

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО
РЕКОМБИНАНТНОГО ДЛЯ СКРИНИНГА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ
У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

Г.К. Турдумамбетова,¹ Р.Ш. Галиева,² А.К. Байтелиева¹

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

²Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки

и повышения квалификации им. С. Б. Даниярова

г. Бишкек, Кыргызская Республика

Цель исследования: сравнительный анализ эффективности применения пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) и пробы Манту с 2 ТЕ при массовом скрининге на туберкулез у детей младшего школьного возраста г. Бишкек.

Материалы и методы: Проведен сравнительный анализ иммунологических методов диагностики: пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с АТР у 1873 детей в возрасте 7-10 лет.

Результаты: Полученные данные показали, что число положительно реагирующих на пробу Манту с 2 ТЕ было 31,6%, а при постановке пробы с АТР – 12,3% случаев. У 9 детей с подозрением на активный туберкулез внутригрудных лимфатических узлов локальный процесс был исключен у 6 (0,3%). Наряду с пробой с АТР им была сделана компьютерная томограмма органов грудной клетки. Если по пробе Манту с 2 ТЕ под наблюдением должно было находиться 243 (13%) детей, то проведение им пробы с АТР сократило число подлежащих наблюдению детей до 95 (5%) человек (P=0.000).

Заключение: Полученные результаты исследования среди детей младшего школьного возраста (7-10 лет) свидетельствует о том, что проба с АТР исключает ложноположительные результаты и показывает истинную инфицированность. Пробу с АТР можно рекомендовать для дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии и применять как дополнительный тест при взятии на учет для наблюдения и проведения превентивного лечения латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ).

Ключевые слова: проба Манту, проба с аллерген туберкулезным рекомбинантным, диаскинтест, дети, латентная инфекция, диагностика.

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНДА БАШТАЛГЫЧ МЕКТЕП КУРАКТАГЫ
БАЛДАРДЫН КУРГАК УЧУК ИНФЕКЦИЯСЫН АЛЛЕРГЕН
РЕКОМБИНАНТТЫК КУРГАК УЧУК ЫКМАСЫ МЕНЕН АНЫКТОО
ТАЖРЫЙБАСЫ**

Г.К. Турдумамбетова,¹ Р.Ш. Галиева,² А.К. Байтелиева¹

¹ И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы

² С.Б. Данияров атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык кайра даярдоо жана
квалификацияны жогорулатуу институту
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Максаты: Бишкек шаарындагы башталгыч мектеп курактагы балдарды массалык кургак учука каршы аныктоо үчүн колдонулган аллерген рекомбинанттык кургак учук (АРК) жана 2 ТЕ Манту ыкмасын салыштырып талдоо.

Материалдар жана ыкмалар: 2 ТЕ Манту жана АРК ыкмасы менен 7 – 10 жашка чейинки 1873 балдар арасында иммундук дарты аныктоо ыкмаларды салыштырып, талдоо жүргүзүлдү.

Натыйжалары: Алынган маалыматтар көрсөткөндөй Манту ыкмасына 31,6% оң таасир берди, ал эми АРК ыкмасына 12,3%. 9 балада активдүү көөдөн ичиндеги бездердин сезгениши шектелген, 6 балада (0,3%) дарт тастыкталган эмес. АРК ыкмасынан тышкары, балдарга компьютердик томограмма жасалган. Эгер Манту ыкмасынын жыйынтыгы менен 243 (13%) бала дарыгердин көзөмөлүндө болууш керек болсо, АРК ыкмасы менен балдардын саны 95 (5%) чейин азайган ($P=0.000$).

Жыйынтык: Изилдөөнүн жыйынтыгында, башталгыч мектеп курагындагы (7-10 жаш) балдардын арасында АРК ыкмасы жалган оң жыйынтыктарды четке кагып, таза жугууну көрсөтөт. АРК ыкмасын вакцинадан кийинки жана инфекциядан кийинки жыйынтыкты айырмалоого колдонууга сунуштаса болот, жана кошумча ыкма катары, балдарды диспансердик каттого алууда жана латенттик кургак учук инфекциясын дарылоодо колдонууга болот.

Негизги сөздөр: Манту ыкмасы, рекомбинанттык аллерген кургак учук ыкмасы, диаскинтест, балдар, латенттик инфекция, дарт аныктоо.

