

ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ КОЖНЫХ ТЕСТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ЭКСТРАПУЛЬМОНАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

ПОЗДНЯКОВА А.С.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 115-121.

THE SIGNIFICANCE OF SKIN IMMUNOLOGICAL TESTS IN THE DIAGNOSIS OF EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN

POZDNYAKOVA A.S.

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):115-121.

Резюме.

Цель – определение диагностической значимости метода туберкулинодиагностики и кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтестом) в диагностике экстрапульмонального туберкулеза у детей.

Материал и методы. Проводился анализ туберкулиновой чувствительности по результату пробы Манту с 2 ТЕ туберкулина ППД-Л в стандартном разведении и реакции на Диаскинтест у 53 детей с экстрапульмональным туберкулезом: 32 пациента, которые поступили на стационарный этап лечения с установленным диагнозом активного внелегочного туберкулеза, и 21 пациент с курсом завершеного лечения. В исследование были включены также 12 детей с осложненным течением вакцинации БЦЖ: 8 детей с регионарными левосторонними подмышечными БЦЖ-лимфаденитами и 4 ребенка с БЦЖ-оститами.

Результаты. В статье представлены данные сравнительного анализа информативности кожных иммунологических тестов (туберкулинодиагностики и кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным - Диаскинтестом) для своевременного выявления внелегочного туберкулеза у детей. Пациенты с активным внелегочным туберкулезом дали положительный ответ на туберкулин в 37,5% случаев, на ДСТ – в 73,5% ($p < 0,05$). Пациенты с излеченным внелегочным туберкулезом давали положительный ответ на туберкулин в 14 (62,5%) случаях и на ДСТ – в 7 (33,3%) ($p < 0,05$). Все дети с осложненным течением вакцинации БЦЖ на ДСТ имели отрицательную реакцию, в то время как на туберкулин 11 (91,7%) детей давали нормергический ответ ($p < 0,001$).

Заключение. Установлена низкая диагностическая значимость туберкулинодиагностики и высокая информативность Диаскинтеста в диагностике активного внелегочного туберкулеза и дифференциальной диагностике его с БЦЖ – осложнениями у детей.

Ключевые слова: экстрапульмональный туберкулез, дети, диагностика, туберкулин, Диаскинтест.

Abstract.

Objectives. To determine the diagnostic value of the tuberculinodiagnosis method and the skin test with the recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest) in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in children.

Material and methods. Tuberculin sensitivity was analyzed based on the results of the Mantoux test with 2 TE of tuberculin PPD-L in standard dilution and the response to Diaskintest in 53 children with extrapulmonary tuberculosis: 32 patients who were admitted to the inpatient stage of treatment with an established diagnosis of active extrapulmonary tuberculosis and 21 patients with a course of completed treatment. The study also included 12 children with complicated BCG vaccination: 8 children with regional left-sided axillary BCG-lymphadenitis and 4 children with BCG-ostitis.

Results. The article presents the data of a comparative analysis of the informativeness of the skin immunological tests (tuberculinodiagnosis and the skin test with the recombinant tuberculosis allergen – Diaskintest (DST)) for the timely detection of extrapulmonary tuberculosis in children. Patients with active extrapulmonary tuberculosis responded positively to tuberculin in 37.5% of cases, and to DST – in 73.5% of cases ($p < 0.05$). Patients with cured extrapulmonary tuberculosis responded positively to tuberculin in 14 (62.5%) cases and to DST – in 7 cases (33.3%) ($p < 0.05$). All children

with a complicated course of BCG vaccination had a negative reaction to DST, while 11 (91.7%) children had a normergic response to tuberculin ($p < 0.001$).

Conclusions. The low diagnostic significance of tuberculinodiagnosis and high informative value of Diaskintest in the diagnosis of active extrapulmonary tuberculosis and its differential diagnosis with BCG complications in children have been established.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, children, diagnosis, tuberculin, Diaskintest.

