

Ж. И. Кривошеева¹, П. С. Кривонос¹, Н. С. Морозкина²

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ВЫЯВЛЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, г. Минск²*

В статье обсуждаются особенности современной эпидемической ситуации по туберкулезу у детей в Республике Беларусь, в том числе – высокая клинико-эпидемиологическая значимость лекарственно-резистентных форм заболевания. Анализируются приоритетные направления противотуберкулезной помощи детскому населению, обоснованы новые подходы к химиопрофилактике туберкулеза у детей. Доказана клиническая эффективность иммунологических методов ранней диагностики туберкулезной инфекции у детей (селективная туберкулинодиагностика, диаскинтест, квантифероновый тест). Оба теста показали высокую чувствительность и специфичность. Внедрение новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции позволило выявлять у детей скрыто текущие формы туберкулеза на ранних этапах болезни.

Ключевые слова: туберкулез, дети, выявление, диаскинтест, квантифероновый тест, профилактика.

Z. I. Kryvasheyeva, P. S. Kryvanos, N. S. Morozkina

IMPROVEMENT OF METHODS FOR DETECTION AND PREVENTION OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN IN THE REPUBLIC OF BELARUS

The article discusses the peculiarities of modern epidemiological situation of tuberculosis in children in the Republic of Belarus, including the clinico-epidemiological significance of drug-resistant forms of the process. Analyzed priority areas of TB care for children's population, developing of new approaches to chemoprophylaxis of tuberculosis in children. Proven clinical efficacy of immunological methods for the early diagnosis of tuberculous infection in children (selective tuberculin diagnostics, Diaskintest, QuantiFERON test). Both tests showed high sensitivity and specificity. The introduction of new methods of immunodiagnosics of TB infection revealed the hidden children of current forms of tuberculosis in the early stages of the disease.

Keywords: tuberculosis, children, detection, Diaskintest, QuantiFERON test, prevention.

Заболееваемость детей туберкулезом (ТБ) считается важным прогностическим эпидемиологическим показателем, своеобразным «барометром», отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в регионе. Это связано с тем, что ТБ у детей возникает чаще всего непосредственно после контакта с источником инфекции. Вопросы организации и проведения противотуберкулезной помощи детям тесно связаны со сложившейся эпидемической ситуацией по данной инфекции, которая в нашей стране с 1991 г. остается напряженной, несмотря на стабилизацию ее основных показателей в последние годы [5, 6].

Особую обеспокоенность вызывает рост множественной и широкой лекарственной устойчивости (М/ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) у пациентов, больных ТБ, в том числе среди детей. В течение последних 5 лет доля М/ШЛУ возбудителя среди случаев ТБ у детей составляла 20–25 %, а в 2015 г. она достигла 44,8 % (26 случаев из 58 заболевших). В структуре всех форм туберкулеза органов дыхания у детей доля М/ШЛУ-ТБ составляет уже 54,2 %, что сопоставимо с аналогичными показателями у взрослых пациентов. Большинство заболевших детей (21 из 26) проживали в условиях контакта с родственниками, больными М/ШЛУ-ТБ. Основными причинами заболевания ТБ детей с лекарственной устойчивостью МБТ к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС) являлись: поздняя диагностика М/ШЛУ-ТБ у взрослого источника, его низкая приверженность к лечению, нарушения режима химиотерапии и самовольный уход из стационара, асоциальный характер поведения источника инфекции или всей семьи. Не все дети, имевшие в анамнезе туберкулезный контакт в семье, были разобщены и получили в полном объеме контролируемую превентивную химиотерапию [2].

В каждой стране, в зависимости от эпидемической ситуации по туберкулезу, применяемых методов обследования и финансовых возможностей, алгоритм диагностики ТБ у детей может отличаться. Особенностью современной эпидемической ситуации в республике является низкая дет-

ская заболеваемость туберкулезом (таблица) на фоне высокого уровня М/ШЛУ-ТБ, что снижает значимость и эффективность стандартных алгоритмов диагностики ТБ.

В создавшихся условиях меняются некоторые подходы, касающиеся выявления и профилактики ТБ у детей, в особенности из семейного контакта с источником инфекции со слабой приверженностью к лечению. Широкое проведение химиофилактики ПТЛС основной группы признано нецелесообразным, так как каждый второй ребенок инфицируется лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ.

Стабильно низкие показатели заболеваемости ТБ детей (3–4 на 100 000 дет. населения), низкая доля их среди всех случаев заболевания (0,5–0,9 %) могут быть как одним из критериев улучшения эпидемической ситуации по ТБ в регионе, так и показателем недостаточной работы по выявлению ТБ у детей. Так, по расчетам ВОЗ, в Республике Беларусь доля детского ТБ должна составлять не менее 5 % всех выявленных случаев [2, 5, 7, 10].