**EXPERIENCE OF THE USE OF ALLERGEN TUBERCULAR RECOMBINANT
FOR SCREENING OF TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN OF
YOUNGER SCHOOL AGE IN THE KYRGYZ REPUBLIC**

G.K. Turdumambetova,¹ R.Sh. Galiyeva,² A.K. Baiteliyeva¹

¹Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev

²Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training n.a. S. B. Daniyarov
Bishkek, the Kyrgyz Republic

Aim: a comparative analysis of the effectiveness of the use of a sample with a recombinant tuberculosis allergen (ATP) and a Mantoux test with 2 TE in a mass screening for tuberculosis in children of primary school age in Bishkek.

Materials and methods: A comparative analysis of immunological diagnostic methods was carried out: Mantoux tests with 2 TE and ATP tests in 1873 children aged 7-10 years.

Results: The obtained data showed that the number of positively responding to the Mantoux test with 2 TE was 31.6%, and when placing the sample with ATP - 12.3% of cases. In 9 children with suspected active tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes, a local process was excluded in 6 (0.3%). Along with the breakdown of the ATP, he performed a CT scan of the chest organs. If, according to the Mantoux test with 2 TE, 243 (13%) children should have been under observation, then carrying out the ATP sample reduced the number of children to be monitored to 95 (5%) people ($P = 0.000$).

Conclusion: The results of the study among children of primary school age (7-10 years old) suggests that the ATP test eliminates false positive results and shows true infection. A sample with ATP can be recommended for the differential diagnosis of post-vaccination and infectious allergies and used as an additional test when registering for monitoring and conducting preventive treatment of latent tuberculosis infection (LTBI).

Key words: Mantoux test, recombinant allergen test with tuberculosis, diaskintest, children, latent infection, diagnostics.

Актуальность

Раннее выявление и диагностика туберкулезной инфекции у детей в настоящее время являются актуальной проблемой во всем мире и в Кыргызской республике (КР). До сих пор основным методом выявления ЛТБИ у детей в КР является туберкулинодиагностика с применением внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ. Несмотря на широкое применение пробы Манту с 2 ТЕ в течение более 100 лет и обширный мировой опыт, у этого метода есть ряд серьезных недостатков, связанных с перекрестной сенсibilизацией с нетуберкулезными микобактериями и микобактериями вакцинного штамма *M. Bovis BCG*. Это ограничивает специфичность туберкулинового теста у детей из-за большого числа ложноположительных реакций, в том числе и в результате вакцинации БЦЖ [1,2,3,4].

Установлено, что вирулентный штамм микобактерии туберкулеза (*M. tuberculosis*) при размножении в организме человека и животных секретирует белки – антигены. Два из

числа наиболее полно описанных антигенов, пригодных для использования в диагностических целях, являются ESAT-6 и CFP-10 [5,6,7,8]. В связи с их отсутствием в вакцинном штамме BCG (*M. bovis BCG*) и большинстве нетуберкулезных микобактерий, эти два белка использованы при разработке специфических диагностических тестов [2,4,7,8]. Тесты IGRA (Interferon-gammareleaseassay) обладают высокой специфичностью, но пока не применимы в КР из-за высокой стоимости, необходимости оснащенной лаборатории и внутривенных манипуляций, которые являются травматичными для детей.

Для того, чтобы дифференцировать различные виды иммуноаллергических реакций: поствакцинальную, инфекционную и неспецифическую, вызванную нетуберкулезными микобактериями, в Российской Федерации был разработан препарат аллерген туберкулезный рекомбинантный, который представляет собой комплекс рекомбинантных белков ESAT-6 и CFP-10, предназначенный для внутрикожного применения [3,4,7,8,9].

Тест с АТР (диаскинтест) высокочувствителен – все больные активным туберкулезом дают положительную реакцию на препарат [2,6,7,8]. В России данный тест применяется уже давно, доказана его эффективность в диагностике ЛТБИ, в дифференциальной диагностике инфекционной и поствакцинальной аллергии и в исключении ложноположительных реакций [3,4,9]. КР препарат был зарегистрирован в 2014 г. и разрешен к применению для раннего выявления туберкулезной инфекции.

