



Л.А. Шовкун, Н.Э. Романцева, Е.Д. Кампос

ДИАГНОСТИКА АКТИВНОЙ И ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИАСКИНТЕСТА

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра туберкулеза,*

Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: lshovkun@mail.ru

Цель: оценить эффективность пробы Диаскинтест для определения активности латентной туберкулезной инфекции и возможность её использования для решения вопроса о превентивной терапии туберкулеза.

Материалы и методы: в исследование были включены 220 детей и подростков.

Результаты: из 220 обследуемых у 92 пациентов установлена положительная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и отрицательная на пробу Диаскинтест. У 79 человек были положительные результаты обеих проб. Из их числа у 40 человек был выявлен активный туберкулез, у 2 – неактивные изменения, у 25 – данных за туберкулез не выявлено. У 10 человек были отрицательные результаты обеих проб. Инфицированными МБТ были признаны 25 пациентов. Дети с ПМ+ и ДТ- (92 чел.) не нуждались в проведении превентивной терапии, а 25 пациентов с ПМ+ и ДТ+ нуждались в проведении превентивной терапии в связи с наличием латентной туберкулезной инфекции.

Выводы: показана эффективность Диаскинтеста в диагностике активной и латентной туберкулезной инфекции, возможность его использования в качестве индикатора высокого риска развития активного туберкулеза и решение вопроса о необходимости проведения превентивной терапии.

Ключевые слова: туберкулез, Диаскинтест, диагностика, дети.

L.A. Shovkun, N.E. Romantseva, E.D. Kampos

DIAGNOSTICS OF THE ACTIVE AND LATENT TUBERCULAR INFECTION AMONG CHILDREN AND TEENAGERS USING DIASKINTEST PREPARATION

Rostov State Medical University

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: lshovkun@mail.ru

Purpose: To estimate the efficiency of test using Diaskintest preparation for tubercular infection's identification and an opportunity of it's usage in decision the problem of preventive tubercular therapy.

Materials and methods: There have been included 220 children and teenagers in the research.

Results: Of the total number of children, 92 patients with positive reaction to Mantu test Манту with 2 TE PPD-L and negative reaction to the test with Diaskintest preparation have been recognized infected with MBT. 79 person had positive results of the both tests. 40 person of this number had an active tuberculosis, 2 – inactive changes, and among 25 person – tuberculosis data has not been revealed. 10 person had negative results of the both tests. 117 patients have been recognized infected with MBT, however children with PM+DT (92 people.) did not require usage of the preventive therapies, and 25 patients with PM+DT required usage of the preventive therapies in connection with presence of a latent tubercular infection.

Summary: There has been shown the efficiency of Diaskintest preparation in diagnostics of an active and latent tubercular infection and an opportunity of it's usage as an indicator of high risk of an active tuberculosis development while decision the question on the necessity of the preventive therapy usage.

Keywords: a tuberculosis, Diaskintest, diagnostics, children..



Введение

По данным ВОЗ, наиболее актуальной проблемой здравоохранения в настоящее время является туберкулез. В странах Европейского региона ежегодно регистрируют около 500 тыс. новых случаев туберкулеза и более 70 тыс. связанных с ним смертей [1]. Российская Федерация занимает 12-е место среди 22 стран мира с наибольшей распространенностью туберкулеза [1,2]. В 2012 году заболеваемость туберкулезом в России составила 68,1 на 100 тыс. населения. В Российской Федерации число детей с латентной туберкулезной инфекцией в начале этого столетия увеличилось более чем в два раза и составило 3% детского населения [3], а заболеваемость детей туберкулезом составила в 2012 году 16,6 на 100 тыс. детского населения. Заболеваемость туберкулезом детей – важный прогностический показатель эпидемической ситуации по туберкулезу [4]. При высокой заболеваемости детей можно прогнозировать рост общей заболеваемости туберкулезом в ближайшие годы. В связи с этим актуальной проблемой фтизиатрии в настоящее время является улучшение качества ранней диагностики и профилактики туберкулеза у детей и подростков.

