

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ КОЖНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

А. Г. СМЕТАНИН¹, Я. А. ДАУЛЕТОВА¹, С. Л. ЛЕОНОВ²

DIAGNOSTIC VALUE OF IMMUNOLOGICAL SKIN TESTS IN CHILDREN WITH TUBERCULOSIS

A. G. SMETANIN¹, YA. A. DAULETOVA¹, S. L. LEONOV²

¹Алтайский государственный медицинский университет,

²Алтайский государственный технический университет им. И. И. Ползунова, г. Барнаул

В статье представлены результаты анализа внутрикожных туберкулиновых проб Манту с 2 ТЕ, 1 ТЕ, 0,1 ТЕ, 0,01 ТЕ ППД-Л и внутрикожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным диаскинтест в стандартном разведении у 63 детей, больных туберкулезом. Выявлена умеренная корреляционная связь результатов указанных тестов. Наибольшая чувствительность иммунной системы проявляется на введение 0,01 ТЕ ППД-Л (0,0006 мкг). Высокая специфическая реактивность в виде гиперергических реакций выявлена на введение аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (0,2 мкг). На введение 2 ТЕ (0,12 мкг) туберкулина при кожном туберкулиновом тесте чаще всего фиксировались реакции средней интенсивности и слабоположительные реакции (размеры инфильтрата 10-14 и 5-9 мм). Установлена более значимая диагностическая ценность кожного туберкулинового теста с 0,01 ТЕ ППД-Л по сравнению с тестом с аллергеном туберкулезным рекомбинантным диаскинтест в стандартном разведении.

Ключевые слова: туберкулез, дети, туберкулин, разведения туберкулина, аллерген туберкулезный рекомбинантный.

The paper gives the results of an analysis of intracutaneous Mantoux tuberculin tests with 2 TU, 1 TU, 0.1 TU, and 0.01 TU PPD-L and intracutaneous Diaskintest using recombinant tuberculosis allergen in the standard dilution in 63 children with tuberculosis. A moderate correlation was found between the results of the above tests. There was the highest sensitivity of the immune system to the administration of 0.01 TU PPD-L (0.0006 µg). A high specific responsiveness as a hyperergic reaction was established when recombinant tuberculosis allergen was used in standard dilution (0.2 µg). There were moderately intensive and weakly positive reactions (10-14- and 5-9-mm infiltrates) to the administration of 2 TU (0.12 µg) of tuberculin in the skin test. The tuberculin skin test with 0.01 TU PPD-L was ascertained to be of more significant diagnostic value than the Diaskintest using recombinant tuberculosis allergen in standard dilution.

Key words: tuberculosis, children, tuberculin, tuberculin dilution, recombinant tuberculosis allergen.

Известно, что результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, а также пробы Манту с разведениями туберкулина учитываются для подтверждения диагноза туберкулеза у детей в комплексе клинических, лабораторных и рентгенологических методов [7].

В исследовании [2] показано, что у детей, больных туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, обнаружена высокая чувствительность к туберкулину – у 42,7% детей (77 из 180), в 65,9% случаев выявлен порог чувствительности к разведению № 6 (0,01 ТЕ). У детей без локального туберкулеза преобладала умеренная туберкулиновая чувствительность – в 61,1% случаев выявлен порог чувствительности к разведению № 4 (1 ТЕ). У больных туберкулезом по сравнению с инфицированными [3] установлена высокая чувствительность (15 мм и более) к туберкулину в дозе 2 ТЕ (56,6% против 34,8%). У больных туберкулезом в 2 раза чаще, чем у детей с выражением туберкулиновых проб, определялся порог чувствительности, равный 0,01 ТЕ (24,4% против 12,3%) и 0,001 ТЕ (23,1% против 10,1%). Доказана [6] корреляционная зависимость иммунологических тестов у детей, больных

туберкулезом и инфицированных микобактериями туберкулеза. Авторы считают, что существенное значение в определении активности туберкулезной инфекции имеют проба Манту в 6-м разведении (0,01 ТЕ), градуированная кожная проба, проба с диаскинтестом и квантифероновый тест.

Цель исследования – определить значение кожных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей.

Материалы и методы

Обследованы 86 пациентов в возрасте 4 месяцев – 17 лет, находящихся в Краевом государственном казенном учреждении здравоохранения «Детская туберкулезная больница», г. Барнаул, Алтайский край.

