

# Совершенствование комплексной диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков в противотуберкулезном диспансере на основе применения пробы с препаратом «Диаскинтест» и компьютерной томографии органов грудной клетки

Е.В.Белова, В.А.Стаханов

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра фтизиатрии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. В.А.Стаханов)*

Проведена оценка эффективности применения препарата «Диаскинтест» и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки в комплексной диагностике туберкулезного процесса у 440 детей и подростков в условиях противотуберкулезного диспансера. Установлено, что реакции на пробу с препаратом «Диаскинтест» были положительными, в том числе гиперергическими, при активном туберкулезном процессе. Отрицательные реакции на пробу с препаратом «Диаскинтест» регистрировали у здоровых детей и детей с неактивным туберкулезным процессом, при этом реакции на туберкулин у этих детей были положительными, в том числе гиперергическими. У больных активным туберкулезом и инфицированных микобактериями туберкулеза детей из контакта с больными туберкулезом реакции на пробу с препаратом «Диаскинтест» были более выраженными (гиперергические реакции, в том числе с лимфангоитом, везикуло-некротическими реакциями) по сравнению с реакциями на туберкулин. Применение КТ органов грудной клетки имеет большее диагностическое значение по сравнению с традиционными рентгеномографическими методами в выявлении «малых» форм туберкулеза у детей и подростков.

*Ключевые слова: Диаскинтест, туберкулинодиагностика, компьютерная томография органов грудной клетки, туберкулез у детей и подростков, противотуберкулезный клинический диспансер*

## Improving of the Comprehensive Diagnostics of Tuberculosis Infection in Children and Adolescents in the TB Dispensary on the Basis of Diaskintest and Computed Tomography of the Chest

E.V.Belova, V.A.Stakhanov

*Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Phthisiatry of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. V.A.Stakhanov)*

There was assessed efficiency of Diaskintest and computed tomography (CT) scan of the chest in comprehensive diagnostics of tuberculosis process for 440 children and adolescents in the TB dispensary. It was found that the reactions to Diaskintest were positive, including hyperergic, with an active tuberculous process. Negative responses to Diaskintest were recorded in healthy children and those with inactive tuberculous process. The reaction to tuberculin in those children was positive and hyperergic. In patients with an active tuberculous process and in children infected by *Mycobacterium tuberculosis* through contacts with TB patients the response to Diaskintest was more pronounced (hyperergic reactions, including those with lymphangitis, vesicles, necrotic responses) compared with the reaction to tuberculin. The use of CT of the chest has a greater diagnostic value than conventional methods in identifying X-ray tomography "minor" forms of tuberculosis in children and adolescents.

*Key words: Diaskintest, tuberculin diagnosis, computed tomography of the chest, tuberculosis in children and adolescents, clinical TB dispensary*

На сегодняшний день туберкулез остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения в мире. В Российской Федерации, по данным М.В.Шиловой, в 2010 г. общая заболеваемость туберкулезом составила 76,9 на 100 тыс населения, смертность от туберкулеза — 15,3 на 100 тыс населения, заболеваемость детей — 15,2 на 100 тыс детского населения и заболеваемость подростков — 36,3 на 100 тыс подросткового населения [1]. Важно подчеркнуть, что эпидемические показатели по туберкулезу

детей и подростков в г. Москве остаются относительно стабильными в течение последних лет и значительно ниже аналогичных средних показателей по регионам России [2].

Проблема здоровья детей является отражением и следствием глобальных социально-экономических, экологических и медицинских проблем взрослого населения. Вследствие анатомо-физиологических особенностей растущего организма у детей ограничен диапазон адаптационных реакций, а чувствительность к экзогенным воздействиям

повышена. Именно поэтому дети первыми реагируют на социально-экономическое неблагополучие и являются индикатором эпидемиологической ситуации в регионе. Особенно уязвимыми считаются дети раннего и подросткового возраста. Следует также отметить, что в последние годы регистрируется рост числа детей и подростков с нарушениями противоинфекционной защиты, аллергическими, аутоиммунными, иммунопролиферативными синдромами, что, несомненно, влияет как на клинические проявления, так и на течение микобактериальной инфекции.

