

Новый подход к диагностике туберкулеза органов дыхания у детей

И.Ф. Довгалик, А.А. Старшинова, Ю.Э. Овчинникова,

Н.В. Корнева В.В., О.А. Якунова

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава РФ

Резюме. Несмотря на стабилизацию эпидемической ситуации по туберкулезу в РФ, проблема эффективной диагностики заболевания у детей сохраняет свою актуальность. На фоне широкого применения пробы Манту с 2ТЕ в качестве скринингового метода, а также для определения активности туберкулеза, заболевание выявляется в фазе уплотнения и кальцинации, наблюдается увеличение удельного веса осложненных и распространенных форм заболевания, что свидетельствует о позднем его выявлении. Сравнение результатов нового иммунологического теста - ДИАСКИНТЕСТ® с пробой Манту 2ТЕ и квантифероновым тестом при определении активности туберкулезной инфекции туберкулеза в клинике детской фтизиатрии ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава РФ, позволило доказать его преимущества и высокую информативность данного теста. Полученные данные позволили включить ДИАСКИНТЕСТ® в алгоритм обследования детей с подозрением на заболевание туберкулезом. Данный алгоритм позволяет исключить необходимость диспансерного наблюдения детей в 43,9% случаев и каждого второго ребенка (56,1%) своевременно направить на проведение МСКТ для выявления специфического поражения внутригрудных лимфатических узлов и легких.

Ключевые слова: диагностика, ДИАСКИНТЕСТ®, проба Манту 2ТЕ, дети, туберкулез.

Введение. Основные эпидемиологические показатели за последнее десятилетие (2002-2012 гг.), как в целом по России, так и в Северо-Западном регионе, свидетельствуют о том, что, несмотря на снижение показателя заболеваемости туберкулезом в РФ (2002 – 86,3; 2011 – 73,0 на 100 тыс. населения), отмечается неуклонный рост бациллярного ядра, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью (2002 – 14,5%; 2011 – 34,2% от всех больных на конец года) [1, 2, 4, 3].

В условиях увеличения скрытого и явного бациллярного ядра среди взрослого населения, важнейшей задачей является внедрение новых методов ранней диагностики и определения активности туберкулезной инфекции у детей. Применяемая проба Манту 2ТЕ затрудняет оценку истинной активности туберкулезной инфекции, что способствует распространению и прогрессированию туберкулезной инфекции. Получение надежных методов диагностики туберкулезной инфекции у детей является приоритетной задачей фтизиатрии сегодняшнего дня.

В отделении детской фтизиатрии ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава РФ в течение последних лет (2009-2012гг.) проходил клинические испытания новый иммунологический тест - ДИАСКИНТЕСТ®. Проводилось изучение эффективности препарата в оценке активности туберкулезной инфекции в сравнении с пробой Манту 2ТЕ, квантифероновым тестом, а также сопоставление результатов иммунологических тестов с рентгенологической характеристикой специфических изменений. Полученные данные легли в основу нового алгоритма диагностики туберкулезной инфекции у детей.

Цель настоящего исследования – совершенствование диагностики туберкулеза у детей с использованием современных иммунологических методов (ДИАСКИНТЕСТ®, квантифероновый тест) и лучевых методов (МСКТ).

Материалы и методы: за период с 2010-2011гг. в отделении детской фтизиатрии проведено обследование 120 детей с подозрением на туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ).

В общей группе обследованных детей младшего возраста от 3 до 6 лет – 50 (41,7%; $m=4,5\pm 0,2$) и от 7-14 лет – 70 (58,3%; $m=12,3\pm 0,3$).

64,2% (77) случаев выявлены при профилактических осмотрах, по нарастанию чувствительности к туберкулину, 30,8%(37) - по контакту с больным туберкулезом, 5,0%(6) - по предъявлению жалоб. Больше половины обследованных инфицированы МБТ в период от 2 до 5 лет (65,0%; 78), в 21,7%(26) - более 5 лет, и только 16 (13,3%) человек находились в раннем периоде инфицирования МБТ.