Массовое ежегодное обследование детей для активного выявления туберкулеза проводят согласно закону № 77-ФЗ от 18.06.2011 г. [5], методом туберкулинодиагностики. До настоящего времени туберкулинодиагностика являлась основным методом раннего выявления туберкулеза у детей и подростков. Реакцию на введение туберкулина (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л) используют как диагностический тест для выявления специфической сенсibilизации организма к микобактериям туберкулеза. Однако в условиях массовой вакцинопрофилактики туберкулеза возникают трудности при дифференциальной диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии [3]. Из-за перекрестной сенсibilизации организма вакцинным штаммом *Mycobacterium bovis* BCG (в случае прививки) и *Mycobacterium tuberculosis* (при инфицировании), положительная реакция на туберкулин может иметь место в обоих случаях [6]. Использование дорогостоящих клинико-рентгенологических и лабораторных методов исследования не всегда позволяют выявить латентную туберкулезную инфекцию [3]. Кроме того, туберкулин не обладает строгой специфичностью, за счет чего до 59,0% реакций бывают ложноположительными [7].

С целью повышения качества диагностики туберкулеза в России создан препарат для внутрикожной пробы Диаскинтест® – аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, основой которого стали белки ESAT-6 и CFP-10, продуцируемые генетически модифицированной *Escherichia coli*, для выявления гиперчувствительности замедленного типа [8,9]. Высокая чувствительность и специфичность Диаскинтеста позволяет использовать кожную пробу с препаратом для проведения дифференциальной диагностики и уточнения активности туберкулезных изменений [8]. Согласно исследованиям [8], при уточнении активно-

сти туберкулезного процесса кожная проба с препаратом Диаскинтест является эффективней пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Результат туберкулиновой пробы у детей и подростков с остаточными изменениями перенесенного первичного туберкулеза на многие годы остается положительным, что приводит к недостаточному обособленным назначениям дополнительного обследования и терапии противотуберкулезными препаратами. В связи с этим актуальным остается вопрос об эффективности использования кожной пробы Диаскинтест для диагностики активной и латентной туберкулезной инфекции и принятии решения о необходимости проведения превентивной терапии противотуберкулезными препаратами.

Цель данного исследования – оценка эффективности кожной пробы Диаскинтест для идентификации активной и латентной туберкулезной инфекции.

Задачи исследования:

дать сравнительную оценку чувствительности Диаскинтеста и пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у больных активными формами туберкулеза детей и подростков;

оценить возможность использования кожной пробы Диаскинтест для решения вопроса о назначении превентивной терапии туберкулеза детям и подросткам, инфицированным микобактериями туберкулеза (МБТ).

Материалы и методы

Исследование проводилось на клинической базе кафедры туберкулеза Рост ГМУ – в детском отделении ГУЗ «Противотуберкулезный клинический диспансер» Ростовской области в 2010 – 2011 г. В соответствии с поставленной целью и задачами в исследование были включены 220 пациентов (112 детей и 8 подростков). Всем пациентам пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробу Диаскинтест проводили одновременно, внутрикожно. В левое предплечье вводили 0,1 мл (2 ТЕ) стандартного очищенного туберкулина ППД-Л, в правое предплечье – 0,1 мл (0,2 мкг) препарата Диаскинтест. Результаты учитывали через 72 часа, согласно приложению № 4 к приказу № 109 от 21.03.2003 г. [10]. Оценку результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводили в соответствии с инструкцией № 4 [11], пробы Диаскинтест – с приложением № 2 к инструкции [9]. Клинические методы обследования включали опрос, сбор анамнеза, осмотр с пальпацией, перкуссией и аускультацией. Параклинические исследования предусматривали выполнение лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи и лучевых методов диагностики (обзорная полипозиционная рентгенография, спиральная компьютерная томография). Диагноз туберкулеза подтверждали на основании совокупности анамнестических, клинических, лабораторных, рентгенологических данных, а также результатов кожных проб с туберкулином и препаратом Диаскинтест.

