

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОБЫ С АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ СРЕДИ ЗДОРОВОГО НАСЕЛЕНИЯ, У НАХОДИВШИХСЯ В КОНТАКТЕ С БОЛЬНЫМИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛИЦ И ПАЦИЕНТОВ ФТИЗИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Б.С. Кибрик, В.П. Мельников

ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России

THE RESULTS OF ALLERGEN TUBERCULOSIS RECOMBINANT USAGE AMONG HEALTHY POPULATION, PEOPLE WITH SOCIAL CONTACTS AND TB PATIENTS

Kibrik B.S., Melnikov V.P.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскинтест®) проведена у 1100 студентов медицинской академии, 1060 лиц, находившихся в контакте с больным туберкулезом легких, 134 больных туберкулезом и 79 больных с заболеваниями другой этиологии. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) имела место у 5,4% давно инфицированных лиц и у 14,3% контактов. Среди контактов с положительной пробой с Диаскинтестом® выявлен один больной туберкулезом и 31 чел. с остаточными туберкулезными изменениями. Чувствительность пробы (по результатам исследования у больных) составила 73,1%, специфичность – 89,9%, что позволяет использовать тест в дифференциальной диагностике туберкулеза с заболеваниями другой этиологии.

Ключевые слова: аллерген туберкулезный рекомбинантный, туберкулез, латентная туберкулезная инфекция.

Внедрение в практику аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР – препарат Диаскинтест®) имело большое значение для диагностики туберкулеза и оптимизации работы детских фтизиатрических учреждений [1, 5, 8]. Тем не менее, имеющейся информации пока недостаточно, чтобы врачи получили полные и достоверные представления о чувствительности и специфичности пробы с АТР и ее значении при обосновании необходимости противотуберкулезной химиотерапии, в частности – при диагностике латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). У клиницистов пока нет однозначного восприятия состояния ЛТИ, правильной оценки связанного с ней риска [9].

Цель исследования

Изучить чувствительность и специфичность пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при обследовании пациентов фтизиатрического стационара, здоровых студен-

The skin test with tuberculosis recombinant allergen (Diaskintest®) has been performed in 1100 medical students, 1060 persons contacted with TB patients, 134 TB patients and 79 patients with non-tuberculous diseases. Latent TB infection occurred in 5,4% of persons who were defined as TB-infected by Mantoux test with 2 TU and 14,3% of contacts. Among the contacts with positive test with Diaskintest® one patient was identified as active TB and 31 patients – with residual TB changes. The sensitivity was 73,1% (by results in TB patients), specificity – 89,9%.

Keywords: tuberculosis recombinant allergen, tuberculosis, latent tuberculosis.

тов медицинской академии, а также лиц, имевших контакт с больными туберкулезом.

Материалы и методы исследования

Проба с АТР проведена у 1100 студентов медицинской академии (в возрасте 18-24 лет), у 1060 взрослых лиц, находившихся в контакте с больными ТБ легких, а также у 134 больных различными формами туберкулеза и 79 больных с нетуберкулезными заболеваниями. Пробу с АТР больным туберкулезом проводили в первые дни после госпитализации, сразу после обоснования клинического диагноза; у части больных пробу повторяли на фоне противотуберкулезного лечения.

Пробу с АТР проводили в соответствии с Приказом Минздрава соцразвития России № 855 от 29.10.2009 г. Одновременно с пробой с АТР на другой руке ставили пробу Манту с 2ТЕ туберкулина ППД-Л.

