ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО ДЛЯ СКРИНИНГА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

С. В. ЗУБАРЕВА, Е. Н. ТУРКИН

ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер Калининградской области», г. Калининград, Россия

Цель исследования: определить эффективность выявления туберкулезной инфекции у детей в возрастной группе 8-17 лет по результатам скрининга по кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР).

Материалы и методы. В течение 2015 г. в медицинских организациях Калининградской области обследовано 24 483 ребенка в возрасте 8-17 лет (25,4% от численности данной возрастной группы в КО) с использованием в качестве скрининга туберкулезной инфекции пробы с АТР. Остальные дети (69 366 человек) этой возрастной группы проходили скрининг по пробе Манту.

Результаты исследования: отрицательный результат пробы с АТР имели 23 565/24 483 (96,3%) человек, сомнительный – 382/24 483 (1,5%), положительный – 536/24 483 (2,2%). Наибольший процент сомнительных и положительных результатов пробы с АТР выявлен среди детей 12-17 лет.

Результаты скрининга по пробе Манту были следующими: отрицательные 9,5% (6 590/69 366) обследованных, сомнительные – 16,4% (11 376/69 366), положительные – 74,1% (51 400/69 366).

Внедрение скрининга по пробе с АТР у 24,7% детского населения в возрасте 8-14 лет не уменьшило частоту выявления больных туберкулезом (0,016 и 0,015% от обследованных в 2015 и 2014 г.) в Калининградской области. Показатель выявляемости в 2015 г. был в 3,5 раза выше в районах, где введен скрининг по пробе с АТР (0,35 и 0,10 на 1 000 обследованных). При этом частоты положительных результатов по пробе Манту и пробе с АТР имеют огромную разницу (72,7 и 2,2% соответственно у детей 8-14 лет и 78,4 и 2,1% у подростков 15-17 лет), что снижает нагрузку по постскрининговому дообследованию (уменьшая число направляемых на дообследование) при скрининге по пробе с АТР.

Ключевые слова: аллерген туберкулезный рекомбинантный, скрининг туберкулезной инфекции, кожные пробы

Для цитирования: Зубарева С. В., Туркин Е. Н. Опыт применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков Калининградской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 20-23. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-20-23

USE OF RECOMBINANT TUBERCULOUS ALLERGEN IN SCREENING FOR TUBERCULOUS INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

S. V. ZUBAREVA, E. N. TURKIN

Kaliningrad Regional TB Dispensary, Kaliningrad, Russia

Goal of the study: to define efficiency of tuberculous infection detection in children from 8 to 17 years old basing on the results of screening with recombinant tuberculous allergen skin test (RTA).

Materials and methods. During 2015 in medical units of Kaliningrad Regions 24,483 children in the age from 8 to 17 years old (24.4% of all children of this age in KR) were screened for tuberculous infection with recombinant tuberculous allergen. The remaining children (69,366) were screened with Mantoux test.

Screening results are the following: negative RTA result was in 23,565/24,483 (96.3%) persons, questionable – 382/24,483 (1.5%), positive – 536/24,483 (2.2%). The biggest number of questionable and positive results of RTA skin test was observed in children from 12 to 17 years old.

Results of screening with Mantoux are the following: negative 9.5% (6,590/69,366) of those examined, questionable – 16.4% (11,376/69,366), positive – 74.1% (51,400/69,366).

Introduction of screening with RTA in 24.7% of children in the age from 8 to 14 years old did not reduce the frequency of tuberculosis cases detection (0.016 and 0.015% out of those examined in 2015 and 2014) in Kaliningrad Region. In 2015 the detection rate was 3.5 fold higher in the districts where RTA screening had been introduced (0.35 and 0.10 per 1 000 examinations) And frequency of positive results as per Mantoux test and RTA tests differs to significant extend (72.7 and 2.2% respectively in children from 8 to 15 years old, and 78.4 and 2.1% in adolescents from 15 to 17 years old), thus reducing the post-screening examination load (reducing the number of those referred for additional examinations) when using RTA test for screening.

