

Диагностика туберкулезной инфекции у детей с atopическими заболеваниями

А.С. Суюндукова², С.С. Еремина¹, Б.М. Блохин¹, В.В. Полунина¹, К.Г. Каграманова², О.К. Киселевич²

¹ФГБУ «Поликлиника консультативно-диагностическая» УД Президента РФ,

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития

В настоящее время в условиях полисенситизации детского населения возникают проблемы с интерпретацией результатов плановой туберкулинодиагностики. Цель исследования – возможное внедрение новых методов диагностики туберкулезной инфекции среди детей, страдающих аллергическими заболеваниями. В статье проведен анализ различных методов диагностики, изложены особенности проведения внутрикожных проб. Отмечена высокая информативность, чувствительность и специфичность методов, основанных на индукции гамма-интерферона, для диагностики туберкулезной инфекции, уделено внимание простоте проведения исследования.

Ключевые слова: туберкулинодиагностика, аллергические заболевания.

Currently, there is an evident polysensitizing of children population which cause problems with interpretation of results obtained during tuberculosis screening. The aim of the present study was to find out new possible techniques for detection of tuberculosis infection in children suffering of allergic diseases. The authors have analyzed various diagnostic techniques, peculiarities of intradermal tests. Specific techniques based on gamma-interferon are stressed as highly informative, sensitive and easy to handle for diagnostics of tuberculosis infection.

Key words: tuberculinodiagnostics, allergic diseases.

Аллергические заболевания вследствие высокой распространенности, характера течения и влияния на качество жизни пациента становятся одной из ведущих проблем современности [13]. Особенно тревожным является значительный рост аллергических болезней у детей, что в условиях растущей полисенситизации детского населения приводит к проблемам с интерпретацией результатов плановой туберкулинодиагностики [15].

Целью данного исследования являлась оценка возможности внедрения новых методов диагностики туберкулезной инфекции у детей, страдающих atopическими заболеваниями.

В процессе исследования проводилось изучение частоты возникновения туберкулиноположительных результатов у детей с бронхиальной астмой, atopическим дерматитом и аллергическим ринитом. Проводилось комплексное обследование детей с положительной реакцией Манту (папула более 8 мм) с использованием препарата для внутрикожного введения. Изучалась частота возникновения ложноположительных реакций Манту у детей с atopическими заболеваниями и выявляли группы детей с аллергической реакцией на компоненты раствора туберкулина.

Методика исследования

В Российской Федерации в качестве ежегодного скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков используется внутрикожная проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Реагентом туберкулинового теста является туберкулин – белковый экстракт, полученный в результате очистки инактивированной культуры *Mycobacteria tuberculosis* [14]. Кожная туберкулиновая проба (реакция Манту) является единственным подтверждением первично обнаруженной инфекции, однако она не является абсолютно специфичной. Согласно данным литературы, частота ложноположительных реакций составляет от 10 до 40%, ложноотрицательных – 10-30% [8]. Ошибочные данные при интерпретации пробы Манту приводят к необоснованному назначению хи-

миопротифакии одним детям и позднему выявлению заболевания у других.

Разработанные и изученные в странах Европы и США тест-системы основаны на определении продукции гамма-интерферона Т-лимфоцитами при их контакте со специфическими антигенами *Mycobacterium tuberculosis* [19–21]. В качестве специфического индуктора гамма-интерферона используются тест-системы, содержащие стандартный туберкулин ППД-Л и неспецифический стимулятор фитогемагглютинин. Антигены, используемые в тест-системах в качестве специфических индукторов для диагностики туберкулезной инфекции, – ESAT-6 (ранний секретируемый антиген) и CFP-10 (белок культурального фильтрата) – отсутствуют не только у микобактерий вакцинного штамма, но и у большинства нетуберкулезных микобактерий окружающей среды. Их применение повышает специфичность получаемых результатов, позволяя выявить активный туберкулезный процесс гораздо быстрее, чем кожные туберкулиновые пробы, и отличается высокой специфичностью [17].

На основании полученных результатов разработаны диагностические тесты QuantiferonTB Gold (QFT-IT) и T-Spot.TB, проведено 19 исследований теста Quantiferon-TB Gold (QFT-IT) и 17 исследований T-Spot.TB [17]. Данные методики нашли широкое применение во многих странах мира. К сожалению, их широкое использование сдерживает большая трудоемкость и высокая себестоимость; необходимость забора крови из вены у ребенка также является препятствием для повсеместного внедрения.

