

ВАЛЕНТИНА СТЕПАНОВНА ФЕДОРОВЫХ

старший преподаватель кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, онкологии, урологии и фтизиатрии медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)
markelov@psu.karelia.ru

ЮРИЙ МИХАЙЛОВИЧ МАРКЕЛОВ

доктор медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, онкологии, урологии и фтизиатрии медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)
markelov@psu.karelia.ru

СВЕТЛАНА ИВАНОВНА КАРБАУСКЕНЕ

специалист кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, онкологии, урологии и фтизиатрии медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)
markelov@psu.karelia.ru

ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА БАКУНОВИЧ

врач-фтизиатр, Республиканский противотуберкулезный диспансер (Петрозаводск, Российская Федерация)
Tatjana_Bokunovich@inbox.ru

ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА «ДИАСКИНТЕСТ»

Изучены результаты использования препарата «Диаскинтест» (ДСТ) у 551 пациента (дети и подростки), наблюдавшегося в противотуберкулезном диспансере Республики Карелия, в том числе у 29 с заболеванием ТБ, а также заболеваемость ТБ детей и подростков, имевших тубконтакт. Полученные результаты подтверждают высокую чувствительность (у всех больных с локальными формами туберкулеза ДСТ был положительным) и специфичность ДСТ (у всех детей с поствакцинальной аллергией отмечалась отрицательная реакция на ДСТ), что позволяет использовать его для дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии у детей. Использование ДСТ в комплексном обследовании детей с виражами (VIA группа) и гиперпробами на реакцию Манту (VIB группа) позволяет выявить активную туберкулезную инфекцию и существенно сократить объем последующего рентгено-томографического обследования и динамического наблюдения фтизиатром с неоправданным назначением профилактического лечения. Наиболее высокая частота положительных реакций на ДСТ из групп риска по ТБ наблюдалась в группе контактных (50,6%). У значительного числа заболевших (13 из 26) контакт с больными-бактериовыделителями был выявлен лишь ретроспективно, после выявления заболевания ТБ (1/2 из них имела контакт с больными, выделявшими штаммы МБТ с множественной лекарственной устойчивостью, 2/3 имели семейный тубконтакт). Необходимо улучшение работы по выявлению контактов и их обследованию, расширение детских учреждений санаторного типа для разобщения и изоляции детей из очагов туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, Диаскинтест, дети и подростки, группы риска, заболеваемость, обследование контактных

Несмотря на сохраняющийся значительный уровень «бациллярного ядра» (52,0 на 100 тыс.) и распространенность приобретенной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) среди больных туберкулезом (ТБ) в Республике Карелия (РК) – 28,3 на 100 тыс. (в РФ – 23,6 на 100 тыс.), а также высокий удельный вес первичной МЛУ в РК (35,9%) (в РФ – 19,8%), заболеваемость детского населения в РК в 2012 году составила 8,2 на 100 тыс., что почти в 2 раза ниже аналогичного показателя в РФ (15,2 на 100 тыс.). Данная ситуация может быть связана с дефектами организации выявления и регистрации случаев заболевания ТБ среди детей. Поэто-

му важной задачей является поиск новых, более информативных методов выявления ТБ у детей. Известно, что основным недостатком массовой туберкулинодиагностики среди детей и подростков с целью раннего выявления туберкулеза является высокий удельный вес ложноположительных реакций (от 40 до 90%) [5], преимущественно связанных с массовой вакцинацией БЦЖ. Подтверждением этому является анализ результатов массовой туберкулинодиагностики (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л) и сформированных на ее основе групп диспансерного наблюдения в Республиканском противотуберкулезном диспансере (РПТД) Республики Карелия. В 2012 году по

