

© Коллектив авторов, 2012

И.Ф. Довгалюк<sup>1</sup>, А.А. Старшинова<sup>1</sup>, С.В. Зубарева<sup>2</sup>

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДИАСКИНТЕСТА® В ПРАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА

<sup>1</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Областной противотуберкулезный диспансер г. Калининграда, РФ

Применение Диаскинтеста® в общей лечебной сети на базе детских садов г. Калининграда позволило выявить его высокую эффективность как метода раннего выявления туберкулезной инфекции для отбора детей в группы риска по факту инфицирования микобактериями туберкулеза и рекомендовать проведение этого теста в возрасте от 1 до 3 лет для дифференциальной диагностики поствакциной и инфекционной аллергии и с 4 лет – в качестве скринингового теста для отбора детей под наблюдение фтизиатра. Положительный результат Диаскинтеста® диктует необходимость проведения комплексного обследования ребенка с применением лучевых методов обследования.

**Ключевые слова:** туберкулез, дети, диагностика, Диаскинтест®.

Experience of Diaskintest® usage in general pediatric practice in kindergartens of Kaliningrad proved high efficacy of this method in early diagnosis of tuberculosis, in selection of children into group of high risk of invasion by *M. tuberculosis*. The results of study permit to recommend this test usage in age group 1–3 years for differential diagnosis of postvaccinal and infectious allergy and in age group >4 years – as screening test for selection of patients of phtysiatrist. Positive results of Diaskintest® testifies to necessity of complex examination of a child including X-ray methods.

**Key words:** tuberculosis, children, diagnosis, Diaskintest®.

Одним из распространенных тестов, используемых в скрининговом обследовании детского населения на туберкулез в течение последних 100 лет, является кожный туберкулиновый тест (реакция Манту с 2 ТЕ – RM). В последние годы с появлением современных иммуногенетических и лучевых методов обследования отмечается существенное снижение информативности туберкулинодиагностики как метода раннего выявления туберкулезной инфекции в детском возрасте. В 40% случаев чувствительность остается нормергической уже при заболевании ребенка [1, 2], тест дает ложноположительный результат при отягощенном аллергологическом анамнезе [3] и сопутствующей патологии (состояние парааллергии), что существенно затрудняет оценку истинной активности туберкулезной инфекции и приводит к позднему направлению ребенка на обследование в специа-

лизированное учреждение [4]. Остается открытым вопрос дифференциальной диагностики поствакциной и инфекционной аллергии в условиях массовой вакцинации BCG [3]. Нарастание чувствительности к туберкулину у детей 2–3 лет часто приводит к необоснованному назначению курсов химиопрофилактики. В условиях неблагоприятной эпидемической ситуации прогрессированию туберкулезной инфекции способствуют: утяжеление структуры клинических форм заболевания у взрослых, увеличение скрытого и явного бацилярного ядра среди взрослого населения, рост бактериовыделителей микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью, дефекты, допущенные в работе общей лечебной сети по раннему выявлению инфицирования МБТ и заболевания туберкулезом [4–6]. Использование надежных методов ранней диа-

### Контактная информация:

Старшинова Анна Андреевна – к.м.н., ст.н.с. отделения детской фтизиатрии  
ФГБУ СПб НИИ фтизиопульмонологии Минздравсоцразвития России  
Адрес: 191036 г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2/4  
Тел.: (812) 297-22-63, E-mail: starshinova\_777@mail.ru  
Статья поступила 12.01.12, принята к печати 26.09.12.

гностики туберкулезной инфекции у детей является первостепенной задачей фтизиатрии в современных условиях [7, 8].

Цель исследования: определение информативности Диаскинтеста® (ДСТ) в дифференциальной диагностике поствакциновой и инфекционной аллергии у детей раннего возраста в условиях общей лечебной сети, определение активности туберкулезной инфекции в сравнении с традиционной туберкулинодиагностикой (RM с 2ТЕ).