Всем 86 пациентам с целью диагностики туберкулеза проведена внутрикожная проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л (кожный туберкулиновый тест – КТТ с 2 ТЕ). Из них 72 пациентам выполнена внутрикожная проба Манту с 1 ТЕ, 0,1 ТЕ и 0,01 ТЕ (кожный туберкулиновый тест с разведениями

туберкулина – КТТ с разведениями). Также 85 пациентам проведена внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным диаскинтест в стандартном разведении (кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – КТ с АТР) [5]. Из исследования исключены 23 человека в связи с тем, что у 8 пациентов диагноз туберкулеза не подтвержден, у 14 – не была выполнена проба Манту с 1 ТЕ, 0,1 ТЕ и 0,01 ТЕ, у одного ребенка не проведена проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Таким образом, в исследование включены 63 пациента с туберкулезом, подтвержденным результатами клинических, лабораторных и лучевых методов обследования. Во всех случаях оформлено добровольное информированное согласие родителей пациентов или лиц, их замещающих, на проведение перечисленных тестов. Результаты кожных тестов оценивали в соответствии с требованиями нормативных документов [4, 5].

Для оценки различий показателей использованы расчет процентных долей, доверительного интервала и критерия (Т) Стьюдента. Для установления тесноты связей результатов внутрикожных проб произведен расчет непараметрического показателя связи между переменными, измеренными в ранговой шкале, – коэффициента корреляции рангов К. Спирмена [1]. Результаты кожных тестов ранжированы по степени выраженности иммунного ответа – от 1 (максимальное значение) до 4 (минимальное значение).

КТТ с 2 ТЕ: ранг 1 – гиперергические реакции (размер инфильтрата 17 мм и более, а также везикулонекротические реакции независимо от размера инфильтрата с лимфангоитом или без него); ранг 2 – выраженные реакции (размер инфильтрата 15-16 мм); ранг 3 – средней интенсивности и слабopоложительные реакции (размеры инфильтрата

10-14 и 5-9 мм); ранг 4 – сомнительные и отрицательные реакции (размер инфильтрата 2-4 мм или только гиперемия любого размера, полное отсутствие инфильтрата или гиперемии, или наличие уколочной реакции 0-1 мм).

КТТ с разведениями: ранг 1 – наличие инфильтратов 5 мм и более на введение 0,01 ТЕ, 0,1 ТЕ и 1 ТЕ ППД-Л; ранг 2 – наличие инфильтратов 5 мм и более на введение 0,1 ТЕ и 1 ТЕ ППД-Л; ранг 3 – наличие инфильтрата 5 мм и более на введение 1 ТЕ ППД-Л; ранг 4 – отсутствие инфильтратов на введение всех трех разведений.

КТ с АТР: ранг 1 – гиперергические реакции (размер инфильтрата 15 мм и более, при везикулонекротических изменениях и/или лимфангоите, лимфадените независимо от размера инфильтрата); ранг 2 – выраженные и умеренно выраженные реакции (размер инфильтрата 10-14 мм и 5-9 мм); ранг 3 – слабо выраженные и сомнительные реакции (размер инфильтрата до 5 мм, наличие гиперемии без инфильтрата); ранг 4 – отрицательные реакции (полное отсутствие инфильтрата и гиперемии или наличие «уколочной» реакции).

Расчеты выполнены с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и обсуждение

Предварительно была составлена таблица распределения рангов, фрагмент которой представлен в табл. 1.

Значения коэффициентов корреляции приведены в табл. 2.

При уровне значимости $p < 0,01$ полученные коэффициенты корреляции значимы, что свидетельствует о наличии связи между показателями. В соответствии со шкалой Чеддока это соответству-

Таблица 1

Распределение больных и рангов кожных туберкулиновых тестов и кожного теста с аллергеном рекомбинантным туберкулезным (фрагмент)

Номер больного	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ранг КТТ с 2 ТЕ	3,0	3,0	2,0	3,0	3,0	1,0	3,0	1,0	3,0	2,0	1,0	3,0
Ранг КТТ с разведениями	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Ранг КТ с АТР	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Повторяющийся ранг КТТ с 2 ТЕ	41,5	41,5	20,0	41,5	41,5	8,0	41,5	8,0	41,5	20,0	8,0	41,5
Повторяющийся ранг КТТ с разведениями	23,5	23,5	23,5	23,5	23,5	23,5	23,5	23,5	23,5	23,5	23,5	23,5
Повторяющийся ранг КТ с АТР	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0

Таблица 2

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (R)

	КТТ с 2 ТЕ	КТТ с разведениями	КТ с АТР
КТТ с 2 ТЕ	1,000	0,4587	0,4480
КТТ с разведениями	–	1,000	0,4669
КТ с АТР	–	–	1,000

ет умеренной силы связи между анализируемыми показателями.

