

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Т. А. ПАРФЕНОВА

ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Оренбург

В противотуберкулезных учреждениях Оренбургской области с 2010 по 2015 г. при первичном взятии на диспансерный учет обследовано с применением кожной пробы с диаскинтестом (ДСТ) 117 662 ребенка и подростка. Положительные и сомнительные результаты ДСТ были у 96,4% (85,8 и 10,6%) детей с активным туберкулезным процессом. По результатам туберкулинодиагностики только за один год было «пропущено» 435 пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, 6 пациентов с неясной активностью туберкулезного процесса и 3 – с активным туберкулезом, которые были выявлены с помощью теста с ДСТ. Ни одного случая заболевания за последние 5 лет не зарегистрировано среди пациентов с отрицательной реакцией на пробу с ДСТ в VI группе диспансерного учета. При использовании традиционных методов, включающих туберкулинодиагностику, 90% детей, взятых на диспансерный учет, получали превентивную химиопрофилактику необоснованно.

**Ключевые слова:** туберкулез, дети, проба с диаскинтестом.

### EXPERIENCE OF USING RECOMBINANT ALLERGEN OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* FOR DIAGNOSTICS OF TUBERCULOUS INFECTION

T. A. PARFENOVA

Orenburg Regional Clinical TB Dispensary, Orenburg, Russia

117,662 children and adolescents were examined with the skin test of Diaskintest when registered for dispensary follow-up for the first time in tuberculosis control units in Orenburg Region from 2010 to 2015. Positive and questionable results of Diaskintest were in 96.4% (86.8 and 10.6%) of children with active tuberculosis. 435 patients with latent tuberculous infection, 6 patients with questionable active disease and 3 with active tuberculosis were missed basing on the results of tuberculin diagnostics only and detected with Diaskintest. No case of active tuberculosis has been registered for the last 5 years among patients with negative reaction to Diaskintest in Group VI of the dispensary follow-up. When using traditional methods including tuberculin diagnostics 90% of children registered for dispensary follow-up were groundlessly treated with preventive chemotherapy.

**Key words:** tuberculosis, children, skin test of Diaskintest.

Туберкулезная инфекция в организме человека характеризуется различными проявлениями: от состояния инфицирования микобактерией туберкулеза, которое выявляется в нашей стране при помощи ежегодной массовой туберкулинодиагностики среди детей и подростков от 1 года до 18 лет, до наиболее тяжелых форм локального туберкулеза [1].

Показатель заболеваемости туберкулезом среди детей и подростков в Оренбургской области имеет тенденцию к снижению с 2013 г., составив в 2015 г. среди детей 10,3 на 100 тыс., среди подростков – 27,3 на 100 тыс., и остается ниже общероссийских показателей.

Отмечается высокая инфицированность детского населения: по результатам массовых проверочных осмотров на туберкулез, 79,4% детей и 87,3% подростков реагируют на туберкулин, поэтому в общей педиатрической сети выделение групп высокого риска заболевания туберкулезом не представляется возможным.

Также большое число детей берется на диспансерный учет (ДУ) в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции – до 3,0% от всех обследованных детей. Все это способствует увеличению материальных затрат на обследование и превен-

тивное лечение детей, состоящих на диспансерном учете в тубдиспансерах.

Эффективность массовой туберкулинодиагностики как основного метода раннего выявления туберкулеза у детей на сегодняшний день является недостаточной, поскольку позволяет выявить в детском возрасте менее половины всех заболевших и имеет тенденцию к уменьшению (в 2011 г. – 52,6%, в 2015 г. – 37,9%) [3, 5].

Был необходим более надежный метод для выявления активности туберкулезной инфекции. В России создан аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении – препарат диаскинтест (ДСТ) [4]. Для практического использования пробу с ДСТ применяют в противотуберкулезных учреждениях в соответствии с приказом МЗ и СР РФ от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменений в приложение № 4 к приказу МЗ от 20.03.2009 г. № 109».

#### Материалы и методы

В противотуберкулезных учреждениях Оренбургской области с 2010 по 2015 г. при первичном взятии на ДУ обследовано с использованием пробы с ДСТ 117 662 ребенка и подростка.