К числу наиболее сложных задач фтизиатрии относится верификация диагноза экстрапульмонального туберкулёза у детей, особенно на ранних стадиях его развития. Результативность бактериологических исследований у детей при большинстве внелегочных локализаций невысока. Наиболее частой локализацией внелегочного туберкулеза у детей является туберкулезное поражение периферических лимфатических узлов и костно-суставной системы. Доказательства туберкулезной этиологии костно-суставных поражений, основанных на бактериологических исследованиях, удается получить в 30% случаев. Частота обнаружения микобактерий туберкулеза методом посева при туберкулезе периферических лимфатических узлов составляет от 15 до 25% [1, 2]. Туберкулез костей и суставов занимает особое место в общей проблеме туберкулеза, оставаясь одним из особо социально-значимых, приводящих к инвалидизации детей [3]. При естественном течении костно-суставной туберкулез у детей неизбежно ведет к тяжелым анатомическим и функциональным нарушениям. В современных условиях своеобразные черты приобрела социальная сторона проблемы костно-суставного туберкулеза у детей, так как она сопряжена с проблемой БЦЖ-оститов. Костные осложнения вакцинации БЦЖ, не отличающиеся от вызванных *M. tuberculosis* костных поражений ни клинико-лучевыми проявлениями, ни морфологической картиной, ни принципами хирургического и медикаментозного лечения, представляют значительные трудности для дифференциальной диагностики туберкулезных и БЦЖ-оститов [3, 4].

Многие авторы отмечают важную роль туберкулинодиагностики в раннем и своевременном выявлении туберкулеза у детей [5, 6]. Однако внутрикожная туберкулиновая проба с 2ТЕ ППД-Л имеет низкую специфичность из-за перекрёстной сенсибилизации организма патогенными штаммами *M. tuberculosis* и вакцинным штаммом *M. bovis* BCG. В обоих случаях она может быть положительной, что определяет

сложности дифференциальной диагностики постинфекционной и поствакцинальной туберкулиновой реакции. Большим научным прорывом во фтизиатрии явилась расшифровка генома *M. tuberculosis*. При сравнении генетической последовательности патогенных штаммов *M. bovis* и *M. tuberculosis* с аттенуированным штаммом *M. bovis* BCG геномный участок RD1 не был выявлен ни в одном из субштаммов BCG, но обнаружен во всех протестированных лабораторных штаммах *M. tuberculosis*. Синтез двух секреторных белков ESAT-6 (early secreted antigenic target) и CFP-10 (culture filtrate protein) кодируется в этой области и экспрессируется при размножении *M. tuberculosis*, определяя ее вирулентные свойства. Эти исследования открыли определенные перспективы для разработки диагностических рекомбинантных препаратов, таких как аллерген туберкулезный рекомбинантный – Диаскинтест, который может быть использован для своевременной диагностики туберкулеза [7,8,9]. Сообразно с этим представляет значительный интерес изучение значимости иммунологических кожных диагностических тестов с туберкулином и Диаскинтестом (ДСТ) в диагностике экстрапульмонального туберкулеза у детей.

Целью настоящего исследования явилось определение диагностической значимости метода туберкулинодиагностики и кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтестом) в диагностике экстрапульмонального туберкулеза у детей.

Материал и методы

Проведен анализ туберкулиновой чувствительности по результату пробы Манту с 2 ТЕ туберкулина ППД-Л в стандартном разведении и реакции на Диаскинтест у 53 пациентов детского возраста с экстрапульмональным туберкулезом. Степень выраженности реакции на ДСТ оценивался в соответствии с инструкцией по его применению: гиперергической считалась реакция,

проявляющаяся папулой с 15 мм и большего размера, нормергической – гиперемией или папулой размером до 14 мм, отрицательной расценивалась уколочная реакция в месте введения Диаскинтеста. Всем пациентам проводилось лечение в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии по утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь клиническим протоколам. С клинически излеченным внелегочным туберкулезом дети передавались под наблюдение фтизиатрам противотуберкулезных диспансеров. Для определения диагностической значимости иммунологических кожных тестов (туберкулиновой пробы Манту и ДСТ) мы провели сравнительный анализ кожного ответа на туберкулин и ДСТ у 32 пациентов, которые поступили на стационарный этап лечения с установленным диагнозом активного внелегочного туберкулеза, и у 21 пациента с курсом завершеного лечения. В исследование были включены также 12 детей с осложненным течением вакцинации БЦЖ: 8 детей с регионарными левосторонними подмышечными БЦЖ-лимфаденитами и 4 ребенка с БЦЖ-оститами.

Обработку полученных данных проводили с использованием Statistica 8.0. Гипотезу о нормальности распределения признаков считали подтвержденной, если в интервал $M \pm 2\sigma$ попадало не менее 95% всех значений признаков. При нормальном распределении признака использовали методы параметрической статистики. Оценку различия сравниваемых величин проводили на основании величины t-критерия Стьюдента. Рассчитывали частоту встречаемости признака, средние значения, ошибки репрезентативности. Результаты исследования считали достоверными, между показателями различия значимыми при вероятности не менее 95% ($p < 0,05$).