Для улучшения ситуации по туберкулезу у детей и подростков необходимо повысить эффективность ранней диагностики туберкулеза. Массовое ежегодное обследование населения для активного выявления туберкулеза проводится у взрослых методом проверочного флюорографического исследования, а у детей — с помощью туберкулинодиагностики [3]. При выявлении каких-либо изменений лица с подозрением на заболевание туберкулезом направляются во фтизиатрические учреждения. Дообследование включает в себя использование различных методов: инструментальных, лабораторных, клиничко-рентгенологических, часть из которых являются дорогостоящими. К сожалению, данные методы не позволяют выявить туберкулез на ранней стадии развития болезни, в период латентной туберкулезной инфекции. Единственным методом, выявляющим туберкулезную инфекцию на раннем этапе, остается туберкулинодиагностика [4]. Однако в условиях массовой вакцинопрофилактики туберкулеза в детском возрасте возникают трудности дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии, так как реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л положительная и в том и в другом случае, а большая часть взрослого населения уже инфицирована микобактериями туберкулеза (МБТ), и туберкулинодиагностика у них не может быть использована для раннего выявления заболевания. Все вышеизложенное обосновывает необходимость разработки методики раннего выявления заболевания при обследовании групп риска заболевания туберкулезом.

Расшифровка генома *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. bovis BCG* позволила выделить регион (RD1), ответственный за вирулентность МБТ и кодирующий секрецию белков при их размножении, в частности пептидов ESAT-6 и CFP-10, которые присутствуют в вирулентных штаммах *M. tuberculosis* и *M. bovis* и отсутствуют в вакцинном штамме *M. bovis BCG* и большинстве нетуберкулезных микобактерий. В последние 10 лет были разработаны два теста для диагностики латентной туберкулезной инфекции, основанные на определении интерферона- $\gamma$  (Interferon Gamma Release Assays — IGRAs), секретируемого Т-лимфоцитами периферической крови инфицированного человека при контакте с антигенами МБТ. Один из них, QuantiFERON-TB (QFT), имеет поздние версии — QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) и QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) — и основан на использовании твердофазного иммуносорбентного анализа для измерения антиген-

специфичной продукции интерферона- $\gamma$  Т-клетками цельной крови. В другом тесте — T-SPOT.TB — применяется техника Elispot для измерения количества мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих интерферон- $\gamma$ . В обоих методах используются более специфические антигены *M. tuberculosis* — ESAT-6, CFP-10 и TB7.7. Показатели чувствительности при активном туберкулезе у детей, по данным В.Kampmann и соавт. [5], были следующими: QFT-GIT — 80%, T-SPOT.TB — 58%. Эти тесты не идентифицируют заболевание у значительной части детей и подростков, но отрицательные результаты тестов позволяют с достоверностью 95% исключить наличие туберкулезной инфекции. Тесты QFT-GIT и T-SPOT.TB нашли широкое применение во многих странах мира, и в настоящее время проводятся исследования по внедрению их в России.

Кожные туберкулиновые пробы, применяемые для диагностики туберкулезной инфекции, обладают более низкой чувствительностью из-за перекрестной чувствительности при инфицировании, вакцинации BCG и сенсбилизации нетуберкулезными микобактериями. Положительные реакции на туберкулин регистрируются после противотуберкулезной вакцинации, при излеченном туберкулезном процессе и при наличии неактивных туберкулезных изменений. Препарат «Диаскинтест» — инновационный внутрикожный диагностический тест — представляет собой рекомбинантный белок, содержащий два антигена ESAT6 и CFP10 и обладающий за счет этого высокой чувствительностью и специфичностью. Внедрение в медицинскую практику пробы с препаратом «Диаскинтест» может повысить уровень качества диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков. Техника его постановки и учета результатов (наличие и измерение папулы через 72 ч после постановки) идентичны пробе Манту, что делает его использование удобным для медицинского персонала лечебных учреждений [6, 7].

