

**ТУБЕРКУЛЁЗ  
И БОЛЕЗНИ  
ЛЁГКИХ**

***TUBERCULOSIS  
AND LUNG DISEASES***

**8**

**2012**

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ АКТИВНОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

А. А. СТАРШИНОВА, М. В. ПАВЛОВА, И. Ф. ДОВГАЛЮК, О. А. ЯКУНОВА

### DIAGNOSTIC CAPACITIES OF CURRENT IMMUNOLOGICAL TESTS IN THE EVALUATION OF THE ACTIVITY OF TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN

A. A. STARSHINOVA, M. V. PAVLOVA, I. F. DOVGALYUK, O. A. YAKUNOVA

Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии

Высокую информативность в определении активности туберкулёзной инфекции у детей имеют Диаскинтест® (ДСТ) и квантифероновый тест (КФТ). Получены достоверно часто отрицательные результаты тестов (ДСТ = 73,7,  $p < 0,01$  и КФТ = 94,2,  $p < 0,001$ ) в группе детей здоровых, инфицированных микобактериями туберкулёза, так же как достоверно часто определялись положительные результаты у больных туберкулёзом пациентов (ДСТ = 75,0,  $p < 0,001$  и КФТ = 71,1,  $p < 0,01$ ), что подтверждает их высокую диагностическую информативность (ДИ ДСТ-80,6, ДИ КФТ-83,5) в сравнении с туберкулинодиагностикой. Наличие тесных корреляционных связей положительной реакцией на ДСТ и КФТ с ГКИ, пробу Манту в V и VI разведениях и активностью туберкулёзной инфекции даёт возможность опираться на данные методы при постановке диагноза.

*Ключевые слова:* туберкулёз, дети, Диаскинтест®, квантифероновый тест, диагностика.

Diaskintest® (DST) and quantiFERON® test (QFT) are of high informative value in determining the activity of tuberculosis infection in children. Negative results of the test (DST = 73.7;  $p < 0.01$  and QFT = 94.2;  $p < 0.001$ ) were obtained in a group of healthy children infected with Mycobacterium tuberculosis, so were positive results (DST = 75.0;  $p < 0.001$  and QFT = 71.1;  $p < 0.01$ ) in patients with tuberculosis, which supports their high diagnostic informative value (DIV) (DST DIV, 80.6; QFT DIV, 83.5) as compared to the tuberculin skin test. The close correlations between the positive reaction to DST and QFT with GST, Mantoux test in leads V and VI make possible relying on these techniques when making the diagnosis.

*Key words:* tuberculosis, children, Diaskintest®, quantiFERON® test, diagnosis.

В последние годы с появлением современных иммуногенетических методов обследования роль туберкулинодиагностики, как метода раннего выявления туберкулёзной инфекции в детском возрасте, снижается. В 40% случаев нормергическую чувствительность к туберкулину определяют при заболевании ребёнка туберкулёзом [3, 5], ложноположительный результат возможен при отягощённом аллергологическом анамнезе и сопутствующей патологии (состояние парааллергии) [4]. Это существенно затрудняет оценку истинной активности туберкулёзной инфекции и приводит к позднему направлению ребёнка на обследование в специализированное учреждение [2]. Использование новых методов диагностики туберкулёзной инфекции у детей является первостепенной задачей фтизиатрии [1, 6].

В современных условиях в практику внедрены новые иммунологические тесты: внутрикожный - Диаскинтест® (ДСТ) и квантифероновый тест (КФТ), диагностические возможности которых недостаточно изучены при туберкулёзной инфекции у детей.

Цель исследования – улучшение качества диагностики туберкулёзной инфекции у детей

с использованием новых иммунологических тестов (ДСТ и КФТ).

#### Материалы и методы

Проведено проспективное исследование 180 пациентов за период с 2009 по 2012 г. в отделении терапии туберкулёза лёгких у детей с подозрением на локальную форму туберкулёза, которые направлены из противотуберкулёзных диспансеров после проведения стандартного комплекса фтизиатрического обследования (туберкулинодиагностика, обзорная рентгенограмма, томограммы средостения).