### Материалы и методы исследования

Проведено открытое проспективное последовательное исследование в общей лечебной сети г. Калининграда (март–апрель 2011 г.). Включены 570 детей в возрасте от 1 года до 6 лет 11 месяцев из детских садов: дети в возрасте 1–3 года – 160 (28,1%), 4–5 лет – 237 (41,5%), 6–7 лет – 173 (30,4%) ребенка. Средний возраст составил  $4,2 \pm 0,3$  года. Девочек было 214 (37,5%), мальчиков – 356 (62,5%).

С целью сравнения диагностических возможностей ДСТ и RM с 2ТЕ как методов определения активности туберкулезной инфекции и скринингового отбора пациентов для наблюдения в противотуберкулезном диспансере при дифференциальной диагностике поствакциновой и инфекционной аллергии проводили последовательную постановку тестов.

Изучали данные анамнеза детей, оценивали соматический статус, эффективность прививки BCG, динамику туберкулиновых проб по RM с 2ТЕ с учетом постановки последней не позднее 1 месяца.

Постановку и оценку результатов RM с 2ТЕ и ДСТ проводили в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 855 от 29 октября 2009 г. «О внесении изменений в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109». Диаскинтест® – это аллерген туберкулезный рекомбинантный, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT. Содержит два связанных между собой антигена – CFP10 и ESAT6, присутствующих в вирулентных штаммах МБТ, в т.ч. *M. tuberculosis* и *M. bovis*. Эти антигены отсутствуют в штаммах BCG *M. bovis*, включая российский, из которого готовятся вакцины туберкулезные – БЦЖ и БЦЖ-М. Инструкция по применению препарата Диаскинтест® утверждена 19.06.2008 г. Регистрационный номер: ЛСР–006435/08 от 11.08.2008 г.

Оценку результатов постановки ДСТ проводили по следующим критериям:

- 1) отрицательная – полное отсутствие инфильтрации и гиперемии или «уколочная реакция»;
- 2) сомнительная – гиперемия (любого размера без инфильтрата);
- 3) положительная – инфильтрат (папула) любого размера.

Оценка кожной реакции на тест с учетом размера инфильтрата:

- 1) слабо выраженная – инфильтрат размером 2–4 мм;
- 2) умеренно выраженная – инфильтрат размером 5–9 мм;
- 3) выраженная – инфильтрат размером 10–14 мм;
- 4) гиперергическая – инфильтрат размером 15 мм и более и любого размера при наличии везикуло-некротических изменений, лимфангита, лимфоаденита.

Стандартный комплекс обследования у детей с положительным ДСТ включал клинические, рентгенологические (обзорная рентгенография органов грудной клетки, томография средостения, мультисрезовая компьютерная томография – MCRT) и лабораторные методы.

Статистическая обработка материала проведена с помощью методов вариационной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. Количественные данные выражали в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка. Степень связи между изучаемыми признаками определяли с помощью коэффициента корреляции по формуле Пирсона ( $r$ ) для количественных данных. Различия или показатели связи считали значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Обработку материала проводили с использованием программы Microsoft Office Word Excel 2007.

### Результаты и их обсуждение

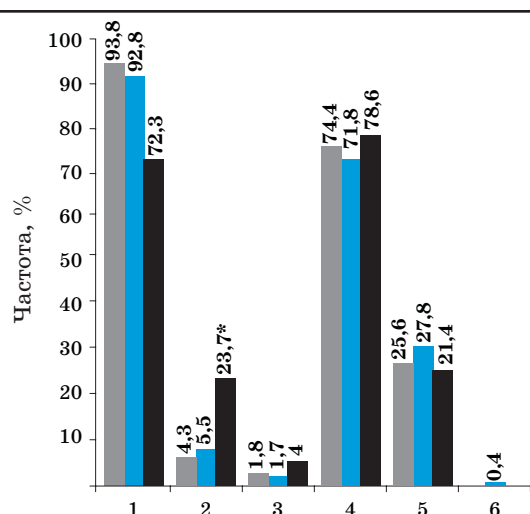
Дети были распределены по возрастным группам: 1-я – 160 детей 1–3 года; 2-я – 237 детей 4–5 лет; 3-я – 173 ребенка 6–7 лет.