Внутрикожную пробу с препаратом АТР (диаскинтест) проводили в соответствии с нормативными документами (указание № 70 от 30.01.15. МЗ КР); приказ № 02/169 от 3.02.15 г. Департамента здравоохранения г. Бишкек, выписка из заключения этического комитета при научно-производственном объединении «Профилактическая медицина» МЗ КР на протокол исследования №2 от 18.03.15 г.

Материалы и методы исследования

После проведенного информированного согласия, в группу исследования были включены 1873 детей младшего школьного возраста (7-10 лет) г. Бишкек обоих полов. Из них девочек было 938 (50,1%) и мальчиков 935 (49,9%) человек. Все дети были учащимися средних школ и входили в когорту «здоровые дети». По технике постановки пробы с АТР и Манту с 2 ТЕ были идентичными. Внутрикожные пробы делали у 1808 (96,5%) одновременно: на одной руке пробу Манту с 2 ТЕ, на другой – с АТР. У 65 (3,5%) вначале пробу Манту провели в школе, после положительной реакции дети были направлены в городской центр

по борьбе с туберкулезом, где дополнительно была проведена проба с АТР.

Оценка результатов пробы с АТР проводилась следующим образом: в соответствии с инструкцией к препарату: отрицательный - при наличии «уколочной реакции», сомнительный – при наличии гиперемии любого размера (без инфильтрата) или инфильтрата 2-4 мм, положительный – при наличии инфильтрата размером 5 мм и более. При размере инфильтрата 15 мм и более, при везикуло-некротических изменениях и (или) лимфангоите, лимфадените независимо от размера инфильтрата реакция на препарат считается гиперергической [1,2,3,9].

Интерпретация пробы Манту с 2 ТЕ проведена согласно клиническому протоколу КР по туберкулезу у детей [10]. Проба считается: отрицательной при инфильтрате 0-4 мм; положительной при инфильтрате 5 мм и более для детей с ВИЧ-инфекцией, нарушением питания и из контакта с больным туберкулезом и 10 мм и более для остальных детей, так же при везикуло-некротической реакции, независимо от размеров инфильтрата.

Анализ был проведен в дизайне проспективного исследования, статистическая обработка материала сводилась к расчету долей и 95% доверительных интервалов (ДИ) для долей, а также сравнению долей с помощью Z-критерия в среде программы SPSS – 16.0.

Результаты и их обсуждение

При интерпретации результатов проведенной пробы Манту с 2 ТЕ у 1873 детей, были получены следующие данные (табл. 1).

Таблица 1 – Результаты пробы Манту с 2 ТЕ у детей школьного возраста (7-10 лет)

Возраст		Проба Манту с 2 ТЕ				Всего
		0 - 4 мм	5 – 9 мм	10 - 14 мм	15 мм и ↑	
7 лет	n (%)	183 (47,9)	38 (10)	81 (21,2)	80 (20,9)	382 (20,4)
8 лет	n (%)	254 (56,1)	78 (17,2)	58 (12,8)	63 (13,9)	453 (24,2)
9 лет	n (%)	310 (62,9)	92 (18,7)	69 (14)	58 (11,8)	493 (26,3)
10 лет	n (%)	288 (52,8)	74 (14)	102 (18,7)	81 (14,9)	545 (29)
Всего	n (%)	1035 (55,3)	282 (15,1)	310 (16,6)	281 (15)	1873(100)

Как видно по табл. 1 максимальное число положительно реагирующих на туберкулин (21,2%), отмечается в возрасте 7 лет. Среди этого же возраста отмечается и большее число гиперергических проб более 15 мм (20,9%). Скорее всего, это связано с

наличием ложноположительных результатов, большинство из которых, возможно обусловлено с еще сохраняющейся поствакцинальной аллергией. При постановке диаскинтеста мы получили следующие данные (табл. 2).

Таблица 2 – Результаты пробы с АТР у детей школьного возраста (7-10 лет)

Возраст		Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным				Всего
		0 - 4 мм	5 – 9 мм	10 -14 мм	15 мм и ↑	
7 лет	n (%)	340 (89)	6 (1,6)	12 (3,1)	24 (6,3)	382 (20,4)
8 лет	n (%)	383 (84,5)	13 (2,9)	16 (3,5)	41 (9,1)	453 (24,2)
9 лет	n (%)	414 (84)	18 (4)	15 (3)	46 (9,3)	493 (26,3)
10 лет	n (%)	455 (83,5)	15 (2,8)	18 (3)	57 (10)	545 (29)
Всего	n (%)	1592 (85)	52 (2,8)	61 (3,3)	168 (9)	1873 (100)

После интерпретации анализов выявлено, что во всех возрастных группах большое количество отрицательных результатов (85%). В возрасте 7 лет положительно реагирующих на диаскинтест отмечено

только у 3,1% детей, а гиперергическая реакция у 6,3% детей, что по сравнению с пробой Манту с 2 ТЕ показало низкое количество и говорит о гипердиагностики данной пробы.