Key words: recombinant tuberculous allergen, screening for tuberculous infection, skin tests

For citations: Zubareva S. V., Turkin E. N. Use of recombinant tuberculous allergen in screening for tuberculous infection in children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 3, P. 20-23. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-20-23

Массовые обследования детского населения, проведенные с использованием кожной пробы с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) в разных регионах России, выявили его высокую чувствительность (более 90%) [3, 5, 6, 8].

Тест показал высокую эффективность при проведении скрининговых исследований. Так, в Москве частота выявления туберкулеза среди лиц с положительной реакцией на пробу с АТР составила 5,0%, среди туберкулинположительных детей была почти

в 40 раз меньше – 0,13% [6]. В Ставропольском крае у лиц с положительной реакцией на пробу с АТР активный туберкулез был выявлен в 11-14% случаев [4]. При скрининге в Пермской области среди лиц с положительной реакцией на АТР у 1,2% выявлен активный туберкулез, а 2,8% взяты на учет в ША группу диспансерного наблюдения, среди них большинство (72%) ранее наблюдались в диспансере в связи с изменением чувствительности на пробу Манту и у них не были выявлены локальные изменения [2]. В Нижегородской области среди лиц, положительно реагирующих на пробу с АТР, туберкулез выявлен у 1,4%, посттуберкулезные изменения – у 9,0%, в то время как по пробе Манту туберкулез выявлен всего у 0,006% от обследованных и 0,007% от имеющих положительную реакцию на пробу Манту [7].

Положительная реакция на пробу с АТР стала критерием отбора на компьютерную томографию (КТ), в результате чего стали выявляться столь малые проявления туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, которые на обычных рентгенограммах не визуализируются [1-3, 6].

Калининградская область (КО) – единственный субъект Российской Федерации, полностью отделенный от страны сотнями километров, сухопутными границами двух государств и международными морскими водами.

На протяжении многих лет в регионе складывалась напряженная эпидемическая ситуация по туберкулезу, что потребовало пересмотра методических подходов к выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза. Так, с 2011 г. для индивидуальной иммунодиагностики туберкулеза у детей и подростков в ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер» и туберкулезных кабинетах ЦРБ КО стали использовать кожную пробу с АТР в стандартном разведении. Дети с гиперергическими и с нормергическими пробами из эпидемических очагов туберкулеза или с наличием дополнительных факторов риска развития туберкулеза направлялись на КТ для исключения локальной формы туберкулеза. Это позволило своевременно диагностировать заболевание на ранних стадиях, особенно часто у детей раннего возраста из эпидемических очагов туберкулеза. Также были выявлены остаточные посттуберкулезные изменения у детей и подростков, у которых инфицирование микобактериями туберкулеза было уже установлено в предыдущие годы по результатам туберкулинодиагностики.

В этот период детская заболеваемость туберкулезом (0-14 лет) в КО по-прежнему оставалась высокой, превышая показатель по РФ в 1,6 раза (табл. 1).

В целях совершенствования раннего выявления туберкулеза у детей и подростков в КО в 2015 г. для скрининга туберкулезной инфекции в возрастной группе 8-17 лет введена кожная проба с АТР (приказ Министерства здравоохранения КО от 16.04.2015 г. № 305).

Таблица 1. Заболеваемость туберкулезом детей и подростков КО в 2011-2015 гг. (на 100 тыс. населения соответствующего возраста)

Table 1. Tuberculosis incidence in children and adolescents in Kaliningrad Region in 2011-2015 (per 100,000 of the relevant population)

Регион	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Возраст 0-14 лет					
РФ	16,6	16,4	14,5	13,4	12,5
КО	27,4	27,9	27,7	26,8	18,2
Возраст 15-17 лет					
РФ	35,3	32,1	31,6	27,5	27,0
КО	10,2	25,4	19,2	3,9	27,9

Цель исследования: определить эффективность выявления туберкулезной инфекции у детей в возрастной группе 8-17 лет по результатам скрининга по пробе с АТР.

