

О.Г. Мельченко

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДИАСКИНТЕСТ® НА БАЗЕ ГУЗ
«ГОМЕЛЬСКАЯ ЦЕНТРАЛЬНАЯ ПОЛИКЛИНИКА» ФИЛИАЛ №7**

Научный руководитель: ассистент кафедры Белян Ж. Е.

Кафедра фтизиопульмонологии

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель

Актуальность. Туберкулез – это хроническое инфекционное заболевание, при котором поражаются различные органы и ткани. Наиболее часто человек встречается с туберкулезной инфекцией в детском возрасте, преимущественно от 3-16 лет. Результатом контакта человека и микобактерий туберкулеза могут быть следующие из состояний: полная элиминация МБТ; латентная туберкулезная инфекция; активный туберкулез; неактивные посттуберкулезные изменения в результате медикаментозного лечения, либо самопроизвольного излечения; хроническое течение заболевания с неуклонным прогрессированием; острое прогрессирование с летальным исходом.

Латентная туберкулезная инфекция — это инфицирование микобактериями туберкулеза (МБТ) без клинических, рентгенологических, бактериологических и морфологических данных, это подтверждающих. Риск формирования активного туберкулеза из латентной туберкулезной инфекции по данным литературы составляет 10% (5% в первые 2 года). Риск развития туберкулеза существенно повышается в ряде ситуаций: при контакте с больным туберкулезом, при иммуносупрессии, наличии хронических заболеваний. Считается, что своевременное противотуберкулезное лечение детей с латентной туберкулезной инфекцией уменьшает риск развития у них активного процесса. Таким образом, выявление и лечение детей с латентной туберкулезной инфекцией важнейшая часть над контролем заболевания туберкулезом и является приоритетным направлением в работе фтизиатра.

Латентная туберкулезная инфекция не имеет строго патогномоничных признаков, долгое время считалась единственным убедительным свидетельством наличия туберкулезной инфекции в организме реакция повышенной чувствительности замедленного типа, определяемая при помощи туберкулина. Во всем мире наиболее часто используется внутрикожная проба Манту с очищенным туберкулином PPD-S (от 1 до 5 ТЕ в 1 мл). В нашей стране используется туберкулин Линниковой в стандартном разведении (2 ТЕ в 1 мл), который представляет собой фильтрат из убитых нагреванием культур *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis*. Положительный туберкулиновый тест указывает на предшествующий контакт с микобактериями туберкулеза. Основу реакции составляет инфильтрация кожи нейтрофилами, макрофагами, CD4+ и CD8+ Т-клетками. Эти клетки мигрируют через капилляры в кожу. Реакцию опосредует ряд цитокинов ИНФ- γ , ФНО- α , ФНО- β и др. Однако из-за низкой специфичности

пробы — положительная реакция на туберкулин может отмечаться за счет перекрестной сенсibilизации в результате вакцинации БЦЖ (*Mycobacterium bovis* BGG) и инфицирования НТМБ возникают трудности в ее интерпретации, что сильно усложняет выявление случаев истинного инфицирования.

В 1998 году был расшифрован геном микобактерий, и появилась возможность использования для диагностики туберкулезной инфекции антигенов, присутствующих в *Mycobacterium tuberculosis* и отсутствующих в *Mycobacterium bovis* BGG и НТМБ. Два наиболее широко применяющихся для этих целей антигена (СРF10 и ESAT6) закодированы в зоне RD1 генома *Mycobacterium tuberculosis* и экспрессируются при размножении последних.

Данные антигены были использованы при разработке диагностических тестов — реакции Т-лимфоцитов *in vitro* с продукцией гамма интерферона. Один из этих тестов — Quantiferon-Gold *in tube*, с его помощью измеряют антигенспецифическую продукцию ИНФ- γ циркулирующими Т-клетками, другой — Т-SPOT.TB, с его использованием определяют количество мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих ИНФ- γ . Как показывают обобщенные данные последних лет, эти тесты обладают высокой специфичностью, но имеют ряд недостатков: они дорогостоящие и трудно выполнимые, поскольку для их проведения требуется лабораторное оснащение и высоко квалифицированный персонал.

В Научно-исследовательском институте молекулярной медицины Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова был разработан препарат «ДИАСКИНТЕСТ®» (ДСТ), который представляет собой рекомбинантный белок СРF10/ESAT6 (в едином комплексе). Первые клинические испытания этого теста показали его высокую чувствительность и специфичность. В России он используется с 2009 года. У нас в стране его стали применять с 2014 года.

