

СКРИНИНГ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ. СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Е.А. Бородулина

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, г. Самара, Россия

В настоящее время вопрос раннего выявления туберкулезной инфекции у детей с использованием различных диагностических тестов является чрезвычайно актуальным. Представлены современные подходы по выявлению и диагностике туберкулеза у детей и подростков при проведении скрининговых обследований.

Ключевые слова: аллерген туберкулезный рекомбинантный, диаскинтест, иммунодиагностика, кожные пробы, проба Манту, микобактерия туберкулеза, туберкулинодиагностика, туберкулезная инфекция, туберкулез.

SCREENING FOR TB INFECTION. MODERN RECOMMENDATIONS

E.A. Borodulina

Samara State Medical University, Department of Tuberculosis and Pulmonology, Samara, Russia

The problem of early detection of tuberculosis infection in children using various diagnostic tests is extremely urgent at the present time. Approaches to detect and diagnose tuberculosis in children and adolescents in screening surveys are presented.

Keywords: immunodiagnosics, skin test, TB Mantoux test, skin prick test, Mycobacterium tuberculosis, tuberculin, immunodiagnosics, TB-infection.

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие ситуация с туберкулезом, после заметного ухудшения в 1990-е и 2000-е годы, заметно стабилизировалась и появилась четкая тенденция к улучшению [1]. Заболеваемость туберкулезом детей и подростков на фоне улучшения эпидемиологических показателей у взрослых и разработанных противотуберкулезных мероприятий во фтизиатрии уменьшается [1, 2]. За более чем столетний период сложилась четкая система по раннему выявлению туберкулеза у детей и подростков с помощью массового обследования детского населения (скрининг) [3, 4]. Скрининг является определенной стратегией в организации здравоохранения, направленной на выявление заболеваний у клинически бессимптомных лиц в популяции. Скрининговые тесты позволяют выделить из среды кажущихся здоровыми людей тех, кто, вероятно, имеет заболевание. С понятием скрининга (от англ. screening – отбор, сортировка) тесно связано применение кожных иммунологических тестов во фтизиатрии детского возраста [5, 6].

За последнее десятилетие отмечается прорыв в области научных исследований во фтизиатрии. В педиатрическую сеть поступало много новых диагностических тестов на туберкулезную инфекцию [7–9]. Но, несмотря на появление методов *in vitro*, в основе которых лежит определение количества высвобождающегося INF- γ при контакте эффекторных Т-лимфоцитов со специфическими антигенами ESAT-6, это не привело к принципиальным изменениям в алгоритме диагностики инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ), в связи с чем для скрининга по-прежнему используются кожные диагностические пробы [4].

В настоящее время к использованию рекомендованы два туберкулиновых теста (проба Манту с 2 ТЕ PPD-Л и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – АТР). До 7 лет для скрининга используется проба Манту с 2ТЕ PPD-Л, с 8-летнего возраста для массовых обследований используют пробу с АТР. В результате проводимого скрининга выявляются лица с повышенной сенсibilизацией (ГЧЗТ) к микобактериям ту-

беркулеза. По показаниям, прежде всего для дифференциальной диагностики вакцинальной и инфекционной аллергии, до 7 лет ставят пробу с АТР, так как он не реагирует на вакцинный штамм БЦЖ. Допустима постановка двух проб на разных руках одновременно [4].

Первоочередной задачей туберкулинодиагностики как скринингового метода обследования на туберкулез детского населения является формирование групп повышенного риска по заболеванию туберкулезом с последующим комплексным и, в том числе, рентгеновским обследованием с целью выявления туберкулеза [10].

По результатам скрининга по пробе Манту, положительный тест на пробу не всегда (и даже редко) приводит к выявлению клинически обозначенной в классификации форме туберкулеза.

Но в результате проводимого обследования у родителей появляется новая забота: после положительного теста обследоваться у фтизиатра.

Как правило, в большинстве случаев дети, отобранные по скринингу пробы Манту, не имеют жалоб, родители считают их здоровыми, и этот факт зачастую является поводом не только для длительного дополнительного обследования, но и для конфликтов. Дети, родители которых не хотят повторно обследовать ребенка, не допускаются в школу без справки от фтизиатра [11].

