

ДИАСКИНТЕСТ® ПРИ ОЦЕНКЕ АКТИВНОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В. А. АКСЁНОВА, Н. И. КЛЕВНО, Л. А. БАРЫШНИКОВА, Е. Н. ДОЛЖЕНКО, Э. В. ИЛЯСОВА,
С. Ю. МЕДВЕДЕВ, В. Н. ЛАПШИНА, С. М. КАВТАРАШВИЛИ

DIASKINTEST® FOR TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

V. A. AKSENOVA, N. I. KLEVNO, L. A. BARYSHNIKOVA, Ye. N. DOLZHENKO, S. Yu. MEDVEDEV, V. N. LAPSHINA,
S. M. KAVTARASHVILI

НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова, Москва,
ГУЗ Рязанский областной клинический противотуберкулёзный диспансер,
ГУЗ Самарский областной клинический противотуберкулёзный диспансер

В целях изучения возможности использования Диаскинтеста® как критерия активности локальных туберкулёзных изменений у детей и подростков исследованы три группы больных в возрасте от 0 до 17 лет: пациенты с впервые выявленным туберкулёзом в фазе прогрессирования (20 человек), пациенты с впервые выявленным туберкулёзом на стадии обратного развития с явлениями уплотнения и кальцинации (25 человек), пациенты III Б группы диспансерного наблюдения у фтизиатра, получившие основной курс лечения и имеющие остаточные посттуберкулёзные изменения в виде кальцинатов и плотных очагов (18 человек). Установлено, что 3-я группа существенно отличалась от 1-й и 2-й групп меньшей частотой положительных реакций, большей частотой отрицательных реакций и меньшим размером папулы, в то время как по данным пробы Манту с 2 ТЕ размер папулы у больных 3-й группы был существенно меньше по сравнению с размером папулы у пациентов 2-й группы. Реакции на пробу с Диаскинтестом® в сравнении с пробой Манту достоверно более выражены у больных с прогрессирующими формами туберкулёза и менее выражены у пациентов III Б группы диспансерного учёта, получивших основной курс противотуберкулёзного лечения. Установлено, что Диаскинтест® может быть использован в комплексном обследовании детей и подростков как критерий активности туберкулёзных изменений для выбора тактики лечения и диспансерного наблюдения за детьми и подростками. Использование Диаскинтеста® позволит более объективно формировать III А диспансерную группу детей на участке фтизиатра.

Ключевые слова: Диаскинтест®, туберкулёз, дети и подростки.

To study whether Diaskintest® might be used as a criterion for the activity of local tuberculous changes in children and adolescents, the authors examined three groups of patients aged 0 to 17 years: 1) 20 patients with new-onset tuberculosis in the progression phase; 2) 25 patients with new-onset tuberculosis in the regression phase with the signs of consolidation and calcification; 3) 18 tuberculosis dispensary Group III B patients who received the basic course of therapy and had residual posttuberculous changes as calcinates and compact foci. Group 3 was found to greatly differ from Groups 1 and 2 in the lower rates of positive reactions, the higher rate of negative reactions, and smaller papulae while the Mantoux test with 2 TE indicated that in Group 3, the papulae were smaller than those in Group 2. Responses to the Diaskintest® test versus the Mantoux 2TE test were significantly more pronounced in patients with progressive tuberculosis and less marked in dispensary Group III B patients who received the basic course of antituberculous therapy. Diaskintest® was ascertained to be used in the complex examination of children and adolescents as a criterion for the activity of tuberculous changes in order to choose the tactics of treatment and follow-up of children and adolescents. The application of Diaskintest® will allow more objective formation of dispensary Group III A of children served by a local phthisiatrician.

Key words: Diaskintest®, tuberculous, children and adolescents.

Туберкулёзная инфекция в организме человека характеризуется различными проявлениями: от состояния инфицирования микобактериями туберкулёза (МБТ), которое выявляется в нашей стране при помощи ежегодной массовой туберкулинодиагностики среди детей и подростков [9], до наиболее тяжёлых форм локального туберкулёза [1, 8, 11].