Результаты

В исследование было включено 53 пациента с внелегочным туберкулезом (ВЛТ). Средний возраст детей составлял 10,5 года. Структура экстрапульмонального туберкулеза представлена на рисунке 1, клиническая характеристика заболевания приводится в таблице 1. В структуре внелегочного туберкулеза у детей преобладал туберкулез периферических лимфатических узлов, который был зарегистрирован в 19 (35,8%) случаях, и туберкулез почек – в 12 (22,6%) случаях. Туберкулез костно – суставной системы был установлен у 11 (20,8%) пациентов.

Клинические проявления заболевания имели 44 (83,0%) пациента, у которых экстрапульмональный туберкулез имел острое развитие с преобладанием очаговой симптоматики у 13 ($24,5 \pm 5,9$) пациентов и подострое начало – у 31 ($58,5 \pm 6,8$) пациента. Местные клинические проявления имели в основном дети с туберкулезом периферических лимфатических узлов – 16 (30,1%) пациентов и с костно-суставным туберкулезом – 11 (20,8%) пациентов. У 9 ($17,0 \pm 5,2$) детей по клинике внелегочный туберкулез не мог быть установлен, так как не имел субъективных проявлений даже по местной симптоматике. Интоксикационным синдромом заболевание проявлялось только у 11 ($20,8 \pm 5,6$) детей с внелегочным туберкулезом. В 100% случаях диагноз устанавливался только по местным проявлениям при туберкулезе глаз и половых органов, несмотря на то, что туберкулезный процесс при этом имел уже распространенный характер поражения. Достоверное подтверждение туберкулезной этиологии заболевания основывается на бактериоскопическом или бактериологическом исследовании биологического материала. Такое подтверждение



Рисунок 1 – Структура внелегочного туберкулеза у детей.

Таблица 1 – Клиническая характеристика внелегочного туберкулеза у детей

Клиническая характеристика	Структура внелегочного туберкулеза					
	Внелегочный туберкулез, n=53	Туберкулез периферии л/узлов, n=19	Костно-сустав. туберкулез, n=11	Туберкулез почек, n=12	Туберкулез половых органов, n=3	Туберкулез глаз, n=8
Начало заболевания:	абс., %	абс., %	абс., %	абс., %	абс., %	абс., %
Острое начало заболевания	13 24,5±5,9 (12,9-36,1)	5 26,3%	4 36,4%		2 66,7%	2 25,0%
Подострое начало заболевания	31 58,5±6,8 (45,2-71,8)	9 47,4%	7 63,6%	8 66,6%	1 33,3%	6 75,0%
Малосимптомное начало заболевания	9 17,0±5,2 (6,9-27,1)	5 26,3%		4 36,4%		
Клиника:						
Инттоксикационный синдром	11 20,8±5,6 (9,8-31,7)	5 26,3%	4 36,6%	1 8,3%	1 33,3%	
Местная (локальная) симптоматика	49 92,5±3,6 (85,3-99,6)	19 100%	11 100%	8 66,6%	3 100%	8 100%
Болевой синдром	30 56,6±6,8 (43,3-69,9)	11 57,9%	11 100%	3 25,0%	3 100%	2 25,0%
Объем поражения:						
Ограниченный	15 28,3±6,2 (16,2-40,4)	15 78,9%				
Распространенный	38 71,7±6,2 (59,5-83,9)	4 21,1%	11 100%	12 100%	3 100%	8 100%
Бактериовыделение	12 22,6±5,7 (11,4-33,9)		1 9,1%	11 91,7%		
Осложненное течение:	10 18,9±5,4 (8,3-29,4)	2 10,5%	7 63,6%	1 8,3%		
Абсцесс	7 13,2±4,6 (4,1-22,3)	2 10,5%	5 45,5%			
Свищ	3 5,7±3,2 (0,6-11,9)	2 10,5%	1 9,1%			
Нарушение функции органа	10 18,9±5,4 (8,3-29,4)		2 18,2%	4 33,3%	3 100%	1 12,5%

имели только 12 (22,6±5,7) пациентов: 11 (91,7%) пациентов с туберкулезом почек при посеве мочи и 1 пациент с осложненным течением туберкулеза локтевого сустава при посеве содержимого

натечного абсцесса. Оперативное лечение проводилось 20 (37,7%) пациентам, в основном, с осложненным течением заболевания, которое имели 10 (18,9%) пациентов по причине поздней

