

Байтелиева А.К., Галиева Р.Ш., Токтогонова А.А., Субанбеков М.Д

МЕКТЕПКЕ ЧЕЙИНКИ БАЛДАРДЫН ЛАТЕНТТИК КУРГАК УЧУК ДАРТЫ

Байтелиева А.К., Галиева Р.Ш., Токтогонова А.А., Субанбеков М.Д

ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

A.K. Baytelieva, R.Sh. Galieva, A.A. Toktogonova, M.D. Subanbekov

LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN OF PRESCHOOL AGE

УДК: 616.24 - 002.5 - 07:612.654

Бул макалада мектеп жашына чейинки балдардын латенттик кургак учук илдетин эрте аныктоонун маанилүүлүгү чагылдырылган. Манту жана рекомбинанттык аллерген кургак учук иммунологиялык ыкмалары салыштырылып, анализ жүргүзүлгөн. Рекомбинанттык аллерген кургак учук – диаскинтест ыкмасын эмдөөдөн кийинки аллергияны айырмалап, жаш балдар арасынан чыныгы жугууну 21,7% аныктаган. Диаскинтест жалган дарт аныктоолорунун санын азайтат, жана эмдөөдөн кийинки жана жугууну аллергиясын айырмалоодо колдонууга жана балдарды каттоого алууда, химиялык жол менен алдын алууда, кошумча ыкма катары колдонууга сунушталат.

Негизги сөздөр: манту ыкмасы, рекомбинанттык аллерген кургак учук ыкмасы, диаскинтест, мектепке чейинки курактагы балдар, латенттик кургак учук, дарт аныктоо, эмдөө аллергиясы.

В данной статье отражена актуальность ранней диагностики латентной туберкулезной инфекции у детей дошкольного возраста. Проведен сравнительный анализ иммунологических методов диагностики: проба Манту с 2 ТЕ и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – диаскинтест (ДСТ). Так как ДСТ исключает поствакцинальную реакцию, он показывает истинную инфицированность у детей дошкольного возраста, которая составила 21,7%. ДСТ сокращает число ложноположительных результатов, его 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.

Ключевые слова: проба манту, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, диаскинтест, дошкольный возраст, латентная инфекция, диагностика, поствакцинальная реакция.

This article reflects the relevance of early diagnosis of latent tuberculosis infection in children under 6 years of age. A comparative analysis of immunological diagnostic methods was carried out: a Mantoux test with 2 TE and a test with an allergen of tuberculous recombinant - diaskintest (DST). Since DST excludes a post-vaccination reaction, it shows a true infection in preschool children, which was 21.7%. DST reduces the number of false positive results, it can be recommended for differential diagnosis of postvaccinal and infectious allergies and used as an additional test when enrolled for monitoring and conducting preventive treatment of LTBI.

Key words: mantoux test, allergy test with tuberculosis recombinant, diaskintest, preschool age, latent infection, diagnosis, postvaccinal reaction.

Введение. Основным методом выявления латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) у детей в Кыргызской Республике является туберкулинодиагностика с применением внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Несмотря на широкое применение пробы Манту в течение более 100 лет и обширный мировой опыт, у этого метода есть ряд серьезных недостатков, связанных с перекрестной сенсбилизацией с нетуберкулезными микобактериями и микобактериями вакцинного штамма *M. Bovis BCG*. Это ограничивает специфичность туберкулинового теста у детей дошкольного возраста из-за большого числа ложноположительных реакций, в том числе и в результате вакцинации БЦЖ [1, 2]. Так как новорожденным детям проводится иммунопрофилактика вакциной БЦЖ и в первые годы жизни положительные результаты туберкулинодиагностики часто связаны с поствакцинальной реакцией, возникает трудность дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии у детей дошкольного возраста.

После расшифровки в 1998 г. генома *M. Tuberculosis* появилась возможность использовать специфичные для *M. Tuberculosis* белки для диагностики туберкулеза. Два наиболее широко применяемых в диагностических тестах антигена (ESAT-6 и CFP-10) экспрессируются при размножении микобактерий туберкулеза и отсутствуют в *M. Bovis BCG* и в большинстве нетуберкулезных микобактерий [3, 4, 5].

Тесты IGRA (Interferon-gamma release assay) обладают высокой специфичностью, но не применимы в республике из-за высокой стоимости, внутривенных манипуляций и необходимости оснащенной лаборатории.

В России разработан препарат аллерген туберкулезный рекомбинантный – ДСТ, который представляет собой комплекс рекомбинантных белков ESAT-6 и CFP-10, предназначенный для внутрикожного применения [3, 5, 6]. В Кыргызстане препарат зарегистрирован в 2014 г. ДСТ позволяет дифференцировать различные виды иммуно-аллергических реакций: поствакцинальную, инфекционную и неспецифическую, вызванную нетуберкулезными микобактериями [7, 8, 9].

Цель исследования: определение эффективности массовых осмотров на туберкулез у детей до 6

лет в г. Бишкеке при использовании аллерген туберкулезного рекомбинантного и с помощью пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л.