В стационаре проведён анализ данных, полученных при обследовании ребёнка с использованием стандартных методов фтизиатрического обследования (туберкулинодиагностика и рентгенологический комплекс), а также применены современные иммунологические (ДСТ, КФТ, серологический комплекс реакций, углубленная туберкулинодиагностика) и лучевые методы [многосрезовая компьютерная томография (МСКТ) и МСКТ-ангиография (МСКТ-АГ)]. Исследование проводили на спиральном компьютерном томографе с многорядным детектором (многосрезовой)

Таблица 1

## Сравнение результатов иммунологических реакций у детей с различными проявлениями туберкулёзной инфекции

Группы наблюдения	Проба Манту с 2 ТЕ (n = 180)			высокая (n = 34)	ДСТ (n = 180)			Группы наблюдения	КФТ (n = 120)		
	низкая (n = 37)	средняя (n = 109)	отрицательный (n = 77)		сомнительный (n = 13)	положительный (n = 90)	отрицательный (n = 68)		сомнительный (n = 1)	положительный (n = 51)	
Инфицированные МБТ (n = 76)	19,7 (15) m = 6,1 ± 0,1	67,1 (51) m = 12,3 ± 0,2	75,0 (57) p < 0,01	13,2 (10) m = 16,3 ± 0,3 p < 0,05	10,5 (8) m = 2,2 ± 0,2	14,5 (11) m = 15,7 ± 0,6	94,2 (48) p < 0,01	n = 51	1,9 (1) m = 2,2	3,9 (2) m = 15,7 ± 0,6	
Больные туберкулёзом (n = 104)	21,2 (22) m = 6,1 ± 0,1	55,7 (58) m = 12,5 ± 0,2	19,2 (20)	23,1 (24) m = 17,7 ± 0,5	4,9 (5) m = 2,3 ± 0,2	75,9 (79) m = 15,6 ± 1,0 p < 0,001	28,9 (20)	n = 69	-	71,1 (49) m = 15,6 ± 1,0 p < 0,001	

«Aquilion-32» (Toshiba Medical Systems Corporation, Japan) с внутривенным болюсным введением контрастного вещества через инжектор автоматический «CT 9000 ADV» (Liebel-Flarshein (Mallincrodt Inc.).

Статистическую обработку материала проводили с помощью непараметрических статистических методов с учётом статистической значимости различий по U-критерию Манна – Уитни. Количественные данные оценивали в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – её стандартная ошибка. Степень связи между изучаемыми признаками определяли с помощью коэффициента корреляции по формуле Пирсона ( $r$ ) для количественных данных. Различия или показатели связи считали значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Обработку материала проводили с использованием программы Microsoft Office Word Excel 2007, Statistica 8.

В общей группе обследовано 180 детей, из них 97 (53,8) девочек и 83 (46,2) мальчика, в возрасте 3-6 лет – 77 (42,8;  $m = 4,2 \pm 0,2$ ) человек; 7-14 лет – 103 (57,2;  $m = 12,1 \pm 0,3$ ).

По нарастанию чувствительности к туберкулину выявлено 106 (58,8%) пациентов, по контакту с больным туберкулёзом – 53 (29,5) человека, при предъявлении жалоб – 19 (10,6) детей и 2 – при флюорографическом обследовании. В периоде раннего инфицирования микобактериями туберкулёза (МБТ) находился каждый четвёртый (22,8; 41), инфицированы МБТ от 2 до 5 лет больше половины обследованных (60,5; 109), 30 (16,7) человек – старше 5 лет.

По данным анамнеза различная сопутствующая патология имела в 45,0% (81) случаев, в 15,5% (28) случаев зафиксирован отягощённый аллергологический анамнез, 16,4% (30) детей являлись часто болеющими. В половине случаев поствакцинный рубец после вакцинации БЦЖ был более 4 мм, в 34,5% (62) – размер рубца был менее 4 мм, у 26 человек след от вакцинации отсутствовал. У 32,2% (58) детей проявления интоксикационного синдрома были умеренными, у 43,9% (79)

– выраженными, у 23,9% (43) симптомы интоксикации отсутствовали.