По результатам туберкулиновой пробы Манту (ПМ) и пробы Диаскинтест (ДТ) пациенты были разделены на три группы (рис. 1).

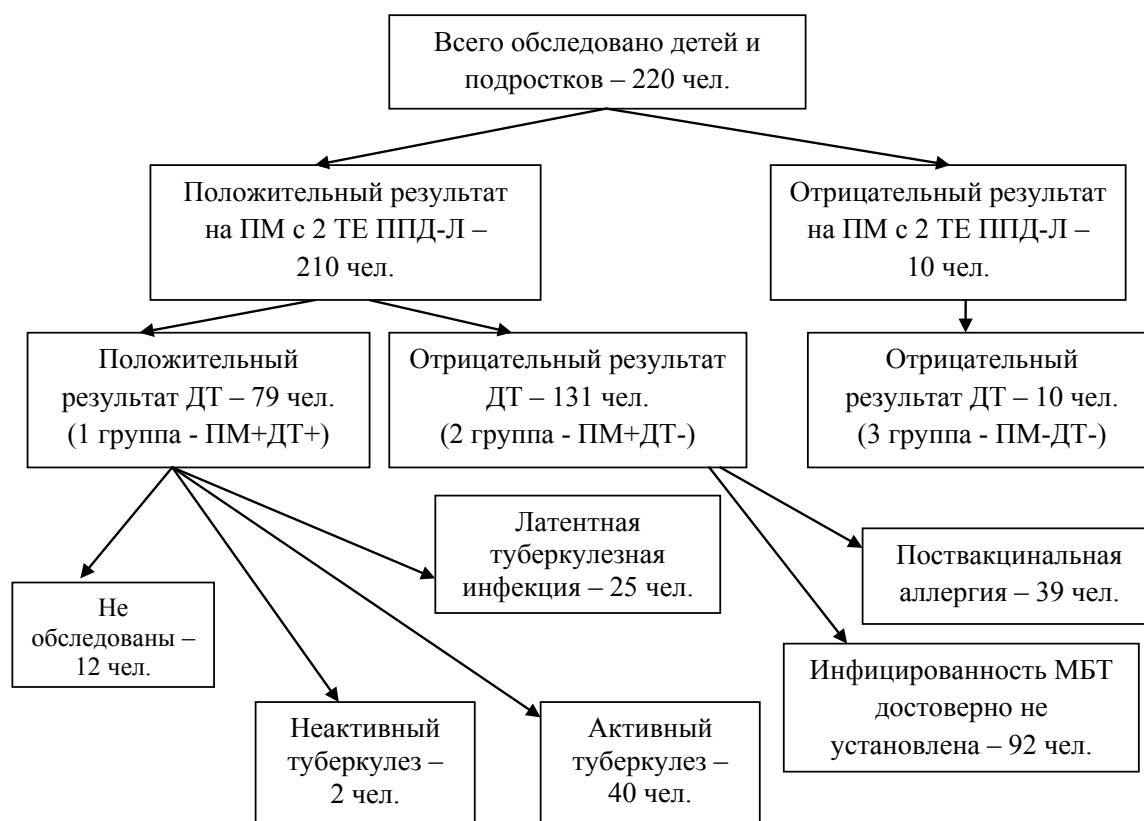


Рис. 1. Дизайн исследования

Первую группу составили дети и подростки с положительными результатами обеих проб (ПМ+ДТ+), вторую группу – дети и подростки с положительным результатом на ПМ и отрицательным результатом с препаратом ДТ (ПМ+ДТ-), у детей третьей группы результаты обеих проб были отрицательными (ПМ-ДТ-). Положительных результатов на кожную пробу Диаскинтест у детей и подростков и отрицательными результатами на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л установлено не было.