Материалы и методы

В течение 2015 г. в медицинских организациях КО обследовано 24 483 ребенка в возрасте 8-17 лет, где в качестве скрининга туберкулезной инфекции использовалась проба с АТР (25,4% от численности данной возрастной группы в КО). Среди них детей в возрасте 8-14 лет было 17 111 человек, 15-17 лет – 7 372, что составило 69,9 и 30,1% соответственно от числа обследованных с применением пробы с АТР. Постановку внутрикожной пробы с АТР и оценку результатов проводили в соответствии с инструкцией к препарату, медперсонал имел справку-допуск к постановке внутрикожных проб. Результаты в ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер» предоставлены медицинскими организациями по отчетной форме согласно приложению № 2 к приказу МЗ КО.

Результаты исследования

Результаты скрининга 24 483 детей и подростков в возрастной группе 8-17 лет были следующими: отрицательный результат пробы с АТР имели 23 565/24 483 (96,3%) человек, сомнительный – 382/24 483 (1,5%), положительный – 536/24 483 (2,2%). Наибольший процент сомнительных и положительных результатов пробы с АТР выявлен среди детей 12-17 лет (657/14 599) (4,6%), то есть в препубертатный и пубертатный периоды, что требует повышенного внимания к пациентам данной группы, имеющим возрастной фактор риска заболевания туберкулезом.

Все дети и подростки с положительным или сомнительным результатом пробы с АТР подлежали направлению к фтизиатру для дообследования, то есть 918/24 483 (3,7%) человек. Всем им была поставлена в противотуберкулезном диспансере проба Манту с 2 ТЕ для оценки динамики чувствительности к туберкулину, поскольку в предыдущие годы в

качестве скрининга использовалась эта проба. Было интересно узнать, изменилась ли чувствительность к туберкулину на момент выявления сомнительной или положительной пробы с АТР. Оказалось, что среди детей и подростков 8-17 лет, имевших в предыдущие годы положительную реакцию на пробу Манту, у 207/768 (27%) имела место монотонная нормергическая чувствительность к туберкулину, и эти дети не были бы направлены к фтизиатру, если бы скрининг продолжал осуществляться по пробе Манту.

В 2015 г. у большей части детско-подросткового населения КО 8-17 лет (69 366 человек) еще продолжала использоваться в качестве скрининга проба Манту (проба же с АТР и по ее результатам направление на КТ проводились при дообследовании у фтизиатра). Результаты скрининга у них были следующими: отрицательную реакцию на пробу Манту имели 9,5% (6 590/69 366) обследованных, сомнительную – 16,4% (11 376/69 366), положительную – 74,1% (51 400/69 366).

В табл. 2 и 3 приведены результаты скрининга в общей лечебной сети в 2014 и 2015 г. в возрастных группах 8-14 и 15-17 лет соответственно.

Из табл. 2 видно, что внедрение скрининга по пробе с АТР у 17 111/69 166 (24,7%) в 2015 г. не уменьшило частоту выявления больных туберкулезом в возрастной группе 8-14 лет по сравнению с 2014 г. (0,016 и 0,015% соответственно), при этом имеется тенденция для некоторого роста этого показателя, если предположить, что в районах КО, где еще не введен скрининг с АТР, имеется такая же заболеваемость туберкулезом, как в районах, где его начали использовать в 2015 г. Показатель выявляемости туберкулеза в 2015 г. был в 3,5 раза выше в районах, где введен скрининг по пробе с АТР (0,35 и 0,10 на 1 000 обследованных) по сравнению с районами скрининга по пробе Манту и в 2,3 раза выше, чем в 2014 г. (0,35 и 0,15 на 1 000 обследованных).

Таблица 2. Результаты скрининга туберкулезной инфекции в возрастной группе 8-14 лет в 2014-2015 гг.