результатам массовой туберкулинодиагностики (в общей лечебной сети выполнено 85 926 проб Манту с 2 ТЕ) выявлено 7 случаев ТБ среди детей, что составило 0,008 % от числа обследованных. По результатам массовой туберкулинодиагностики и обследования по контакту с больными ТБ в 2012 году для диспансерного наблюдения сформирована группа детей и подростков в количестве 2881 человека, среди которых заболели ТБ 12 человек (0,4 %) (рис. 1). Все дети и подростки проходили динамическое наблюдение и обследование у фтизиатров с применением лучевых методов диагностики. В последние годы в результате исследований по первичной структуре генома *M. tuberculosis* (МБТ) обнаружены антигены (ESAT-6 и CFP-10), закодированные в зоне RD1 генома МБТ и экспрессирующиеся при размножении МБТ, свойственные только вирулентным, размножающимся штаммам МБТ. Данные белки отсутствуют у вакцинного штамма *M. bovis* и большинства нетуберкулезных микобактерий. В большинстве зарубежных стран на основе выделенных белков (ESAT-6 и CFP-10) для выявления латентной туберкулезной инфекции и дифференциальной диагностики ТБ создан и используется QFT-тест (QuntiFERON – TB Gold In-Tube test) in vitro (специфичность до 99 %, чувствительность 78 %) [9], [10], требующий забора крови из вены и дорогостоящей аппаратуры. В России на основе выделенных белков (ESAT-6 и CFP-10) разработан и внедрен внутрикожный диагностический тест (Диаскинтест – ДСТ) [3], [4], техника постановки которого сходна с пробой Манту с 2 ТЕ, утвержден к применению приказом МЗ СР РФ № 855 от 29.10.2009 г. Опубликованы работы [6], [7], [8] по использованию ДСТ, обладающего, по мнению авторов, более высокой специфичностью, чем проба Манту с 2 ТЕ, для раннего выявления ТБ.

Нами изучены результаты использования препарата ДСТ у 551 пациента, находившегося на диспансерном учете (группы риска) и прошедшего обследование в ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» Республики Карелия, и 29 детей и подростков с выявленным активным ТБ (рис. 2). Среди 29 детей и подростков,

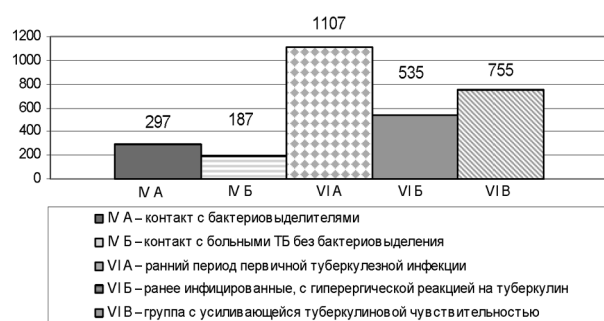


Рис. 1. Количество детей и подростков, наблюдавшихся в диспансерных группах риска по туберкулезу в РПТД (2012 г.)



Рис. 2. Количество детей и подростков, обследованных с помощью препарата «Диаскинтест»

находившихся на лечении с локальными формами ТБ, распределение форм ТБ было следующим: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 18; экссудативный плеврит – 1; инфильтративный ТБ – 4; очаговый ТБ – 2; первичный туберкулезный комплекс – 4 больных. 83 пациента находились на учете по контакту с больными ТБ: в IVA – 56 чел., IVБ – 27 чел. 102 ребенка наблюдались с поствакцинальной аллергией. В VIA группе – 96; в VIB – 94 ребенка и подростка. Отдельную группу составили 147 детей и подростков, инфицированных с прошлых лет, не подлежащих наблюдению у фтизиатра.

Результаты постановки ДСТ среди различных групп обследованных представлены на рис. 3. У всех детей и подростков (29 человек) с локальными формами ТБ реакция на ДСТ была положительной, что подтверждает высокую чувствительность препарата ДСТ.

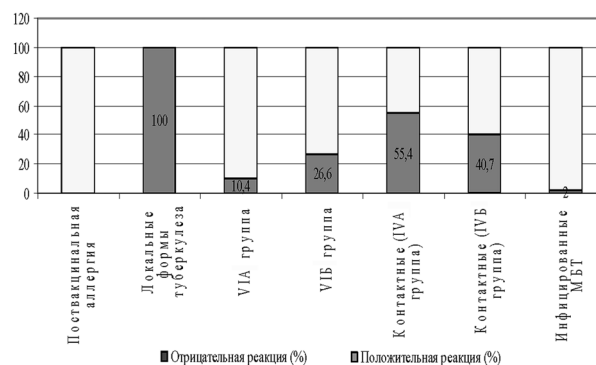


Рис. 3. Результаты Диаскинтеста среди детей и подростков в различных группах обследованных

Анализ результатов ДСТ среди контактных, наблюдавшихся в IVA и IVБ группах в 2010–2013 годах – 83 чел., показал высокий удельный вес положительных результатов. Среди них положительный ДСТ отмечался у 42 чел. (50,6 %), в том числе среди наблюдавшихся в IVA группе – из 56 у 31 (55,4 %), в IVБ группе – из 27 у 11