Основным методом выявления ТБ у детей в течение многих десятилетий являлась массовая туберкулинодиагностика, как метод скринингового обследования детей на ТБ. Однако в последнее время широко обсуждается вопрос целесообразности ее использования для массового обследования детей ввиду недостаточной информативности. Международные протоколы ВОЗ рекомендуют применять туберкулиновую пробу только у детей из групп высокого риска заболевания ТБ в качестве одного из дополнительных тестов [7]. Это обусловлено тем, что в условиях массовой противотуберкулезной вакцинации и ревакцинации невозможно достоверно отличить поствакцинальную аллергию от инфекционной и установить уровень инфицированности детей МБТ. На результат пробы Манту с 2 ТЕ влияют аллергические болезни, недавно перенесенные инфекции, прививки, индивидуальные характеристики чувствительности кожи и другие факторы, что затрудняет интерпретацию ее результатов и использование для раннего выявления ТБ у детей [1, 4, 7, 10]. Подтверждением этого факта является то, что среди заболевших ТБ детей в половине случаев выявлялись пациенты с деструктивными или осложненными специфическими процессами, что является критерием позднего выявления болезни. Кроме того, ежегодно около 20 детей с туберкулезной инфекцией выявлялись уже на стадии обратного развития специфического процесса или спонтанно излеченного ТБ. Следует учесть, что массовая туберкулинодиагностика требует больших финансовых затрат ввиду полного охвата детского контингента (ежегодно в республике проводилось более 1,5 млн проб Манту) и возросшей в 25 раз стоимости туберкулина [2].

Таблица. Динамика заболеваемости ТБ детского населения республики

Заболееваемость туберкулезом (на 100 000 детского населения)	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Дети до 14 лет	1,8	1,5	1,0	1,6	1,1
Дети 15–17 лет	11,4	10,0	8,9	10,3	15,1
Дети 0–17 лет	3,6	2,9	2,2	3,0	3,2

Все вышеуказанные обстоятельства позволили в республике перейти в 2011 году от сплошной к выборочной туберкулинодиагностике – постановке ежегодных проб Манту только детям из групп высокого риска по развитию ТБ – и внедрить инновационные технологии выявления туберкулеза у детей с использованием новых диагностических тестов. Группы риска определены фтизиатрами совместно с педиатрами и составили в разных регионах от 10 до 25 % всех детей. Следует отметить, что в республике абсолютное большинство детей (более 90 %), заболевших туберкулезом, рекрутировались из групп риска по данной инфекции. Результаты мониторинга показали, что проведение выборочной туберкулинодиагностики не привело к росту заболеваемости и ухудшению структуры клинических форм ТБ у детей.

Более того, в структуре клинических форм ТБ органов дыхания отмечены благоприятные тенденции: доля ограниченных, неосложненных форм туберкулеза легких достоверно возросла с 8,3 % в 2013 г. до 17,2 % – в 2014 г. и 25,0 % – в 2015 г. ($p < 0,01$). Доля случаев несвоевременной диагностики заболевания снизилась от 50–55 % в 2011–2012 гг. до 17,3 % в 2015–2016 гг., что значительно повысило эффективность лечения. Кроме того, закупки туберкулина были сокращены на 70–75 % и значительно сократилось число детей, подлежащих необоснованному назначению ПТЛС для профилактики туберкулеза [2, 5].

Для выявления туберкулеза и осложнений БЦЖ-вакцинации в настоящее время широко применяются новые диагностикумы – диаскинтест и квантифероновый тест.

Диаскинтест (ДСТ) зарегистрирован в республике в 2012 г., широко применяется с 2014 г. для диагностики и дифференциальной диагностики ТБ с нетуберкулезными заболеваниями и серьезными побочными реакциями на БЦЖ-вакцинацию, выявления латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) с высоким риском развития активного туберкулеза, определения показаний для химиопрофилактики. Техника постановки и учет результатов ДСТ идентичны пробе Манту, что удобно в практическом аспекте и для скрининговой диагностики туберкулезной инфекции [1–4].

Квантифероновый тест (QuantiFERON®-TB Gold), признанный ВОЗ в качестве «золотого стандарта» диагностики ТБ, основан на определении количества гамма-интерферона, продуцируемого сенсибилизированными Т-клетками, стимулированными *in vitro* специфическими антигенами МБТ. В республике имеется небольшой опыт применения квантифероновой диагностики, который проводится в сложных случаях дифференциальной диагностики ТБ у детей. Квантифероновый тест лишен недостатков кожных тестов с аллергенами туберкулезными, не имеет противопоказаний, однако массовое применение ограничено необходимостью наличия специально обученного персонала и оснащенной лаборатории, внутривенным забором крови у ребенка, высокой стоимостью реактивов [3, 8, 9].