Table 2. Results of screening for tuberculous infection in the age from 8 to 14 years in 2014-2015

Результаты	2014 г. Скрининг n = 66 905	2015 г. Скрининг n = 69 166	
	проба Манту	проба Манту	проба с АТР
	n = 66 905	n = 52 055	n = 17 111
Отрицательный	4 700 (7%)	5 124 (9,8%)	16 477 (96,3%)
Сомнительный	14 209 (21,2%)	9 075 (17,4%)	256 (1,5%)
Положительный	47 996 (71,7%)	37 856 (72,7%)	378 (2,2%)
Выявлено больных туберкулезом (человек)	10	5	6
Процент выявления туберкулеза среди обследованных	0,015	0,016	
Выявляемость на 1 000 обследованных	0,15	0,10	0,35

Из табл. 3 видно, что в возрастной группе 15-17 лет внедрение в 2015 г. скрининга по пробе с АТР у 7 372/24 683 (29,9%) сопровождалось увеличением частоты выявления больных туберкулезом (с 0 до 0,016% обследованных) по сравнению с 2014 г. Так, в 2014 г. по результатам скрининга по пробе Манту вообще не выявлено ни одного больного туберкулезом, так же как и в 2015 г., в районах, где продолжался скрининг по пробе Манту. Все больные туберкулезом в 2015 г. выявлены по пробе с АТР. Выявляемость туберкулеза в районах применения скрининга по пробе с АТР составила 0,54 на 1 000 обследованных.

Также сравнение в 2015 г. частоты положительных результатов скрининга по пробе Манту и пробе с АТР показало огромную разницу (72,7 и 2,2% соответственно у детей 8-14 лет и 78,4 и 2,1% у подростков 15-17 лет), что снижает нагрузку по пост-скрининговому дообследованию (уменьшая число направляемых на дообследование).

Закключение

Постепенное внедрение скрининга по пробе с АТР в КО в 2015 г. у 24,7% населения возрастной группы 8-14 лет не уменьшило частоту выявления больных туберкулезом по сравнению с 2014 г., когда скрининг полностью осуществлялся по пробе Манту (0,016 и 0,015% от обследованных соответственно по годам), при этом имеется тенденция для некоторого роста этого показателя. Показатель же выявляемости в 2015 г. был в 3,5 раза выше в районах, где введен скрининг по пробе с АТР, по сравнению с районами со скрингом по пробе Манту (0,35 и 0,10 на 1 000 обследованных) и в 2,3 раза выше, чем при тотальном скрининге по пробе Манту в 2014 г. (0,15 на 1 000 обследованных).

При этом частота положительных результатов скрининга по пробе Манту и пробе с АТР имеет огромную разницу (72,7 и 2,2% соответственно у

Таблица 3. Результаты скрининга туберкулезной инфекции в возрастной группе 15-17 лет 2014-2015 гг.

Table 2. Results of screening for tuberculous infection in the age from 15 to 14 years in 2014-2015

Результаты	2014 г. Скрининг n = 24 088	2015 г. Скрининг n = 24 683	
	проба Манту	проба Манту	проба с АТР
	n = 24 088	n = 17 311	n = 7 372
Отрицательный	1 409 (7%)	1 448 (8,4%)	7 088 (96,2%)
Сомнительный	4 634 (21,2%)	2 296 (13,3%)	126 (1,7%)
Положительный	18 045 (71,7%)	13 567 (78,4%)	158 (2,1%)
Выявлено больных туберкулезом (человек)	0	0	4
Процент выявления туберкулеза среди обследованных	0	0,016	
Выявляемость на 1 000 обследованных	0	0	0,54

детей 8-14 лет и 78,4 и 2,1% у подростков 15-17 лет), что значительно снизило нагрузку по постскрининговому дообследованию детского населения после внедрения скрининга с АТР.