Статистическую обработку результатов проводили с определением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m); достоверность различий определяли по порогу $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Положительные результаты пробы Манту, после исключения случаев с поствакцинальной аллергией, получены у 443 *студентов* – 40,3% обследованных. Положительный результат пробы с АТР зафиксирован у 24 чел., что составило 5,4% от числа студентов с положительной пробой Манту. Средний размер папулы (инфильтрата) при положительной пробе с АТР составил $15,5 \pm 1,5$ мм, что соответствует гиперергической чувствительности организма к АТР. Однако клинко-рентгенологическое обследование студентов с положительной пробой с АТР не выявило каких-либо патологических изменений в легких и внутригрудных лимфатических узлах. Полученные результаты и данные ряда публикаций свидетельствуют, что среди детей, подростков и взрослых, положительно реагирующих на туберкулин, только небольшое количество лиц реагирует положительно на АТР и тесты с высвобождением γ -интерферона [2, 3, 6, 7]. Исследования зарубежных ученых показали, что белки ESAT-6 и CFP-10, комплекс которых и представляет АТР, являются одними из ключевых молекул, определяющих вирулентные свойства микобактерий туберкулеза (МБТ) [10, 11, 12] и своеобразным «маркером» их вирулентности. С этой точки зрения, отрицательный результат пробы с АТР у лиц с положительной пробой Манту свидетельствует об отсутствии сенсibilизации к белкам ESAT-6 и CFP-10 – следовательно, имеющиеся в организме и обуславливающие туберкулиновую аллергию МБТ, не являются вирулентными. В свою очередь, положительные результаты пробы с АТР и тестов на высвобождение γ -интерферона свидетельствуют о наличии в организме вирулентных МБТ.

Внедрение пробы с АТР в практику позволяет достаточно четко разграничить два состояния. Первое – состояние инфицированности организма с наличием в нем персистирующих, не вирулентных МБТ, возможно в виде L-форм. В этом случае

туберкулиновая проба будет положительной, а проба с АТР – отрицательной. Состояние инфицированности не требует диагностики (в клиническом плане) и, следовательно, лечения. Второе – состояние ЛТИ с наличием в организме вирулентных МБТ без клинко-рентгенологических проявлений. В данной ситуации будут положительными пробы и с туберкулином, и с АТР. Состояние ЛТИ требует диагностики и превентивного лечения. Переход состояния инфицированности в состояние ЛТИ возможен при изменении реактивности организма, снижении его общей резистентности и специфического иммунитета. Можно предположить и возможность обратного перехода ЛТИ в состояние инфицирования при восстановлении резистентности организма.

При наличии *производственного контакта* положительный результат пробы с АТР имел место у 89 из 821 чел. – 10,8% (табл. 1). При клинко-рентгенологическом обследовании у 21 чел. были выявлены остаточные туберкулезные изменения (ОТИ). Среди 239 обследованных, имевших *семейный и бытовой контакт*, положительная проба с АТР зафиксирована в 2,5 раза чаще – у 64 чел. (26,7%), при обследовании которых выявлено 10 чел. с ОТИ и один больной туберкулезом легких.

Таким образом, только у 5,4% лиц, давно инфицированных МБТ (из числа обследованных студентов), по результатам пробы с АТР можно было говорить о наличии ЛТИ. Наличие контактов с больным ТБ увеличивает количество лиц с ЛТИ почти в три раза, до 14,3%. При этом имеет значение характер контакта. Чем он теснее (бытовой), тем больше среди контактирующих выявляют лиц с ЛТИ. В этом случае возрастает угроза клинической манифестации ЛТИ с развитием активного туберкулеза. Это подтверждено выявлением в данном исследовании одного больного туберкулезом среди 153 контактов с положительной пробой с АТР и 31 чел. со спонтанно излеченным туберкулезом органов дыхания.

Положительная проба с АТР была получена у 98 из 134 *больных туберкулезом*, что составило 73,1% (табл. 2). Чувствительность данного диагностического теста заметно варьировала в зависимости от формы туберкулеза. Наибольшее количество

Таблица 1. Результаты пробы с антигеном туберкулезным рекомбинантным у лиц, находившихся в контакте с больными туберкулезом

Вид контакта	Число обследованных (абс.)	Положительный результат пробы с АТР		Выявление изменений в легких:					
		абс.	%	остаточные туберкулезные изменения			активный туберкулез		
				абс.	%		абс.	%	
					от всех обследованных	от лиц с положит. пробой		от всех обследованных	от лиц с положит. пробой
Производственный	821	89	10,8	21	2,6	23,6	—	—	—
Семейный и бытовой	239	64	26,7	10	4,2	15,6	1	0,4	1,6
Всего	1060	153	14,3	31	2,9	20,3	1	0,1	0,7

Таблица 2. Чувствительность пробы с антигеном туберкулезным рекомбинантным у больных туберкулезом