Наглядно сравнительный анализ представлен на рисунке.

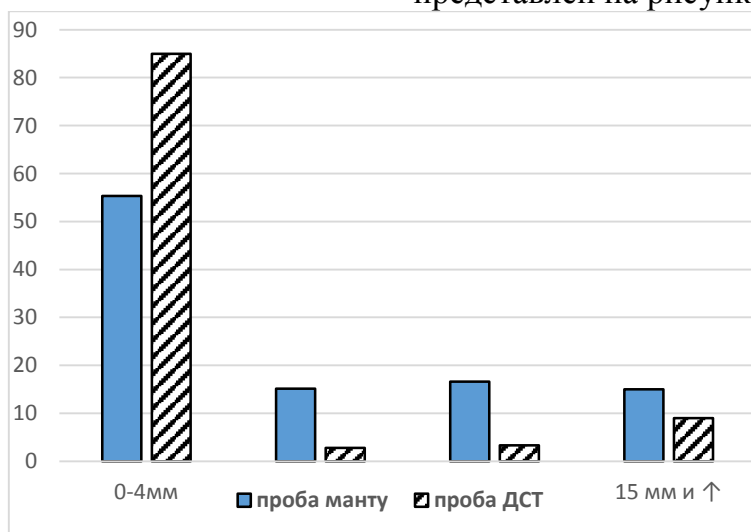


Рис. Результаты сравнительных анализов (в %) пробы Манту и пробы с АТР у детей младшего школьного возраста (7 – 10 лет).

При анализе полученных результатов нами было отмечено, что при постановке пробы Манту 2 ТЕ положительные результаты выявляются чаще, чем при пробе с АТР и наоборот отрицательные пробы, исключающие ложноположительные данные при

туберкулинодиагностике, чаще бывают при пробе с АТР.

При сравнении полученных результатов пробы Манту 2 ТЕ и пробы с АТР различия оказались высоко статистически значимы и приведены в табл. 3.

Таблица 3 - Сравнение долей по результатам пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с АТР

Размер пробы	Проба Манту Доля (95% ДИ)	Проба с АТР Доля (95% ДИ)	Z P
0 - 4 мм	0,553 (0,532 – 0,577)	0,850 (0,833 - 0,866)	19,848 0,000
5 – 9 мм	0,151 (0,135 – 0,167)	0,028 (0,021 - 0,340)	13,12 0,000
10 -14 мм	0,166 (0,149 – 0,183)	0,033 (0,025 – 0,045)	13,565 0,000
15 мм и выше	0,150 (0,134 – 0,167)	0,090 (0,078 – 0,104)	5,634 0,000

Кроме того, диаскинтест учитывался при взятии детей под наблюдение по III группе, то есть группе риска по заболеванию ТБ. Согласно клиническому протоколу по ТБ у детей в КР по III (а) группе наблюдаются дети с ЛТБИ, по III (б) – дети из контакта с больным туберкулезом (ТБ). Так как диаскинтест сокращает число ложноположительных

результатов, он явился дополнительным тестом при взятии на учет для наблюдения и проведения превентивного лечения ЛТБИ.

После проведенного анализа полученных данных, дети были взяты под диспансерное наблюдение. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Группы наблюдения по пробе Манту с 2 ТЕ

Размер пробы Манту		Группа наблюдения			Всего
		3 А группа	3 Б группа	Активный ТБ	
0 – 4 мм	абс.ч.	0	2	0	2
	%	0,0	8,3	0,0	0,8
5 – 9 мм	абс.ч.	0	6	0	6
	%	0,0	25	0,0	2,5
10 – 14 мм	абс.ч.	65	7	1	73
	%	31	29,2	11,1	30
≥ 15 мм	абс.ч.	145	9	8	162
	%	69	37,5	88,9	66,7
Всего	абс.ч.	210	24	9	243
	%	100	100	100	100

Так, в табл. 4 отмечено, что по пробе Манту 2 ТЕ взято под наблюдение 210 (11,2%) инфицированных, размер инфильтрата у которых более 10 мм. (3А

группа), 24 (1,3%) детей из контакта с больными ТБ и у 9 (0,5%) был заподозрен активный ТБ. Всего подлежало

наблюдению с использованием пробы Манту 2 ТЕ 243 (13%) детей.

