагноз не подтвердился, ребенка снимают с учета. При выявлении в процессе обследования у пациента, ранее не состоявшего под диспансерным наблюдением в медицинских противотуберкулезных организациях, только остаточных изменений спонтанно излеченного ТБ ребенка переводят в III (А) группу. Спонтанно излеченный ТБ в виде остаточных изменений встречается как вариант полного излечения ТБ у детей и взрослых, которые не проходили терапию противотуберкулезными препаратами.

В I группе ДУ наблюдались дети с подтвержденным диагнозом «туберкулез» с назначением комплексного лечения, включая химиотерапию ТБ, в течение всего курса лечения. В случае клинического излечения пациент переводится в III-B группу ДУ, в которой наблюдается и посещает врача-фтизиатра не реже чем 1 раз в 6 мес. в соответствии с индивидуальным планом: дети, излеченные от ТБ, без остаточных изменений или с малыми остаточными изменениями безотягощающих факторов наблюдаются 3 года, а при наличии ВИЧ-инфекции – до 18 лет. Дети, достигшие клинического излечения ТБ, но имеющие большие остаточные изменения, а также пациенты с малыми остаточными изменениями, но при наличии отягощающих факторов состоят на учете у фтизиатра до совершеннолетия. В IV-A группе наблюдаются дети, состоящие в контакте с больным ТБ. При обнаружении у пациента признаков активного ТБ осуществляется перевод пациента в I группу ДУ, назначается курс химиотерапии. Если во время обследования у пациента определяется наличие измененной чувствительности к иммунологическим пробам с аллергенами туберкулезными, то устанавливается VI группа диспансерного наблюдения.

Длительность диспансерного наблюдения определяется с учетом срока излечения больного ТБ, с которым имелся контакт. При наличии контакта с больным ТБ с бактериовыделением диспансерное наблюдение устанавливается на срок излечения больного ТБ, с которым имелся контакт, и дополнительно продлевается на 1 год после излечения. С 2020 г. при наличии ВИЧ-инфекции диспансерное наблюдение устанавливается на срок излечения больного ТБ, с которым имелся контакт, и дополнительно на 2 года после излечения. Для детей, контактировавших с умершим от ТБ, срок наблюдения составляет 5 лет. По окончании установленного срока диспансерное наблюдение прекращается.

Особый интерес для нашего исследования представляла информация о пациентах, состоящих на учете в VI группе ДУ, – дети с подозрением на ТБ,

установленным на основании иммунодиагностики, то есть с измененной чувствительностью иммунологических проб к аллергенам туберкулезным: в стандартном разведении (туберкулин) и АТР (Диаскинтест). В данной группе ДУ пациенты без дополнительных факторов риска наблюдаются 1 год. Дети из групп медицинского и социального риска, а также контактировавшие с больным, умершим от ТБ, – 2 года. Группа ДУ устанавливается при определении измененной чувствительности иммунологических проб к аллергенам туберкулезным или обнаружения остаточных изменений ранее перенесенного ТБ. При обнаружении у пациента активности туберкулезного процесса его переводят в I группу ДУ и назначают курс химиотерапии.

Обработку результатов исследования осуществляли в приложении Microsoft Excel 2010 и средствами языка Питон (Python 3.8). Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Statsmodels и Scipy. При представлении исходных данных использованы методы описательной статистики. Качественные и категориальные показатели были представлены абсолютными и относительными (%) значениями. Различия между группами/годами проводили с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