В настоящее время в России разработан Диаскинтест-аллерген туберкулезный рекомбинантный. Препарат представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21 (DE3)\pCFP-ESAT, содержащий два антигена CFP-10 и ESAT-6, присутствующие в вирулентных штаммах микобактерии туберкулеза и отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ, что делает данный препарат высокоспецифичным для туберкулезной инфекции [2]. Согласно последним данным, представлен-

ным в методической литературе [1, 4, 7, 9, 16, 18], внутрикожная проба с препаратом Диаскинтест превосходит пробу Манту с 2 ТЕ по чувствительности на 13-15%, а по специфичности на 30-40%. Диаскинтест вводится внутрикожно и вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию, являющуюся проявлением гиперчувствительности замедленного типа. У лиц, вакцинированных БЦЖ и не инфицированных МБТ, реакция на препарат Диаскинтест отсутствует [5]. В результате доклинических исследований установлено, что препарат Диаскинтест не токсичен, не обладает сенсibilизирующими свойствами, безопасен [6].

В литературе описан опыт применения туберкулинодиагностики с использованием Диаскинтеста в рамках туберкулезных диспансеров и туберкулезных больниц у детей, находящихся на диспансерном учете в указанных учреждениях, с диагностированной туберкулезной инфекцией. Для массовой туберкулинодиагностики в настоящее время применяется проба Манту, интерпретация которой у лиц с аллергопатологией затруднена.

Учитывая актуальность проблемы диагностики инфицирования микобактериями туберкулеза детей с atopическими заболеваниями, мы провели обследование детей с положительной реакцией Манту (папула более 8 мм) с использованием препарата для внутрикожного введения Диаскинтест.

Материалы и методы

Было обследовано 144 ребенка с atopическими заболеваниями в возрасте от 7 до 12 лет, наблюдающихся у педиатра. Средний возраст детей составил 10,4 года. Клиническое обследование данной группы детей включало физикальное и лабораторно-инструментальное обследование.

Среди обследованных детей atopический дерматит отмечался у 48 (33%) детей, бронхиальная астма — у 48 (33%), аллергический ринит — у 27 (19%), сочетание аллергического ринита с бронхиальной астмой — у 21 (15%) ребенка.

В исследовании участвовали дети со среднетяжелым течением atopического дерматита (степень тяжести оценивалась по шкале SCORAD, составляла $32,6 \pm 1,2$ балла), дети с легким и среднетяжелым течением персистирующей atopической бронхиальной астмы (согласно критериям тяжести GINA2010) и среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом (согласно ARIA). У 21 (15%) ребенка отмечалось сочетание аллергического ринита с atopической бронхиальной астмой легкого течения. У всех участвовавших в обследовании детей реакция Манту была положительной (папула более 8 мм).

При проведении скарификационных проб спектр сенсibilизации к аллергенам распределился следующим образом: повышенная чувствительность к пыльцевым аллергенам была отмечена у 19% детей, к бытовым аллергенам у 23%, в 58% случаев выявлена поливалентная сенсibilизация к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам. У детей с сочетанием аллергического ринита и бронхиальной астмы преобладала круглогодичная сенсibilизация к бытовым аллергенам (клещам домашней пыли и эпидермальным аллергенам), а в период цветения отмечались обострения заболеваний.

Учитывая существующую концепцию «atопической болезни» («one way, one disease») — возможность транс-

формации более легких форм atopических заболеваний в тяжелые, всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, проводилась оценка функции внешнего дыхания. При спирометрии у пациентов с контролируемой бронхиальной астмой объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) составил $>85\%$ (85-105%). Пациентам с atopическим дерматитом и аллергическим ринитом для исключения скрытого бронхоспазма также проводилась оценка функции внешнего дыхания. ОФВ1 у детей этой группы находился в пределах 92-110%.

Диаскинтест проводили пациентам в стадии ремиссии основного заболевания и при отсутствии острых респираторных заболеваний. Результаты пробы оценивали через 72 ч от момента ее проведения путем измерения поперечного размера гиперемии и инфильтрата (папулы) в миллиметрах прозрачной линейкой. При этом гиперемию учитывали только в случае отсутствия инфильтрата.

Интерпретация результатов внутрикожных проб проводилась согласно приказу Министерства здравоохранения РФ №109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» и приложению №2 к приказу Минздравсоцразвития №855 от 29.10.2009 г., приложению к приказу Минздравсоцразвития России к инструкции по применению туберкулиновых проб [11, 12].

Для правильной интерпретации результатов Диаскинтеста необходимо иметь в виду, что ответная реакция на пробу считается отрицательной при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии «уколочной реакции»; сомнительной — при наличии гиперемии без инфильтрата; положительной — при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.

Условно различают следующие ответные кожные реакции на препарат: слабовыраженная — при наличии инфильтрата размером до 5 мм, умеренно выраженная — при размере инфильтрата 5-9 мм, выраженная — при размере инфильтрата 10 мм и более, гиперергическая — при размере инфильтрата 15 мм и более при везикуло-некротических изменениях и/или лимфангоите, лимфадените независимо от размера инфильтрата.