Использование диаскинтеста позволило исключить латентную инфекцию у 142 (7,6%) детей и по 3А группе взято 68 (3,6%) детей. При дообследовании 9 детей с подозрением на активный туберкулез внутригрудных

лимфатических узлов локальный процесс был исключен у 6 (0,3%). Наряду с пробой с АТР им была сделана компьютерная томограмма органов грудной клетки. Данные пересмотра групп наблюдения детей при использовании диаскинтеста отражены в таблице 5.

Таблица 5 – Группы наблюдения по результатам пробы с АТР (диаскинтест)

Размер пробы с АТР		Группы наблюдения			Всего
		3 А группа	3 Б группа	Активный ТБ	
0 – 4 мм	абс.ч.	0	9	0	9
	%	0,0	37,5	0,0	9,5
5 – 9 мм	абс.ч.	6	1	1	8
	%	8,8	4,2	33,3	8,4
10 – 14 мм	абс.ч.	13	2	1	16
	%	19,1	8,3	33,3	16,8
≥ 15 мм	абс.ч.	55	13	1	69
	%	81	54,2	33,3	72,6
Всего	абс.ч.	68	24	3	95
	%	100	100	100	100

Если по пробе Манту 2 ТЕ под наблюдением должно было находиться 243 (13%) детей, то проведение им диаскинтеста позволило в три раза сократить число подлежащих наблюдению детей до 95 (5%) человек.

Выводы:

1. Результаты исследования показали, что, число положительно реагирующих детей в возрасте 7-10 лет при проведении пробы Манту с 2 ТЕ 591 (31,6%) больше, чем при постановке 229 (12,3%).

2. Применение пробы с АТР сокращает число ложноположительных результатов, которые чаще дает проба Манту с 2 ТЕ (P=0,000).

Таким образом, применение пробы с АТР оказалось высокоэффективным при диагностике ЛТБИ, взятии на учет для диспансерного наблюдения и более целенаправленного отбора лиц для проведения превентивной химиотерапии.

Литература

1. *Инфицированность туберкулезом детей и подростков – взгляд через столетие / [Л.В. Слогодская, Е.С. Овсянкина, Я.А. Кочетков и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №3. – С. 21-29.*
2. *Мотанова, Л.Н. Опыт применения диаскинтеста на территории с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией / Л.Н. Мотанова, Г.Е. Коваленко, Ю.В. Попова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – №9. – С. 37- 42.*
3. *Слогодская, Л.В. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции, возможность массового скрининга / Л.В. Слогодская, Е.М. Богородская // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – №5. – С. 5-16.*
4. *Скрининг латентной туберкулезной инфекции с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного / [Н.А. Бармина, Л.А. Барышникова, А.А. Шурыгин и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – №5. – С. 56-60.*

-
5. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. - М.: Шико, 2011. – 255 с.
6. Клинический протокол по туберкулезу у детей. – Бишкек, 2017. – 34 с.
7. Цогт Г. Фтизиатрия: учебник для вузов/ Г. Цогт, Т. Чубаков, А. Кадыров; Проект USAID "Победим туберкулез". - Б.: ИП "Побединская Наталья Васильевна" (KIRLand Print), 2017. - 368 с.
8. *Evaluating UK National Guidance for Screening of Children for Tuberculosis* / [B. Kampmann, James A. Seddon, James Paton et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2018. – №8. – P. 1058-1064.
9. Стасько, Е.Ю. Анализ применения кожной пробы с препаратом аллерген туберкулезным рекомбинантным как скринингового метода обследования на туберкулезную инфекцию у детей старше 7 лет в Пензенской области в 2014-2016 гг. // *Туберкулез и болезни легких*. – 2018. - №3. – С. 29-34.
10. *Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children* / [I. Carvalho, D. Goletti, S. Manga et al.]// *Pulmonogy*. – 2018. – №24(2) – P. 106-114.