Форма туберкулеза	Число обследованных	Положительный результат пробы с АТР	
		абс.	% (чувствительность теста)
Диссеминированный	36	25	69,4
Инфильтративный	31	25	80,6
Туберкулема	18	16	88,0
Очаговый	8	8	100,0
Плеврит	9	6	66,6
Эмпиема плевры	3	—	—
Фиброзно-кавернозный	9	9	100,0
Туберкулез бронхов	4	3	75,0
Внегочный туберкулез	5	2	40,0
Генерализованный	11	4	36,3
Всего	134	98	73,1

пациентов с положительной пробой отмечено среди больных с туберкулемами и локальными формами легочного туберкулеза (очаговый, инфильтративный), наименьшее – у больных с диссеминированным, внегочным и генерализованным туберкулезом, а также с эмпиемой плевры.

По-видимому, отсутствие 100% чувствительности пробы с АТР у больных туберкулезом обусловлено тем, что на выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа, определяемой в этом тесте, оказывает влияние состояние клеточного иммунитета организма. Большинство отрицательных реакций на АТР отмечены у больных теми формами туберкулеза, в патогенезе которых играет заметную роль снижение клеточного иммунитета (эмпиема плевры, диссеминированный и генерализованный туберкулез). Напротив, у больных с туберкулемами, в патогенезе которых имеет большое значение высокая степень естественной резистентности и иммунитета, наблюдали наименьшее количество отрицательных реакций на АТР.

У больных с формами туберкулеза, при которых имело место наибольшее количество отрицательных результатов пробы с АТР, отмечена и наименьшая выраженность реакции при положительном тесте, а у больных с формами туберкулеза, при которых выявлено наименьшее количество пациентов с отрицательными пробами, при положительном результате был зафиксирован наибольший размер инфильтрата. Эти данные также косвенно свидетельствуют о разной степени напряженности клеточного иммунитета. Средний размер папулы при положительной пробе с АТР у больных генерализованным туберкулезом составил $11,5 \pm 1,8$ мм, а у больных с туберкулемами – $23,5 \pm 1,4$ мм ($p < 0,05$).

Средние размеры папул при пробе с АТР и при пробе Манту у больных туберкулезом достоверно не отличались и составили, соответственно, $15,4 \pm 0,75$ мм и $16,1 \pm 0,68$ мм ($p > 0,05$). Мы не наблюдали парадоксальных случаев, когда при положительной реакции на АТР проба Манту была отрицательной. Поэтому можно констатировать, что чувствительность пробы с АТР не превышает чувствительность пробы Манту с 2ТЕ туберкулина ППД-Л.

Сравнительно невысокая чувствительность пробы с АТР по материалам фтизиатрического стационара (73,1%) свидетельствует, что в современной эпидемиологической обстановке, в целом и по нашему региону, среди больных туберкулезом значительно больше лиц с резко сниженным иммунитетом (отрицательная анергия), чем можно было ожидать – они составляют почти треть больных. Данное обстоятельство целесообразно учитывать при назначении больным комплексного лечения, в схему которого оправдано включать препараты-иммунокорректоры с самого начала курса лечения.

Мы также констатировали, что на фоне определенной по длительности химиотерапии у больных туберкулезом наблюдается снижение выраженности реакции на АТР. Так, у 10 больных с разными формами туберкулеза средний размер папулы при пробе с АТР до лечения составил $19,1 \pm 1,5$ мм, а через 4,5 месяца терапии ее средний размер уменьшился до $9,0 \pm 0,85$ мм ($p < 0,05$). Снижение выраженности гиперчувствительности замедленного типа, определяемой при введении АТР, по-видимому, обусловлено как уменьшением популяции МБТ, так и снижением их вирулентности (маркером которой является синтез белков ESAT-6 и CFP-10).

Для определения специфичности пробы с АТР проанализированы результаты исследования 79 больных с нетуберкулезными заболеваниями, из которых положительный результат получен у 8 чел. (10,1%). Таким образом, в целом специфичность теста оказалась равна почти 90% (89,8%) (табл. 3).