Результаты и обсуждение

Из 220 обследованных детей и подростков у 79 человек были отмечены положительные результаты обеих проб (ПМ+ДТ+). Результаты назначенного обследования на туберкулез 12 детей не известны. У остальных обследуемых данной группы результаты распределились следующим образом: у 40 человек был выявлен активный туберкулез, у 2-х – неактивные остаточные посттуберкулезные изменения, у 25 пациентов данных за локальный туберкулез не выявлено.

Таким образом, активный туберкулез был зарегистрирован у 40 пациентов, что составило 18,2% от общего числа обследованных и 50,6% от числа пациентов с положительными результатами на пробу Манту и Диаскинтест.

Наиболее часто встречающейся клинической формой был туберкулез внутригрудных лимфоузлов. Эта форма туберкулеза составила 47,5% случаев выявлен-

ного активного туберкулеза у обследуемых. Средний размер папулы у этой группы пациентов составил: на пробу Манту – $16,5 \pm 0,01$ мм, на Диаскинтест – $17,0 \pm 0,02$ мм. Удельный вес гиперергических реакций был достоверно выше при постановке пробы с препаратом Диаскинтест (18 чел. – $94,7 \pm 5,1\%$), чем при проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л (12 чел. – $63,2 \pm 11,0\%$).

Туберкулезная интоксикация была выявлена у 12 детей (30,0% от числа случаев активного туберкулеза). Размеры инфильтратов при постановке пробы Диаскинтест составили $18,0 \pm 0,01$ мм, при проведении пробы Манту – $17,5 \pm 0,01$ мм. При этом частота гиперергических реакций была выше при проведении пробы Диаскинтест ($83,3 \pm 8,6\%$), чем при пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л ($50,0 \pm 14,4\%$).

Первичный туберкулезный комплекс наблюдали у 3 детей (7,5% случаев активного туберкулеза). Средний размер папулы при проведении Диаскинтеста был $14,3 \pm 0,04$ мм, при пробе Манту – $13,3 \pm 0,04$ мм. Частота гиперергических реакций на препараты была одинаковой – $33,3 \pm 13,6\%$.

Экссудативный плеврит был выявлен у 2 человек (5,0% случаев активного туберкулеза). Средний размер инфильтрата при постановке пробы Манту составил $13,5 \pm 0,1$ мм, одна из проб была гиперергической. Реакция на пробу Диаскинтест у обоих пациентов была гиперергической. Средний размер папулы составил $20,5 \pm 0,09$ мм, что свидетельствовало о гиперергической реакции плевры и экссудативном типе воспалительного процесса.



У двух детей при обследовании был выявлен туберкулез периферических лимфатических узлов (5,0% случаев активного туберкулеза). Средний размер папулы при постановке пробы Манту составил $17,0 \pm 0,8$ мм, при пробе с Диаскинтестом – $23,5 \pm 0,8$ мм. Гиперергическая реакция на пробу Манту отмечена у 1 ребенка, на Диаскинтест – у обоих детей.

У одного ребенка был выявлен очаговый туберкулез легких в фазе инфильтрации. Гиперергическая реакция отмечена на Диаскинтест (20,0 мм), реакция на пробу Манту с 2 ТЕ была нормергической (15 мм). У одного подростка был выявлен инфильтративный туберкулез легких. При этом реакция на пробу Манту была 16 мм, а на Диаскинтест – гиперергическая, 20 мм.

Таким образом, у 40 пациентов 1 группы (ПМ+ДТ+) средний размер папулы при проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л составил $16,4 \pm 0,03$, а при проведении пробы Диаскинтест – $19,1 \pm 0,02$ мм. Удельный вес гиперергических реакций на пробу с Диаскинтестом был достоверно выше ($87,5 \pm 5,2\%$), чем на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л ($55,0 \pm 7,9\%$). Более выраженные размеры инфильтратов и высокий удельный вес гиперергических реакций при постановке пробы с Диаскинтестом у больных активными формами туберкулеза свидетельствует о более высокой чувствительности и специфичности данной пробы.