Таблица 2 – Сравнительная оценка кожных реакций на Диаскинтест и туберкулин

Группы наблюдения	Препарат	Результат кожной реакции							
		отрицательная		сомнительная		нормергическая		гиперергический	
		абс.	M±tm (Mmin-Mmax)	абс.	%, (95% ДИ)	абс.	%, (95% ДИ)	абс.	%, (95% ДИ)
Активный туберкулез (n=32)	Диаскинтест					16	73,5±7,6 (58,7-88,4)	16	73,5±7,6 (58,7-88,4)
	Туберкулин	6	2,8±2,7 (2,7-8,6)	4	11,8±5,5 (0,9-22,6)	12	37,5±5,5 (77,4-99,1)	10	28,8±4,9 (0,7-18,4)
			p <0,05				p <0,05		p <0,01
Излеченный туберкулез (n=21)	Диаскинтест	14	58,4±10,3 (38,2-78,6)			7	33,3±9,8 (14,1-52,5)		
	Туберкулин	1	3,8	6	37,5±10,1 (17,7-57,3)	14	62,5±10,1 (42,7-82,3)		
			p <0,001				p <0,05		
БЦЖ-осложнения (n=12)	Диаскинтест	12	91,7±8,3 (75,4-108,0)						
	Туберкулин			1	8,3	11	91,7±8,3 (75,4-108,0)		

диагностики. По причине поздней диагностики у 10 (18,9%) пациентов было установлено нарушение функции пораженного туберкулезом органа после проведенного лечения.

Данные местной ГЗТ-реакции пациентов с внелегочным туберкулезом на туберкулин и ДСТ представлены в таблице 2.

Пациенты с активным внелегочным туберкулезом дали положительный ответ на туберкулин в 37,5% случаев, на ДСТ – в 73,5% (p<0,05). Гиперергический ответ на ДСТ значимо более часто – 16 (73,5%) случаев, чем на туберкулин – 10 (28,8%) случаев, регистрировался у пациентов с активным внелегочным туберкулезом (p<0,01). Отрицательный ответ на туберкулин имели 6 пациентов с распространенным туберкулезным процессом, при котором в двух случаях туберкулезный спондилит сочетался у них с туберкулезом почек, у 2 пациентов – с туберкулезом легких, 2 пациента с костно-суставным туберкулезом имели осложненное течение заболевания.

Пациенты с излеченным внелегочным туберкулезом давали положительный ответ на туберкулин в 14 (62,5%) случаях и на ДСТ – в 7 (33,3%, p<0,05). Отрицательный ответ на ДСТ имели 14 (58,4%) пациентов с излеченным внелегочным туберкулезом, и только один отрицательный ответ регистрировался у них на туберкулин (p<0,001). Гиперергического ответа на туберкулин и на ДСТ

у пациентов этой группы не отмечалось.

Все дети с осложненным течением вакцинации БЦЖ на ДСТ имели отрицательную реакцию, в то время как на туберкулин 11 (91,7%) детей давали нормергический ответ (p<0,001). Нормергическая реакция на туберкулин, особенно размером с более 15 мм, требует тщательного анализа и контроля у детей раннего возраста для исключения у них инфицирования МБТ или активного туберкулеза.

Обсуждение

При экстропульмональном туберкулезе у детей, когда клиническая симптоматика, особенно субъективная, малосимптомна, достоверное подтверждение туберкулезной этиологии поражения путем обнаружения микобактерии в биологическом материале представляется крайне редко (22%), очень важным диагностическим подспорьем является иммунологический кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – Диаскинтестом.

Заключение

На основании проделанной работы сделаны следующие выводы:

1. Диагностическая значимость на совре-

менном этапе иммунологических кожных тестов (туберкулина и Диаскинтеста) для своевременной диагностики внелегочного туберкулеза у детей с учетом простоты их постановки и учета не вызывает сомнений.

2. Наиболее высокоинформативным иммунологическим тестом для диагностики активного внелегочного туберкулеза является Диаскинтест.

3. Диаскинтест предпочтительнее туберкулиновому тесту для дифференциальной диагностики внелегочного туберкулеза с БЦЖ-оститами и БЦЖ-лимфаденитами, для подтверждения клинического излечения экстапульмонального туберкулеза.

4. Кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтестом) предпочтительнее использовать также и у пациентов с распространенным внелегочным туберкулезом для подтверждения этиологии заболевания, так как туберкулиновый тест в данной ситуации будет не информативен по причине иммуносупрессии организма ребенка и анергии на туберкулин.

Литература

1. Лаушкина, Ж. А. Диагностическая значимость теста Gene Xpert MTB-RIF во фтизиатрической практике / Ж. А. Лаушкина, В. А. Краснов, А. Г. Черднichenko // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 37–39.