Ведущей клинической формой в структуре туберкулеза у детей является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. Преимущественная локализация специфического воспаления в лимфатической системе не позволяет опираться на клиническую картину при диагностике туберкулеза у детей. Это, несомненно, затрудняет своевременную диагностику начальных проявлений заболевания туберкулезом. У детей школьного возраста в 70% случаев туберкулез выявляется в фазе обратного развития и обызвествления, что свидетельствует о поздней диагностике [8]. Несвоевременная диагностика ранних стадий туберкулезного процесса в детском возрасте приводит к спонтанному излечению с формированием остаточных изменений в виде кальцинации и фиброза, что, в свою очередь, служит предпосылкой к латентному течению, реактивации инфекционного процесса в подростковом возрасте, а в некоторых случаях ведет к прогрессированию заболевания. Информативным методом обследования детей и подростков, позволяющим выявить локальный внутригрудной туберкулез, является рентгенологический метод. Тем не менее рентгенологическая диагностика первичного туберкулеза остается одним из сложных разделов фтизиатрии ввиду ограниченных диагностических возможностей традиционной рентгеномографии. В настоящее время применение современных методов рентгенологического обследования детей, в частности мультислайдовой компьютерной томографии, позволяет более четко визуализировать все структуры средостения,

#### Для корреспонденции:

Белова Елена Валерьевна, ассистент кафедры фтизиатрии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117209, Москва, Севастопольский пр-т, 26

Телефон: (499) 120-5110

E-mail: vrach-ftiziatr@yandex.ru

Статья поступила 31.10.2012, принята к печати 19.12.2012

включая сосуды, бронхи и внутригрудные лимфатические узлы. Вместе с тем известно, что поражение туберкулезом лимфатических узлов грудной полости не всегда сопровождается значительным увеличением их размеров, до сих пор нет единого мнения о компьютерно-томографической визуализации неизмененных лимфатических узлов и критериях их нормы. Медицинская визуализация при применении компьютерной томографии (КТ) у детей и подростков, благодаря большей разрешающей способности, значительно потеснила линейную томографию и обладает преимуществом в выявлении локализации патологического очага и динамики его развития.

Цель исследования — изучение эффективности применения пробы с препаратом «Диаскинтест» и КТ органов грудной клетки в комплексной диагностике туберкулезного процесса у детей и подростков в условиях противотуберкулезного диспансера.

### Пациенты и методы

В Противотуберкулезном клиническом диспансере № 4 г. Москвы обследованы 440 детей и подростков в возрасте от 1 года до 18 лет. Комплексное обследование включало сбор анамнеза, осмотр, лабораторные методы исследования (клинический анализ крови, общий анализ мочи, анализы мочи и мокроты методами люминесцентной микроскопии и посева на МБТ), туберкулинодиагностику (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л), постановку пробы с препаратом «Диаскинтест», рентгенотомографическое обследование и КТ органов грудной клетки.

### Результаты исследования и их обсуждение

До момента включения в исследование все дети и подростки наблюдались в поликлиническом детском отделении ГКУЗ ПТКД № 4 в следующих группах диспансерного учета: IV А — 35 детей, IV Б — 12, VI А — 43, VI Б — 38, VI В — 7, «0» — 277, I А — 4, I Б — 12 и III Б — 12 детей. По показаниям 380 детям и подросткам было проведено обследование с применением

традиционных рентгенотомографических методов и 60 детям и подросткам — КТ органов грудной клетки.

Результаты туберкулинодиагностики были следующими: положительные нормергические реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л зарегистрированы у 330 (75%) человек, гиперергические — у 108 (24,5%), сомнительные — у 2 (0,5%). Отрицательные реакции не зарегистрированы. Результаты постановки пробы с препаратом «Диаскинтест» отличались от результатов туберкулинодиагностики. Реакция на пробу с препаратом «Диаскинтест» была отрицательной у 347 (78,9%) человек, сомнительной — у 21 (4,8%), положительной — у 72 (16,4%), в том числе гиперергической — у 39 (8,9%) (рис. 1).