При работе с детьми и подростками, помимо активных форм заболевания, фтизиатру приходится сталкиваться с посттуберкулёзными изменениями на стадии клинического излечения, а также с впервые выявленным туберкулёзом на стадии обратного развития в фазе начинающегося уплотнения [1, 2, 6].

В последнем случае решение вопроса об актив-

ности локальных туберкулёзных изменений нередко затруднено, что обусловлено рядом объективных причин: бессимптомное или малосимптомное течение туберкулёза в значительном числе случаев, отсутствие изменений в крови при общеклиническом обследовании, необходимость достаточно длительного времени для оценки активности при помощи динамики рентгенологических данных (от 2 до 6 мес.), а также малая доля бактериовыделителей среди заболевших детей [3, 4]. Неадекватная оценка активности туберкулёзных изменений приводит как к необоснованно длительному применению противотуберкулёзных препаратов, так и к неоправданно раннему прекра-

щению лечения и снятию с диспансерного учёта. В первом случае возникает избыточная медикаментозная нагрузка на организм ребёнка в сочетании с излишними материальными затратами, связанными с длительным диспансерным наблюдением пациента на участке фтизиатра. Во втором случае увеличивается риск развития рецидива туберкулёза в дальнейшем (только в 2007 г. в РФ показатель заболеваемости детей из III А группы диспансерного учёта составил 900 на 100 тыс. наблюдаемых). Кроме этого, учитывая напряжённость эпидемической ситуации по туберкулёзу, немалое значение имеет объективность формирования III А группы диспансерного учёта детей. Отсутствие прямо пропорциональной зависимости между показателем заболеваемости детей и числом детей, взятых на учёт в III А группу, может свидетельствовать о недостаточной достоверности показателя детской заболеваемости туберкулёзом [10]. Таким образом, выбор методов, позволяющих своевременно выявить туберкулёзную инфекцию, а также оценить активность локальных специфических изменений, по-прежнему невелик.

В настоящее время появился новый тест для идентификации туберкулёзной инфекции – Диаскинтест® [5, 7]. По результатам исследования авторов установлена высокая специфичность внутрикожной пробы с препаратом Диаскинтест® (аллерген туберкулёзный рекомбинантный в стандартном разведении 0,2 мкг в 0,1 мл, раствор для внутрикожного введения), представляющим собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT, разведённый в стерильном изотоническом фосфатном буферном растворе, с консервантом (фенол). Препарат содержит два антигена, присутствующих в вирулентных штаммах МБТ и отсутствующих в вакцинном штамме БЦЖ.

Тест позволяет чётко дифференцировать иммунные реакции, обусловленные инфекцией *M. tuberculosis*, так как препарат не вызывает гиперчувствительности замедленного типа, связанной с вакцинацией БЦЖ. Внедрение нового метода диагностики туберкулёзной инфекции, обладающего высокой специфичностью за счёт использования секреторных белков ESAT-6 и CFP-10 и такой же простотой постановки, что и проба Манту, позволит резко повысить уровень выявления туберкулёза. Препарат зарегистрирован в РФ. Регистрационное удостоверение ЛСР-006435/08 от 11.08.2008 г.

Цель работы – изучить возможность использования Диаскинтеста® как критерия активности локальных туберкулёзных изменений у детей и подростков.

Материалы и методы

Исследование проведено в феврале – марте 2009 г. на базе детско-подросткового отделения НИИ фти-

зиопульмонологии ММА им. Сеченова, Самарского областного противотуберкулёзного диспансера, Рязанского областного противотуберкулёзного диспансера. Методом сплошного одномоментного отбора сформирована группа из 63 детей и подростков с локальными формами туберкулёза (35 (55,6%) мальчиков, 28 (44,4%) девочек; возраст колебался от 2 до 17 лет). Изучены результаты анамнестических, общеклинических, рентгеномографических, бактериологических методов обследования. Всем детям и подросткам проведён полный комплекс туберкулинодиагностики, включая пробу с Диаскинтестом® (ПДТ). Техника постановки ПДТ в соответствии с инструкцией к препарату идентична постановке пробы Манту с 2ТЕ (ПМ). Результат ПДТ оценивали также в соответствии с инструкцией к препарату: пробу расценивали как положительную при наличии папулы размером 5 мм и более, папулу размером менее 5 мм либо гиперемии любого размера при отсутствии папулы – как сомнительную реакцию.