Результаты и обсуждение

В процессе обследования проводилась сравнительная характеристика двух методов диагностики: на левой руке пациента была проведена проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, на правой руке — Диаскинтест.

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л была положительной у всех 144 пациентов. Результаты Диаскинтеста распределились следующим образом: у 91,6% (132 детей) отмечалась отрицательная реакция, у 4,2 % (6 детей) ответ на пробу оказался слабовыраженным (сомнительным) и составил 2 мм, у 4,2% детей отмечалась выраженная реакция (папула 15 и 20 мм). Детям со слабовыраженной реакцией было назначено полное обследование и наблюдение в диспансерной группе. У 2 детей по результатам Диаскинтеста и проведенного впоследствии комплексного обследования был выявлен туберкулез внутригрудных лимфоузлов.

Заключение

Результаты исследования подтверждают, что Диаскинтест оказался более информативным, точным и высокочувствительным методом в диагностике туберкулез-

ной инфекции у детей с аллергопатологией, чем проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, так как специфичность в данном случае составила 100%.

Проведенное исследование указывает на перспективность внедрения Диаскинтеста для идентификации туберкулезной инфекции у детей с atopическими заболеваниями, так как у данной группы пациентов чаще отмечается аллергическая реакция на компоненты раствора туберкулина. Несмотря на появление нового специфического теста, диагноз туберкулезной инфекции должен ставиться по совокупности всех имеющихся данных, включая эпидемиологический анамнез, иммунологические и аллергологические особенности ребенка, влияние сопутствующей патологии. Представленные методы диагностики являются чувствительными, специфичными, малотравматичными и простыми в применении, что позволяет использовать их в качестве объективного скринингового метода диагностики.

Туберкулинодиагностика препаратом Диаскинтест отличается простотой проведения, обладает высокой чувствительностью и специфичностью, требует минимального лабораторного обеспечения и обучения персонала, что позволяет рекомендовать его для широкого использования в лечебной сети.

Литература

1. Аксенова В.А. //Туберкулез у детей и подростков. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2007. — С. 272.
2. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А. и др. // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — №10. — С.13-16.
3. Аксенова В.А. Клевно Н.И., Барышникова Л.А. и др. Методические рекомендации: «Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена — Диаскинтест. — М. — 2011. — С. 19.
4. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е.// Педиатрия. — 2006. — №2. — С. 36-40.
5. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М.: Фармарус Принт. — 1998. — С. 252.
6. Атопический дерматит у детей. Руководство для врачей. — Тверь: «Триада». — 2003. — С. 238.
7. Инструкция по применению Диаскинтест. Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, рас-

твор для внутрикожного введения. Утверждена 19.06.2008 г., № 01-11/99-08;

8. Клинические рекомендации по ведению больных atopическим дерматитом / под ред. Кубановой А.А. — М.: ДЭКС-Пресс, 2010. — С. 40.

9. Лебедева Л.В., Грачева С.Г. // Пробл. туб. — 2007. — №1. — С. 5-9.

10. Литвинов В.И., Слогоцкая Л.А., Сельцовский П.П. и др. // Российский медицинский журнал. — 2009. — №1. — С. 52-56.

11. Приказ Министерства здравоохранения РФ №109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». М., 2003.

12. Приложение №2 к приказу Минздравсоцразвития от 29.10.2009 г. №855, Приложение к приказу Минздравсоцразвития России к инструкции по применению туберкулиновых проб. Рекомендации по применению аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (раствора для внутрикожного введения). Ревякина В.А.//Педиатрия. — 2003. — №4. — С.47-52.

13. Санитарно-эпидемиологические правила «Профилактика туберкулеза СП-3-1-1295-03», 2003.

14. Экзема и нейродермит у детей. — Екатеринбург. — 1993. — 477с.

15. Arend S.M., Ottenhoff T.H. et al. // Int.J.Tubercl.Lung Dis. — 2001. — Vol. 5, № 7 — P.680-686.

16. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active tuberculosis — a meta-analysis // Chest — 2009.

17. Harboe M., Oettinger T., Wiker H.G. et al. // Infect. and Immun. — 1996. — Vol. 64 — 16-22 p.

18. Mazurek G.H., LoBue P.A., Daley C.L. et al. // Clin. Infect.Dis. — 2003. — Vol. 36(9). — 1207-1208 p.

19. Guidelines for Using the QuantiFERONTB Test for Diagnosing Latent Mycobacterium Tuberculosis Infection. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm. Rep. — 2005. — 54. 49-55p.

20. Mori T., Sakatani, M., Yamagishi F. et al. // Am J Respir Crit Care Med. — 2004. — Vol. 170(1). — 59-64p.