Однако специфичность пробы с АТР оказалась достоверно ниже у больных онкологическими заболеваниями (67%), чем у больных с пневмониями и иными неспецифическими процессами. Данное обстоятельство, возможно, обусловлено тем, что при тяжело и длительно протекающем онкологическом процессе меняется реактивность организма, снижается его резистентность и иммунитет. В этих условиях персистирующие МБТ получают возможность размножения и, по мере увеличения популяции вирулентных МБТ, нарастает сенсibilизация организма к микобактериальной инфекции, что и констатируется положительным результатом пробы с АТР [4].

Таблица 3. Результаты пробы с антигеном туберкулезным рекомбинантным у больных с нетуберкулезными заболеваниями

Заболевание	Число обследованных	Положительный результат пробы с АТР		Специфичность теста (%)
		абс.	%	
Саркоидоз органов дыхания	33	—	—	100,0
Пневмонии	15	1	6,6	93,4
Онкологическая патология	18	6	33,0	67,0
Другие заболевания органов дыхания	13	1	7,6	92,4
Всего:	79	8	10,1	89,9

Заключение

Отрицательная реакция на АТР у 95% взрослых, положительно реагирующих на туберкулин, свидетельствует о состоянии инфицированности, обусловленном наличием в организме невирулентных, персистирующих МБТ. Использование пробы с АТР у здорового взрослого населения позволяет диагностировать низкий процент лиц (5,4%) с наличием в организме вирулентных МБТ. Количество лиц с ЛТИ значительно

больше среди контактировавших с больными туберкулезом легких (14,3%). Проба с АТР обладает достаточно высокой чувствительностью (73,1%), которая, однако не превышает чувствительность туберкулинового теста. При этом проба с АТР высоко специфична (89,9%), что позволяет использовать ее при дифференциальной диагностике туберкулеза с нетуберкулезными заболеваниями в комплексе с другими методами диагностики.

Литература

1. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клепко В.А. и др. Актуальные вопросы скрининга детей на туберкулез // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 7-8.
2. Алексеев А.Н., Фатыхова Р.Х. Роль пробы «Диаскинтест» для массового обследования на наличие туберкулезной инфекции у детей // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 9.
3. Долженко Е.Н. Использование аллергена туберкулезного рекомбинантного (Даскинтеста) в выявлении активного туберкулеза у детей // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 28-29.
4. Овсянкина Е.С., Ерохин В.В., Губкина М.Ф. и др. Опыт применения Диаскинтеста для дифференциальной диагностики туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний органов дыхания у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 81.
5. Пальцев М.А., Киселев В.И., Барановский П.М. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест». Пособие для врачей. – М., 2009. – С. 6-24.
6. Севастьянова Т.А., Киселевич О.К., Юсубова А.Н., Богданова Е.В. Опыт применения нового кожного теста «Диаскинтеста» у студентов медицинского ВУЗа // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 154.
7. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Сельцовский П.П. и др. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2010. – № 1. – С. 10-15.
8. Слогоцкая Л.В., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Использование Диаскинтеста при обследовании социальных контактов с больными туберкулезом среди подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 169.
9. Филимонов П.Н. К дискуссии о латентной туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 69-73.
10. Brodin P, Jouge M, Majlessi L et al Functional analysis of early secreted antigenic target-6, the dominant T-cell antigen of Mycobacterium tuberculosis reveals key residues involved in secretion, complex formation, virulence and immunogenicity // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280. – N. 4. – P. 33953 – 33959.
11. Guinn K., Hickey M., Mathur S. et al. Individual KD1-region genes are zingier for export of ESAT-6/CTP-10 and for virulence of Mycobacterium tuberculosis // Mol. Microbiol. – 2004. – Vol. 51. – N. 6. – P. 359-370.
12. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between Mycobacterium bovis BCG and virulent M.bovis // J. Bacteriol. – 1996. – Vol. 178. – N. 5. – P. 1274-1282.

Сведения об авторах

Кибрик Борис Семенович – профессор кафедры фтизиатрии ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
 Адрес: 150000, г. Ярославль, Волжская Набережная, 37/2, кв. 19.
 Тел. +7 (906) 517329
 e-mail: Kibrick@mail.ru.

Мельников Валерий Павлович – доцент кафедры фтизиатрии ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, кандидат медицинских наук
 Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Фурманова, дом 1, кв. 41.
 Тел. +7 (4852) 74-85-49