При этом на дообследование к фтизиатру из-за положительной пробы с АТР попали 207 детей и подростков, имевшие в 2015 г. и в предыдущие годы

положительную реакцию на пробу Манту, характеризовавшуюся как монотонная нормергическая чувствительность к туберкулину (27% от числа всех туберкулиноположительных лиц с положительной пробой на АТР). Эти дети не были бы направлены к фтизиатру и взяты на учет, если бы скрининг продолжал осуществляться по пробе Манту.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Современные подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Мед. совет. – 2015. – № 4. – С. 30-35.
2. Бармина Н. А., Барышникова Л. А., Шурыгин А. А., Рейхардт В. В. Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 40-41.
3. Долженко Е. Н., Шейкис Е. Г., Серегина И. В. Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 56-57.
4. Моисеева Н. Н., Одинец В. С. Опыт применения кожной пробы с диаскинтестом при массовом обследовании на туберкулез // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 92-93.
5. Поддубная Л. В., Шилова Е. П., Степченко И. М., Кононенко В. Г. Эпидемиологические факторы и иммунологические пробы в формировании групп риска по заболеванию туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 153-154.
6. Слогоцкая Л. В., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Богородская Е. М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 1. – С. 99-103.
7. Сотнева И. Б., Павлуни А. В. Использование пробы с диаскинтестом для массового обследования детей и подростков Нижегородской области в 2013 г. // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 173.
8. Яблонский П. К., Довгальук И. Ф., Зубарева С. В. Диаскинтест в практической работе общей лечебной сети – миф или реальность // Практическая мед. – 2011. – № 1 (56). – С. 65-69.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер
Калининградской области»,
г. Калининград, ул. Дубовая аллея, д. 5.
Тел.: 8 (4012) 93-54-33.

Светлана Васильевна Зубарева

главный внештатный детский специалист по фтизиатрии
Министерства здравоохранения Калининградской области,
заместитель главного врача.
E-mail: detstvo-optd39.ru@yandex.ru

Евгений Николаевич Туркин

главный внештатный специалист по фтизиатрии,
главный врач.
E-mail: detstvo-optd39.ru@yandex.ru

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Current approaches to screening of tuberculous infection in children and adolescents in Russia. *Med. Soviet*, 2015, no. 4. pp. 30-35. (In Russ.)
2. Barmina N.A., Baryshnikova L.A., Shurygin A.A., Reykhardt V.V. Screening in children and adolescents of III, IV and V health groups with the use of a new diagnostic test. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5. pp. 40-41. (In Russ.)
3. Dolzhenko E.N., Sheykis E.G., Seregina I.V. Diagnostic opportunities of recombinant tuberculous allergen for screening for tuberculous infection in adolescents of Razyan Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6. pp. 56-57. (In Russ.)
4. Moiseeva N.N., Odinets V.S. Experience of using skin test with diaskintest in mass screening for tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7. pp. 92-93. (In Russ.)
5. Poddubnaya L.V., Shilova E.P., Stepchenko I.M., Kononenko V.G. Epidemiological factors and immunological tests when forming tuberculosis risk groups. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5. pp. 153-154. (In Russ.)
6. Slogotskaya L.V., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Bogorodskaya E.M. Efficiency of the skin test with tuberculous recombinant allergen in the detection of tuberculosis in children and adolescents in Moscow in 2013. *Pediatricheskaya Farmacologiya*, 2015, no. 1. pp. 99-103. (In Russ.)
7. Sotneva I.B., Pavlunin A.V. Use of diaskintest for mass screening of children and adolescents in Nizhegorodskaya Region in 2013. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6. pp. 173.
8. Yablonsk P.K., Dovgalyuk I.F., Zubareva S.V. Diaskintest in the practice of general medical services – myth or reality. *Prakticheskaya Med.*, 2011, no. 1 (56), pp. 65-69. (In Russ.)

FOR CORRESPONDENCE:

Kaliningrad Regional TB Dispensary,
5, Dubovaya Alleya,
Moscow, 107564.
Phone: +7 (4012) 93-54-33.

Svetlana V. Zubareva

Chief Visiting Pediatric Specialist in Tuberculosis
Control of Kaliningrad Ministry of Health,
Deputy Head Doctor.
E-mail: detstvo-optd39.ru@yandex.ru

Evgeny N. Turkin

Chief Visiting Specialist in Tuberculosis Control,
Head Doctor.
E-mail: detstvo-optd39.ru@yandex.ru