Статистическую обработку проводили при помощи компьютерной программы SPSS 11.0 с вычислением непараметрического критерия χ^2 для категориальных величин, t-критерия для сравнения средних.

Результаты и обсуждение

В зависимости от давности выявления заболевания, фазы течения и начала специфического лечения все больные были разделены на три группы:

1-я группа – дети и подростки с впервые выявленным туберкулёзом в фазе прогрессирования (инфильтрации, распада, обсеменения) – 20 человек: 2 (10%) ребёнка дошкольного возраста (3-6 лет), 5 (25%) детей школьного возраста (7-14 лет), 13 (65%) лиц подросткового возраста (15-17 лет);

2-я группа – пациенты с впервые выявленным заболеванием на стадии обратного развития с явлениями уплотнения и кальцинации – 25 человек: 3 (12%) ребёнка младшего возраста (0-2 лет), 6 (24,0%) детей дошкольного возраста, 15 (60%) детей школьного возраста, 1 (4%) подросток;

3-я группа – дети и подростки, больные туберкулёзом, получившие ранее основной курс противотуберкулёзного лечения и состоящие на момент исследования в III Б группе диспансерного наблюдения – 18 человек: 1 (5,6%) ребёнок младше 3 лет, 7 (38,9%) детей дошкольного возраста, 8 (44,4%) детей школьного возраста, 2 (11,1%) подростка.

Таким образом, в 1-й группе преобладали лица подросткового возраста, во 2-й и 3-й группах – дети школьного возраста.

В 1-й группе выявлены следующие формы заболевания: туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов (4 человека), первичный туберкулёзный комплекс (1 человек), инфильтративный туберкулёз (11 человек), очаговый туберкулёз (2 человека), туберкулёзный плеврит (2 человека). Во 2-й группе

с туберкулёзом внутригрудных лимфатических узлов было 20 человек, первичным туберкулёзным комплексом – 3 человека, туберкулёмой – 1 человек, туберкулёзным плевритом – 1 человек. В 3-й группе больных с туберкулёзом внутригрудных лимфатических узлов было 17 человек и инфильтративным туберкулёзом – 1 человек. У всех пациентов 3-й группы клиническое излечение заболевания характеризовалось формированием остаточных посттуберкулёзных изменений в виде кальцинатов и плотных очагов.

Учитывая, что 1-ю и 2-ю группы составили дети и подростки с впервые выявленным туберкулёзом, у них изучены результаты ежегодной мас-

совой туберкулинодиагностики и наличие химио-профилактического лечения на участке фтизиатра в анамнезе. По нашим данным (табл. 1), у пациентов 1-й группы в 70%, у пациентов 2-й группы – в 92% случаев динамика ежегодных ПМ свидетельствовала о давности инфицирования микобактериями туберкулёза (МБТ) в течение двух лет и более до момента выявления локального туберкулёза (нарастание туберкулиновых проб в анамнезе и монотонные туберкулиновые пробы). Таким образом, среди впервые выявленных детей и подростков с локальными проявлениями туберкулёза преобладают лица, давно инфицированные МБТ.

Таблица 1

Динамика ежегодных проб Манту с 2 ТЕ в 1-й и 2-й группах

Динамика ПМ	Группы	
	1 (n = 20) абс. %	2 (n = 25) абс. %
«Вираз»	5 25,0	2 8,0
Нарастание	7 35,0	14 56,0
Монотонные	7 35,0	9 36,0
Отрицательные	1 5,0	-

У 7 (35%) пациентов 1-й группы и у 11 (44%) пациентов 2-й группы в анамнезе имело место указание на проведение химио-профилактического лечения. В подавляющем большинстве случаев химио-профилактика проведена в амбулаторных условиях: 5 человек в 1-й группе, 10 человек – во 2-й группе (71,4 и 90% соответственно). Давность проведения химио-профилактики составила от 1 до 2 лет у 1 больного 1-й группы и у 4 больных 2-й группы. Остальные 6 человек 1-й группы и 7 человек 2-й группы получили химио-профилактику более 3 лет назад. Таким образом, нами установлено, что проведение химио-профилактики детям неконтролируемо и в амбулаторных условиях на уровне латентной туберкулёзной инфекции не остановило прогресси-

рование инфекционного процесса и привело к развитию локальной формы туберкулёза. Диаскинтест® данным детям ранее не проводился.