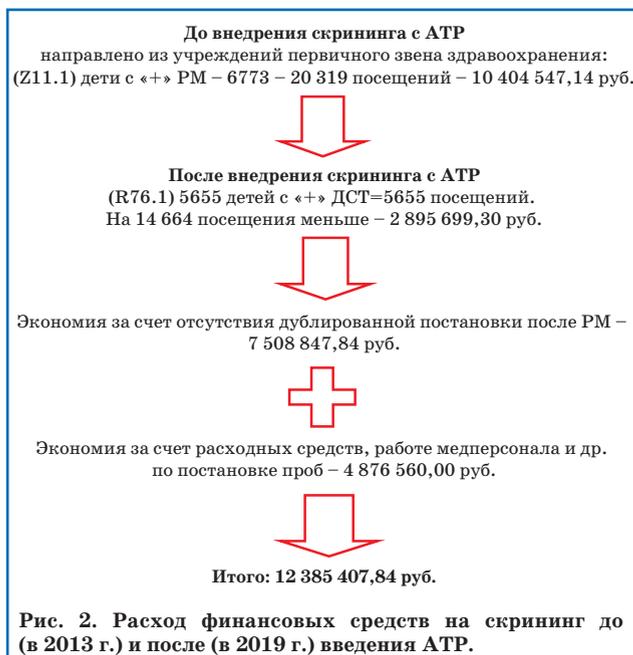
Показатель риска ежегодного инфицирования детей в Свердловской области после внедрения скрининга статистически значимо снизился ( $p < 0,001$ ): до введения в практику пробы с АТР составлял 0,8–0,5%, после применения пробы с АТР в 2019 г. достиг 0,2% (критерий  $\chi^2$  Пирсона,  $p < 0,001$ ) (рис. 1). Возможно предположить, что изменение величины показателей обусловлено тем, что проводимая ранее дифференциальная диагностика ПВА и ВИ основывалась на оценке комплекса косвенных признаков, что приводило к неизбежным ошибкам и, как следствие, к искусственному увеличению контингентов детей с диагнозом «выраж туберкулиновых проб».

За гипердиагностикой ВИ следуют как минимум 2–3-кратное приглашение в диспансер и клинико-рентгенологическое обследование ребенка со стоимостью визита 512,06 руб. В 2013 г. суммарно затрачено 10 404 547,14 руб., а в 2019 г. при той же стоимости одного визита – 2 895 699,20 руб., экономия – 7 508 847,84 руб. Стоимость препаратов для проведения химиопрофилактики одному пациенту составляет от 478,8 до 729 руб. Таким образом, при затратах на проведение рентгенологического цифрового исследования стоимостью 117 руб. один случай гипердиагностики ВИ обходится не менее чем в 595,8–846,0 руб.

В ходе масштабных и углубленных исследований свойств АТР доказано, что диагностикум может применяться в педиатрической и фтизиопедиатрической практике как самостоятельный высокоинформативный тест для раннего выявления ТИ, а именно для скрининга, реализуемо-



**Рис. 1. Риск ежегодного инфицирования МБТ среди детей в возрасте 1–17 лет (по данным отчетной формы № 33 «Сведения о больных туберкулезом», Свердловская область).**



**Рис. 2. Расход финансовых средств на скрининг до (в 2013 г.) и после (в 2019 г.) введения АТР.**

го учреждениями первичной медико-санитарной помощи.

Скрининг с АТР проводится лицам в возрасте от 8 до 17 лет в соответствии с приказом МЗ РФ от 21.03.2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».

При анализе результатов скрининга с АТР выявлен ряд позитивных эффектов. Существенно сократился поток детей, направленных по результатам туберкулинодиагностики с пробой Манту на консультацию фтизиатра в Консультативно-диагностическую поликлинику областного противотуберкулезного диспансера. До введения скрининга с АТР по направлению педиатра из первичного звена здравоохранения на консультацию к фтизиатру только в течение 2013 г. было направлено 6773 ребенка в возрасте от 8 до 17 лет, которые в целях уточнения характера туберкулиновой чувствительности осуществили 20 319 посещений. По данным 2019 г., количество детей из аналогичной возрастной группы, направленных из учреждений здравоохранения первичной медико-санитарной помощи, составило 5655 человек, и для данной категории детей не требовалось уточнения характера

чувствительности к иммунодиагностическому тесту. Таким образом, после внедрения пробы с АТР (2019 г. по сравнению с 2013 г.) детям по результатам скрининговой иммунодиагностики требовалось на 14 664 посещения меньше за счет отсутствия дублирования проведения АТР для установления диагноза [1, 9, 11, 20–23].

Экономия за счет отсутствия дублированной постановки АТР для установления диагноза составила 7 508 847,84 руб., за счет непотраченных расходных средств, трудозатрат медицинского персонала – 4 876 560,00 руб. Суммарно экономия материальных затрат составила 12 385 407,84 руб. При расчете экономической эффективности в масштабе области объем сэкономленных средств федерального и областного бюджетов составляет порядка 30 млн руб. в год.