По данным анамнеза, все дети были вакцинированы БЦЖ в родильном доме, из них эффективно - 65(54,2%) ребенка, о чем свидетельствовал поствакцинный рубец более 4мм. Проявления интоксикационного синдрома отсутствовали в 17,5%(21), были умеренными в 39,2%(47) и в 43,3%(52) - выраженными.

С целью постановки диагноза, в стационаре был проведен комплекс фтизиатрического обследования, включавший, в том числе, лучевые методы диагностики (многосрезовая спиральная компьютерная томография (МСКТ) и МСКТ- ангиография (МСКТ-АГ)) с применением спирального компьютерного томографа с многорядным детектором (многосрезовый) «Aquilion-32» (Toshiba Medical Systems Corporation, Japan), с внутривенным болюсным введением контрастного вещества через

инжектор автоматический «СТ 9000 ADV» (Liebel-Flarshein (Mallincrodt Inc.).

Кроме того, каждому ребенку была поставлена туберкулиновая кожная проба Манту 2 ТЕ, и проба с туберкулезным рекомбинантным аллергеном в стандартном разведении – Диаскинтеста (ДСТ).

До постановки указанных проб была взята венозная кровь для проведения квантиферонового теста (QuantiferON®-TB) (тест-система «Тубинферон» (ТУ 9398-001-88410295-2010 ООО «МонА» г. Москва, № ФСР 2011/11269).

Статистическая обработка материала проведена с помощью непараметрических методов с учетом статистической значимости различий по U-критерию Манна-Уитни. Количественные данные оценивались в виде $M \pm m$, где M-среднее арифметическое, m- ее стандартная ошибка. Степень связи между изучаемыми признаками определяли с помощью коэффициента корреляции по формуле Пирсона (r) для количественных данных. Различия или показатели связи считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Обработка материала проводилась с использованием программы Microsoft Office Word Excel 2007, Statistica 8.

Произведен расчет показателей диагностической ценности: диагностической чувствительности (ДЧ); диагностической специфичности (ДС), диагностической эффективности (ДЭ), расчет положительной и отрицательной предсказательной ценности (ПЦПР и ПЦОР).

Результаты и обсуждение

Нормергическую чувствительность к туберкулину (проба Манту с 2ТЕ) имели пациенты в 62,5% (75; $m=12,3 \pm 0,2$) случаев, у 21 (17,5%) ребенка отмечался низкий уровень специфической сенсibilизации ($m=5,5 \pm 0,2$), гиперергический характер чувствительности наблюдался у 24 (20,0%) детей.

Всем обследованным проведен ДСТ и взята венозная кровь для КФ-теста. По результатам ДСТ у 58 (48,3%) человек тест был отрицательным, у 6 (5,0%) – сомнительный ($m=3,2 \pm 0,1$) и у 56 (46,7%; $m=18,0 \pm 0,3$) положительный. КФ-тест в 57,5% (69) показал отрицательный результат, в 41,7% (50) – положительный, в 0,8% (1) – сомнительный, что в 87,5% подтверждает положительный результат ДСТ и позволяет определить показания к назначению КФ – при наличии противопоказаний к ДСТ.

Проведено сопоставление результатов иммунологических тестов (ДИСКИНТЕСТ® и квантифероновый тест) у детей с различной степенью выраженности интоксикационного синдрома: интоксикационный синдром отсутствовал в 17,5%

(21), был умеренным – в 39,2% (47) и выраженным – в 43,3% (52). Отрицательные результаты иммунологических тестов (66,7% – ДСТ и 80,9% – КФ) в сравнении с пробой Манту 2ТЕ (19,1% случаев с низкой чувствительностью к туберкулину) сопровождались достоверно чаще отсутствием клинической симптоматики, тогда как положительные ДСТ (67,3%) и КФ (59,6%) более чем в половине случаев сопровождались выраженным интоксикационным синдромом. Аналогичной корреляции чувствительности к туберкулину по пробе Манту 2ТЕ и проявлений симптомов интоксикации у детей не выявлено.