Обследование на момент развития туберкулёзного процесса показало, что Диаскинтест® не вызывал у обследуемых детей и подростков необычных общих и местных реакций (лишь у 2 пациентов отмечены повышение температуры тела до субфебрильных цифр в первые 24 ч). Однако местная реакция на Диаскинтест®, особенно в первые 24-48 ч, была более выраженной, чем на кожный туберкулиновый тест (КТТ), что обосновывало необходимость дальнейшего обследования и не вызывало трудностей в интерпретации полученных результатов.

В табл. 2 представлены результаты КТТ и ПДТ.

Таблица 2

Результаты КТТ и ПДТ

Группы	Результаты КТТ				Результаты ПДТ			
	Положительный, абс./%	Сомнительный, абс./%	Отрицательный, абс./%	$M \pm m$ (мм)	Положительный, абс./%	Сомнительный, абс./%	Отрицательный, абс./%	$M \pm m$ (мм)
1-я (n = 20)	19 95,0	-	1 5,0	11,95±1,26***	17 85,0*	2 10,0	1 5,0*	16,65±2,01*
2-я (n = 25)	25 100,0	-	-	14,40±1,04**	23 92,0**	1 4,0	1 4,0**	15,72±2,60**
3-я (n = 18)	17 94,4***	1 5,6	-	10,83±0,81***	7 38,9	3 16,7	8 44,4	5,0±1,54

Примечание. * – различия достоверны между 1-й и 3-й группами; ** – различия достоверны между 2 и 3 группами ($p < 0,05$); *** – существенное отличие реакции на ПМ по сравнению с ПДТ внутри группы ($p < 0,05$).

Как показали наблюдения, частота положительных реакций КТТ в группах достоверных различий не имела. Средний размер КТТ в 1-й и 2-й группах также не отличался. Средний размер КТТ в 3-й группе был достоверно меньше, чем во 2-й группе ($t = 2,52; p = 0,016$). Частота положительных

реакций и средний размер ПДТ в 1-й и 2-й группах также не различались. В 1-й группе достоверно чаще, чем в 3-й группе, реакция на ПДТ была положительной (85 и 38,9%; $\chi^2 = 8,66; p = 0,003$), реже – отрицательной (5 и 44,4%; $\chi^2 = 8,15; p = 0,004$). Во 2-й группе ПДТ также чаще была положительной

(92 и 38,9%; $\chi^2 = 13,99$; $p < 0,001$), реже – отрицательной (4 и 44,4%; $\chi^2 = 10,34$; $p = 0,001$) по сравнению с 3-й группой. Средний размер папулы ПДТ в 1-й и 2-й группах достоверно превышал таковой в 3-й группе ($t = 4,52$; $p < 0,001$; $t = 3,22$; $p = 0,003$).

Таким образом, частота положительных реакций при КТТ и ПДТ, а также размер папулы КТТ и ПДТ при впервые выявленном туберкулёзе у детей и подростков как в фазе прогрессирования, так и в фазе обратного развития существенных различий не имели. Средний размер папулы КТТ при впервые выявленном туберкулёзе в фазе обратного развития превышал таковой у детей и подростков, получивших основной курс лечения по поводу активного туберкулёза. Реакция на ПДТ у детей и подростков, закончивших основной курс лечения, реже была положительной и чаще отрицательной, а средний размер папулы ПДТ был существенно меньше, чем у впервые выявленных больных туберкулёзом (как на стадии прогрессирования, так и на стадии обратного развития с явлениями уплотнения и кальцинации).