Весь материал подвергался компьютерному анализу данных по программе SPSS – 16.0 (статистический пакет для социальных наук – Statistical Package for the Social Science).

Материалы и методы исследования

Проведено исследование детей дошкольного возраста в г. Бишкеке. В исследование включены 595 детей в возрасте от 1 года до 6 лет. Девочек было 308 (51,8%), мальчиков 287 (48,2%); 214 (35,9%) посещали организованные коллективы, остальные 381 (64,1%) находились дома. Большинство детей (586 – 98,5%) имело след БЦЖ. Контакт с больными туберкулезом выявлен у 108 (18%) детей, причем у 26 из них – с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Техника постановки внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным идентична постановке пробе Манту. Пробы делали одновременно: на одной руке пробу Манту, на другой – ДСТ.

Результат ДСТ оценивался 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) лимфангите, лимфадените независимо от размера инфильтрата реакция на препарат считается гиперергической [6].

Интерпретация пробы Манту проведена согласно клиническому протоколу по туберкулезу у детей [10]. Туберкулиновая 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 и при везикуло - некрозе независимо от размеров инфильтрата.

Для более доступного сравнения результаты пробы Манту и ДСТ разделены на размеры: 0-4 мм, 5-9 мм, 10-14 мм и 15 мм и более.

Дизайн исследования – ретроспективный анализ.

Результаты исследования

Результаты исследования показали, что при постановке пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у большинства детей размеры инфильтрата были более 5 мм, причем статистически значимых различий результатов в зависимости от возраста не выявлено ($P > 0,05$).

Как видно из табл. 1, при проведении туберкулинодиагностики отмечен высокий процент размеров инфильтрата более 10 мм (41,0%) и более 15 мм (47,4%).

Таблица 1 – Результаты пробы Манту у детей дошкольного возраста

Возраст		Проба Манту				Всего
		0 - 4 мм	5 - 9 мм	10 - 14 мм	≥ 15 мм	
1 год	абс. ч.	3	1	7	5	16
	%	18,8	6,2	43,8	31,2	100,0
2 года	абс. ч.	3	0	34	40	77
	%	3,9	0,0	44,2	51,9	100,0
3 года	абс. ч.	10	4	53	55	122
	%	8,2	3,3	43,4	45,1	100,0
4 года	абс. ч.	8	3	50	53	114
	%	7,0	2,6	43,9	46,5	100,0
5 лет	абс. ч.	12	1	50	62	125
	%	9,7	0,8	40,3	49,2	100,0
6 лет	абс. ч.	17	7	49	68	141
	%	12,1	5,0	35,0	47,9	100,0
Всего	абс. ч.	53	16	243	281	595
	%	8,9	2,7	41,0	47,4	100,0

В то же время при ДСТ большинство имело значение до 4 мм (78,3%) (табл. 2). Так как ДСТ исключает поствакцинальную реакцию, он показывает истинную инфицированность у детей дошкольного возраста, которая составила 21,7%.

Таблица 2 – Результаты пробы с аллерген туберкулезным рекомбинантным у детей дошкольного возраста

Возраст		Аллерген туберкулезный рекомбинантный (ДСТ)				Всего
		0 - 4 мм	5 - 9 мм	10 - 14 мм	≥ 15 мм	
1 год	абс. ч.	14	0	0	2	16
	%	87,5	0,0	0,0	12,5	100,0
2 год	абс. ч.	69	3	2	3	77
	%	89,6	3,9	2,6	3,9	100,0
3 год	абс. ч.	93	5	4	20	122
	%	76,2	4,1	3,3	16,4	100,0
4 год	абс. ч.	91	8	3	12	114
	%	79,8	7,0	2,6	10,5	100,0
5 лет	абс. ч.	99	7	6	12	124
	%	79,8	5,6	4,8	9,7	100,0
6 лет	абс. ч.	100	6	14	22	142
	%	70,4	4,2	9,9	15,5	100,0
Всего	абс. ч.	466	29	29	71	595
	%	78,3	4,9	4,9	11,9	100,0

При постановке пробы Манту детям дошкольного возраста удельный вес инфильтратов более 5 мм практически не меняется в зависимости от возраста и при наличии вакцинации БЦЖ трудно отличить поствакцинальную реакцию от ЛТБИ (рис.1). В то время как диаскинтест показывает, что с

возрастом удельный вес положительных результатов увеличивается, то есть растет инфицированность, $P = 0,000$, при этом 95% ДИ 0,239 (от 0,204 до 0,278).

Что касается отрицательных результатов то также разница между сравниваемыми результатами тестов статистически значима, $P = 0,000$ при 95% ДИ 0,114 (0,09 и 0,14).