Помимо экономии материальных средств отмечено и значительное сбережение рабочего времени, не затраченного на повторную иммунодиагностику. В течение года временная выгода составила 3666 ч, что соответствует 611 сменам или 2,5 года. При этом сэкономленные материальные средства, временные и физические затраты перенаправляются на оказание помощи детям и подросткам с латентной ТИ (ЛТИ), остаточными изменениями перенесенного ТБ, из очагов ТИ (рис. 2).

Применение АТР с целью скрининга ТИ у детей изменило структуру посещений участкового фтизиатра. Так, до внедрения АТР (2015 г.) 34,0% посещений с целью консультации у фтизиатра соответствовали коду Z11.1 (специальное скрининговое обследование с целью выявления ТБ), а после внедрения АТР в 2019 г. – 31,6%. До внедрения АТР 19,4% соответствовали коду R76.1 (аномальная реакция на аллерген), а после (в 2019 г.) – 17,1%, что говорит о статистически значимом снижении доли посещений по этим кодам (см. таблицу).

Из вышеизложенного следует, что и фтизиатры, и специалисты первичного звена здравоохранения трактуют результаты иммунодиагностики с АТР более качественно, чем при ранее применявшейся пробе Манту с туберкулином.

Мониторинг качества и информативности иммунодиагностики ТБ особенно важен в возрасте от 1 года до 14 лет. Так, с 2016 по 2019 гг. при охвате иммунодиагностикой 92,5–97,5% подлежащих обследованию лиц 92,8% заболевших ТБ детей выявлены при профилактических осмотрах, то есть при плановой иммунодиагностике.

Введение в практику высокоспецифичного АТР и обязательного применения при наличии положительного результата КТ органов грудной клетки привело к статистически значимым изменениям показателя заболеваемости ТБ детей в регионе в 2016–2019 гг. сравнительно с данными 2011–2014 гг. (рис. 3). Данный тренд показателя заболеваемости расценивается как позитивный, поскольку отражает раннее выявление малых форм ТБ. Как видно из рис. 3, показатель забо-

## Структура посещений детского фтизиатра до и после введения в практику пробы с АТР

| Показатели       | До внедрения скрининга с АТР |      | После внедрения скрининга с АТР |      |         |      |         |      |         |      |
|------------------|------------------------------|------|---------------------------------|------|---------|------|---------|------|---------|------|
|                  | 2015 г.                      |      | 2016 г.                         |      | 2017 г. |      | 2018 г. |      | 2019 г. |      |
|                  | абс.                         | %    | абс.                            | %    | абс.    | %    | абс.    | %    | абс.    | %    |
| Всего            | 161 781                      |      | 134 739                         |      | 135 447 |      | 115 409 |      | 118 346 |      |
| Z11.1            | 54 953                       | 34,0 | 33 176                          | 24,6 | 33 187  | 24,5 | 32 302  | 28,0 | 37 342  | 31,6 |
| R76.1            | 31 311                       | 19,4 | 25 678                          | 19,1 | 27 406  | 20,2 | 22 718  | 19,7 | 20 279  | 17,1 |
| Другие коды      | 75 517                       | 46,7 | 75 885                          | 56,3 | 74 854  | 55,3 | 60 389  | 52,3 | 60 725  | 51,3 |
| p, ( $\chi^2$ )* | < 0,001                      |      | < 0,001                         |      | < 0,001 |      | < 0,001 |      |         |      |

\*Расчет по отношению к 2019 г.

леваемости ТБ в 2011–2014 гг. статистически значимо выше, чем в 2019 г., 2015 г. был переходным, а с 2016 по 2019 гг. показатель заболеваемости стабилизировался.

Новый алгоритм диагностики ТБ у детей с применением АТР привел к существенному наполнению 0-й группы ДУ лицами, которым в условиях амбулаторного приема далеко не всегда возможно диагностировать наличие/отсутствие локального туберкулезного процесса и определить его активность (рис. 4). В ходе накопления клинического опыта наполнение 0-й группы ДУ за 5 лет снизилось в 1,8 раза, что по отношению к 2019 г. было статистически значимым изменением (критерий  $\chi^2$ ,  $p < 0,001$ ).

Комплексное обследование детей, взятых под наблюдение фтизиатра в 0-ю группу ДУ, с применением пробы с АТР и адресного КТ-исследования органов грудной клетки позволило более качественно выявлять детей с ТБ в активных фазах. Так, выявляемость из 0-й группы ДУ в 2012 г. составила 3,4 на 1000 обследованных, в 2016 г. (после внедрения скрининга) – 12,8, в 2019 г. – 9,1 (критерий  $\chi^2$  по отношению к 2012 г.  $p < 0,001$ ).