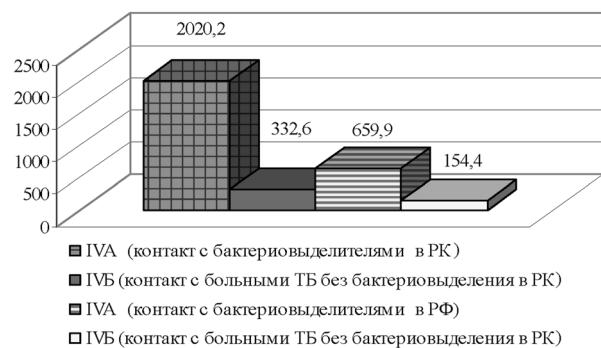


Рис. 4. Заболеваемость среди контактных по туберкулезу в РК и РК

(40,7%). Изучение заболеваемости ТБ за 2010–2013 годы, проведенное в данных группах, позволило выявить наиболее высокую заболеваемость среди контактных (рис. 4). По данным официальной статистики, за 4 года (2010–2013) в РК в IVA группе (контакт с больными ТБ бактериовыделителями) заболели локальными формами ТБ 13 детей и подростков, что составило 1010,1 на 100 тыс., превысив в 1,5 раза аналогичный показатель по РФ (659,9 на 100 тыс.) и в 123 раза показатель заболеваемости ТБ среди всего детского населения в РК (8,2 на 100 тыс.). Ретроспективный анализ позволил выявить контакт по ТБ у всех 29 заболевших локальными формами ТБ детей (см. таблицу). Среди них у 13 контакт с больными открытой формой ТБ выявлен лишь ретроспективно, в связи с этим необходимые профилактические мероприятия среди них не проводились. С учетом ретроспективно выявленных контактов у всех заболевших локальными формами ТБ детей (26 из них имели контакт с бактериовыделителями) заболеваемость в IVA группе составила 2020,2 на 100 тыс. и превыси-

ла в 3 раза аналогичный показатель по РФ. Наиболее неблагоприятный фактор – выявление у 50% из них контакта с больными, выделявшими штаммы МБТ с МЛУ: из 26 заболевших 13 имели контакт с бактериовыделителями с МЛУ, абсолютное большинство из них находились в тесном, семейном тубконтакте. В IVB группе заболели 3 чел. (332,6 на 100 тыс.), что в 2 раза превысило аналогичный показатель по РФ (154,4 на 100 тыс.). Подавляющее большинство детей и подростков проживали в социально неблагополучных семьях, в которых в абсолютном большинстве отмечался семейный тубконтакт (в IVA группе – 26 (78,6 %)). В VIA группе из 96 детей положительная реакция на ДСТ отмечалась у 10 человек (10,4 %). Низкий процент положительных реакций в этой группе, возможно, обусловлен гипердиагностикой тубинфицированности по пробе Манту с 2 ТЕ, связанной с недостаточно качественным отбором детей и подростков на туберкулинодиагностику (на фоне катаральных явлений, аллергических проявлений и др.). В VIБ группе из 94 детей положительная реакция на ДСТ была у 25 человек (26,6 %). У этих детей результаты ДСТ подтверждали активную туберкулезную инфекцию, что являлось одним из показаний для назначения им превентивной химиотерапии. Из 147 детей и подростков, инфицированных с прошлых лет, в 98 % случаев отмечалась отрицательная реакция на ДСТ. У всех детей с установленной поствакцинальной аллергией на вакцину БЦЖ (102 ребенка) реакция на ДСТ была отрицательной, что указывает на высокую специфичность препарата ДСТ. Из всех обследованных методом ДСТ (545 детей и подростков), направленных к фтизиатру с положительными туберкулиновыми пробами, положительная реакция на ДСТ выявлена у 103 человек (18,9 %), то есть в 5,3 раза реже, чем положительная проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты подтверждают высокую чувствительность (у всех больных с локальными формами туберкулеза ДСТ был положительным) и специфичность препарата «Диаскинтест» (у всех детей с поствакцинальной аллергией отмечалась отрицательная реакция на ДСТ), что позволяет использовать его для дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии у детей.