В первой группе детей с ПМ+ДТ+ у 25 человек проведенное обследование не выявило данных за туберкулез. Однако положительные реакции на туберкулин и Диаскинтест свидетельствовали о наличии латентной туберкулезной инфекции. В данную подгруппу вошли 23 ребенка и 2 подростка. Средний размер папулы при постановке пробы Манту был $14,5 \pm 0,02$ мм, при пробе с Диаскинтестом – $8,9 \pm 0,03$ мм. Из 25 положительных проб с Диаскинтестом 18 проб было нормергическими (средний размер папулы – $5,5 \pm 0,01$ мм) и 7 проб были гиперергическими (средний размер папулы – $17,8 \pm 0,02$ мм). Реакция на пробу Манту у этих пациентов была более выраженной, гиперергических реакций отмечено 12, средний размер папулы $19,4 \pm 0,02$ мм. Таким образом, у пациентов с латентной туберкулезной инфекцией и без локальных форм туберкулеза, удельный вес гиперергических реакций при постановке пробы Диаскинтест был достоверно ниже ($28,0 \pm 8,9\%$), чем при проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л ($48,0 \pm 9,9\%$).

Во 2 группе пациентов (ПМ+ДТ-) из 131 человека у 39 детей и подростков была установлена поствакцинальная аллергия. Препарат Диаскинтест содержит антигены ESAT6 и CFP10, которые отсутствуют у вакцинного штамма *M. bovis* BCG, что позволяет провести дифференциальную диагностику между поствакцинальной и инфекционной аллергией. Положительный результат на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л проявлялся умеренно выраженными инфильтратами (средний размер – $6,7 \pm 0,05$ мм) в течение года после проведения профилактической прививки вакциной БЦЖ, БЦЖ-М или ревакцинации вакциной БЦЖ. У всех детей и подростков 2-й группы при обследовании туберкулез не выявлен. Остальные 92 пациента с положительной ре-

акцией на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и отрицательной на пробу с Диаскинтест не были признаны достоверно инфицированными МБТ. Гиперергических реакций на пробу Манту не было, а средний размер папулы составил $11,8 \pm 0,01$ мм, что было достоверно выше, чем у детей с поствакцинальной аллергией.

Из числа обследованных детей и подростков у 10 человек были зафиксированы отрицательные результаты как пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, так и пробы Диаскинтест. При проведении обследования детей группы ПМ-ДТ- клинико-лабораторных и рентгенологических данных, свидетельствующих об инфицировании и наличии симптомов туберкулезной интоксикации, не выявлено. Детям из группы ПМ-ДТ- наблюдение у фтизиатра и превентивная терапия не показаны.

Таким образом, из общего числа обследованных инфицированными МБТ были признаны 25 пациентов 1 группы. Эти дети с ПМ+ и ДТ+ нуждались в проведении превентивной терапии туберкулеза и динамическом наблюдении фтизиатра в связи с наличием латентной туберкулезной инфекции. Дети из 2 группы с ПМ+ДТ- в количестве 92 человек были взяты на диспансерное наблюдение. При отсутствии данных об активности туберкулезной инфекции, о чем свидетельствовала отрицательная проба с Диаскинтестом, эти дети и подростки не нуждались в проведении превентивной терапии туберкулеза.