Своевременная диагностика ТБ у детей предполагает, что все впервые выявленные пациенты попадут под наблюдение фтизиатра в начальной стадии заболевания, что соответствует фазе инфильтрации. Однако на практике определенное число пациентов выявляют, когда патологический процесс завершился самоизлечением с образованием морфологического посттуберкулезного субстрата в виде кальцинатов в лимфатических узлах средостения, реже – в легких. Соотношение числа впервые выявленных больных с ТБ в активных фазах и завершившимися и/или завершающимися ТБ позволяет судить о качестве диагностики, зависящей от организации противотуберкулезных мероприятий. Новый алгоритм «проба с АТР с последующим проведением КТ органов грудной клетки» существенно расширил возможности топической диагностики ТБ. Это повлияло на соотношение активный/неактивный ТБ в контингентах: до внедрения АТР при применении алгоритма обследования «проба Манту с 2 ТЕ – рентгенография органов грудной клетки» данное соот-

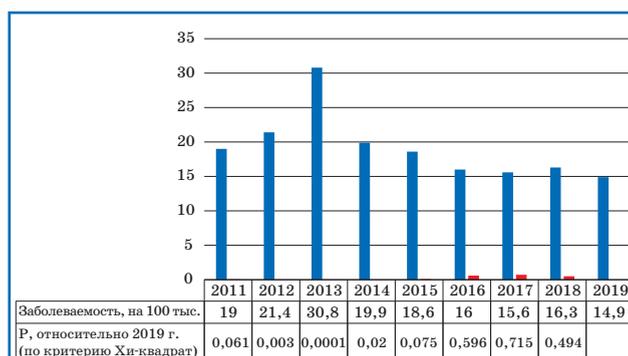


Рис. 3. Динамика показателя заболеваемости ТБ детей (0–14 лет) на 100 тыс. соответствующего населения в 2011–2019 гг. (по данным отчетной формы № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом»).

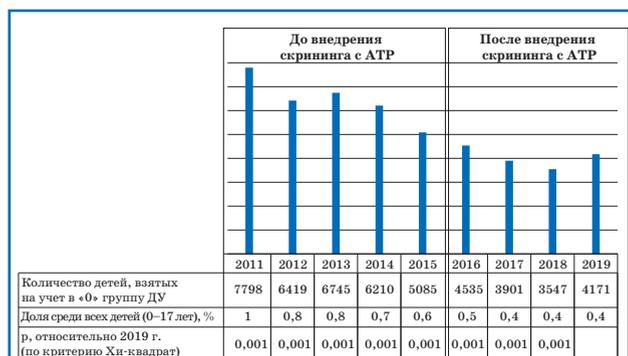


Рис. 4. Количество детей, взятых на учет в 0-ю группу ДУ в 2011–2019 гг.

ношение составляло 9,4, после внедрения – 0,9, что указывает на ранее имевшее место невыявление маловыраженных форм локального ТБ.

### Обсуждение

Полученные данные подтверждают, что АТР оказывает значительное влияние на диагностику ТБ, позволяя выявлять детей с подозрением на ТБ и с высоким риском его развития, а также заболевших ТБ.

Еще в середине XX века А.И. Каграманов доказал наличие феномена «латентного микробизма» у инфицированных, характерного также для ЛТИ (одной из особых форм ТБ) без клинико-рентгенологических проявлений [24]. Единичные работы по ЛТИ выполнялись и позднее, но углубленно ЛТИ начали изучать лишь при широком распространении ВИЧ-инфекции,

приведшей к манифестации так называемых ВИЧ-ассоциированных заболеваний, среди которых лидирует ТБ [25–28]. С началом применения АТР, а затем и углубленного обследования лиц с положительным АТР-тестом, у которых не выявлялись признаки активного ТБ, удалось выделить группу пациентов, ранее условно называвшихся инфицированными МБТ, в группу с ЛТИ. Возникла новая проблема: как наблюдать и лечить таких пациентов. Появление нового метода диагностики поставило перед фтизиатрами новые задачи – оценить риск перехода ЛТИ в клинически выраженный процесс, найти предикторы возможного перехода латентного ТБ в клинически выраженный, оценить эффективность химиопрофилактики/химиотерапии среди детей с ЛТИ [5, 22].