Результаты

Результаты обследования представлены в табл. 1. Положительные и сомнительные пробы с ДСТ зафиксированы у 13 091 (11,1%) пациента. Положительные реакции в 100% наблюдались у детей II группы ДУ (больные с хроническим течением туберкулезного процесса). Положительные и сомнительные результаты были у 96,4% (85,8 и 10,6%) детей с активным туберкулезным процессом и у 80,9% (70,7 и 10,2%) – с клиническим излечением туберкулеза, что свидетельствует о наличии в организме детей активной туберкулезной инфекции и требует проведения основного и противорецидивного курсов лечения.

Отрицательная реакция на ДСТ зарегистрирована в 100% случаев у детей из V группы ДУ (осложнения после противотуберкулезных прививок), что свидетельствует о высокой специфичности препарата и возможности его использования для дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергий.

Отрицательные пробы часто встречались в 0 группе ДУ – 95,4%; в VI группе ДУ – 90,0%.

Особо следует отметить результаты обследования в VI группе ДУ (повышенный риск заболевания туберкулезом). До начала использования пробы ДСТ всем детям, направленным в противотуберкулезные учреждения, проводили профилактическое лечение. Начиная с 2010 г. превентивное лечение

проводят детям только при положительной и сомнительной пробе с ДСТ, которых всего около 10% (лечение 1-2 противотуберкулезными препаратами до 3-6 мес. в зависимости от чувствительности пробы с ДСТ, чаще всего в санаторных условиях). Остальные дети наблюдаются в ПТД в VI группе без превентивного лечения. При этом в последние 5 лет наблюдения случаев заболевания туберкулезом в данной группе не зарегистрировано. Соответственно, использование традиционных методов, включающих туберкулинодиагностику, приводило у 90% детей, взятых на учет, к необоснованному назначению химиопрофилактики. При этом профилактическое лечение проводили всем детям независимо от результата пробы с ДСТ при взятии на ДУ по IV группе (контакты).

Во время наблюдения в противотуберкулезных диспансерах повторные пробы с ДСТ проведены у 76 081 пациента. Чаще всего отмечается уменьшение размеров реакции на пробу с ДСТ у детей с активными формами туберкулеза после окончания основного курса лечения (табл. 2).

Уменьшение выраженности чаще отмечается при пробе с ДСТ (до 81,8%), в том числе до отрицательных результатов в 27,3% случаев. По пробе Манту это встречается значительно реже (всего 1,2%), следовательно, имели место более длительное наблюдение в активных группах ДУ и проведение контрольных курсов противорецидивного лечения детей в санаторных условиях.

Таблица 1. Результаты обследования с пробой ДСТ при первичном взятии на ДУ

Table 1. Results of examination with Diaskintest by the first registration for dispensary follow-up

Группы ДУ	Всего первичных проб с ДСТ	Из них					
		положительная		сомнительная		отрицательная	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	37 244	1 101	3,0	601	1,6	35 542	95,4
I	549	471	85,8	58	10,6	20	3,6
II	10	10	100,0	0	0	0	0
III	911	644	70,7	66	10,2	201	22,1
IV	18 963	3 229	17,0	923	4,9	14 811	78,1
V	31	0	0	0	0	31	100,0
VI	59 954	4 010	6,7	1 978	3,3	53 966	90,0
Всего	117 662	9 465	8,0	3 626	3,1	104 571	88,9

Таблица 2. Уменьшение выраженности реакции на иммунологические пробы у детей, закончивших основной курс лечения; n = 336

Table 2. Reduction in reaction intensity for immunological tests in children having completed the main treatment course, n = 336

Выраженность пробы	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	Всего	
Уменьшение выраженности пробы Манту, %	95,3	61,0	73,8	65,1	77,8	68,5	242	72,0
в т.ч. до отрицат., %	0	0	0	0	4,8	2,7	3	1,2
Уменьшение выраженности пробы с ДСТ, %	86,0	93,2	80,3	74,6	81,5	79,6	275	81,8
в т.ч. до отрицат., %	29,7	14,5	30,6	34,0	29,5	27,9	75	27,3

Более частое снижение выраженности реакции было по пробе с ДСТ (до 85,5%), причем в 61,7% – до отрицательных результатов (табл. 3).

Проба с ДСТ у 397 вновь заболевших туберкулезом детей была положительной или сомнительной в 85,4%. Среди заболевших туберкулезом органов дыхания (ТОД) частота положительных результатов на пробу с ДСТ выше (91,2%), чем при внелегочном туберкулезе (ВЛТ) (50,0%) (табл. 4). Отрицательные реакции на пробу с ДСТ имели место при ВЛТ, распространенных легочных и внелегочных процессах и иммуносупрессии, связанной с ВИЧ.