Для обеспечения прохождения данного обследования на туберкулез в санитарно-эпидемиологических правилах (СЭП) предусматривается:

- лица в возрасте до 14 лет, направленные на консультацию в противотуберкулезный диспансер, родители или законные представители которых не представили в течение 1 месяца с момента постановки пробы Манту заключение фтизиатра об отсутствии заболевания туберкулезом, не допускаются в детские организации (пункт 5.7);
- лица в возрасте от 15 лет до 18 лет, направленные на консультацию в противотуберкулезный диспансер и не представившие руководителю организации в течение 1 месяца с момента постановки пробы Манту заключение фтизиатра об отсутствии заболевания туберкулезом, не допускаются к работе и/или учебе (пункт 6.8) [11].

Высокая степень требовательности обусловлена тем, что в предшествующие годы отмечалась низкая ответственность родителей за невыполнение рекомендаций педиатров о прохождении обследования у фтизиатра. Результатом этого было выявление активных локальных форм туберкулеза в анамнезе с пропущенными «виражами», а также выявление форм туберкулеза в фазе кальцинации [5].

Внутрикожная проба Манту с 2ТЕ ставится вакцинированным БЦЖ детям с 12-месячного возраста до 7 лет. При первой постановке пробы и при ее положительном результате вакцинация ВЦЖ оценивается как эффективная. В дальнейшем, при ежегодной постановке пробы Манту, при отсутствии инфицирования МБТ, пробы к 6–7 годам становятся отрицательными, иммунитет угасает. Отрицательная проба Манту в этом возрасте является показанием для ревакцинации БЦЖ. Таким образом, в этот период проба Манту с 2ТЕ решает две задачи: оценка эффективности вакцинации и выявление лиц с ранним периодом первичной туберкулезной инфекции «вираж». За инфекционный характер пробы Манту, помимо перехода отрицательного результата в положительный «вираж», принимаются нарастание чувствительности к туберкулину – увеличение инфильтрата (папулы) на 6 мм и более (например, инфильтрат был 4 – стал 10, был 6 – стал 12 и т.д.), увеличение папулы менее чем на 6 мм, но при этом размер папулы 12 мм и более (например, был 7 – стал 12, был 9 – стал 13 и т.д.), гиперергические реакции – размер инфильтрата (папулы) более 17 мм, местные везикулонекротические реакции или лимфангит, монотонный характер проб, сохраняющийся в течение 4-х лет, папула 12 мм и более. При наличии таких результатов дети в течение 6 дней направляются к фтизиатру, где для решения вопроса дифференциальной диагностики и уточнения активности инфекции проводится проба с АТР Диаскинтест®. В случае отрицательного результата при отсутствии клинических симптомов, подозрительных на туберкулез, и отсутствии факторов риска туберкулеза профилактическое лечение не показано. Проба с АТР (при наличии препарата) может проводиться в условиях общей лечебной сети, тогда ребенка можно не направлять к фтизиатру. При наличии отри-

цательного результата дается справка, что ребенок здоров. Данный алгоритм является удобным и легко выполнимым, что значительно упрощает принятие решений на этапе первичного звена здравоохранения [1].

Детям и подросткам с 8 до 18 лет в качестве скрининга проводится проба с АТР (Диаскинтест®). По данным исследований, количество лиц, которым при таком подходе требуется обследование у фтизиатра, значительно уменьшилось, что связано с простотой трактовки результатов и исключением необходимости трактовать положительные результаты пробы Манту. К фтизиатру направляются все лица с сомнительным и положительным результатом пробы с АТР.

Работа в первичном звене значительно упрощается, нет необходимости проводить дифференциальную диагностику вакцинальной и инфекционной аллергии. Во всех случаях подозрения на туберкулезную инфекцию необходимо провести флюорографию всем взрослым, проживающим в окружении ребенка, для поиска возможного контакта. Также на этапе первичного звена для выявления малых форм туберкулеза, на основании положительного результата пробы с АТР, проводится компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Ребенок направляется к фтизиатру для обследования на туберкулез и назначения профилактического лечения.

Учитывая, что проба показывает активно размножающуюся микобактериальную популяцию, все лица с положительными результатами на пробу с АТР в обязательном порядке направляются к фтизиатру для дообследования. Всем лицам с положительными результатами на пробу с АТР рекомендуется компьютерная томография органов грудной клетки. По результатам КТ описывается состояние средостения и легочной ткани, указываются кальцинированные лимфатические узлы, увеличенные лимфатические узлы, их положение и количество. Компьютерная томография органов грудной

клетки позволяет выявлять туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с малыми формами поражения, такой подход позволяет значительно повысить качество и эффективность лечения [13].