Различная тактика ведения пациентов группы ПМ+ДТ- и группы ПМ+ДТ+ может быть обоснована следующими положениями. Рекомбинантные белки ESAT6 и CFP10 являются одними из ключевых молекул, которые определяют вирулентные свойства *M. tuberculosis* и формируют длительный иммунный ответ [3]. При этом экспрессия и секреция белков ESAT6 и CFP10 связана с процессом размножения МБТ и развитием специфического воспалительного процесса [3]. Следовательно, положительная кожная проба у 25 пациентов 1 группы свидетельствовала о наличии в их организме активных, вирулентных и размножающихся МБТ, способных привести к развитию специфических воспалительных реакций. Можно с высокой долей вероятности утверждать, что локальных форм туберкулеза мы у данной группы детей не обнаруживаем из-за несовершенства существующих методов обследования на туберкулез и проба с Диаскинтест дает возможность диагностировать латентную туберкулезную инфекцию и решить вопрос о необходимости превентивной терапии. Проведение кожной пробы Диаскинтест позволяет осуществлять дифференцированный подход к отбору детей для проведения превентивной терапии туберкулеза, так как она не целесообразна у детей с отрицательными результатами пробы. Это позволяет избежать медикаментозной нагрузки на организм ребенка и излишних материальных затрат, связанных с диспансерным наблюдением и обследованием у фтизиатра. А детям с высоким риском развития активного туберкулеза должен быть проведен 3-х месячный курс превентивной химиотерапии изониазидом и рифампицином.