Отрицательных реакций на пробу с ДСТ у пациентов с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов не зарегистрировано, что подтверждает высокую эффективность теста для диагностики этих процессов, характерных для раннего этапа заболевания.

В соответствии с приказом МЗ РФ от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» в Оренбургской области закуплен в октябре 2015 г. аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (препарат диаскинстест) для проведения иммунодиагностики детям в возрасте 8-17 лет в общей педиатрической сети.

В 2015 г. сделано 65 006 проб с ДСТ (табл. 5).

Дети и подростки с положительными и сомнительными пробами с ДСТ направлены в противотуберкулезные диспансеры, обследованы рентгеномографическим методом, в том числе 120 детей с помощью компьютерной томографии (лишь 12% от нуждающихся из-за отсутствия КТ в противотуберкулезных учреждениях). Анализ их медицинской документации установил, что при ежегодных плановых мероприятиях по раннему выявлению туберкулеза туберкулиновые пробы были монотонны, средней выраженности, что не служило основанием для направления к фтизиатру [6]. Из числа этих детей после пробы с ДСТ и рентгеновского обследования на учет по 0 группе ДУ (для определения активности процесса – при наличии мелких кальцинатов) взято 9 человек, из которых 6 – через 3 мес. переведены в IIIA группу ДУ, а 3 детей – в I группу ДУ (0,5 и 0,3% от обследованных детей соответственно). Остальные дети взяты на учет с латентной туберкулезной инфекцией в VI группу ДУ с назначением курсов превентивного лечения. Таким образом, при использовании традиционной туберкулинодиагностики только за один год было бы «пропущено» 435 пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, 6 пациентов с неясной активностью туберкулеза и 3 – с активным туберкулезом.

Таблица 3. Уменьшение выраженности иммунологических проб при снятии детей с ДУ; n = 165

Table 3. Reduction in reaction intensity for immunological tests in children taken off from the dispensary follow-up register, n = 165

Выраженность пробы	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	Всего	
Уменьшение выраженности пробы Манту, %	77,7	67,7	78,6	82,6	78,6	85,7	129	78,2
в т.ч. до отрицат., %	0	9,5	0	5,3	4,5	0	4	3,1
Уменьшение выраженности пробы с ДСТ, %	100,0	100,0	67,9	95,7	78,6	71,4	141	85,5
в т.ч. до отрицат., %	63,0	64,5	63,2	45,5	63,6	70,0	87	61,7

Таблица 4. Проба с ДСТ у вновь заболевших туберкулезом детей

Table 4. Diaskintest in new tuberculosis cases in children

Пробы	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	Всего проб	
Всего проб ДСТ (положит. и сомнит. %)	85,7	88,1	85,3	80,3	86,0	86,8	338	85,4%
ТОД; n = 339	93,6	89,8	94,6	86,3	92,0	88,4	309	91,2%
ВЛТ; n = 58	27,3	75,0	41,7	50,0	42,9	70,5	29	50,0%

Таблица 5. Результаты обследования с использованием пробы с ДСТ детей и подростков Оренбургской области в 2015 г.

Table 5. Results of examination with Diaskintest in children and adolescents in Orenburg Region in 2015

Результаты	Дети 8-14 лет		Подростки 15-17 лет		Всего	
Сделано ДСТ	49 980		15 026		65 006	
Из них: положительная	529	1,1%	170	1,1%	699	1,1%
сомнительная	247	0,5%	56	0,4%	303	0,5%
отрицательная	49 204	98,4%	14 800	98,5%	64 004	98,4%

Применение пробы с ДСТ в совокупности с компьютерной томографией при дообследовании позволяет повысить эффективность работы детских фтизиатров по раннему выявлению различных проявлений туберкулезной инфекции и сосредоточить усилия на профилактике заболевания среди лиц с наибольшим риском развития туберкулеза, в том числе в очагах туберкулезной инфекции, что в конечном итоге при высокой эффективности противотуберкулезных мероприятий приведет к сокращению материальных затрат на них [2].