Но практика российского здравоохранения показывает, что в некоторых случаях (не более 20–30%), несмотря на отрицательный результат Диаскинтеста®, у врача сохраняется подозрение на туберкулезную инфекцию. Как правило, для подозрения имеются дополнительные критерии и факторы риска (эпидемиологические – контакт, соматические, медико-биологические), при наличии которых ребенок наблюдается или должен наблюдаться в группе риска по туберкулезу у педиатра и фтизиатра. Наиболее отработанным в практике является наблюдение детей по контакту, это 4-я группа диспансерного наблюдения у фтизиатра, в которой наблюдаются дети и подростки, находящиеся в контакте с источником туберкулезной инфекции, и которая разделяется на две подгруппы: 4А – лица из семейных, родственных и квартирных контактов с бактериовыделителем, а также из контактов с бактериовыделителями в детских и подростковых учреждениях, дети и подростки, проживающие на территориях туберкулезных учреждений; 4Б – лица из контактов с больными активным туберкулезом без бактериовыделения, из семей животноводов, работающих на неблагополучных по туберкулезу фермах, а также из семей, имеющих больных туберкулезом животных [3]. Ребенок в таких случаях будет наблюдаться независимо от результатов иммунодиагностики.

Длительно и часто болеющие дети, больные сахарным диабетом, системными заболеваниями, должны наблюдаться в группе риска по туберкулезу у врача-педиатра. Наибольшее внимание в настоящее время должно уделяться входящим в группы риска детям, больным ВИЧ-инфекцией, у которых результаты иммунодиагностики могут иметь отрицательный результат [12]. Вопросы раннего выявления туберкулезной инфекции у

Сведения об авторе:

Бородулина Елена Александровна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Степана Разина, д. 51, кв. 1, email: borodulinbe@yandex.ru.

ВИЧ-инфицированных детей требуют совершенствования.

В публикациях последних лет приводится множество данных о том, что у детей с положительным результатом Диаскинтеста® часто выявляются лимфатические узлы в фазе кальцинации. Этот факт расценивается как критерий, указывающий на пропуск активной туберкулезной инфекции по результатам предшествующего скрининга. Надо отметить, что при оценке результатов КТ не существует «золотого стандарта», позволяющего уверенно трактовать изменения, вызванные микобактериальной инфекцией. В настоящее время нет четко разработанных классификации, критериев и убедительных данных за туберкулезную этиологию изменений, выявленных КТ, в оценке данных томограммы может присутствовать субъективизм. Решение этого вопроса в перспективе позволит избежать ошибок при оценке компьютерных томограмм [13].

Обнаруженные кальцинаты на компьютерной томограмме при дообследовании школьников по положительным результатам скрининга с помощью АТР трактуются как позднее выявление. Тем не менее кальцинация является переходом в неактивную фазу процесса. Данный факт подтверждает, что склонность к самовыздоровлению является одним из критериев патогенеза туберкулеза первичного периода. При положительных результатах Диаскинтеста® при наличии кальцинатов диагноз часто звучит как «туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе обратного развития». Дети с такими данными также наблюдаются и лечатся у фтизиатра [14].

Также в публикациях присутствуют данные исследований, где указано, что активный туберкулез диагностируется при отрицательном результате пробы с АТР или положительная проба появляется отсроченно. В.И. Литвинов отмечает, что сегодня нет метода (комплекса), позволяющего со 100%-ной уверенностью установить диагноз туберкулеза без обнаружения локальных изменений и МБТ [15, 16].

Сложные и нестандартные случаи при массовом скрининге составляют незначительное количество, но требуют изучения и персонализированного подхода. Также нельзя не обратить внимание на данные о нежелательных явлениях и

неспецифических реакциях на постановку пробы [17]. Чувствительность и, особенно, специфичность туберкулиновых проб достоверно установить трудно из-за отсутствия существующего «золотого стандарта» для диагностики латентной туберкулезной инфекции.

В случаях, когда родители отказываются от проведения кожных диагностических тестов, не желая вводить в организм «чужеродные вещества», в настоящее время разрешен альтернативный метод – тест T-SPOT.TB. Тест предназначен для выявления Т-клеток, ответивших на стимуляцию антигенами МБТ ESAT-6 и CFP-10 путем связывания INF- γ *in vitro*.