В 1-й группе все дети были вакцинированы BCG, из них эффективно – 102 (63,7%) ребенка. Наличие сопутствующей патологии отмечено у 14 (8,6%) человек, в т.ч. у 3 отягощен аллергологический анамнез. По RM с 2 ТЕ в 74,4% (119) случаев отмечалась низкая чувствительность к туберкулину ( $m = 4,4 \pm 0,3$  мм). При постановке ДСТ у 113 (94,9%) человек реакция была отрицательной, у 4 (3,5%) – сомнительной ( $m = 3,25 \pm 0,2$  мм), а у 3 детей – положительной ( $m = 6,0$  мм) (табл. 1), что свидетельствовало о

Таблица 1

### Результаты ДСТ у детей в возрасте от 1 до 3 лет с различной чувствительностью к туберкулину

Чувствительность к туберкулину в RM с 2 ТЕ	ДСТ		
	отрицательный	<5 мм	≥5 мм
Низкая (n=119)	113 (94,9%)	4 (3,5%) $3,25 \pm 0,2$ мм	2 (1,6%) $6 \pm 0,1$ мм
Средняя (n=41)	37 (90,2%)	3 (7,3%) $3,3 \pm 0,1$ мм	1 (2,4%) 5 мм
Высокая (n=0)	–	–	–



**Рисунок. Сравнение результатов РМ с 2 ТЕ и ДСТ в различных возрастных группах детей.**

1 – отрицательный ДСТ, 2 – сомнительный ДСТ, 3 – положительный ДСТ, 4 – низкая чувствительность к туберкулину в РМ с 2 ТЕ, 5 – средняя чувствительность к туберкулину в РМ с 2 ТЕ, 6 – высокая чувствительность к туберкулину в РМ с 2 ТЕ; 1-й столбик – 1-я группа (1–3 года), 2-й столбик – 2-я группа (4–5 лет), 3-й столбик – 3-я группа (6–7 лет).

факте инфицирования МБТ. В 25,6% (41) случаев отмечалась нормергическая чувствительность к туберкулину ( $11,4 \pm 0,2$  мм), при постановке ДСТ у 37 (90,2%) детей тест был отрицательным, у 3 человек – сомнительным ( $3,3 \pm 0,1$  мм), у одного – положительный с папулой 5 мм. Высокой чувствительности к туберкулину не отмечалось ни у одного ребенка. Таким образом, в данной возрастной группе даже при низкой чувствительности к туберкулину ( $5,6 \pm 0,3$  мм) выявлены 3 ребенка, истинно инфицированных МБТ, которые требуют дообследования и проведения профилактических мероприятий.

Во 2-й группе, в которой возраст детей соответствовал 4–5 годам, эффективность прививки BCG не отличалась от 1-й группы (158 – 66,6%). Соматическая патология выявлена у 19 человек, в т.ч. у 5 отягощен аллергологический анамнез. В сравнении с 1-й группой у большинства обследованных 2-й группы (71,8% – 170) чувствительность к туберкулину была низкой ( $m=5,3 \pm 0,2$  мм). Результат ДСТ у всех детей был отрицательным (табл. 2). У 66 (27,8%) человек чувствительность

к туберкулину была нормергической ( $m=10,7 \pm 0,2$  мм), при этом ДСТ у 49 детей был отрицательным, у 13 (19,7%) – сомнительным ( $3,8 \pm 0,3$  мм), у 4 (6,1%) – положительным ( $7,0 \pm 1,1$  мм). Высокая реакция на туберкулин определялась у одного ребенка с отягощенным аллергологическим анамнезом, при этом ДСТ был отрицательным. Таким образом, так же как и в 1-й группе при низкой и нормергической чувствительности к туберкулину выявлены 12 (5%) человек с активностью туберкулезной инфекции, что в 2 раза больше, чем в группе сравнения.