Таким образом, у больных туберкулезом детей и подростков выявлены умеренной силы взаимосвязи проявлений специфического иммунного ответа организма на внутрикожное введение туберкулина в дозе 2 ТЕ, туберкулина в дозах 1 ТЕ, 0,1 ТЕ и 0,01 ТЕ и аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении.

При изучении распределения рангов анализируемых проб (табл. 1) обнаружены различия выраженности иммунного ответа по степени специфической чувствительности (табл. 3).

В табл. 4 приведен расчет доверительных интервалов процентных долей из табл. 3.

В табл. 5 приведен расчет Т-критерия Стьюдента процентных долей из табл. 3.

Из табл. 3-5 следует, что наибольшая специфическая реактивность (чувствительность) иммунной системы больных туберкулезом детей и подростков

проявляется на введение малой дозы туберкулина – 0,01 ТЕ (0,0006 мкг) при кожном туберкулиновом тесте с разведениями туберкулина (ранг 1 – 73,0%). Высокая специфическая реактивность в виде гиперергических проб (ранг 1 – 61,9%) выявлена на введение аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (0,2 мкг). На введение 2 ТЕ (0,12 мкг) туберкулина при кожном туберкулиновом тесте чаще всего (54,0%) фиксировались средней интенсивности и слабоположительные реакции (ранг 3 – размеры инфильтрата 10-14 и 5-9 мм). Таким образом, иммунная система детей, больных туберкулезом, в большинстве случаев гиперергически реагирует на внутрикожное введение малой дозы туберкулина ППД-Л (0,01 ТЕ – 0,0006 мкг) и аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (0,2 мкг).

Представляется важным определить степень тесноты связи результатов кожного туберкулинового теста с 0,01 ТЕ ППД-Л с результатами кожного

Таблица 3

Распределение больных по результатам трех тестов в зависимости от выраженности специфической чувствительности

Ранги	КТТ с 2 ТЕ n = 63		КТТ с разведениями n = 63		КТ с АТР n = 63	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	15	23,8	46	73,0	39	61,9
2	9	14,3	4	6,4	20	31,7
3	34	54,0	8	12,7	1	1,6
4	5	7,9	5	7,9	3	4,8
Всего	63	100	63	100	63	100

Таблица 4

Расчет доверительных интервалов процентных долей при распределении больных по результатам трех тестов в зависимости от выраженности специфической чувствительности

Ранги	КТТ с 2 ТЕ n = 63			КТТ с разведениями n = 63			КТ с АТР n = 63		
	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m
1	15	23,8	0,675967	46	73,0	0,704698	39	61,9	0,770845
2	9	14,3	0,555671	4	6,4	0,388497	20	31,7	0,738583
3	34	54,0	0,791107	8	12,7	0,528529	1	1,6	0,199167
4	5	7,9	0,428157	5	7,9	0,428157	3	4,8	0,339311
Всего	63	100	–	63	100	–	63	100	–

Таблица 5

Расчет Т-критерия Стьюдента процентных долей больных в зависимости от выраженности специфической чувствительности

Ранги	T 1,2	Различия	T 1,3	Различия	T 2,3	Различия
1	-50,384600	есть	-37,161700	есть	10,6279700	есть
2	11,651710	есть	-18,825700	есть	-30,316600	есть
3	43,408970	есть	64,232000	есть	19,652640	есть
4	0,000000	нет	5,674473	есть	5,674473	есть

теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении и кожного туберкулинового теста с 2 ТЕ ППД-Л. Для расчетов использованы данные из табл. 1. Выбрана пациенты, у которых зафиксирована положительная реакция на дозу туберкулина 0,01 ТЕ. Таких детей оказалось 46 из 63. Проведена ранговая корреляция Спирмена положительных результатов на туберкулиновый тест с 0,01 ТЕ ППД-Л с результатами теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении и теста с 2 ТЕ ППД-Л у 46 детей. Результаты расчетов приведены в табл. 6.