В зарубежной практике тест T-SPOT.TB используется при проведении скрининга среди пациентов, относящихся к группам риска по развитию туберкулеза. Достоинством методики является ее стандартизация, в организм ничего не вводится, результат не подвергается субъективной оценке. Однако в связи с тем, что тест является коммерческим, требует забора крови из вены, длителен и затратен, для скрининга он не подходит и применяется только по личной инициативе родителей, но результат теста принимается для выдачи справки об обследовании на туберкулез.

По результатам иммунодиагностики можно отметить, что положительные кожные тесты отбирают лиц с повышенной чувствительностью и позволяют заподозрить туберкулез с большей (при наличии факторов риска) или меньшей (при отсутствии факторов риска) вероятностью. Для унификации данного подхода разработаны подходы к назначению профилактического лечения детям с положительными результатами на АТР в зависимости от наличия факторов риска. В настоящее время режимы превентивной химиотерапии латентной туберкулезной инфекции назначаются в зависимости от факторов риска развития туберкулеза и результатов реакции на Диаскинтест® (степень доказательности В).

В высокоразвитых странах профилактические мероприятия по туберкулезу проводятся среди групп медицинского, эпидемического и социального риска, а не в результате массовой диагностики, скрининга.

В настоящее время разработаны клинические рекомендации, представляющие алгоритм веде-

ния детей, поступающих в образовательные учреждения, которые являются руководством к действию, и при соблюдении этих требований можно предположить, что туберкулез у детей станет редким явлением и большая часть работы может быть сосредоточена исключительно в группах риска в практике врача-педиатра или врача общей практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нечаева О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детей России // *Туберкулез и болезни легких*. 2013. № 4. С. 62.
2. Аксенова В.А. Актуальные вопросы скрининга детей на туберкулез // *Туберкулез и болезни легких*. 2013. № 3. С. 7–8.
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». М., 2003. С. 55–62.
4. Приказ Минздрава России от 19.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
5. Методы скрининга туберкулезной инфекции у детей и их роль в формировании групп риска и диагностике заболевания/ Е.С.Овсянкина, М.Ф.Губкина, Л.В. Панова и др.// *Russian pediatric journal*. 2017. № 20(2). С.108–115.
6. Фролова Ю.В., Мякишева Т.В. Скрининговые обследования детского населения на туберкулезную инфекцию и их эффективность // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2017. Т. 16, № 1. С. 148–152.
7. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А. Сравнительная оценка кожных туберкулиновых проб // *Туберкулез и болезни легких*. 2010. № 8. С. 18–22.
8. Слогоцкая Л.В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность // *Туберкулез и болезни легких*. 2013. № 5. С. 39–46.
9. Михеева И.В., Бурдова Е.Ю., Мельникова А.А. Сравнительная оценка методов аллергодиагностики туберкулеза у детей // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016. № 15 (3). С. 41–44.
10. Лозовская М.Э., Белушков В.В., Гурина О.П. и др. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей// *Педиатр*. 2014. Т. 5, № 3. С. 46–50.
11. Мордык А.В., Цыганкова, Л.В., Пузырева А.А. Противотуберкулезный иммунитет и механизмы его формирования (обзор литературы) // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014. № 1. С. 126–130.
12. Романова М.А., Мордык А.В. Современные методы иммунодиагностики для выявления различных форм и локализаций туберкулеза у детей с сопутствующей патологией // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016. Т. 95, № 2. С. 77–82.
13. Голумян В.Г. О соразмерности массовой туберкулинодиагностики цели охраны здоровья граждан // *Медицинское право*. 2017. № 1. С. 16–20.
14. Шепелева Л.П., Кравченко А.Ф. Современная тактика рентгенологического обследования детей на туберкулез // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. № 7. С. 155–157.
15. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция. М.:МНПЦБТ-2016. С.12.
16. Шелкова Е.С. Диагностика туберкулеза с использованием кожных иммунологических тестов. Реальность и перспектива // *Медицинский алфавит*. 2017. № 7. Т. Эпидемиология и гигиена. С.3–7.
17. Кривохиж В.Н., Королюк А.М. Риск развития у детей непредвиденных побочных реакций на аллерген Туберкулезный рекомбинантный// *Детские инфекции*. 2016. Т. 15, № 1. С. 55–59.