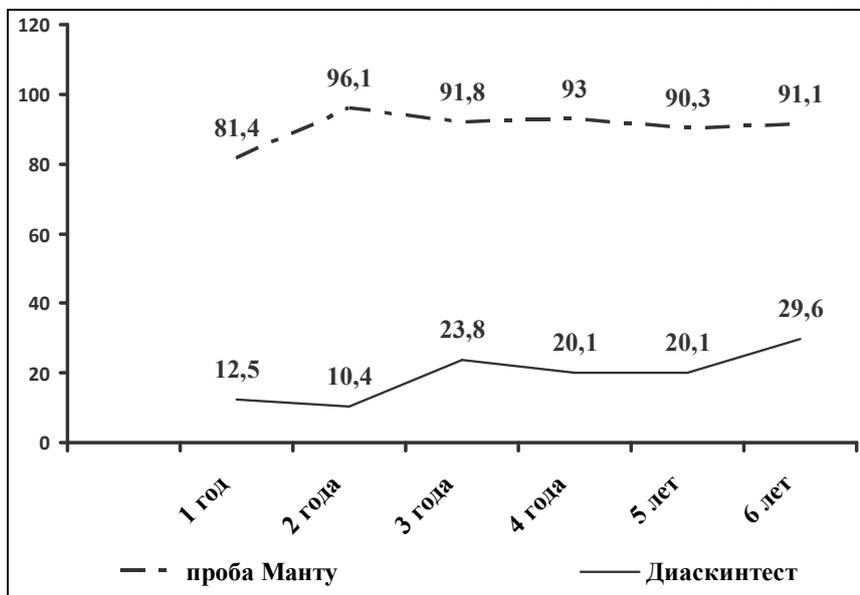


Рис. 1. Положительные результаты сравниваемых тестов у детей дошкольного возраста (в %)

Кроме того, ДСТ учитывался при взятии детей под наблюдение по Ш группе, то есть группе риска по заболеванию туберкулезом. Согласно клиническому протоколу по туберкулезу у детей [10] по Ш А группе наблюдаются дети с ЛТБИ, по Ш Б – дети из контакта с больным туберкулезом. Так как ДСТ сокращает число ложноположительных результатов, он явился дополнительным тестом при взятии на учет для наблюдения и проведения превентивного лечения ЛТБИ (табл.3).

Таблица 3 – Схема наблюдения детей дошкольного возраста

Размер проб		Схема наблюдения		
		Ш А гр	Ш Б гр	активный ТБ
0 - 4 мм	абс. ч. %	22	36	0
		4,7	7,7	0,0
5 - 9 мм	абс. ч. %	21	6	0
		72,4	20,7	0,0
10 - 14 мм	абс. ч. %	15	7	2
		51,7	24,1	6,9
≥ 15 мм	абс. ч. %	36	18	2
		50,7	25,4	2,8
Всего	абс. ч. %	94	67	4
		15,8	11,3	0,7

По Ш А группе взяты под наблюдение 15,8% обследованных, по Ш Б – 11,3%. Туберкулез выявлен у 4 (0,7%) детей. У данных детей результаты туберкулинодиагностики и ДСТ на обеих руках совпадали.

Заключение. На современном этапе необходимо применение новых методов скрининга на туберкулезную инфекцию детей, особенно дошкольного

возраста. Так как ДСТ исключает поствакцинальную реакцию, он показывает истинную инфицированность у детей дошкольного возраста, которая составила 21,7%. ДСТ сокращает число ложноположительных результатов, его можно применять как дополнительный тест при взятии на учет для наблюдения и проведения превентивного лечения ЛТБИ.

Литература:

1. Мельник В.М., Мыколышин Л.И. Туберкулиновая чувствительность у больных туберкулезом детей раннего и дошкольного возраста // Пробл. туберкулеза.– 2003.– №8.– С. 5-7.
2. Слогодская Л.В., Овсянкина Е.С., Кочетков Я.А. и др. Инфицированность туберкулезом детей и подростков – взгляд через столетие // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 3. – С. 21-29.
3. Киселев Н.В., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT- CFP // Молекул. мед. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
4. Guinn K., Hickey M., Mathur S. et al. Individual RD1-region genes are required for export of ESAT-6/CFP-10 and for virulence of *Mycobacterium tuberculosis* // Mol. Microbiol. – 2004. – Vol. 51 – P. 359-370.
5. Аксенова В.А. Туберкулез у детей и подростков // Учебное пособие. – М., 2007. – 269 с.
6. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. – М.: Шико, 2011. – 255 с.
7. Мотанова Л.Н., Коваленко Г.Е., Попова Ю.В. Опыт применения диаскинтеста на территории с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 9. – С. 37- 42.
8. Слогодская Л.В., Богородская Е.М. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции, возможность массового скрининга // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 5. – С. 5-16.
9. Бармина Н.А., Барышникова Л.А., Шурыгин А.А. и др. Скрининг латентной туберкулезной инфекции с применением аллерегена туберкулезного рекомбинантного //Туберкулез и болезни легких.– 2016.– № 5.– С. 56-60.
10. Клинический протокол по туберкулезу у детей. – Бишкек, 2017. – 34 с.

Рецензент: к.м.н. Чонорова О.А.