Наиболее высокий удельный вес положительных реакций на Диаскинтест из групп риска по ТБ наблюдался в группе контактных (50,6 %). Заболеваемость ТБ в этой группе на территории Карелии составила 1324,8 на 100 тыс. (в IVA – 2020,2 на 100 тыс.; в IVB – 332,6 на 100 тыс.), превышая в 37–123 раза заболеваемость ТБ среди остального детского населения, что диктует

Количество контактных, наблюдающихся в IVA и IVB группах ДУ и заболевших туберкулезом из контактов

	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	Всего за 2010–2012 гг. (абс.)	Заболеваемость на 100 тыс.
Наблюдалось в IVA группе	340	358	297	292	1287	
Заболело из IVA группы	1	3	6	3	13	1010,1
Выявлено ретроспективно из IVA группы	5	6	8	7	26	2020,2
Наблюдалось в IVB группе	360	247	187	108	902	
Заболело из IVB группы	1	1		1	3	

Примечание. Из 26 у 13 (50%) контакт выявлен при ретроспективном анализе. Из 26 у 11 (42,3%) – контакт с больными с МЛУ.

необходимость наиболее тщательного выявления контактов и их последующего обследования и наблюдения у фтизиатров.

У значительного числа заболевших детей и подростков (13 из 26) контакт с больными-бактериовыделителями был установлен лишь ретроспективно, после выявления заболевания ТБ (1/2 из них имела контакт с наиболее опасными больными, выделяющими штаммы МБТ с множественной лекарственной устойчивостью, 2/3 имели семейный тубконтакт), что свидетельствует о недостатках в организации по выявлению контактных лиц и работе с ними.

Учитывая высокую заболеваемость детей из контактов по ТБ, проживающих, как правило, в социально неблагополучных семьях, на фоне

широкого распространения туберкулеза с МЛУ в Карелии необходимо расширение детских учреждений санаторного типа для разобщения и изоляции детей из очагов туберкулеза.

Использование новой методики «Диаскинтест» в комплексном обследовании детей с выражениями (VIA группа) и гиперпробами на реакцию Манту с 2 ТЕ ППДЛ (VIB группа) позволяет выявить активную туберкулезную инфекцию и существенно сократить объем последующего углубленного рентгено-томографического обследования и динамического наблюдения фтизиатром с неоправданным назначением профилактического лечения (с неактивной туберкулезной инфекцией).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенова В. А., Леви Д. Т., Клевню Н. И. и др. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска по заболеванию туберкулезом с использованием препарата «Диаскинтест» (аллерген туберкулезный рекомбинантный) // Туберкулез и болезни легких. 2010. № 2. С. 13–19.
2. Долженко Е. Н. Значение аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтеста) в выявлении активного туберкулеза у детей // Туберкулез и болезни легких. 2012. № 9. С. 31–36.
3. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT – CFP // Молекулярная медицина. 2008. Т. 4. С. 4–6.
4. Киселев В. И., Барановский П. М., Рудых И. В. и др. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. 2009. № 9. С. 11–16.
5. Лебедева Л. В., Грачева С. Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза у детей // Туберкулез и болезни легких. 2007. № 1. С. 5–9.
6. Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Ершова Н. Г., Кобулашвили М. Г. Опыт применения нового кожного теста «Диаскинтеста» для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении // Туберкулез и болезни легких. 2010. № 1. С. 16–19.
7. Поддубная Л. В., Шилова Е. П. Туберкулезная инфекция у детей и подростков из семейных очагов // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 1. С. 11–16.
8. Слогодкая Л. В., Литвинов В. И., Филиппов А. В. и др. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. 2010. № 1. С. 10–15.
9. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Research March // Annals of Internal. Medicine. 2007. Vol. 146, № 5. P. 340–354.
10. Pai M., Zwerling A., Menzies D. T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an up date // Ann. Intern. Med. 2008. August 5; 149 (3): 177–84. Epub 2008 Jun 30.

Fedorovikh V. S., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)

Markelov Yu. M., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)

Karbauskene S. I., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)

Bakunovich T. V., Republican tuberculosis dispensary (Petrozavodsk, Russian Federation)

RESULTS ON TUBERCULOSIS DETECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN KARELIAN REPUBLIC AND EVALUATION TESTS WITH PREPARATION “DIASKINTEST” IN RISK GROUPS FOR TUBERCULOSIS