В 3-й группе (возраст от 6 до 7 лет) в 80% (140) случаев вакцинация BCG проведена эффективно. Соматическая патология отмечалась в 2 раза реже – только у 10 (5,8%) человек. В 78,6% (136) случаев, как и в предыдущих группах наблюдения (1-я и 2-я), определялась нормергическая чувствительность к туберкулину ( $m=6,21 \pm 0,16$  мм) (см. рисунок). По результатам постановки ДСТ, так же как в 1-й и во 2-й группах, результат был отрицательным в 74,3% (101) случаев, однако сомнительный тест зарегистрирован в 6 раз чаще, чем в 1-й группе (20,6 против 3,4%) ( $m=3,6 \pm 0,17$  мм). Положительные результаты ДСТ выявлены у 7 (5,1%) человек ( $m=5,6 \pm 0,2$  мм), что также в 2 раза чаще, чем в 1-й группе.

У детей с нормергической чувствительностью к туберкулину (37 – 21,4%) в данной возрастной группе отрицательный ДСТ определялся реже (64,9% – 24), чем у детей более младшего возраста (табл. 3). Достоверно возрос процент (35,1% – 13) сомнительных результатов ДСТ ( $m=3,7 \pm 0,2$  мм), положительные результаты теста не определяли. Как во 2-й (5%), так и в 3-й (4%) группах выявлено одинаковое число детей с положительным ДСТ при наличии низкой или нормергической чувствительности к туберкулину. Отмечается достоверный рост числа детей от 4 лет с наличием активности туберкулезной инфекции, что требует адекватного обследования с применением лучевых методов и наблюдения.

Сравнивая результаты чувствительности по РМ с 2 ТЕ в группах наблюдения, отмечается одинаковый процент детей с низкой и средней чувствительностью к туберкулину во всех группах, на фоне которой отмечается достоверное увеличение числа детей с сомнительными результатами ДСТ: 4,3% в 1-й против 17,7% во 2-й ( $\chi^2=15,72$ ,

Таблица 2

**Результаты ДСТ у детей в возрасте от 4 до 5 лет с различной чувствительностью к туберкулину**

Чувствительность к туберкулину в РМ с 2 ТЕ	ДСТ		
	отрицательный	<5 мм	≥5 мм
Низкая (n=170)	170 (100%)	–	–
Средняя (n=66)	49 (74,2%)	13 (19,7%) $3,9 \pm 0,3$ мм	4 (6,1%) $7,0 \pm 1,1$ мм
Высокая (n=1)	1	–	–

Таблица 3

Результаты ДСТ у детей в возрасте от 6 до 7 лет  
с различной чувствительностью к туберкулину

Чувствительность к туберкулину в РМ с 2 ТЕ	ДСТ		
	отрицательный	<5 мм	≥5 мм
Низкая (n=136)	101 (74,3%)	28* (20,6%) 3,6±0,17 мм	7 (5,1%)
Средняя (n=37)	24 (64,3%)	13** (35,1%) 3,7±0,2 мм	5,6±0,2 мм
Высокая (n=0)	–	–	–

\* $p < 0,01$  – достоверные различия между результатами ДСТ с низкой чувствительностью к туберкулину,  
\*\*со средней чувствительностью к туберкулину.

$p < 0,001$ ) и 23,7% в 3-й ( $\chi^2 = 25,16$ ,  $p < 0,001$ ) у обследованных в возрасте старше 4 лет. Число положительных результатов ДСТ достоверно повышалось у детей в 3-й группе (6–7 лет) на фоне низкой и средней чувствительности к туберкулину: 3,5% в 1-й против 20,6% в 3-й ( $\chi^2 = 17,16$ ,  $p < 0,001$ ) при низкой и 7,3% в 1-й против 35,1% в 3-й ( $\chi^2 = 9,23$ ,  $p < 0,01$ ) при средней чувствительности.