References

1. Laushkina ZhA, Krasnov VA, Cherednichenko AG. Diagnostic significance of the Gene Xpert MTB-RIF test in phthisiatric practice. *Tuberkulez Bolezni Legkikh*. 2016;94(10):37-9. (In Russ.)
2. Kiselev VI, Baranovskii PM, Rudykh IV, Shuster AM, Martianov VA, Mednikov BL, i dr. Clinical studies of the new DIASKINTEST skin test for the diagnosis of tuberculosis. *Problemy Tuberkuleza*. 2009;86(2):11-6. (In Russ.)
3. Mushkin Alu. Diagnosis and registration of bone complications of anti-tuberculosis vaccination (advanced medical technology). Saint Petersburg, RF; 2006. 8 p. (In Russ.)
4. Mordyk AV, Plekhanova MA. Immunopathogenesis, immunological diagnostics, approaches to immunocorrection in tuberculosis: *ucheb-metod posobie*. Omsk, RF: Izd-vo OmGMA; 2011. 131 p. (In Russ.)
5. Aksenova VA, Klevno NI, Moiseeva NN. Features of tuberculosis in children in the XXI century, achievements

2. Клинические исследования нового кожного теста «ДИА-СКИНТЕСТ» для диагностики туберкулеза / И. В. Киселев [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2009. – Т. 86, № 2. – С. 11–16.
3. Мушкин, А. Ю. Диагностика и учет костных осложнений противотуберкулезной вакцинации (усовершенствованная медицинская технология) / А. Ю. Мушкин. – Санкт-Петербург, 2006. – 8 с.
4. Мордык, А. В. Иммунопатогенез, иммунологическая диагностика, подходы к иммунокоррекции при туберкулезе: учеб.-метод. пособие / А. В. Мордык, М. А. Плеханова. – Омск: Изд-во ОмГМА, 2011. – 131 с.
5. Аксенова, В. А. Особенности туберкулеза у детей в XXI веке, достижения и перспективы в области профилактики и диагностики / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, Н. Н. Моисеева // Лечащий врач. – 2017. – № 2. – С. 58–62.
6. Опыт применения нового кожного теста (Диаскинтеста®) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении / Е. С. Овсянкина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2010. – Т. 87, № 1. – С. 16–19.
7. Аксенова, В. А. Достижения и перспективы в области профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей / В. А. Аксенова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 6–13.
8. Слоготская, Л. В. Диаскинтест – новый метод выявления туберкулеза / Л. В. Слоготская, Я. А. Кочетков, А. В. Филиппов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – Т. 88, № 6. – С. 17–22.
9. Информативность кожных тестов для определения активности туберкулезного процесса при выявлении петрификатов во внутригрудных лимфатических узлах и легких у детей / А. В. Мезенцева [и др.] // Фтизиатрия и пульмонология. – 2016. – № 2. – С. 130–140.

Поступила 08.10.2020 г.

Принята в печать 11.12.2020 г.

and prospects in the field of prevention and diagnosis. *Lechashchii Vrach*. 2017;(2):58-62. (In Russ.)

6. Ovsiankina ES, Gubkina MF, Ershova NG, Kobulashvili MG. Experience of using a new skin test (Diaskintest®) for the diagnosis of respiratory tuberculosis in children and adolescents in the tuberculosis department. *Problemy Tuberkuleza Bolezni Legkikh*. 2010;87(1):16-9. (In Russ.)
7. Aksenova VA. Achievements and prospects in the field of prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Ros Vestn Perinatologii i Pediatrii*. 2016;61(5):6-13. (In Russ.)
8. Slogotckaia LV, Filippov AV. Diaskintest - a new method for detecting tuberculosis. *Tuberkulez Bolezni Legkikh*. 2011;88(6):17-22. (In Russ.)
9. Mezentceva AV, Tiulkova TE, Chugaev IuP, Kamaeva NG, Dolmatova IA. Informative value of skin tests to determine the activity of the tuberculous process in the detection of petrification in the intrathoracic lymph nodes and lungs in children. *Ftiziatriia Pul'monologiya*. 2016;(2):130-40. (In Russ.)

Submitted 08.10.2020

Accepted 11.12.2020

Сведения об авторах:

Позднякова А.С. – д.м.н., профессор кафедры пульмонологии и фтизиатрии, Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Information about authors:

Pozdnyakova A.S. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Pulmonology & Phthisiology, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220013 г. Минск, ул. П. Бровки, д.3, корп. 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра пульмонологии и фтизиатрии. E-mail: anastasia-poz@yandex.ru – Позднякова Анастасия Семеновна .

Correspondence address: Republic of Belarus, 220013, Minsk, 3-3 P. Brovki str., Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Chair of Pulmonology & Phthisiology. E-mail: anastasia-poz@yandex.ru – Anastasiya S. Pozdnyakova.