### Заключение

1. Положительные и сомнительные результаты на пробу с ДСТ имели место у 96,4% (85,8 и 10,6%) детей с активным туберкулезным процессом и у 80,9% (70,7 и 10,2%) – с клиническим излечением туберкулеза, что свидетельствует о наличии в организме детей активной туберкулезной инфекции и требует проведения основного и противорецидивного курсов лечения.

2. Реакция на аллерген туберкулезный рекомбинантный позволяет сформировать группы высокого риска заболевания туберкулезом из числа лиц с активной латентной туберкулезной инфекцией.

3. Применение только туберкулинодиагностики за один год «пропустило» 435 пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, 6 пациентов с туберкулезом неясной активности и 3 – с активным туберкулезом, выявленных с помощью пробы с ДСТ.

4. Ни одного случая заболевания туберкулезом при 5-летнем наблюдении не зарегистрировано среди пациентов с отрицательной пробой с ДСТ в VI группе ДУ.

5. У детей, перенесших туберкулез, пробы с ДСТ становились отрицательными не ранее 18 мес. от начала лечения после противорецидивных курсов.

6. При использовании традиционных методов, включавших туберкулинодиагностику, 90% детей, взятых на ДУ, получали превентивную химиопрофилактику необоснованно.

7. Оценить эффективность лечения и определить сроки наблюдения детей с туберкулезной инфекцией возможно по результатам пробы с ДСТ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А. Туберкулез у детей и подростков / уч. пособие – М., 2007. – 269 с.
2. Аксенова В. А., Барышников Л. А., Клевно Н. И. Современные подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Мед. совет. – 2015. – № 4. – С. 30-35.

3. Александрова Е. Н., Морозова Т. И., Паролина Л. Е. и др. Интерпретация комплексной когортной оценки результатов туберкулинодиагностики // Пробл. туберкулеза. – 2008. – № 7. – С. 23-26.
4. Киселев В. И., Барановский П. М. и др. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза // Пробл. туберкулеза. – 2009. – № 2. – С. 11-16.
5. Лукашова Е. Н., Смердин С. В., Копылова И. Ф. Выявление и профилактика туберкулеза у подростков в современных условиях // Педиатрия. – 2007, № 5. – С. 125-127.
6. Мейнер А. Ф., Овсянкина Е. С., Стахеева Л. Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция // Пробл. туберкулеза – 2008. – № 6. – С. 29-32.

### REFERENCES

1. Aksenova V.A. *Tuberkulez u detei i podrostkov. Uchebnoye posobiye.* [Tuberculosis in children and adolescents. Manual]. Moscow, 2007. 269 p.
2. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Current approaches to screening for tuberculous infection in children and adolescents in Russia. *Med. Soviet*, 2015, no. 4, pp. 30-35. (In Russ.)
3. Aleksandrova E.N., Morozova T.I., Parolina L.E. et al. Interpretation of complex cohort evaluation of tuberculin test results. *Probl. Tuberkuleza*, 2008, no. 7, pp. 23-26. (In Russ.)
4. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M. et al. Clinical trial of a new skin test of Diaskintest for tuberculosis diagnostics. *Probl. Tuberkuleza*, 2009, no. 2, pp. 11-16. (In Russ.)
5. Lukashova E.N., Smerdin S.V., Kopylova I.F. Detection and prevention of tuberculosis in adolescents under current situation. *Pediatrics*, 2007, no. 5, pp. 125-127. (In Russ.)
6. Meyner A.F., Ovsyankina E.S., Stakheeva L.B. Tuberculin diagnostics in children. Latent tuberculous infection. *Probl. Tuberkuleza*, 2008, no. 6, pp. 29-32.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Татьяна Алексеевна Парфенова**

ГБУЗ «Оренбургский областной клинический

противотуберкулезный диспансер»,

заведующая детским поликлиническим отделением,

главный внештатный детский фтизиатр Минздрава

Оренбургской области.

Тел.: 8 (3532) 40-12-96.

E-mail: oob05@mail.orb.ru

Поступила: 13.04.2016

### FOR CORRESPONDENCE:

**Tatiana A. Parfenova**

Orenburg Regional Clinical TB Dispensary,

Head of Polyclinic Children Department, Chief Supernumerary

Children Phthisiologist of the Orenburg Regional Ministry

of Health.

Phone: +7 (3532) 40-12-96.

E-mail: oob05@mail.orb.ru

Submitted on 13.04.2016