

Сравнительная оценка методов аллергодиагностики туберкулеза у детей

И.В. Михеева (irina_mikheeva@mail.ru), Е.Ю. Бурдова, А.А. Мельникова

ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Проведен сравнительный анализ результатов пробы Манту (ПМ) и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест – ДСТ) у 7978 детей с впервые выявленным в 2013 – 2014 годах активным туберкулезом. У 551 из них (6,91%) наблюдали отрицательный результат ДСТ и положительный ПМ. У 92 больных (1,15%) обе пробы были отрицательными и у 98 детей (1,23%) ДСТ дал положительный результат, ПМ – отрицательный. У остальных больных оба теста были положительными. В целом с помощью ДСТ туберкулез первично не был установлен у 643 (8,06%) больных, а с помощью ПМ – у 190 (2,38%). Разница статистически достоверна ($t = 9,16$; $P < 0,05$).

Изучена динамика результатов туберкулиновых проб у впервые выявленных больных активным туберкулезом. У 18,7% больных результат ДСТ оставался отрицательным на протяжении года, у 26,7% стал положительным через 3 месяца, у 2,7% – через год после первого обследования. У детей с первично отрицательными результатами ДСТ и положительной ПМ диагностирован туберкулез различных форм и локализаций, в том числе с бактериовыделением.

Ключевые слова: туберкулез у детей, туберкулинодиагностика, проба Манту, Диаскинтест, аллерген туберкулезный рекомбинантный

Comparative Evaluation of Allergodiagnostic of Tuberculosis in Children

I.V. Mikheeva (irina_mikheeva@mail.ru), E.Yu. Burdova, A.A. Melnikova

Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow

Abstract

The comparative analysis of results of the tuberculin skin test (TST) and of the skin test with the recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest – DST) in 7978 children with active tuberculosis revealed for the first time in 2013 – 2014 was carried out. The negative DST result and positive TST result are observed at 551 (6.91%) of patients. 92 patients (1.15%) had negative both tests, and at 98 people (1.23%) DST has yielded positive result, PM – negative. Other patients had positive both tests. In general, by means of DST tuberculosis initially hasn't been revealed at 643 (8.06%) patients, and by means of TST – at 190 (2.38%) patients. The difference is statistically reliable ($t = 9.16$; $P < 0.05$).

Dynamics of tests results at patients with active tuberculosis was studied. The result of DST remained negative for a year in 18.7% of patients, in 26.7% of patients with initially negative DST the result became positive in 3 months, in 2.7% – a year after the first testing. Tuberculosis of various forms and localizations, including TB+, was diagnosed for children with initially negative results of DST and positive TST.

Key words: tuberculosis in children, the tuberculin skin test, Diaskintest, the recombinant tuberculosis allergen

Введение

Несмотря на положительную в течение ряда лет динамику основных эпидемиологических показателей, эпидемическая обстановка по туберкулезу в России, в том числе большинстве ее субъектов, продолжает оставаться напряженной. По данным Роспотребнадзора (ф. № 2), в 2015 году заболеваемость активным туберкулезом составила 57,39 на 100 тыс. населения, что на 2,7% ниже по сравнению с 2014 годом, впервые выявлено 83 845 больных туберкулезом. Заболеваемость в возрастной группе 0 – 17 лет составила 14,6 на 100 тыс. населения. В этой группе на фоне снижения общей заболеваемости наблюдается тенденция роста заболеваемости детей младшего возраста: показатель заболеваемости детей в возрасте до 1 года составил 5,62 (в 2014 г. – 5,28), от года до 2 лет – 12,44 (в 2014 г. – 11,52), от 3 до 6 лет – 16,03 (в 2014 г. – 15,61).

Также в 2015 году несколько возросла летальность от туберкулеза у детей (0 – 17 лет): в 2014 году умерли 13 из 4262 детей (0,3%), у которых туберкулез был выявлен в том же году, а в 2015 году – 22 из 4100 детей (0,5%) ($P > 0,5$). Указанные неблагоприятные тенденции являются стимулом к поиску путей совершенствования мероприятий по раннему выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза.