По результатам пробы с препаратом «Диаскинтест» выделены две группы детей и подростков: из 93 человек 1-й группы реакция на пробу с препаратом «Диаскинтест» была положительной у 72 (77,4%), в том числе гиперергической у 39 (41,9%), сомнительной — у 21 (22,6%) человека, у всех 347 человек 2-й группы результат пробы с препаратом «Диаскинтест» был отрицательным. Установлено, что реакции на пробу с препаратом «Диаскинтест» были положительными, в том числе гиперергическими, при активном туберкулезном процессе. Отрицательные реакции на пробу с препаратом «Диаскинтест» регистрировали у здоровых детей и детей с неактивным туберкулезным процессом, при этом реакции на туберкулин у этих же детей были положительными, в том числе гиперергическими. У больных с активным туберкулезным процессом и инфицированных МБТ детей из контакта с больными туберкулезом реакции на пробу с препаратом «Диаскинтест» были более выраженными (гиперергические реакции, в том числе с лимфангоитом, везикуло-некротическими реакциями) по сравнению с реакциями на туберкулин.

Применение лучевых методов исследования в 1-й группе позволило выявить со стороны органов дыхания активные туберкулезные изменения в фазе инфильтрации или начальной кальцинации в легочной ткани и внутригрудных лимфатических узлах у 26 (27,9%) детей и подростков, из них у 14 (53,8%) — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, у 8 (30,8%) — первичный туберкулезный комплекс в фазе инфильтрации, у 4 (15,4%) — туберкулемы. У 2 (2,2%) обследуемых

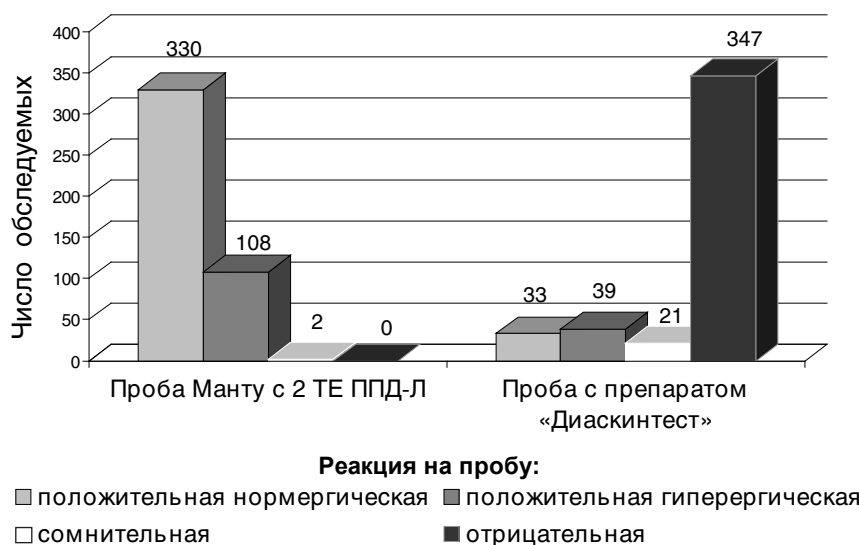


Рис. 1. Распределение детей и подростков (n = 440) в зависимости от результатов реакций на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробу с препаратом «Диаскинтест».

