

О.И. Гурьева¹, В.А. Аксенова²

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ АДЕНОЗИНДЕЗАМИНАЗЫ ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ЛИМФАДЕНИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

*ГУ НПЦ «Фтизиатрия» МЗ Республики Саха (Якутия)¹, ул. П. Алексеева, 93, тел.: (4112)-44-83-83, г. Якутск;
НИИ фтизиопульмонологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова², ул. Трубецкая, 8, стр.2, тел.: 8(495)-248-05-53, г. Москва*

Современными авторами [3, 4] подчеркивается скрытая угроза роста числа больных вследствие трудностей при диагностике внелегочных форм туберкулеза, в том числе периферических лимфатических узлов (ПЛУ). Одного из исследований: клинического, морфологического или бактериологического часто — бывает недостаточно для постановки диагноза [1, 2].

В последнее время к числу наиболее значимых методов диагностики внелегочных форм туберкулеза стали относить показатель активности фермента аденозиндезаминазы (АДА) [6-8]. Антигенная стимуляция лимфоцитов сопровождается повышением активности АДА, повышение ее в сыворотке крови свойственно при заболеваниях, характеризующихся напряженностью клеточного иммунитета [5, 8]. При исследовании активности АДА в сыворотке крови у детей выявлено, что высокий уровень сывороточного фермента встречается с одинаковой частотой при туберкулезной интоксикации, малых формах туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и латентной туберкулезной инфекции [9-12].

Цель исследования — определить диагностическую эффективность метода диагностики с использованием определения активности аденозиндезаминазы в сыворотке крови на фоне туберкулиновой пробы для раннего выявления туберкулезного лимфаденита у детей и подростков.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе детского стационара ГУ НПЦ «Фтизиатрия» Минздрава Республики Саха (Якутия) и Республиканского детского туберкулезного санатория им. Т.П. Дмитриевой. Всего в исследование включены 102 детей и подростков, которых мы разделили на две группы: 1 (основная) группа — 56 детей и подростков с установленным диагнозом «туберкулез периферических лимфатических узлов», 2 (контрольная) группа — 46 детей и подростков, состоящих на диспансерном учете у фтизиатра по поводу положительного результата пробы Манту с 2 ТЕ с неспецифическим лимфаденитом.

Использованы следующие туберкулиновые пробы: реакция Манту со стандартным разведением (2 ТЕ ППД-Л), реакция Манту с различными разведениями туберкулина для определения порога туберкулиновой чувствительности, провокационная проба Манту с 5 ТЕ и 10 ТЕ в зависимости от порога туберкулиновой чувствительности. Углубленная туберкулинодиагностика проведена методом градуированной кожной пробы (ГКП) по стандартной методике с 100%-, 25%-, 5%-, 1%-м растворами сухого туберкулина и пробой Манту в разведении №5, №6 и по показаниям №7, №8.

Резюме

Установлена диагностическая эффективность метода диагностики с определением активности фермента аденозиндезаминазы (АДА) на фоне провокационной туберкулиновой пробы для раннего выявления туберкулезного лимфаденита у детей и подростков. В клинический раздел исследования включены дети и подростки, всего 102 чел.

Провокационная проба с туберкулином 5 ТЕ и 10 ТЕ проведена в зависимости от порога туберкулиновой чувствительности. В результате проведенного исследования выявлено, что в случае отрицательного результата данной пробы можно исключить специфический процесс в периферических лимфатических узлах без проведения биопсии и гистологического исследования, что позволяет сократить сроки постановки диагноза.

Ключевые слова: дети, подростки, туберкулез периферических лимфатических узлов, аденозиндезаминаза (АДА).

O.I. Gurieva, V.A. Aksenova

DIAGNOSTIC VALUE OF DETERMINING ADENOSINE DEAMINASE ACTIVITY FOR EARLY DETECTION OF TUBERCULOSIS LYMPHADENITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

*State Institution Research-Practice Center «Phthisiatry»,
Ministry of Health, Sakha Republic (Yakutia), Yakutsk;
Research Institute of Phthisiopulmonology,
I.M. Sechenov First Moscow state medical university
(MSMU), Moscow*

Summary

We determined the diagnostic efficacy of a diagnostic method based on the use of adenosine deaminase (ADA) activity alongside with provocation tuberculin test for early detection of tuberculosis lymphadenitis in children and adolescents. 102 children and adolescents were included to a clinical phase of the study.

Provocation tuberculin skin test with 5 or 10 TU was performed depending on threshold of tuberculin sensitivity level. The study results showed that, if the mentioned skin test was negative, the presence of a specific activity within peripheral lymph nodes could be excluded without biopsy or histological examination, so that time to final diagnosis can be reduced.

Key words: children, adolescents, tuberculosis of peripheral lymph nodes, adenosine deaminase (ADA).

Таблица 1

**Значение исходного уровня активности АДА
в сыворотке крови у детей и подростков
с лимфадениом (ед./л)**

Показатель	Основная группа (туб. лимфадениит) (n=12)	Контроль (неспецифический лимфадениит)		
		VI A (n=8)	VI B (n=8)	VI B (n=22)
M±m	25,0±4,4	20,5±2,6*	20,4±5,0*	21,4±5,2*

Примечание. * — $p<0,01$ при сравнении с группой детей с туберкулезным лимфадениитом.