Research results of using preparation “Diaskintest” (DST) in 551 children and adolescents observed in TB dispensary of Karelian Republic (RK) are presented. The obtained results also included data on 29 diseased children and children from contact group. These results confirm high sensitivity (in all patients with localized forms of tuberculosis DST was positive) and specificity of DST (in all children with postvaccinal allergies a negative reaction to the DST was observed). This allows to differentiate postvaccinal and postinfectious allergies in children. The use of DST in children with primary infections (VI A group) and hyper reaction to Mantoux test (VI B group) revealed an active TB infection, significantly reduced the amount of X-ray tomographic surveys, and decreased dynamic observations by phthisiatrician and unnecessary use of prophylactic treatment. High frequency of positive reactions to DST was observed in the group of contact (50,6 %). The incidence of TB in this group in RK amounted to 1324,8 per 100 thousand (IVA – 2020,2 per 100 thousand, in IVB – 332,6 per 100 thousand), exceeding by 37 – 123 times the incidence of TB among children population. In the majority of cases (13 of 26) contacts with the MBT infected were identified only retrospectively. After TB detection (1/2 of them had contact with patients who carried MBT strains of multidrug-resistant (MDR) it was revealed that two thirds had a family tuberculosis contact. Given the high incidence of the disease in children who had TB contacts and who live in socially disadvantaged families it is necessary to improve efforts helping to identify their contacts. It is also essential to increase the number of health resorts for children in order to separate them from tuberculosis infected contacts and isolate them from centers of tuberculosis outbreaks.

Key words: tuberculosis, “Diaskintest”, children and adolescents, risk groups, morbidity, contact survey

REFERENCES

1. Aksenova V. A., Levi D. T., Klevno N. I. Detection of tuberculosis and other tactics and dispensary observation of persons at risk for tuberculosis using the drug "Diaskintest" (tuberculosis recombinant allergen) [Vyyavlenie tuberkuleza i taktika dispansernogo nablyudeniya za litsami iz grupp riska po zabolevaniyu tuberkulezom s ispol'zovaniem preparata "Diaskintest" (allergen tuberkuleznyy rekombinantnyy)]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and Lung Disease]. 2010. № 2. P. 13–19.
2. Dolzhenko E. N. Meaning tuberculosis recombinant allergen (Diaskintest) to identify active tuberculosis in children [Znachenie allergena tuberkuleznogo rekombinantnogo "Diaksintesta" v vyyavlenii aktivnogo tuberkuleza u detey]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and Lung Disease]. 2012. № 9. P. 31–36.
3. Kiselev V. I., Baranovskiy P. M., Pupyshev S. A. i dr. New skin test for tuberculosis diagnosis based on recombinant protein ESAT – CFP [Novyy kozhnyy test dlya diagnostiki tuberkuleza na osnove rekombinantnogo belka ESAT – CFP]. *Molekulyarnaya meditsina* [Molecular Medicine]. 2008. Vol. 4. P. 4–6.
4. Kiselev V. I., Baranovskiy P. M., Rudykh I. V. Clinical studies and other new skin test "Diaskintest" for the diagnosis of tuberculosis [Klinicheskie issledovaniya novogo kozhnogo testa "Diaksintesta" dlya diagnostiki tuberkuleza]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and Lung Disease]. 2009. № 9. P. 11–16.
5. Lebedeva L. V., Gracheva S. G. Tuberculin sensitivity and Mycobacterium tuberculosis infection in children. [Chuvstvitel'nost' k tuberkulinu i infitsirovannost' mikobakteriyami tuberkuleza u detey]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and Lung Disease]. 2007. № 1. P. 5–9.
6. Ovsyankina E. S., Gubkina M. F., Ershova N. G., Kobulashvili M. G. Experience of using the new skin test "Diaskintest" for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children and adolescents in the TB ward [Opyt primeneniya novogo kozhnogo testa "Diaksintesta" dlya diagnostiki tuberkuleza organov dykhaniya u detey i podrostkov v tuberkuleznom otdelenii]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and Lung Disease]. 2010. № 1. P. 16–19.
7. Poddubnaya L. V., Shilova E. P. Tuberculosis infection in children and adolescents from family homesteads [Tuberkuleznaya infektsiya u detey i podrostkov iz semeynykh ochagov]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and Lung Disease]. 2011. № 1. P. 11–16.
8. Slogotskaya L. V., Litvinov V. I., Filippov A. V. i dr. New skin test sensitivity (Diaskintest) for tuberculosis infection in children and adolescents [Chuvstvitel'nost' novogo kozhnogo testa (diaksintesta) pri tuberkuleznoy infektsii u detey i podrostkov]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and Lung Disease]. 2010. № 1. P. 10–15.
9. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Research March. *Annals of Internal. Medicine*. 2007. Vol. 146, № 5. P. 340–354.
10. Pai M., Zwerling A., Menzies D. T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an up date. *Annals of Internal. Medicine*. 2008. August 5; 149 (3): 177–84. Epub 2008. Jun 30.

Поступила в редакцию 18.03.2014