

УДК 616.24-002.5-071.7-053.6
DOI: 10.36979/1694-500X-2022-22-5-7-12

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОЖНОЙ ПРОБЫ
С АЛЛЕРГЕН ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ
ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПОДРОСТКОВ**

А.К. Байтелиева

Аннотация. Представлены результаты кожных проб с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскинтест) у подростков в возрасте от 15 до 17 лет в рамках проведения скрининга подростков на туберкулезную инфекцию в г. Бишкеке и Чуйской области Кыргызской Республики. При сравнении обоих иммунологических тестов частота гиперергических реакций при постановке пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным оказалась в 2 раза выше по сравнению с туберкулиновой пробой, что позволило выявить дополнительно определенное количество подростков, которые нуждались в проведении комплексного обследования для исключения локальных форм туберкулеза органов дыхания. Использование аллергеном туберкулезного рекомбинантного позволило установить истинную распространенность латентной туберкулезной инфекции среди подростков г. Бишкека и Чуйской области – 20,9 % и обоснованно проводить дополнительные лабораторные и рентгенологические методы обследования. Широкое внедрение теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в практику противотуберкулезной службы способствует проведению дифференцированного отбора лиц для профилактического лечения туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция; подростки; факторы риска; туберкулиновая кожная проба Манту; тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

**ӨСПҮРҮМДӨРДҮН КУРГАК УЧУК ИНФЕКЦИЯСЫН АНЫКТОО
ҮЧҮН РЕКОМБИНАНТТУУ КУРГАК УЧУК АЛЛЕРГЕН
ТЕРИ ТЕСТИН КОЛДОНУУ ТАЖРЫЙБАСЫ**

А.К. Байтелиева

Аннотация. Кыргыз Республикасынын Бишкек шаарында жана Чүй облусунда өспүрүмдөрдү кургак учук инфекциясына скринингдин алкагында 15 жаштан 17 жашка чейинки өспүрүмдөрдүн туберкулин жана рекомбинанттык кургак учук аллергенине (Диаскинтест препараты) тери тесттеринин жыйынтыктары сунушталды. Эки иммунологиялык тестти салыштырганда, рекомбинанттуу кургак учук аллергени менен тестирлөө учурундагы гиперергиялык реакциялардын жыштыгы, туберкулиндик тестке салыштырмалуу 2 эсе жогору болуп чыкты, бул кошумча дем алуу органдарынын кургак учук формасын жокко чыгаруу үчүн текшерүүгө муктаж болгон өспүрүмдөрдүн кошумча санын аныктоого мүмкүндүк берди. Рекомбинанттык кургак учук аллергендерин колдонуу Бишкек шаарында жана Чүй облусунда – 20,9 % өспүрүмдөр арасында кургак учуктун жашыруун инфекциясынын чыныгы таралышын аныктоого жана кошумча лабораториялык, радиологиялык изилдөө ыкмаларын негиздүү жүргүзүүгө мүмкүндүк берди. Кургак учукка каршы кызматтын тажрыйбасына кургак учукка каршы рекомбинанттык аллергендик тестти кеңири киргизүү кургак учук инфекциясын алдын алуу үчүн адамдарды дифференцияланган тандоого өбөлгө түзөт.

Түйүндүү сөздөр: кургак учуктун жашыруун инфекциясы; өспүрүмдөр; коркунуч факторлору; Манту туберкулиндик тери тести; рекомбинанттык кургак учукка каршы аллергендик тест.

**EXPERIENCE OF APPLICATION OF SKIN TEST
WITH RECOMBINANT TUBERCULOSIS ALLERGEN
FOR DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS INFECTION IN ADOLESCENTS**

A.K. Baiteliyeva

Abstract. The results of skin tests with tuberculin and recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest) in adolescents aged 15 to 17 years are presented as part of screening adolescents for tuberculosis infection in Bishkek and the Chui

region of the Kyrgyz Republic. When comparing both immunological tests, the frequency of hyperergic reactions during the test with the allergen tuberculosis recombinant turned out to be 2 times higher compared to the tuberculin test, which made it possible to identify an additional number of adolescents who needed a comprehensive examination to exclude local forms of respiratory tuberculosis. The use of recombinant tuberculosis allergen made it possible to establish the true prevalence of latent tuberculosis infection among adolescents in Bishkek and Chui region – 20,9 % and reasonably conduct additional laboratory and radiological examination methods. The widespread introduction of the recombinant tuberculosis allergen test into the practice of anti-tuberculosis service contributes to a differentiated selection of individuals for preventive treatment of tuberculosis infection.