Таблица 6

Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (R) положительного результата туберкулинового теста с 0,01 ТЕ и результатов тестов с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении и теста с 2 ТЕ

	КТТ с 2 ТЕ	КТТ с 0,01 ТЕ	КТ с АТР
КТТ с 2 ТЕ	1,0000	0,4899	0,4283
КТТ с 0,01 ТЕ		1,0000	0,5742
КТ с АТР			1,0000

Из данных табл. 6 обращает на себя внимание заметной силы корреляционная связь ($R = 0,5742$) результатов кожного теста с 0,01 ТЕ ППД-Л и кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении. Установлены умеренной силы корреляционные связи результатов теста с 0,01 ТЕ ППД-Л и туберкулинового теста с 2 ТЕ ППД-Л ($R = 0,4899$), а также туберкулинового теста с 2 ТЕ ППД-Л и теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении ($R = 0,4288$).

Таким образом, с учетом заметной силы корреляционной связи ($R = 0,5742$) результатов кожного теста с 0,01 ТЕ ППД-Л (0,0006 мкг) и кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (0,2 мкг), при большей частоте встречаемости высокой специфической реактивности на туберкулин в дозе 0,01 ТЕ ППД-Л (73,0% против 61,9%), можно говорить о большей диагностической ценности кожного теста с 0,01 ТЕ ППД-Л по сравнению с тестом с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.

Выводы

1. У детей и подростков, больных туберкулезом, выявлены умеренной силы взаимосвязи проявлений специфического иммунного ответа организма на внутрикожное введение туберкулина в дозе 2 ТЕ, туберкулина в дозах 1 ТЕ, 0,1 ТЕ и 0,01 ТЕ и аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении.

2. Обнаружены различия выраженности иммунного ответа организма детей по степени специфической

чувствительности. Наибольшая специфическая реактивность (чувствительность) иммунной системы детей и подростков, больных туберкулезом (гиперергические пробы), проявляется на введение малой дозы туберкулина – 0,01 ТЕ (0,0006 мкг) при кожном туберкулиновом тесте с разведениями туберкулина (ранг 1 – 73,0%). Высокая специфическая реактивность в виде гиперергических проб (ранг 1 – 61,9%) выявлена также на введение аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (0,2 мкг). На введение 2 ТЕ (0,12 мкг) туберкулина при кожном туберкулиновом тесте чаще всего (54,0%) фиксировались средней интенсивности и слабоположительные реакции (ранг 3 – размеры инфильтрата 10-14 и 5-9 мм).

3. Установлена более значимая диагностическая ценность кожного теста с 0,01 ТЕ ППД-Л в сравнении с тестом с аллергеном туберкулезным рекомбинантным диаскинтест в стандартном разведении.

4. В противотуберкулезных учреждениях с диагностической целью следует использовать 2 специфических теста – туберкулиновый тест с 0,01 ТЕ ППД-Л и тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным диаскинтест в стандартном разведении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глаз С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. Даулетова Я. А., Сметанин А. Г., Коновалов В. К. Особенности диагностики туберкулеза внутрирудных лимфатических узлов у детей // Бюллетень Сиб. отдел. Академии медицинских наук. – 2009. – № 5, сентябрь-октябрь. – С. 40-45.
3. Поддубная Л. В., Шилова Е. П., Егоров И. Ю. Диагностика активности туберкулезной инфекции у детей // Туб. – 2013. – № 9. – С. 16-19.
4. Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003. – 347 с.
5. Приказ МЗ и СР от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».
6. Старшинова А. А., Павлова М. В., Довгалюк И. Ф. и др. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной инфекции у детей // Туб. – 2012. – № 8. – С. 40-43.
7. Туберкулез у детей и подростков: Руководство для врачей / Под ред. Е. Н. Янченко, М. С. Греймер. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – СПб.: Гиппократ, 1999. – 336 с., ил.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Сметанин Александр Георгиевич

Алтайский государственный медицинский университет.

656038, г. Барнаул, просп. Ленина, д. 40.

Тел.: 8 (3852) 26-85-25.

E-mail: smetaleksandr@yandex.ru

Поступила 04.06.2014