Цель исследования. Анализ результатов применения ДИАСКИНТЕСТ® в качестве скрининга, с целью выявления латентной туберкулезной инфекции и активных форм туберкулеза среди детского населения из групп риска: с гиперергической чувствительностью на туберкулин, с «виражом» туберкулиновых проб, с нарастанием реакции на пробу Манту с 2ТЕ, детей находящихся в тесном бытовом контакте с взрослыми больными активным туберкулезом, уточнить специфичность препарата у вакцинированных БЦЖ, у лиц имеющих заболевания легких нетуберкулезной этиологии на базе ГУЗ «Гомельская центральная поликлиника» филиал №7 с 01.07.2014 по 14.10.2014

Материалы и методы исследования. На базе ГУЗ «Гомельская центральная поликлиника» филиал №7 с 01.07.2014 по 14.10.2014 было обследовано 377 человека. Из них дети в возрасте 1-14 лет — 302 человека, дети в возрасте 15-17 лет — 72 человека. В таблице 1 представлены сведения о распределении детей по группам диспансерного учета.

Таблица 1 - Распределение детей по группам ДУ

Группа ДУ	Дети 1-14 лет	Дети 15-17 лет	Всего
IV (контакт с больным)	122	22	144
VI (вираж, нарастание, гиперергия)	138	48	186
V (внелегочной туберкулез)	1	1	2
Направленные на консультацию фтизиатра по результатам туберкулинодиагностики	34	11	45
Всего	295	82	377

Всем обследуемым был сделан тест с препаратом ДСТ (внутрикожно введено 0,2 мкг в 0,1 мл). Чтение реакций проводили через 72 часа, положительной реакцией является папула любого размера. Параллельно им была поставлена проба Манту с 2ТЕ ППД-Л

Результаты и обсуждение. У детей из IV группы диспансерного учета была выявлена положительная реакция на ДСТ у 18 (12,5%) человек, положительная реакция на пробу Манту с 2ТЕ у 97(67,3%). Всем детям проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки, компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, данных за локальный туберкулезный процесс не получено. Этим детям назначена превентивная терапия изониазидом сроком на 6 месяцев

У детей из VI группы диспансерного учета была выявлена положительная реакция на ДСТ у 16 (8,6%) человек, положительная реакция на пробу Манту с 2ТЕ у 179 (96,2%). Дети дообследованы в полном объеме, детей с активным туберкулезом не выявлено. Детям с положительной реакцией на ДСТ назначена химиопрофилактика изониазидом на 6 месяцев.

По V группе наблюдается два человека. У одного ребенка в 2014 году установлен диагноз туберкулеза лимфоузлов. Проведен курс противотуберкулезной терапии по I режиму. У второго ребенка кавернозный туберкулез почек, выявленный в 2014 году. Второму ребенку тоже проведен курс противотуберкулезной терапии по I режиму. У обоих детей реакция на пробу ДСТ отрицательная. Проба Манту с 2ТЕ положительная.

У детей, которые были направлены на консультацию к фтизиатру, в течение нескольких лет сохранялись монотонно-положительные реакции на туберкулин. С момента последней вакцинации (ревакцинации) прошло 1-4 года. Все они дообследованы, никаких патологических изменений не отмечено. Реакция на ДСТ у всех отрицательная. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 Сравнительная частота положительных реакций на ДСТ и 2ТЕ ППД-Л

Группа ДУ	Число детей	Положительные реакции на ДСТ		Положительные реакции на 2ТЕ ППД-Л	
		Абс.число	%	Абс.число	%
IV	144	18	12,5	97	67,3
VI	186	16	8,6	179	96,2
V	2	0	0	2	100
Консультативные	45	0	0	45	100

Выводы.

1. В ранний период инфицирования, когда происходит активное размножение микобактерий в организме ребенка, реакция на Диаскинтест бывает положительной, что позволяет провести своевременно химиопрофилактику.

2. Диаскинтест не вызывает гиперчувствительности замедленного типа, связанной с вакцинацией и ревакцинацией БЦЖ. Таким образом ДСТ позволяет четко проводить дифференциальную диагностику поствакцинальной и инфекционной аллергии.

3. У детей, пролеченных по поводу локальных форм туберкулеза, наблюдаются отрицательные тесты, что связано с подавлением активной популяции МБТ в результате лечения.