У пациентов с низкой и средней чувствительностью к туберкулину по пробе Манту 2 ТЕ отмечались положительные результаты ДСТ в 23,8% и в 42,7% соответственно, что свидетельствует о наличии активности туберкулезной инфекции.

У детей с низкой чувствительностью к туберкулину по пробе Манту 2 ТЕ, но положительными тестами (ДСТ и КФ) реакция со стороны ВГЛУ наблюдалась 14,3 % случаев, при средней чувствительности – у половины обследованных (52,0%) и в 75% – при высоком уровне специфической сенсibilизации. У пациентов со средним и высоким уровнем чувствительности к туберкулину в 40,5% и 85,0% соответственно установлено отложение извести во ВГЛУ, что свидетельствует о поздней диагностике специфического воспаления.

Совпадение данных ДСТ и КФ зафиксировано в 95% случаев. Отрицательные результаты КФ в 98,3% случаев совпадали с отрицательным ДСТ и положительный КФ – в 87,5% с положительным ДСТ, что позволяет считать показатели их диагностической значимости сопоставимыми.

При проведении МСКТ и КТ-ангиографии у пациентов с положительным ДСТ в 80,4% случаев визуализировались ЛУ размером более 0,5см, что может быть расценено как «малая форма» ТВГЛУ, в 73,9% имело место отложение извести во ВГЛУ.

Сравнение результатов иммунологических методов у инфицированных МБТ и больных туберкулезом детей из семейного и неустановленного контакта представлено в таблице 1.

По уровню специфической сенсibilизации детей, инфицированных МБТ (группа I) и детей, больных туберкулезом (группа II) по результатам пробы Манту 2ТЕ достоверная разница отсутствует.

Нормергический (низкий и средний) характер чувствительности определялся как в I, так и во II группе более чем в 70% случаев, с небольшим преобладанием высокой чувствительности у пациентов, больных туберкулезом.

По ДСТ получено достоверное преобладание отрицательных результатов у инфицированных МБТ детей (75,0%) (табл. 2).

Таблица 1. Уровень специфической сенсибилизации по проба Манту 2ТЕ в группах обследованных детей

Группы обследованных детей	Чувствительность к туберкулину по проба Манту 2ТЕ (% , n)		
	Низкая (n=37)	Средняя (n=109)	Высокая (n=34)
Инфицированные МБТ (I группа n=76)	19,7(15)	67,1(51)	13,2(10)
Больные туберкулезом (II группа n=104)	21,2(22)	55,7(58)	23,1(24)

Таблица 2. Результаты Диаскинтеста у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции

Группы обследованных детей	Результаты Диаскинтеста (% , n)		
	Отриц. (n=77)	Сомн. (n=13)	Полож. (n=90)
Инфицированные МБТ (I группа n=76)	75,0(57)*	10,5(8)	14,5(11)
Больные туберкулезом (II группа n=104)	19,2(20)	4,9(5)	75,9(79)**

* - ($p < 0,01$) достоверная разница между низкой чувствительностью к туберкулину и отрицательным ДСТ в I группе;
 **- ($p < 0,01$) - достоверная разница между высокой чувствительностью к туберкулину и положительным ДСТ во II группе

Таблица 3. Показатели диагностической значимости иммунологических методов

Метод исследования	ДЧ (%)	ДС (%)	ДЭ (%)	ПЦПР (%)	ПЦОР (%)
проба Манту 2ТЕ	89,4	19,7	54,5	53,2	-
ДИАСКИНТЕСТ®	78,8	89,4	77,5	91,1,	72,4
КФ-тест	69,6	96,0	80,0	96,0,	69,6

У больных туберкулезом пациентов (группа II) в 75,9% случаев тест был положительным.