## Результаты и обсуждение

Анализ чувствительности к туберкулину по результатам пробы Манту с 2 ТЕ выявил нормергическую реакцию на туберкулин в 60,6% (109) случаев, низкий уровень специфической сенсибилизации отмечен в 22,8% случаев (37 детей,  $m = 6,3 \pm 0,3$ ), высокая чувствительность – в 18,9% (34 ребёнка). По градуированной кожной пробе в 61,1% (110) случаев была выявлена нормергическая чувствительность (табл. 1). Результаты углублённой туберкулинодиагностики с реакцией Манту в V и VI разведениях показали высокий уровень специфической сенсибилизации в 52,8% случаев (95;  $m = 10,0 \pm 0,6$ ) при постановке пробы Манту в V разведении, в 42,2% (76;  $m = 10,2 \pm 0,6$ ) в VI разведении.

По ДСТ в 42,8% случаев (77 человек) тест был отрицательный, у 7,2% (13) детей – сомнительный и в половине случаев – положительный. Квантифероновый тест выполнен у 120 пациентов (табл. 2). Положительный результат был зарегистрирован в 42,5% случаев (51 человек), в 0,8% (1) – сомнительный, в 56,7% (68) – отрицательный (табл. 1).

Проведённый комплекс обследования с включением новых иммунологических тестов позволил выявить специфические изменения в 57,8% случаев (104 обследованных) и в 42,2% (76 человек) снять диагноз туберкулёза, в 14,5% (11) определить активность туберкулёзной инфекции.

У пациентов с отрицательным результатом в 75,0% (57) случаев на ДСТ активность туберкулёзной инфекции не установлена, по МСКТ специфических изменений не выявлено, в 19,2% (20 человек), несмотря на отсутствие активности туберкулёзной инфекции, визуализировались изменения во внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ) и очаги в лёгочной ткани, при этом в половине случаев (10) – в фазе уплотнения и кальцинации. В 10,5% случаев (8 детей) с сомнительным тестом диагноз туберкулёза не нашёл подтверждения, в 4,9% (5)

Таблица 2

Сравнение показателей информативности иммунологических реакций у детей с различными проявлениями туберкулёзной инфекции

Метод исследования	Диагностическая чувствительность (ДЧ)	Диагностическая специфичность (ДС)	Диагностическая информативность (ДИ)
Реакция Манту с 2 ТЕ	89,4	19,7	54,5
Реакция Манту в V разведении	92,3	30,3	61,3
Реакция Манту в VI разведении	88,5	39,5	64,0
ГКП	52,9	84,2	68,5
Диаскинтест	78,8	82,4	80,6
КФТ	71,0	96,0	83,5

– на фоне низкой активности инфекции выявлена малая форма туберкулёза ВГЛУ. В 75,9% (79 человек) при положительном ДСТ туберкулёз различных локализаций не вызывал сомнений, в 12,2% случаев (11) дети были инфицированы МБТ с признаками активности туберкулёзной инфекции, без патологических изменений при лучевом обследовании. Наличие активности туберкулёзной инфекции у 11 человек потребовало назначения превентивного курса терапии.

Анализ результатов КФТ ( $n = 120$ ) показал отсутствие заболевания в 94,2% случаев (48) при отрицательном тесте, что совпадает с отрицательными результатами ДСТ в 84,2% случаев. В 28,9% (20) случаев у пациентов с отрицательным КФТ выявлены специфические изменения по МСКТ. При положительном КФТ в 71,1% случаев (49 человек) (при ДСТ в 75,9%, по пробе Манту с 2 ТЕ в 23,1%) имели место специфические изменения различных локализаций на фоне выраженной активности туберкулёзной инфекции, что требовало проведения полноценной терапии в соответствии с тяжестью и распространённостью туберкулёзного процесса.