Keywords: latent tuberculosis infection; adolescents; risk factors; Mantoux tuberculin skin test; recombinant tuberculosis allergen test.

Введение. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире в 2020 г. туберкулезом (ТБ) заболели 10 млн человек из которых 1,1 млн составило детское население [1]. Диагностировать и лечить туберкулез у детей и подростков бывает сложно, и болезнь в этом возрасте часто остается нераспознанной работниками здравоохранения [2–4].

Подростки являются группой высокого риска по туберкулезу, среди них уровень инфицированности туберкулезной инфекцией довольно высокий. Кроме того, в странах с низким уровнем дохода [5] многие не получают необходимого профилактическое лечение. Подростковый возраст все чаще признается как период развития, лежащий в основе многих аспектов будущего здоровья и благополучия [6, 7]. В отличие от маленьких детей в возрасте 0–4 лет, у подростков обычно возникают различные формы и этапы развития туберкулезной инфекции, и эти подростки часто имеют гораздо более широкий круг социальных контактов вне семьи, что способствует продолжающейся передаче туберкулезной инфекции [8–12].

Подростки сталкиваются с конкретными возрастными проблемами в доступе к надлежащему уходу. При рассмотрении услуг по охране здоровья детей и взрослых, особенно в эпидемиологически неблагоприятных по туберкулезу условиях, специализированные услуги по охране здоровья подростков обычно отсутствуют [13]. Проведение скрининга на туберкулез среди подростков в возрасте 12–18 лет в Кении показало, что распространенность туберкулеза была в шесть раз выше, чем показатели в уведомлениях о случаях заболевания [14]. Недавнее исследование, проведенное в Ботсване, сообщило о более высоких показателях случаев потери при лечении туберкулеза у 10–19-летних, чем среди взрослых [15].

Всемирная организация здравоохранения в 2012 году впервые опубликовала официальный документ, где была отражена всемирная оценка бремени туберкулеза у детей без включения подростков [16]. Глобальная программа ВОЗ по борьбе с туберкулезом в 2021 г. объявила о важных обновлениях руководства по ведению ТБ у детей и подростков [17], где были включены новые рекомендации по диагностике, схеме лечения, а также алгоритмам принятия решения о лечении и оптимальным моделям оказания помощи детям и подросткам [18].

Полученные в течение последнего десятилетия данные позволили внедрить в Российской Федерации (РФ) новый подход к скринингу детского населения в возрасте от 8 до 17 лет на туберкулезную инфекцию при помощи пробы аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Новый скрининг не требует дополнительных финансовых и кадровых ресурсов, при этом позволяет объективно и с высокой точностью выявлять лиц с наиболее высоким риском заболевания и именно среди них проводить профилактические мероприятия [19]. Однако опыт применения теста АТР в целях проведения скрининга детей на туберкулезную инфекцию на территории Кыргызской Республики (КР) отсутствует.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение результатов двух кожных проб (Манту 2 ТЕ ППД-Л и с аллергеном туберкулезным рекомбинантным) в рамках проведения скрининга подростков на туберкулезную инфекцию в г. Бишкеке и Чуйской области в КР.

Материалы и методы исследования. Было проведено иммунологическое обследование подростков (723 подростка в возрасте 15–17 лет) пробой Манту 2 ТЕ ППД-Л и тестом с аллергеном туберкулезным рекомбинантным одновременно.

Таблица 1 – Частота совпадения результатов пробы Манту и АТР у подростков

Результаты пробы Манту	Показатели (%) согласованных результатов АТР				Всего
	отрицательный	сомнительный	положительный	гиперергический	
Отрицательный	419 (76,9 %)	36 (6,6%)	24 (4,4 %)	66 (12,1 %)	545 (75,4 %)
Сомнительный	23 (85,2 %)	4 (14,8 %)	0 (0,0)	0 (0,0)	27 (3,7 %)
Положительный	70 (70,0 %)	5 (5,0 %)	11 (11,0 %)	14 (14,0 %)	100 (13,8 %)
Гиперергический	11 (21,6 %)	1 (2,0 %)	4 (7,8 %)	35 (68,6 %)	51 (7,1 %)
Всего	523 (72,3 %)	46 (6,4 %)	39 (5,4 %)	115 (15,9 %)	723 (100,0)