Расчет показателей диагностической значимости иммунологических методов выявил низкую информативность пробы Манту2ТЕ как метода определения активности туберкулезной инфекции и высокую значимость ДСТ и КФ-теста (табл. 3).

Диагностическая чувствительность ДСТ составила - 78,8%; диагностическая специфичность -89,4%, а для КФ - 69,6% и 96,6%, соответственно, в сравнении с пробой Манту 2 ТЕ - 89,4%, и 19,6%. Квантифероновый тест подтверждает результаты Диаскин-теста в 95%, что подтверждает его информативность и позволяет рекомендовать его как метод ранней диагностики туберкулеза при наличии противопоказаний к применению ДСТ у ограниченного контингента детей.

Положительные иммунологические тесты при отсутствии выявленных очагов специфического воспаления может быть расценено как латентное течение туберкулезной инфекции.

На основании результатов исследований в клинике ФГБУ «СПБНИИФ» Минздрава РФ разработан алгоритм диагностики туберкулезной инфекции у детей с применением современных иммунологических (ДСТ, КФ) и лучевых методов (МСКТ) и КТ-ангиографии) (рисунок 1).

Разработанный алгоритм был апробирован в мультицентровом исследовании на базе двух противотуберкулезных диспансеров г. Санкт-Петербурга (№5 и №15).

Было обследовано 666 детей с подозрением на туберкулез органов дыхания (ТОД). У 476 человек диагноз туберкулеза был не подтвержден (I группа), у 190 пациентов – доказано наличие специфического воспаления (II группа).

В структуре клинических форм туберкулеза (II группа) преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 174 (91,6%), 4,2% (8) – первичный туберкулезный комплекс, 3,2% (6) – туберкулезная интоксикация, 1,5% (3) - инфильтративный туберкулез легких.

Результаты сравнения пробы Манту 2ТЕ и ДСТ в I



Рисунок 1. Алгоритм диагностики туберкулезной инфекции у детей с применением современных иммунологических методов

Таблица 1. Результаты пробы Манту 2ТЕ и ДСТ в группах

Чувствительность к туберкулину	Проба Манту 2ТЕ		Результат ДСТ	ДСТ	
	I группа Инфицированные МБТ (n=476)	II группа ТОД (n=190)		I группа Инфицированные МБТ (n=476)	II группа ТОД (n=190)
Отриц. и низкая (0-9мм)	33,2% (158)	5,3% (10)	Отрицат.	77,1% (367)*	14,2% (27)
Средняя (10-14мм)	47,3% (225)	47,9% (91)	Сомнит.	5,3% (25)*	3,2% (6)
Высокая (15 мм и выше)	19,5% (93)	46,8% (89)*	Положит.	17,6% (84)	82,6% (157)*
* $p < 0,05$ при сравнении результатов тестов у больных и инфицированных МБТ					

и II группе представлены в таблице 1. ДСТ у больных туберкулезом (II) достоверно часто положительный ($p < 0,05$). У инфицированных МБТ (I) преобладала отрицательная и сомнительная реакции ($p < 0,05$). Согласно данным литературы, экспрессия и секреция белков ESAT-6 и CFP-10, входящих в состав ДСТ, тесно связаны с процессом активного размножения МБТ [5], следовательно, положительные результаты ДСТ могут свидетельствовать об активной туберкулезной инфекции в организме.

На низкую диагностическую информативность пробы Манту 2ТЕ указывает преобладание средней чувствительности как у больных туберкулезом, так и у детей с отсутствием заболевания (47,9% и 47,3% соответственно), что затрудняет своевременное выявление заболевания у каждого второго ребенка. Среди пациентов, инфицированных МБТ, по результатам пробы Манту 2 ТЕ низкую чувствительность имели только 33,2% (158), что позволяло исключить необходимость их наблюдения у фтизиатра, в то время как по результатам ДСТ отсутствие активности туберкулезной инфекции отмечалось у 77,1% (367) детей, инфицированных МБТ с прошлых лет. Таким образом, применение ДСТ исключило необходимость наблюдения у фтизиатра у 43,9% (209) детей.