Мы провели сравнительный анализ 86 результатов диаскинтеста и квантифероновой диагностики у 46 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет с легочными и внелегочными формами ТБ, 11 – с нетуберкулезными заболеваниями, 8 – с осложнениями БЦЖ-вакцинации в форме БЦЖ-оститов, 21 – с латентной туберкулезной инфекцией. Установлен высокий уровень совпадений положительных (54) и отрицательных результатов (26) обоих тестов, как при ТБ, так и при нетуберкулезных заболеваниях, латентной туберкулезной инфекции и БЦЖ-осложнениях. Результаты тестов совпали в 80 случаях из 86 (93,0 %). В 4 случаях ТБ (миллиарный, ВИЧ-ТБ и 2 случая ТБ периферических лимфоузлов) ДСТ был отрицательным, квантифероновый тест положительным. У 2 детей с нетуберкулезным заболева-

нием и ЛТБИ диаскинтест был отрицательным, квантифероновый тест – положительным. Оба теста показали высокую специфичность: отрицательные реакции отмечены у 8 (100 %) пациентов с БЦЖ-осложнениями и у 11 из 12 детей (91,7 %) с нетуберкулезными заболеваниями.

Внедрение новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции у детей позволило выявлять скрыто текущие формы ТБ на ранних этапах болезни. Этим фактом и объясняется некоторое повышение показателей заболеваемости детским ТБ в 2014–2015 гг. Каждый третий случай туберкулеза у детей в 2014–2015 гг. выявлен по результатам ДСТ. Положительная реакция на диаскинтест позволила назначать дополнительное обследование детям, в том числе с использованием современных лучевых и молекулярно-генетических бактериологических методов диагностики (Gene-Xpert MTB/RIF), выявить малые формы ТБ, протекавшие без клинических симптомов и приблизить показатели заболеваемости ТБ к реальным цифрам.

Каждый из вышеуказанных тестов может быть эффективно использован в диагностике ТБ у детей, как критерий активности туберкулезной инфекции, для выбора тактики лечения и диспансерного наблюдения.

Таким образом, приоритетным направлением противо-туберкулезной помощи населению остается ранняя диагностика и эффективная химиотерапия туберкулеза и МЛУ-туберкулеза у взрослых, повышение качества работы в очагах туберкулеза в семьях социального риска, обеспечение разобщения детей с источником инфекции на весь эпидемиологически опасный период.

Внедрение новых диагностических подходов с использованием современных иммунологических, молекулярно-генетических и лучевых методов – одно из главных направлений современной детской фтизиатрии.

При целенаправленном проведении адекватных профилактических мер и применении современных диагностических методов можно в значительной степени достичь контроля за распространением туберкулезной инфекции среди детского населения республики. Успешная борьба с этим заболеванием во многом определяется уровнем подготовки работников разных звеньев здравоохранения и в первую очередь – врачей педиатров и фтизиатров.

Литература

1. Диаскинтест. Аллерген при оценке активности туберкулеза у детей и подростков / В. А. Аксенова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 10. – С. 13–16.
2. Кривошеева, Ж. И., Астровко А. П., Русович В. З. // Мультирезистентный туберкулез: новые научные достижения и их практическое применение: материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Минск, 2016. – С. 21–23.
3. Значение ДСТ и Квантифероновой диагностики при диагностике туберкулеза у детей / М. Э. Лозовская [и др.] // Инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению: науч.-практ. конф. – СПб., 2011. – С. 43–44.
4. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / под ред. акад. РАН и РАМН М. А. Пальцева. – М.: изд-во «Шико», 2011. – 256 с.
5. Кривошеева, Ж. И. О состоянии противотуберкулезной помощи детскому населению / Ж. И. Кривошеева // Мультирезистентный туберкулез: клинико-эпидемиологические особенности и тактика лечения: материалы науч.-практ. конф. «Внедрение новых подходов в борьбе с М/ШЛУ-ТБ в Беларуси». – Минск, 2014. – С. 34–38.
6. Современные аспекты туберкулеза в Республике Беларусь / Г. Л. Гуревич [и др.] // ВИЧ-ассоциированный туберкулез:

□ В помощь практикующему врачу

эпидемиологические, клинические и социальные аспекты: материалы междунар. науч.-практ. конф. – Гродно, 2015. – С. 18–20.

7. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* – 2-nd ed. – World Health Organization, 2014.

8. *Guidelines on the management of latent tuberculosis infection*. – World Health Organization., 2014. – 36 с.

9. *Interferon- γ release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test* / B. Kampmann [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 1371–1379.

10. *World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2014*. WHO/HTM/TB/2014.16. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2014/9789241564380_eng.pdf.

Поступила 21.12.2016 г.