Несмотря на то что с 2015 г. имеются международные рекомендации по диагностике и ведению пациентов с ЛТИ, в 2015 г. группа российских экспертов подготовила рекомендации по ЛТИ у детей, а в 2017 г. – у взрослых. Перечень задач, требующих исследования и решения в связи с появлением нового инструмента диагностирования и мониторинга ТБ, постоянно пополняется [29, 30].

Ограничением исследования является то, что были рассмотрены данные только по одному региону РФ (Свердловская область), а для расчета экономических показателей выбрано только одно медицинское учреждение.

### Заключение

Применение пробы с АТР позволило решить ряд клинико-эпидемиологических проблем. В частности, проба с АТР позволила впервые за всю историю вакцинации БЦЖ четко разделить потоки детей с туберкулезным инфицированием и поствакциной аллергией, оказав социально-психологический и значимый экономический эффект. Применение АТР в скрининге ТБ среди детского населения привело к оптимизации потоков детей, направляемых на консультацию детского фтизиатра по результатам иммунодиагностики в учреждениях первичной медико-санитар-

ной помощи. Это позволило значительно сократить потребность в дополнительном обследовании пациентов, повысить качество диспансерной противотуберкулезной работы с детским населением, сократив при этом трудозатраты и сэкономив значимые финансовые средства. Использование высокоспецифического диагностикума в алгоритме обследования детей с целью исключения ТБ органов дыхания как наиболее частой локализации туберкулезного процесса совместно с КТ-исследованием органов грудной клетки позволило повысить качество топической диагностики, изменив тренд эпидемиологических показателей по ТБ у детей в позитивном векторе.

АТР стал важнейшим инструментом изучения ЛТИ, что явилось новой научной проблемой, крайне актуальной в условиях ко-инфекции ВИЧ-ТБ и других сопровождаемых иммунодефицитом состояний.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors contribution:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Competing interests:** the authors declare that they have no competing interests.

**Publisher's Note:** *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Chugaev Yu.P.  0000-0003-0030-674X

Kamaeva N.G.  0000-0003-2296-1518

Tsvetkov A.I.  0000-0002-8751-6872

Kudlay D.A.  0000-0003-1878-4467

Chernyaev I.A.  0000-0002-2439-7087

### Литература

1. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97 (9): 59–67.
2. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики. *Доктор.Ру*. 2017; 15 (144): 9–15.
3. Кисличкин П.Н., Ленхерр-Ильина Т.В., Красильников И.В. Диагностика туберкулеза. Туберкулин и группа препаратов на основе белков. ESAT-6/SFP-10. Инфекционные болезни. 2016; 4 (1): 48–54.
4. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. М.А. Пальцев, ред. М.: «Медицина», 2010: 176.
5. Приказ Минздрава России от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза». URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/71688450/paragraph/1:2>.

6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70759840/>.
7. Cohen S, Chang A, Boyer H, Helling R. Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1973; 70 (11): 3240–3244. doi: 10.1073/pnas.70.11.3240. PMC 427208. PMID 4594039.
8. Cole S, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*. 1998; 393: 537–544. <https://doi.org/10.1038/31159>
9. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В., Шустер А.М., Мартынов В.А., Медников Б.Л., и др. «Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза». *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2009; 86 (2): 11–16.
10. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгалюк И.Ф.,

Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Яблонский П.К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98 (4): 229–235. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.

11. Бармина Н.А., Барышникова Л.А., Рейхардт В.В., Ждакаев М.С., Кудлай Д.А. Критерии эффективности лечения туберкулеза у детей в современных условиях. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95 (10): 69–75.

12. Чугаев Ю.П. Туберкулез в практике врача первичного звена здравоохранения (терапевт, педиатр, семейный врач). Фтизиатрия и пульмонология. 2011; 3 (3): 68–89.

13. Slogotskaya LV, Litvinov V, Kudlay DA, Ovsyankina E, Seltsovsky P, Ivanova D, et al. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. European Respiratory Journal. 2012; 40 (S56): 416.

14. Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Sentchichina O, Ivanova D, Nikitina G, Litvinov V, et al. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. European Respiratory Journal. 2015; 46 (S59): PA4524.

15. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А. Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях: клинические рекомендации. М., 2017: 34.