Ключевую роль в обнаружении туберкулеза на ранних стадиях играет максимально эффективная скрининговая диагностика. В настоящее время выявление туберкулеза осуществляется у детей и подростков с помощью пробы Манту (ПМ) и кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – Диаскинтестом (ДСТ).

В основе ранней диагностики туберкулеза с помощью пробы Манту у детей и подростков лежит обнаружение специфической сенсибилизации

к микобактериям туберкулеза (МБТ), проявляющейся реакцией гиперчувствительности замедленного типа. Используемый для данной пробы туберкулин Линниковой представляет собой смесь более чем 200 антигенов, которые также содержатся и в других, в частности, нетуберкулезных микобактериях. Положительный результат на введение туберкулина свидетельствует о наличии предварительной сенсибилизации организма полноценным антигеном, содержащимся в вирулентных или ослабленных МБТ. Данная сенсибилизация возникает либо при спонтанном инфицировании, либо в результате вакцинации БЦЖ [1 – 3].

К сожалению, в условиях плановой вакцинопрофилактики этой инфекции, возникают трудности дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии у детей.

В связи с этим в России с 2011 года начато массовое применение другого препарата для проведения алергодиагностики туберкулеза – аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении – Диаскинтеста (ДСТ). Препарат представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT. Содержит 2 антигена, присутствующие в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза и отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ, включая российский, из которого готовятся вакцины туберкулезные – БЦЖ и БЦЖ-М [3 – 6]. Комбинация двух антигенов CFP-10 и ESAT-6, присутствующих в вирулентных штаммах МБТ и отсутствующих в вакцинном штамме БЦЖ делает ДСТ высокоспецифичным. При неактивных посттуберкулезных изменениях очагового характера специфичность ДСТ составляет 100% [7]. Показаны высокая чувствительность (96,2 %) и специфичность (84,6 %) ДСТ при использовании его в условиях специализированного стационара у пациентов с клинико-рентгенологическими признаками туберкулеза органов дыхания [8, 9]. Однако в ряде случаев, у лиц, с установленным диагнозом «туберкулез», при постановке ДСТ отмечаются отрицательные реакции [10]. Проба с препаратом ДСТ может быть отрицательной у лиц на ранних стадиях инфицирования *Mycobacterium tuberculosis*, у больных туберкулезом с выраженными иммунопатологическими нарушениями, обусловленными тяжелым течением туберкулезного процес-

са, а также у имеющих сопутствующие заболевания, сопровождающиеся иммунодефицитным состоянием [11, 12].

Без учета различий в чувствительности и специфичности пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и ДСТ, вследствие которых данные методы не являются взаимозаменяемыми, приказом Минздрава России №951 от 29.12.2014 года регламентирована замена ПМ на ДСТ при скрининге на туберкулез детей в возрасте 8 лет и старше. Несмотря на несоответствие данных рекомендаций действующим санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза», часть субъектов Российской Федерации начали проводить скрининг с использованием ДСТ.

В этой связи было проведено исследование, цель которого – сравнительная оценка чувствительности ПМ и ДСТ при выявлении активного туберкулеза у детей.

Материалы и методы

Материалами для исследования являлись данные, поступившие в Роспотребнадзор в соответствии с запросом от 18.05.2015 № 01/5300-15-27 «О представлении информации об обследовании детей на туберкулез» из противотуберкулезных учреждений в субъектах Российской Федерации. Данные включали сведения о результатах ПМ с 2 ТЕ ППД-Л и ДСТ у впервые выявленных в 2013 – 2014 годах детей с активным туберкулезом, в том числе о динамике результатов ДСТ у детей с впервые установленным туберкулезом.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием методов параметрической статистики с определением стандартной ошибки (m). Достоверность различий сравниваемых средних величин оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Разность результатов считали статистически значимой при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным противотуберкулезных учреждений из 81 субъекта Российской Федерации, в 2013 – 2014 годах впервые выявлено 7978 детей, больных активным туберкулезом. При первичном обследовании больных детей результаты проб Манту и ДСТ распределились следующим образом (табл. 1).