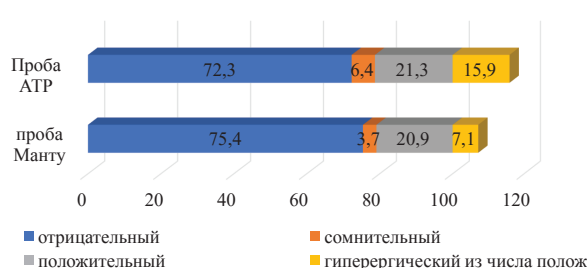


Рисунок 1 – Результаты двух иммунологических проб у подростков

Перед проведением обследования было получено информированное согласие одного из родителей ребенка. Дети были учащимися средних школ города Бишкека и Чуйской области. Техника постановки внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным идентична постановке пробы Манту 2 ТЕ ППД-Л. Оценка результатов пробы АТР соответствовала инструкциям по применению препарата, утвержденных от 19 июня 2008 года, Регистрационный номер ЛСР – 006435/08 от 11 августа 2008 года.

Интерпретация пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л проведена согласно клиническому протоколу КР по туберкулезу у детей [20].

Статистическая обработка результатов исследования сводилась к расчету долей и 95%-го доверительного интервала (ДИ) для долей, а также сравнению долей с помощью Z-критерия в среде программы SPSS-16.0.

Результаты и их обсуждение. В нашем исследовании количество девочек составило 365 (50,5 %), мальчиков – 358 (49,5 %), следовательно, особой гендерной разницы не было.

На рисунке 1 отражены результаты двух иммунологических тестов у подростков. В возрастных группах 15–17 лет показатели отрицательных и положительных реакций на два аллергена имеют различные распределения. Интенсивность и характер местных реакций на пробы в этих возрастных группах характеризовались разной вариабельностью, не имеющей определенной тенденции.

Положительная проба Манту 2 ТЕ ППД-Л регистрировалась в 151 (20,9 %) случае, положительная проба АТР – в 154 (21,3 %) случаях. Отрицательная проба Манту 2 ТЕ ППД-Л установлена у 545 (75,4 %), отрицательная реакция на второй аллерген была зарегистрирована у 523 (72,3 %) подростков. Доля сомнительных реакций с применением туберкулина и АТР составила 3,7 % (27) и в 6,4 % (46), соответственно. Среди подростков, имеющих сомнительную реакцию на туберкулин, 85,2 % реагировали на АТР отрицательно (23 из 27 подростков) и 11,8 % сомнительно (4 из 27 подростков). Гиперергические реакции среди всех обследованных на пробу Манту 2 ТЕ ППД-Л были установлены у 51 (7,1 %) подростка, на пробу АТР – у 115 (15,9 %), т. е., по нашим данным, выраженность местных реакций среди обследованных при положительных результатах АТР была выше, чем при положительных реакциях пробы Манту 2 ТЕ ППД-Л.

Наши данные свидетельствуют о том, что в 64 (8,9 %) случаях регистрировались положительные реакции пробы Манту и АТР, в 482 (66,7 %) случаях обе пробы оказались

Таблица 2 – Частота совпадения результатов пробы Манту и АТР у подростков

Пол	Результаты пробы Манту и АТР						
	пр. Манту (+)/АТР(+)	пр. Манту (-)/АТР(-)	пр. Манту (+)/АТР(-)	пр. Манту (-)/АТР(+)	пр. Манту (гипер)/АТР (-)	пр. Манту и АТР (гипер)	АТР (гипер) /проба Манту(-)
Мальчики (n = 358)	33 (9,2)	234 (65,4)	45 (12,6)	46 (12,8)	5 (1,4)	19 (5,3)	31 (8,7)
Девочки (n = 365)	31 (8,5)	248 (58,1)	42 (11,5)	44 (12,1)	7 (1,9)	16 (4,4)	35 (9,6)
Всего (n = 723)	64 (8,9)	482 (66,7)	87 (12,0)	90 (12,4)	12 (1,7)	35 (4,8)	66 (9,1)

Примечание. Знак (+) означает положительный результат, знак (-) означает отрицательный результат.

отрицательными, в 35 (4,8 %) случаях обе пробы были гиперергическими (таблицы 1, 2).

Проведенные сопоставления пробы Манту с АТР у подростков показали следующее: положительные реакции как на пробу с АТР, так и на пробу Манту у подростков наблюдались в 11 (11,0 %) случаях, гиперергические и отрицательные реакции – в 4 (7,8 %) и 419 (76,9 %) случаях, соответственно. Гиперергические реакции регистрировались у 115 (15,9 %) подростков на АТР, в то время как на пробу Манту частота гиперергических реакций составила всего 51 (7,1 %) случай, т. е. почти в 2 раза реже. Следовательно, применение для обследования и скрининга подростков, реагирующих гиперергической реакцией на пробу Манту, позволило выявить дополнительно определенное количество подростков, которые нуждались в проведении комплексного обследования. В отдельных случаях для исключения локальных форм туберкулеза органов дыхания была использована компьютерная томография.