16. Приказ Министерства здравоохранения РФ и социального развития от 29 октября 2009 г. № 855 «О внесении изменений в приложение № 4 к Приказу МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109.

17. Салина Т.Ю., Морозова Т.И., Паролина Л.Е., Александрова Е.Н., Докторова Н.П., Шилов В.Н., и др. Информативность использования иммунологического теста (Диаскин-тест®) в дифференциальной диагностике туберкулеза и другой легочной патологии. International Journal on Immunorehabilitation. 2010; 12 (2): 122a.

18. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». URL: <https://zakonbase.ru/content/base/156192>

19. Приказ Министерства здравоохранения 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 признания утратившими Силу

Пунктов 16–17 порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 19.06.2019 № 54975)]. URL: <https://base.garant.ru/72275106/>

20. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Сокольская Е.А., Долженко Е.Н., Шустер А.М., и др. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков России. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10 (4): 2–7.

21. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции: методическое руководство. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М.: Здоровье человека, 2018: 47.

22. Слогодская Л.В., Богородская Е.М., Сенчихина О.Ю., Кудлай Д.А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения. Российский педиатрический журнал. 2017; 20 (4): 207–213.

23. Слогодская Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2019; 97 (11): 46–59.

24. Каграманов А.И. Скрытая туберкулезная инфекция и ее значение в патогенезе и иммунитете: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1952: 52.

25. Дорозжкова И.Р. Латентная (скрытая) туберкулезная инфекция – закономерная фаза персистенции возбудителя в инфицированном организме. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2014; 4: 66–78.

26. Литвинов В.И. «Дремлющие» микобактерии, дормантные локусы, латентная туберкулезная инфекция. Туберкулез и специальные заболевания. 2016; 2: 5.

27. Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Кашиба Э.А. Иммунологические особенности туберкулезной инфекции на разных этапах ее развития. Тюмень: ООО «Сити-пресс», 2008: 60.

28. Чугаев Ю.П., Цветков А.И., Черняев И.А., Камаева Н.Г., Кудлай Д.А. Латентная туберкулезная инфекция у детей как предпосылка развития туберкулеза у взрослых лиц. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98 (5): 179–181.

29. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. Женева: ВОЗ, 2015: 40.

30. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: РООИ «Здоровье человека», 2015: 36.

## РЕФЕРАТЫ

### ГЛОМЕРУЛЯРНАЯ ГИПЕРФИЛЬТРАЦИЯ СВЯЗАНА С ТЯЖЕСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Задача исследования – определить распространенность почечной недостаточности в когорте подростков с гистологически подтвержденной неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и определить ее связь с тяжестью заболевания печени. Клинические, лабораторные и гистологические данные были ретроспективно собраны в педиатрической когорте с подтвержденной биопсией НАЖБП в лечебном учреждении в период с 2010 по 2017 гг. Гистологическая тяжесть НАЖБП оценивали с использованием проверенных критериев. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была рассчитана и классифицирована как низкая (<90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), нормальная (90–136 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или высокая (>136 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Для определения различий между группами СКФ и контроля значимых факторов использованы одномерное и многомерное моделирование. Результаты: в когорту вошли 179 пациентов (82% неиспаноязычных; средний возраст 14 лет; МКИ 12–16 лет). У 1/3 пациентов была нару-

шена функция почек, в том числе у 36 (20%) с клубочковой гиперфильтрацией и у 26 (15%) с низкой СКФ. При многофакторной логистической регрессии, по сравнению с нормальной СКФ, гиперфильтрация была независимо связана с более высоким показателем активности НАЖБП (СОШ 2,96; 95% ДИ 1,49–5,87;  $p=0,002$ ) после поправки на возраст, пол, этническую принадлежность, тяжесть ожирения, наличие сахарного диабета 2-го типа и прием лекарств. Выводы: в данной когорте с гистологически подтвержденной НАЖБП почечная недостаточность была широко распространена и ассоциировалась с тяжестью заболевания печени, независимо от тяжести ожирения. Рекомендуется обследовать пациентов с подтвержденной НАЖБП на предмет почечных осложнений.

Toshifumi Yodoshi, Ana Catalina Arce-Clachar, Qin Sun, Lin Fei, Kristin Bramlage, Stavra A. Xanthakos, Francisco Flores, Marialena Mouzaki. *The Journal of Pediatrics*. 2020; 222: 127–133.