Сравнительное изучение КТТ и ПДТ в группах исследования показало одинаковую частоту положительных реакций в 1-й (95 и 85,0%; $p > 0,05$) и 2-й (100 и 92,0%; $p > 0,05$) группах, существенно большую частоту положительных реакций на КТТ по сравнению с ПДТ в 3-й группе (94,4 и 38,9%; $\chi^2 = 14,22$; $p < 0,001$). Кроме того, размер папулы ПДТ достоверно превышал результат КТТ в 1-й группе ($t = 2,53$; $p = 0,02$), но был существенно меньше такового в 3-й группе ($t = 3,11$; $p = 0,006$).

Выводы

1. Диаскинтест® в разведении 0,2 мкг в 0,1 мл у больных с активным туберкулёзным процессом вызывает выраженную кожную реакцию гиперчувствительности замедленного типа, что обосновывает применение препарата Диаскинтест® в целях диагностики туберкулёза, контроля эффективности лечения и более объективной оценки активности процесса в комплексе с другими методами.

2. Данные КТТ и ПДТ при впервые выявленном туберкулёзе в фазе прогрессирования (инфильтрации, распада и обсеменения) не отличаются от результатов при впервые выявленном туберкулёзе на стадии обратного развития у детей и подростков (в фазе начинающейся кальцинации), что подтверждает высокую активность туберкулёз-

ного процесса, несмотря на «видимое» самоизлечение с формированием кальцинатов в лёгочной ткани и (или) лимфатических узлах.

3. Использование ПДТ как одного из критериев формирования III А группы диспансерного наблюдения у фтизиатра среди детей может способствовать повышению достоверности показателя детской заболеваемости туберкулёзом.

4. Среди пациентов III Б группы ПДТ имеет преимущества перед КТТ в оценке активности локальных туберкулёзных изменений у детей и подростков.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Аксенова Валентина Александровна

доктор мед. наук, профессор

НИИ Фтизиатрии и туберкулеза ММА им. И. М. Сеченова

127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

Тел. (495) 681-84-22, 681-51-23

Факс (495) 681-59-88

E-mail: tbcripp@rol.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксёнова В. А. Туберкулёз у детей и подростков: Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Губкина М. Ф. Методы выявления и клинко-рентгенологическая характеристика абациллярного туберкулёза у детей старшего возраста // Пробл. туб. – 2002. – № 10. – С. 16-19.
3. Довгалюк И. Ф., Нергачева В. В., Заховаева О. П., Вербинская В. В. Тактика ведения детей с поражением внутригрудных лимфатических узлов в фазе кальцинации // Пробл. туб. – 2001. – № 1. – С. 20-22.
4. Довгалюк И. Ф., Павлова М. В., Скворцова Л. А., Старшинова А. А. Современные методы диагностики туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов парааортальной группы (малая форма) у детей // Туберкулёз в России. Год 2007: материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М. – 2007. – С. 231-232.
5. Киселев В. И., Барановский П. М., Путьшев С. А., Рудых И. В., Перельман М. И., Пальцев М. А. Новый кожный тест для диагностики туберкулёза на основе рекомбинантного белка ESAT-6 // Молекулярная медицина, 2008. – № 4. С. 4-6.
6. Козлова А. В., Шурапина М. Г. Контингенты III А группы диспансерного учёта у детей // Пробл. туб. – 1995. – № 6. – С. 9-10.
7. Литвинов В. И., Словоцкая Л. В., Сельцовский П. П., Шустер А. М., Мартыанов В. А., Демин А. В., Филиппов А. В., Смирнов В. Ю., Стахеева Л. Б. Новый кожный тест для диагностики туберкулёзной инфекции // Российский медицинский журнал. – М. – 2009. - № 1.
8. Перельман М. И. Фтизиатрия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 109 от 21.03.03 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации». М.: 2003.
10. Шилова М. В. Туберкулёз в России в 2007 году // Монография. – М. – 2008.
11. Янченко Е. Н., Греймер М. С. Туберкулёз у детей и подростков // Руководство для врачей. – СПб. – 1999.

Поступила 14.09.09