Нами проведен анализ различных вариантов комбинации соответствия или несоответствия двух иммунологических тестов. Как видно из таблицы 2, показатели разных типов соотношений двух проб у подростков в зависимости от пола оказались фактически идентичными и разница показателей статистически недостоверна.

В подавляющем большинстве случаев – 523 (72,3 %) подростка – отмечались отрицательные результаты пробы АТР с положительным результатом пробы Манту – 70 (13,4 %) подростков. В случаях отрицательных проб Манту результат АТР также был отрицательным – в 419

(80,1 %) случаях. Кроме того, большой удельный вес гиперергических реакций по результатам пробы АТР свидетельствует о более высокой чувствительности и специфичности этого теста по сравнению с пробой Манту. Указанная эффективность теста АТР позволяет значительно сократить число показаний для рентгенологических, клинико-лабораторных обследований и проведения профилактического лечения ЛТИ. По этой причине ряд исследователей обычно отдают предпочтение стратегиям современного скрининга детей и подростков на туберкулезную инфекцию, в которых используются только анализы высвобождения IFN- γ , включая АТР, или применение их после получения положительных результатов пробы Манту [19, 20].

Ограничения нашего исследования были связаны в первую очередь с особенностью способа интерпретации размеров кожных реакций и тактики проведения иммунологических тестов. Мы не проводили повторного тестирования при получении сомнительных результатов на фоне положительных пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и, наоборот, при сомнительной пробе АТР на фоне отрицательной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Мы считали все сомнительные результаты двух тестов отрицательными.

Все подростки, находящиеся в контакте с больными, страдающими бацилярными формами туберкулеза, реагировали на введение туберкулина и АТР положительными реакциями, из них у 75,0 % выявлен гиперергический характер чувствительности к двум аллергенам, т. е. наблюдалось полное совпадение результатов двух иммунологических проб.

Всем контактным было проведено рентгенологическое (флюорографическое) обследование, в результате которого выявлено 2 (0,3 %) подростка, у которых были рентгенологические признаки активной формы специфического процесса.

По результатам комплексного обследования все обследованные подростки (723) были распределены на 3 группы:

1-я группа – 569 (78,7 %) здоровых, неинфицированных подростков с отрицательными результатами двух иммунологических проб и с положительными результатами пробы Манту и отрицательными результатами пробы АТР с отсутствием клинических и рентгенологических патологических изменений.

2-я группа – 151 (20,9 %) подросток с латентной туберкулезной инфекцией с положительными результатами пробы Манту и проба с АТР без клинических и рентгенологических изменений в органах дыхания.

3-я группа – 3 (0,4 %) больных активным туберкулезом и лица, имеющие в органах дыхания посттуберкулезные изменения.

Выводы. Применение АТР позволяет эффективно и с высокой точностью выявлять подростков с инфицированностью туберкулезной инфекции и высоким риском заболевания. Использование АТР позволило установить истинную распространенность ЛТИ среди подростков г. Бишкека и Чуйской области – 20,9 % и обоснованно проводить дополнительные лабораторные и рентгенологические методы обследования. Широкое внедрение теста АТР в практику противотуберкулезной службы способствует проведению дифференцированного отбора лиц для проведения профилактического лечения туберкулезной инфекции.

Поступила: 11.01.22; рецензирована: 28.01.22;
принята: 03.02.22.