Литературные источники:

1. Авербах М. М., Гергерт В. Я., Литвинов В. И. Повышенная чувствительность замедленного типа и инфекционный процесс – М.: Медицина, 1974. - 246 с.
2. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP// Мол. мед – 2008. - № 4 – С. 4-6.
3. Пальцев М. А., Киселев В. И., Барановский П. М., Рудых В. М. Кожная проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения) для идентификации туберкулезной инфекции. – Москва 2009.
4. Довгалюк И. Ф., Старшинова А. А., Зубарева С. В. Возможности применения диаскинтеста в практической работе врача-педиатра. Коллектив авторов, 2012, Областной противотуберкулезный диспансер г. Калининграда, РФ.
5. Лебедева Л. В., Грачёва С. Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулёза у детей // Пробл. туб. - М. - 2007. - С. 5-9.
6. Литвинов В. И., Шустер А. М., Слогодкая Л. В. и др. Эффективность применения нового диагностического препарата «Диаскинтест» у детей для выявления и диагностики туберкулёза // Пробл. туб. - М. - 2009. - № 4. - С. 19-23.
7. Губкина М. Ф. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулёза органов дыхания у детей и подростков без обнаружения микобактерий при выявлении заболевания: Автореф. дис. д-ра мед. наук. - М, 2004. - С. 41.
8. Аксёнова В. А., Келасова И. В. Вероятность прогнозирования заболевания туберкулёзом органов дыхания у подростков по данным туберкулинодиагностики // Туберкулёз в России год 2007. Мат-лы VIII Всероссийского съезда фтизиатров. - М., 2007. - С. 209-210.

9. Кузьмина И. К. Значение гиперергической чувствительности к туберкулину в диагностике туберкулёза органов дыхания и формировании групп риска у детей и подростков: Автореф. дис.канд. мед. наук. - М., 2009. - С. 28.
10. Киселёв В. И., Барановский П. М., Рудых И. В. и др. Клинические исследования нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ для диагностики туберкулёза // Пробл. туб. - 2009. - № 2. - С. 1-8.
11. Митинская Л. А. Туберкулёз у детей. - М, 2001.
12. Фирсова В. А., Овсянкина Е. С, Григорьева З. П. и др. Принципы организации раннего выявления туберкулёза у подростков / Метод, рекомендации. - М., 1996.
13. Andersen P., Munk M., Pollock J., Doherty T. Specific immunobased diagnosis of tuberculosis // Lancet. - 2000. - Vol. 356. - P. 1099-1104.
14. Huebner R. E., Schein M. E, Bass J. B.Jr. The tuberculin skin test // Clin. Infect. Dis. - 1993. - Vol. 17, № 6. - P. 968-975.
15. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research March // Annals of Internal. Medicine. - 2007. - Vol. 146, № 5. - P. 340-354.
16. Pai M., Zwerling A., Menzies D. T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // Ann. Intern. Med. - 2008. Aug 5; 149(3): 177-84. Epub 2008 Jun 30.
17. Andersen P., Andersen A. B., Serrensen A. L., Nagai S. Recall of long-lived immunity to Mycobacterium tuberculosis infection in mice //J. Immunol. - 1995. - Vol. 154. - P. 3359-3372.

Melchenko O.G.

THE RESULTS OF APPLICATION OF DIASKINTEST ON THE BASE STATE HEALTH CARE INSTITUTION «GOMEL REGIONAL POLICLINIC» BRANCH № 7 FROM 01.07.2014 TO 14.10.2014

Gomel State Medical University, Gomel

Summary

There was a positive reaction to DTR in 18 (12.5%) of children from the group of dispensary registration № IV, and a positive reaction to a Mantoux test (with c 2TE) in A 97(67, 3%). All these children have been undergoing of chest X-ray examination, CT scan of the chest, ultrasound examination of the abdomen and kidneys. There was not any data for local tuberculosis process. The preventive therapy of isoniazid for a period of 6 months was prescribing for these children. A children from the VI group of dispensary registration had a positive reaction to DTR in 16 (8,6%) cases, and a positive reaction to a Mantoux test with THE in 179(96,2%) cases. These children have been undergone all examination completely and there was not a children with active TB. The chemoprophylaxis with isoniazid for 6 months was prescribing for all children who had a positive reaction to DTR. It was two patients in-group №V. One of child from this group has tuberculosis of the lymph nodes, which was diagnosing in 2014. And this child was treating under the first mode of TB treatment. The second child had cavernous tuberculosis of the kidneys, which was diagnosing in 2014. This child was treating under the first mode of TB treatment. Both children have a negative TST RBE and a positive Mantoux test with 2TE. All children who were directing to TB specialist consultation have a positive reaction on tuberculin for a several years. The last vaccination (booster) was a 4 years ago. All patients was examining, there was not any pathological changes. DST reaction is a negative in all patients.

Conclusions:

1. In the early period of infection, when there is active growth of mycobacteria in the body of the child, the response to Diaskintest is positive. It allows carry out of chemoprophylaxis timely.
2. Diaskintest does not cause hypersensitivity of the delayed type, which associated with vaccination and re-vaccination with BCG. So DST is a clear test for differential diagnosis of post-vaccination allergy and infectious.
3. In children who were treating for local forms of TB, all tests are a negative.