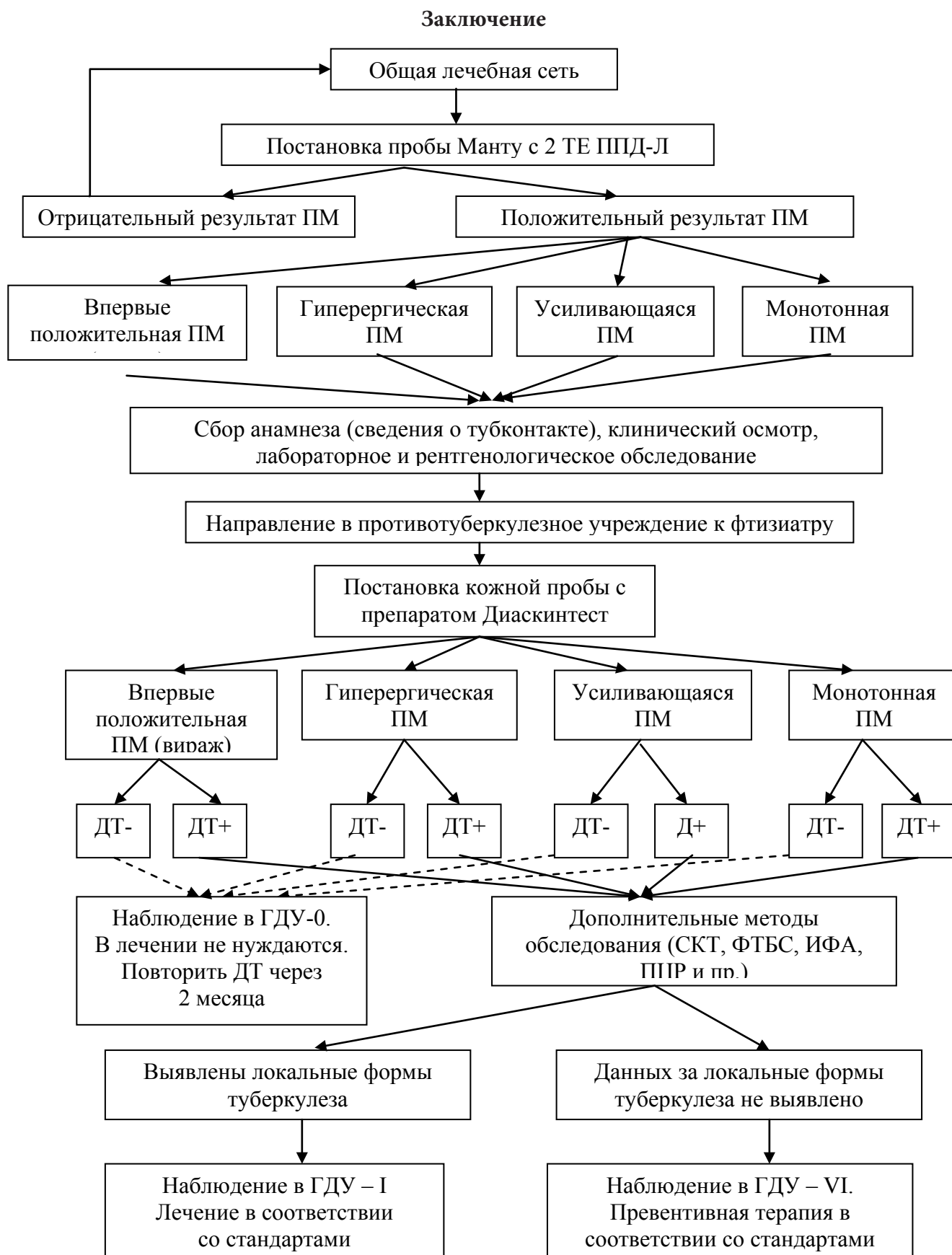


Рис. 2. Алгоритм обследования на туберкулез детей и подростков с положительными реакциями на туберкулин



Проведенные исследования показали высокую эффективность препарата Диаскинтест в диагностике активной и латентной туберкулезной инфекции. Диаскинтест дает возможность дифференцировать поствакцинальную и инфекционную аллергию, что позволяет избежать направления на обследование у фтизиатра детей и подростков с поствакцинальной аллергией к туберкулину. Чувствительность пробы Диаскинтест выше чувствительности туберкулина, это подтверждают средние размеры папул и удельный вес гиперергических реакций у пациентов с активной туберкулезной инфекцией. Положительный результат пробы Диаскинтест при отсутствии локальных форм туберкулеза у детей и подростков свидетельствует о латентной туберкулезной инфекции. Таким образом, Диаскинтест можно ис-

пользовать для диагностики высокого риска развития активного туберкулеза и решения вопроса о необходимости проведения превентивной терапии. Отбор детей и подростков на основании результатов кожной пробы Диаскинтест позволяет избежать лекарственной нагрузки на организм детей или подростков с положительными реакциями на туберкулин при отрицательной реакции на Диаскинтест.

Предложенный алгоритм обследования на туберкулез детей и подростков с положительными реакциями на туберкулин (рис. 2) направлен на выявление локальных форм активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции, что дает возможность дифференцированного подхода к решению вопроса о проведении превентивной терапии туберкулеза в группах риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva, WHO, 2006 (WHO/HTM/2006.326)
2. EuroTB. Surveillance of tuberculosis in Europe: report on tuberculosis cases notified in 2003. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2005 (http://www.eurotb.org/rapporst_2003.htm, accessed 7 August 2006). Дата обращения: 31.01.2013
3. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Под ред. М.А. Пальцева. – М.: «Медицина», 2010. – С. 14.
4. Петлюк Н.В., Довгальук И.Ф. Характеристика эпидемиологических показателей по туберкулезу у детей на отдельных территориях Северо-Западного федерального округа //Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С. 7 – 9.
5. Федеральный закон № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 18.06.2001 г.
6. Медников Б.Л., Слогодкая Л.В. Кожная проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения) для идентификации туберкулезной инфекции. Пособие для врачей. – Москва, 2009. – 28 с.
7. Лебедева Л.В. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза у детей //Туберкулез и болезни легких. – 2007. – № 1.
8. Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В. с соавт. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста®) при туберкулезной инфекции у детей и подростков //Туберкулез и болезни легких. 2010. – № 1. – С. 10 – 15.
9. Приложение № 2 к Инструкции по применению туберкулиновых проб (приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21.03.2003г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»).
10. Приказ Минздрава России от 21.03.2003г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»
11. Инструкция по применению туберкулиновых проб (приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21.03.2003г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»).

ПОСТУПИЛА 07.02.2013