Литература

- World Health Organization Global TB Report, 2021.
- World Health Organization. Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents, 2021.
- Snow K., Nelson L., Sismanidis C., Sawyer S., & Graham S. Incidence and prevalence of bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis among adolescents and young adults: A systematic review. *Epidemiology and Infection*. 2018. V. 146(8), P. 946-953. DOI:10.1017/S0950268818000821 (дата обращения: 10.12.2021).
- Kathryn J. Snow, Charalambos Sismanidis, Justin Denholm, Susan M. Sawyer, Stephen M. Graham. The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate // *European Respiratory Journal*. Feb 2018, 51 (2) 1702352. DOI: 10.1183/13993003.02352-2017 (дата обращения: 10.12.2021).
- Mumpe-Mwanja D., Verver S., Yeka A., Etwom A., Waako J., Ssengooba W., Matovu J.K.B., Wanyenze R.K., Musoke P., Mayanja-Kizza H. Prevalence and predictors of latent Tuberculosis among adolescents in rural Eastern Uganda. *Afri Health Sci*. 2015. V. 15(3). P. 851-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v15i3.20> (дата обращения: 10.11.2021).
- World Health Organization. operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, 2020.
- Слогоцкая Л.В. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) / Л.В. Слогоцкая, Е.М. Богородская, Л.Ф. Шамуратова, Т.А. Севостьянова // *Туберкулез и болезни легких*. 2021. V. 99(1). P. 15-25. URL: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25> (дата обращения: 03.01.2022).
- Themba Mzembe, Richard Lessells, Aaron S Karat, Safiyya Randerer-Rees, Anita Edwards, Palwasha Khan, Andrew Tomita, Frank Tanser, Kathy Baisley, Alison D Grant. Prevalence and Risk Factors for *Mycobacterium tuberculosis* Infection Among Adolescents in Rural South Africa, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 8, Issue 1, January 2021. URL: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa520> (дата обращения: 10.12.2021).
- Dodd PJ, Looker C, Plumb ID, et al. Age- and sex-specific social contact patterns and incidence of *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Am J Epidemiol*. 2016. V. 183. P. 156–166 (дата обращения: 10.10.2021).
- McCreesh N, Looker C, Dodd PJ, et al. Comparison of indoor contact time data in Zambia and

- Western Cape, South Africa suggests targeting of interventions to reduce Mycobacterium tuberculosis transmission should be informed by local data. BMC Infect Dis. 2016. V. 16:71 (дата обращения: 11.11.2021).
11. *Martinez L, Shen Y, Mupere E, et al.* Transmission of Mycobacterium tuberculosis in households and the community: a systematic review and meta-analysis // Am J Epidemiol. 2017. V. 185. P. 1327–39 (дата обращения: 03.09.2021).
 12. Department of Health: Republic of South Africa. National consolidated guidelines for the prevention of mother-to-child transmission of HIV (PMTCT) and the management of HIV in children, adolescents and adults. Available at: URL: <https://sahivsoc.org/Files/ART%20Guidelines%2015052015.pdf> (дата обращения 24.09.2021).
 13. *Patton GC, Sawyer SM, Santelli JS, Ross DA, Afifi R, Allen NB, Arora M, Azzopardi P, Baldwin W, Bonell C, Kakuma R, Kennedy E, Mahon J, McGovern T, Mokdad AH, Patel V, Petroni S, Reavley N, Taiwo K, Waldfogel J, Wickremarathne D, Barroso C, Bhutta Z, Fatusi AO, Mattoo A, Diers J, Fang J, Ferguson J, Ssewamala F, Viner RM.* Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing // Lancet. 2016. Jun 11;387(10036):2423-78. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00579-1. Epub 2016. May 9. PMID: 27174304; PMCID: PMC5832967 (дата обращения: 06.10.2021).
 14. *Nduba V, Hoog AH, Mitchell E, et al.* Prevalence of tuberculosis in adolescents, western Kenya: implications for control programs // Int J Infect Dis. 2015. V. 35. P. 11–17 (дата обращения: 10.10.2021).
 15. *Enane L, Lowenthal ED, Arscott-Mills T, et al.* Loss to follow-up among adolescents with tuberculosis in Gaborone, Botswana // Int J Tuberc Lung Dis 2016. V. 20. P.1320–1325 (дата обращения: 8.12.2021).
 16. World Health Organization. The end TB strategy. 2015. URL: http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/ Date last accessed: November 13, 2017. (дата обращения: 10.11.2021).
 17. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2012. URL: http://apps.who.int/iris/bits/tream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf Date last accessed: November 13, 2017 (дата обращения: 22.12.2021).
 18. Информационная записка ВОЗ. COVID-19: соображения в отношении лечения туберкулеза (ТБ). 2021. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341126/WHO-2019-nCoV-TB-care-2021.1-rus.pdf> (дата обращения: 10.01.2022).
 19. *Аксенова В.А.* Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее / В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова, Н.И. Клевно, Д.А. Кудлай // Туберкулез и болезни легких. 2019. 97(9):59-67. URL: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67> (дата обращения: 18.12.2021).
 20. *Ho C.S., Feng P.I., Narita M., Stout J.E., Chen M., Pascopella L., Garfein R., Reves R., Katz D.J.* Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Comparison of three tests for latent tuberculosis infection in high-risk people in the USA: an observational cohort study // Lancet Infect Dis. 2022. 22(1):85-96. DOI:10.1016/S1473-3099(21)00145-6 (дата обращения: 10.12.2021).