Таблица 1.
Результаты пробы Манту и ДСТ у детей с впервые выявленным активным туберкулезом

Год	Всего детей, с впервые выявленным активным туберкулезом	Из них с результатами пробы Манту с 2ТЕ (М) и ДСТ *							
		М +* ДСТ-		М + ДСТ +		М –* ДСТ -		М – ДСТ +	
		Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
2013	4128	290	7,03	3750	90,84	46	1,11	42	1,02
2014	3850	261	6,78	3487	90,57	46	1,20	56	1,45
Всего	7978	551	6,91	7237	90,71	92	1,15	98	1,23

Примечание: *«+» – положительный результат, «-» – отрицательный результат

Как следует из представленных данных, в 2013 году у 336 детей (8,1%), с впервые выявленным активным туберкулезом, при первичном обследовании ДСТ показал отрицательный результат, в 2014 году – у 307 (7,97%) детей. В то же время отрицательный результат пробы Манту был в 2013 году у 88 (2,1%) больных детей, а в 2014 году – у 102 (2,65%) детей с активным туберкулезом, то есть у значительно меньшего числа. В целом, судя по результатам, полученным у впервые выявленных больных туберкулезом детей, с помощью ДСТ при первичном обследовании туберкулез не был установлен у 643 (8,06%) больных, а отрицательный результат пробы Манту – только у 190 (2,38%). Разница статистически достоверна ($t = 9,16$; $P < 0,05$). У абсолютного большинства больных (90,71%) при первичном обследовании обе пробы дали положительный результат.

У детей с первично отрицательным результатом ДСТ и положительной ПМ диагностирован туберкулез различных форм и локализаций (туберкулез органов дыхания – у 95,3% детей), в том числе с бактериовыделением (у 9,9% детей).

У небольшой группы детей (1,23%) отмечен положительный результат ДСТ при отрицательной пробе Манту. Этот факт не поддается рациональному объяснению и мог быть расценен как ошибка алергодиагностики в регионах, где еще не накоплен достаточный опыт применения ДСТ.

В связи с этим были проанализированы аналогичные данные из 14 субъектов Российской Федерации, где ДСТ применялся в течение ряда лет: ЯНАО, Чувашская Республика, Челябинская, Тюменская

области, Ставропольский край, Самарская область, республики Татарстан, Бурятия, Приморский край, Пермская, Пензенская, Курганская области, Краснодарский край, Владимирская область (табл. 2).

Статистический анализ этих данных показал, что проба с Диаскинтестом была отрицательной у 86 больных ($5,42 \pm 0,57\%$), а проба Манту – у 43 больных ($2,71 \pm 0,41\%$). Таким образом, чувствительность пробы Манту статистически оказалась достоверно выше, чем Диаскинтеста ($t = 3,87$, $P < 0,05$). Следовательно, в 14 субъектах Российской Федерации при использовании только ДСТ для скрининга на туберкулез не были бы выявлены и вовремя пролечены 43 больных ребенка. В целом по Российской Федерации при переходе на скрининг с использованием только ДСТ количество пропущенных случаев активного туберкулеза у детей составило бы около 300 в год.

По мнению ряда авторов [2, 4], положительный результат ДСТ подтверждает активность инфекционного процесса, поэтому применение ДСТ позволяет дифференцированно подойти к назначению лечения противотуберкулезными препаратами.

В связи с этим целесообразно было изучить динамику результатов пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у больных активным туберкулезом, у которых при первичном обследовании проба с ДСТ была отрицательной. По данным, поступившим из 34 субъектов Российской Федерации, установлено, что не все пациенты были обследованы в положенные сроки после первичной постановки ДСТ (табл. 3).

Таблица 2.