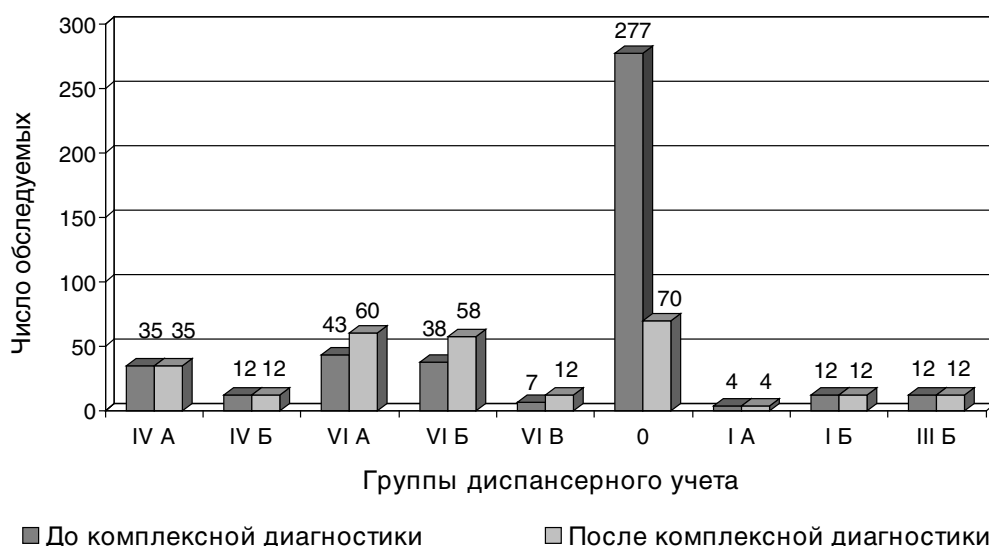


Рис. 2. Распределение детей и подростков ( $n = 440$ ) по группам диспансерного учета до и после комплексного диагностического обследования.

дующих был обнаружен кальцинат аортальной связки. У 65 (69,9%) наблюдаемых из 1-й группы патологических изменений со стороны органов дыхания не зарегистрировано.

Во 2-й группе у 12 (3,5%) детей выявлены неактивные туберкулезные изменения в фазе полной кальцинации: у 8 (66,7%) человек — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и у 4 (33,3%) — первичный туберкулезный комплекс; у 16 (4,6%) детей установлены изменения в органах дыхания нетуберкулезной этиологии: у 7 (43,8%) — пневмония в стадии рассасывания, у 9 (56,3%) — усиление и деформация легочного рисунка; у 3 (0,9%) детей имелся кальцинат аортальной связки. У 316 (91,1%) детей и подростков патологических изменений со стороны органов дыхания не зарегистрировано.

После анализа результатов туберкулинодиагностики (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л), пробы с препаратом «Диаскинтест» и лучевых методов исследования, в том числе КТ органов грудной клетки, 165 детей сняты с учета в ГКУЗ ПТКД № 4. У остальных 275 детей и подростков была пересмотрена группа диспансерного учета. Распределение детей и подростков по группам диспансерного учета после проведенной комплексной диагностики представлено на рис. 2.

### Заключение

Анализ результатов комплексного диагностического обследования детей и подростков показал, что реакции на пробу с препаратом «Диаскинтест» были положительными, в том числе гиперергическими, при активном туберкулезном процессе. Отрицательные реакции на пробу с препаратом «Диаскинтест» регистрировались у здоровых детей и детей с неактивным туберкулезным процессом, при этом реакции на туберкулин у этих детей были положительными, в том числе гиперергическими. У больных активным туберкулезом и инфицированных МБТ детей из контакта с больными туберкулезом реакции на пробу с препаратом «Диаскинтест» были более выраженными (гиперергические реакции, в том числе с лимфангоитом, везикуло-некротическими реакциями)

по сравнению с реакциями на туберкулин. Применение КТ органов грудной клетки имеет большее диагностическое значение по сравнению с традиционными рентгеномографическими методами в выявлении «малых» форм туберкулеза у детей и подростков. Следовательно, применение пробы с препаратом «Диаскинтест» в комплексе с КТ органов грудной клетки повышает эффективность диагностики туберкулеза у детей и подростков в условиях фтизиопедиатрического участка противотуберкулезной службы.

### Литература

1. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2010 году. М., 2012. 224 с.
2. Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Рыбка Л.Н. и др. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и противотуберкулезная работа (Москва, 2010 г.). Ежегодник. М.: МНПЦБТ, 2011. 275 с.
3. Федеральный закон от 18.06.2001 № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации».
4. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
5. Kampmann B., Whittaker E., Williams A. et al. Interferon- $\gamma$  release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test // Eur Respir J. 2009. V.33. P.1371–1379.
6. Инструкция по применению ДИАСКИНТЕСТ®. Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, раствор для внутрикожного введения. Утверждена 19.06.2008 г., № 01-11/99-08.
7. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 29.10.2009 № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21.03.2003 № 109».
8. Даулетова Я.А. Оптимизация диагностики туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2009.

### Информация об авторе:

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
 Адрес: 117209, Москва, Севастопольский пр-т, 26  
 Телефон: (499) 120-5110  
 E-mail: stakhanov03@rambler.ru