Согласно расчёту показателей информативности (ПИ) иммунологических методов для определения активности туберкулёзной инфекции наиболее низкие значения ПИ приходится на комплекс стандартной туберкулинодиагностики, где ПИ ГКП составляет 68,5. При применении пробы Манту в V разведении ПИ составляет 64,0 и пробы Манту в VI разведении – 61,3. Высокие ПИ получены по ДСТ (ДЧ-78,8, ДС-82,4, информативность – 80,6) и квантифероновому тесту (ДЧ-71,0, ДС-96,0, информативность – 83,5). Квантифероновый тест в 95,8% случаев подтверждает результаты ДСТ (табл. 2).

Взаимозависимости между иммунологическими показателями изучали с помощью метода корреляционного анализа. Использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Наличие тесных корреляционных связей между представленными показателями позволяет выявить наиболее значимые критерии в определении активности специфического процесса.

Доказана прямая корреляционная зависимость между положительными результатами ДСТ и гиперергической чувствительностью по ГКП ( $r = 0,52$ ), пробы Манту в V разведении ( $r = 0,53$ ), в VI разведении ( $r = 0,61$ ) и активностью туберкулёзной инфекции. Также прямая корреляционная взаимосвязь выявлена при положительном КФТ с положительной реакцией на пробу Манту в VI разведении ( $r = 0,51$ ), с гиперергической чувствительностью по ГКП ( $r = 0,73$ ) и положительной реакцией на ДСТ ( $r = 0,83$ ), что подтверждает высокую информативность иммунологических тестов в определении активности туберкулёзной инфекции.

Полученные данные свидетельствуют о существенной значимости в определении активности туберкулёзной инфекции только нескольких иммунологических тестов: пробы Манту в VI разведении (ПИ = 64,0), ГКП (ПИ = 68,0), ДСТ (ПИ = 80,6) и КФТ (ПИ = 83,5), из которых наиболее значимыми являются последние.

## Заключение

Высокую информативность в определении активности туберкулёзной инфекции у детей имеют ДСТ и КФТ. Получены достоверно часто отрицательные результаты тестов (ДСТ = 75,0,  $p < 0,01$  и КФТ = 94,2,  $p < 0,001$ ) в группе детей здоровых, инфицированных МБТ, так же как достоверно часто определяли положительные результаты у больных туберкулёзом пациентов (ДСТ = 75,9,  $p < 0,001$  и КФТ = 71,1,  $p < 0,01$ ), что подтверждает их высокую диагностическую информативность (ДИ ДСТ-80,6, ДИ КФТ-83,5) в сравнении с туберкулинодиагностикой. Наличие прямой корреляционной связи между положительными ДСТ и КФТ, а также ГКП, пробы Манту в V и VI разведениях с активностью туберкулёзной инфекции даёт возможность использовать их при постановке диагноза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксёнова В. А. и др. Диаскинтест при оценке активности туберкулёза у детей и подростков // Туб. – 2009. – № 10. – С. 13-16.
2. Александрова Е. Н., Морозова Т. И., Докторовна Н. П. Дефекты профилактики и выявления туберкулёза у детей и подростков на амбулаторном этапе // Туб. – 2011. – № 1. – С. 3-5.
3. Кузьмина И. К. Значение гиперергической чувствительности к туберкулину в диагностике туберкулёза органов дыхания и формирования групп риска у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – С. 28.
4. Лебедева Л. В., Грачёва С. Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулёза детей // Пробл. туб. – 2008. – № 1. – С. 5-9.
5. Плеханова М. А., Мордык А. В., Пацула Ю. И. Функциональная активность лейкоцитов у больных туберкулёзом детей // Туб. – 2011. – № 5. – С. 111-112.
6. Словоцкая Л. В. и др. Диагностические возможности Диаскинтеста у детей и взрослых при туберкулёзе и нетуберкулёзных заболеваниях // Инфекционные болезни: Материалы III Всероссийского конгресса по инфекц. болезням. – М., 2011. – Т. 9. – С. 343.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Старшинова Анна Андреевна**

Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии,  
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник  
отделения детской фтизиатрии.

191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2/4.

Тел.: 8 (812) 297-22-63.

E-mail: starshinova\_777@mail.ru.

Поступила 19.03.2012