Результаты пробы Манту и ДСТ у впервые выявленных в 2013 – 2014 годах детей с активным туберкулезом из 14 субъектах Российской Федерации

Всего детей, с впервые выявленным активным туберкулезом	Из них с результатами пробы Манту с 2ТЕ (М) и ДСТ *							
	М+*ДСТ – *		М+ ДСТ +		М – ДСТ –		М – ДСТ +	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
1588	54	3,4	1485	93,5	32	2,0	11	0,7

Примечание: *«+» – положительный результат, «-» – отрицательный результат

Таблица 3.

Результаты ДСТ у больных активным туберкулезом детей через 3 месяца и через год после первичной отрицательной реакции на ДСТ

Возраст детей с активным туберкулезом	Всего больных с отрицательным результатом ДСТ при первичном обследовании	Из них обследовано:							
		через 3 месяца				через 1 год			
		Абс.ч.	%	Из них ДСТ – *		Абс.ч.	%	Из них ДСТ –	
				Абс.ч.	%			Абс.ч.	%
0 – 6 лет	107	89	83,2	42	47,2	63	58,9	25	39,7
7 – 17 лет	118	97	82,2	51	52,6	65	55,1	34	52,3
Всего	225	186	82,7	93	50,0	128	56,9	59	46,1

Примечание: *«-» – отрицательный результат

Так, через 3 месяца были обследованы только 82,7% детей, через год – менее 60% больных с первичным отрицательным результатом ДСТ. Среди детей, обследованных дважды в течение года после постановки диагноза, у 42 (18,7%) результат ДСТ оставался отрицательным на протяжении года, у 60 (26,7%) – стал положительным через 3 месяца, у 6 (2,7%) больных – через год после первичного обследования. При этом доля детей с отрицательным результатом ДСТ в группе обследованных детей моложе 7 лет и 7 – 17 лет через 3 месяца и через год была практически одинаковой ($P > 0,05$).

Таким образом, только у трети детей, больных активным туберкулезом, с первичным отрицательным результатом ДСТ реакция на данный тест стала положительной с течением времени, тогда как проба Манту уже при первом исследовании была положительна.

Выводы

1. Чувствительность пробы Манту при выявлении активного туберкулеза у детей статистически достоверно выше, чем Диаскинтеста ($P < 0,05$). Поэтому при переходе на скрининг с использованием ДСТ количество пропущенных случаев активного туберкулеза у детей в целом по Российской Федерации может составить более 300 случаев в год.
2. Более высокая чувствительность пробы Манту по сравнению с Диаскинтестом показана как на данных, полученных из регионов с длительным опытом использования ДСТ, так и по России в целом.
3. Только у трети детей с впервые выявленным активным туберкулезом и первично отрицательным результатом ДСТ реакция на данный тест стала положительной при повторном обследовании в течение года.

Литература

1. Weekly epidemiological record. 2004; 4 (79): 25 – 40. Доступно на: <http://www.who.int/wer>
2. Anderson S.T., Williams A.J., Brown J.R., Newton S.M., Simsova M., Nicol M.P. et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* Undetected by Tuberculin Skin Testing. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2006; 173 (9): 1038 – 1042.
3. Корецкая Н. М. ДИАСКИНТЕСТ – новый метод диагностики туберкулезной инфекции. Сибирское медицинское обозрение. 2013; 2: 94 – 97.
4. Стрельцова Е.Н., Рыжкова О.А., Беспалова А.О.. Сравнительные клинические исследования применения кожного теста ДИАСКИНТЕСТ и пробы Манту у больных туберкулезом легких. Астраханский медицинский журнал. 2011; 6 (1): 265 – 270.
5. Лысов А.В., Казаков А.В., Рябцева И.А., Попов Р.А., Родионова А.А. ДИАСКИНТЕСТ в работе врача-фтизиатра. Сибирское медицинское обозрение. 2011; 72 (6): 110 – 113.
6. Аксенова В.А. Новый кожный тест ДИАСКИНТЕСТ как скрининг-метод при выявлении туберкулеза. Доктор.Ру. 2011; 6: 35 – 39.
7. Слогоцкая Л. В., Филиппов А. В., Кочетков Я. А., Сельцовский П. П., Литвинов В. И. Чувствительность и специфичность ДИАСКИНТЕСТА® у больных туберкулезом и нетуберкулезными заболеваниями легких. Российский медицинский журнал. 2011; 4: 15 – 19
8. Овсянкина Е.С. Опыт применения нового кожного теста (ДИАСКИНТЕСТА®) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении. Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2009; 1: 16 – 19.
9. Сметанин А. Г.. Прогностическое значение пробы манту и ДИАСКИНТЕСТА при туберкулезной инфекции у детей. Медицинский алфавит. 2013; 2 (13): 38 – 41.
10. Леви Д.Т., Наконечная А.В., Обухов Ю.И., Рухамина М.Л., Александрова Н.В., Альварес Фигероа М.В. Туберкулезные аллергены – препараты для специфической диагностики туберкулеза. Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение. 2013; 4 (48): 10 – 17.
11. Аксенова В.А., Клевню Н.И., Барышникова Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Курилла А.А. Выявление и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного антигена – ДИАСКИНТЕСТ. Методические рекомендации (протокол № 4 от 8 июня 2011года).
12. Описание лекарственного препарата ДИАСКИНТЕСТ. Электронный справочник «Vidal». Доступно на: www.vidal.ru/poisk_preparatov/diaskintest.htm