По результатам ДСТ были отобраны 8 человек с положительным результатом (более 5 мм) из 2-й (4) и 3-й (4) групп для проведения МСКТ. Результаты лучевого исследования показали наличие реакции внутригрудных лимфатических узлов у 4 детей – до 0,3 см без изменения плотности. У остальных 4 детей выявлены специфические изменения во внутригрудных узлах с увеличением размеров более 0,7 мм в нескольких группах, при этом у 2 человек (5 и 7 лет) – с отложением извести в бронхопульмональной группе лимфоузлов. Следует отметить, что 2 ребенка с локальной формой туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) имели низкую чувствительность по РМ с 2 ТЕ и положительный результат ДСТ. Состояние 4 детей без значительного увеличения ВГЛУ расценено как латентное течение туберкулезной инфекции.

Таким образом, проведенное исследование подтверждает высокую информативность ДСТ при проведении дифференциальной диагностики поствакциной и инфекционной аллергии; позволяет рекомендовать постановку ДСТ в индивидуальном порядке у детей от 1 до 3 лет; ДСТ позволяет

выявить факт инфицирования МБТ, а также регистрировать начало развития туберкулезной инфекции у детей, обследованных в условиях общей лечебной сети на самых ранних этапах уже с возраста 4 лет при получении сомнительного и положительного результата ДСТ, что имеет особенно важное значение при наличии у ребенка низкой и средней чувствительности к туберкулину.

Получение положительного результата ДСТ в условиях общей лечебной сети уже с 4-летнего возраста ребенка требует проведения его лучевого обследования, так как данный возраст является наиболее уязвимым для развития специфического инфекционного процесса.

### Заключение

Результаты проведения туберкулинодиагностики в условиях общей лечебной сети не позволяют своевременно направлять детей в противотуберкулезные учреждения, так как не отражают наличие истинной активности туберкулезной инфекции. В сложившейся неблагоприятной эпидемической ситуации по туберкулезу, а также низкой информативности туберкулинодиагностики необходимо рекомендовать проведение ДСТ по показаниям в возрасте от 1 до 3 лет для дифференциальной диагностики поствакциной и инфекционной аллергии, с 4 лет – в качестве скринингового теста с целью отбора детей для наблюдения фтизиатра, положительный результат ДСТ диктует необходимость проведения лучевого обследования ребенка.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмина И.К. Значение гиперергической чувствительности к туберкулину в диагностике туберкулеза органов дыхания и формирования групп риска у детей и подростков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009.
2. Плеханова М.А., Мордык А.В., Пацула Ю.И. Функциональная активность лейкоцитов у больных туберкулезом детей. Туберкулез и болезни легких. 2011; 5: 111–112.
3. Лебедева Л.В., Грачева С.Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза детей. Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2007; 1: 5–9.
4. Александрова Е.Н., Морозова Т.И., Докторова Н.П. Дефекты профилактики и выявления туберкулеза у детей и подростков на амбулаторном этапе. Туберкулез и болезни легких. 2011; 1: 3–5.
5. Александрова Е.Н., Морозова Т.И., Паролина Л.Е. Интерпретация комплексной когортной оценки результатов туберкулинодиагностики. Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2008; 7: 23–26.
6. Довгалюк И.Ф., Корнева Н.В. Клинико-эпидемические особенности туберкулеза у детей Северо-Запада Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких. 2011; 3: 12–16.
7. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А. и др. Диаскинтест при оценке активности туберкулеза у детей и подростков. Туберкулез и болезни легких. 2009; 10: 13–16.
8. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А. и др. Диагностические возможности Диаскинтеста у детей и взрослых при туберкулезе и нетуберкулезных заболеваниях. Инфекционные болезни. 2011; 9 (Прил. 1): 343.