Низкий уровень специфической сенсibilизации по пробе Манту 2ТЕ, позволяющий заподозрить специфический процесс, встречался только у 53,2%

истинно больных туберкулезом, тогда как отрицательный результат ДСТ был получен только в 14,2% случаев у таких больных. Отрицательный результат иммунологических тестов у больных туберкулезом детей может быть связан с фазой обратного развития воспаления и отсутствием активности туберкулезной инфекции у них.

По результатам комплексного обследования из 190 пациентов активный специфический процесс отмечался в 86,8% (165), в фазе обратного развития без признаков активности – в 13,4% (35) (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, выявлена отчетливая дифференциация результатов ДСТ у пациентов с активным и неактивным туберкулезом. Активный специфический процесс сопровождался практически у большинства детей (92%; 156) положительной реакцией на ДСТ, в то время как при ТОД в фазе обратного развития регистрировали отрицательные (92%) и сомнительные (8%) результаты ДСТ. Ложноотрицательный результат зафиксирован у пяти детей (5,3%), что может быть объяснено вторичной отрицательной анергией, при этом на фоне лечения у 3 пациентов отмечался переход отрицательного результата в положительный. Результаты пробы Манту 2ТЕ у пациентов с активным и неактивным туберкулезом в каждом втором случае были средними (46,7% и 57,1% соответственно; $p > 0,05$), что снижает специфичность пробы Манту 2ТЕ в оценке уровня активности туберкулезной инфекции.

Таблица 2. Результаты ДСТ и проба Манту 2ТЕ у пациентов с различной активностью туберкулеза

Чувствит. к туберкулину	Проба Манту 2 ТЕ		Результат ДСТ	ДСТ	
	Туберкулез с признаками активности (n=165)	Туберкулез в фазе кальцинации (n=25)		Туберкулез с признаками активности (n=165)	Туберкулез в фазе кальцинации (n=25)
Отриц. и низкая (0-9мм)	3,0% (5)	24,0% (6)	Отрицат.	3,0% (5)	92,0% (23)*
Средняя (10-14мм)	46,7% (77)	56,0% (14)	Сомнит.	2,4% (4)	8,0% (2)*
Высокая (15 мм и выше)	50,3% (83)	20,0% (5)	Положит.	94,6%* (156)	-
* p<0,05 при сравнении результатов тестов					

Выводы:

1. Диагностическая специфичность ДСТ в диагностике активности туберкулезной инфекции в 2,5 раза выше в сравнении с пробой Манту 2ТЕ.

2. Включение ДСТ в алгоритм обследования позволяет исключить необходимость диспансерного наблюдения детей в 43,9% случаев, с другой стороны в 56,1% своевременно направить на проведение МСКТ для выявления специфического поражения внутригрудных лимфатических узлов и легких.

3. Дети с положительным результатом ДСТ являются группой риска по заболеванию туберкулезом, которая требует более углубленного обследования.

Список литературы

1. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации / Е.М. Белиловский [и др.] // Туберкулёз в Российской Федерации 2010г.: Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулёзу, используемых в Российской Федерации. – М. – 2011. – С. 27–67.

2. Исаева, Н.Ю. Анализ ситуации по туберкулезу у детей СЗФО / Н.Ю. Исаева // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2010. – С.150–151.

3. Михайлова, Ю.В. Распространение туберкулеза среди детей и подростков в Российской Федерации (анализ данных официальной статистики) / Ю.В. Михайлова [и др.] // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2009. – № 1. – С. 5–10.

4. Шилова, М.В. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. / М.В. Шилова // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2010. – № 5. – С. 14–21.