References

1. Weekly epidemiological record. 2004; 4 (79): 25 – 40. Доступно на: <http://www.who.int/wer>
2. Anderson S.T., Williams A.J., Brown J.R., Newton S.M., Simsova M., Nicol M.P. et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* Undetected by Tuberculin Skin Testing. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2006; 173 (9): 1038 – 1042.
3. Koretskaya N.M. Diaskintest – a new method for the diagnosis of tuberculosis infection. Siberian medical review. 2013; 2: 94 – 97 (in Russian).
4. Streltsova E.N., Ryzhkova O.A., Bepalova A.O. Comparative clinical studies of skin test Diaskintest and Mantoux test in patients with pulmonary tuberculosis. Astrakhan Medical Journal. 2011; 6 (1): 265 – 270 (in Russian).
5. Lysov A.V., Kazakov A.V., Ryabtseva I.A., Popov R.A., Rodionova A.A. Diaskintest in the TB specialists praxis, Siberian Medical Review. 2011; 72 (6): 110 – 113 (in Russian).
6. Aksenova V.A. New Diaskintest skin test as a screening method for the detection of tuberculosis. Doktor.Ru. 2011; 6: 35 – 39 (in Russian).
7. Slogotskaya L.V., Filippov A.V., Kochetkov Y.A., Seltsovsky P.P., Litvinov V.I. DIASKINTESTA® sensitivity and specificity in patients with tuberculosis and non-tuberculous lung disease. Russian Medical Journal. 2011; 4: 15 – 19 (in Russian).
8. Ovsyankina E.S. Experience in the use of new skin test (DIASKINTESTA®) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children ipodrostkov in the TB ward. Probl. Tuberculosis and Lung Disease. 2009; 1: 16 – 19 (in Russian).
9. Smetanin A.G. Prognostic value of Mantoux test and Diaskintest with tuberculosis infection in children. Medical alphabet. 2013; 2 (13): 38 – 41 (in Russian).
10. Levy D.T., Nakonechnaya A.V., Obukhov Yu.I., Ruhamina M.L., Aleksandrova N.V., Alvarez Figueroa M.V. TB allergen – preparations for the specific diagnosis of tuberculosis. Biopreparaty. Prevention. Diagnostics. Treatment. 2013; 4 (48): 10 – 17 (in Russian).
11. Aksenova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kurilla A.A. I identify and tactics of follow-up for individuals at risk with the use of a recombinant tuberculosis antigen – Diaskintest. Guidelines (Protocol № 4 dated 8 June, 2011) (in Russian).
12. Description Diaskintest medicinal drug. Electronic reference «Vidal». Available at: www.vidal.ru/poisk_preparatov/diaskintest.htm (in Russian).