Таблица 2

**Показатели клеточного состава периферической крови,
белков крови и АДА на фоне провокационной
пробы Манту (M±m)**

Показатели крови	1 группа (n=6)			2 группа (n=19)		
	исход- но	через 24 ч	через 48 ч	исход- но	через 24 ч	через 48 ч
Лейкоциты	7,3 ±1,7	7,9 ±2,1	8,1 ±1,5	5,8 ±1,4	5,8 ±1,1	6,1 ±1,3
Лимфоциты	34,2 ±10,9	24,3 ±8,2*	25,8 ±9,1*	43,6 ±4,8	37,5 ±5,9*	41,6 ±4,2*
Моноциты	5,8 ±2,6	6,2 ±2,8*	5,9 ±2,5	4,6 ±1,8	5,2 ±1,7	4,2 ±2,4
Эозинофилы	3,5 ±2,5	5,0 ±2,0	4,8 ±2,7	2,0 ±1,0	3,4 ±1,3	2,7 ±1,2
СОЭ (мм/ч)	16,5 ±8,8	28,4 ±6,2*	26,7 ±5,7	7,2 ±3,5	7,4 ±2,9*	6,8 ±2,8
АДА (ед./л)	23,8 ±2,8	-	31,2 ±3,3*	21,5 ±3,6	-	22,1 ±3,5*
Альбумин	47,2 ±2,6	-	47,5 ±1,4	44,4 ±3,8	-	44,8 ±6,5
Глобулин	31,4 ±1,8	-	32,2 ±2,3	30,6 ±5,7	-	31,9 ±4,6

Примечание. * — $p<0,01$ при сравнении с исходным показателем.

В зависимости от порога туберкулиновой чувствительности проведены провокационные пробы с 5 ТЕ и 10 ТЕ по стандартной методике с определением уровня АДА до пробы и через 48 ч после постановки туберкулиновой пробы.

Активность АДА в сыворотке крови определена по методу Giusti согласно методическим рекомендациям, разработанным коллективом авторов в ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» [7]. Биопсия лимфатических узлов с последующим гистологическим исследованием проведена детям и подросткам по показаниям. Пункционная аспирационная биопсия проведена детям из основной группы по стандартной методике с последующим цитологическим и бактериологическим исследованием пунктатов лимфатических узлов.

Бактериологический метод исследования включал метод люминесцентной микроскопии и метод посева пунктатов лимфатических узлов на плотные среды Левенштейна - Йенсена и Финна-2.

Результаты и обсуждение

При сопоставлении больных по полу и возрасту нами выявлено следующее. Туберкулезом ПЛУ достоверно чаще болели дети в возрасте от 4 до 15 лет — 41 (73,2%) больной. По половому признаку в 1 группе достоверных

различий не выявлено — 32 (57%) мальчики, 24 (43%) девочки. В контрольной группе также значительных различий по полу не выявлено, но девочек с неспецифическим лимфадениитом незначительно больше, чем мальчиков, — 27 (58,7%) и 19 (41,3%) соответственно. По возрасту неспецифическим лимфадениитом так же, как и туберкулезным, достоверно чаще болеют дети от 4 до 15 лет — всего 38 (82,6%) пациентов.

Большинство детей проживали в городах: 1 группа — 41 (73,2%) больной, 2 группа — 34 (73,9%) пациента. Среди сельских жителей контакт с домашними животными, больными туберкулезом, не выявлен.

Контакт с больным бактериовыделителем установлен у 24 (42,8%) больных из основной группы. У остальных больных источник заражения микобактериями туберкулеза установить не удалось. В контрольной группе у всех пациентов контакт с больным активным туберкулезом не установлен.

Симптомы туберкулезной интоксикации оценены при объективном осмотре. В основной группе у 18 (32,1%) больных выявлены 3 и более признака туберкулезной интоксикации, у 26 (46,5%) пациентов — не более 2 признаков, у 12 (21,4%) детей и подростков присутствовал 1 признак. В контрольной группе у всех 46 пациентов симптомы интоксикации не выявлены ($p<0,001$).

При анализе рубчиков БЦЖ у 32 (57,1%) детей и подростков из 1 группы размер оказался менее 5 мм, что свидетельствует, согласно литературным данным, о некачественной вакцинации. Качественные рубчики БЦЖ (5 мм и более) составили около 40% из всех больных основной группы. У детей с неспецифическим лимфадениитом некачественные рубчики отмечены у 21 (45,6%) пациента, качественные рубчики — у 25 (54,4%) детей. Полученные данные позволяют утверждать, что достоверной зависимости развития туберкулезного лимфадениита от рубчика БЦЖ не выявлено ($p>0,05$).

У детей и подростков при туберкулезе ПЛУ в большинстве случаев (77%) поражаются шейные лимфатические узлы, как и при неспецифическом воспалении лимфатических узлов (86,9%).

При туберкулезе ПЛУ чаще встречалась выраженная (размер папулы 12-16 мм) туберкулиновая чувствительность — 26 (46,4%) больных. В контрольной группе результат пробы Манту с 2 ТЕ у 12 (26,1%) пациентов показал отрицательную реакцию. При туберкулезе ПЛУ у детей и подростков существенно преобладали нормергические — 38 (67,8%) больных, результаты ГКП над гиперергическими — 18 (32,2%) детей, $p<0,005$. У детей и подростков с туберкулезом ПЛУ достоверно чаще преобладали с 5 по 8 пороговые разведения туберкулина — 47 (83,9%) больных, чем 3 и 4 разведения, — 9 (16,1%) пациентов, $p<0,001$.

Цитологическое и гистологическое исследование патологического материала, полученного путем аспирационной или оперативной биопсии, проведено всем пациентам двух групп. У 7 (12,5%) больных выявлена инфильтративная форма туберкулеза ПЛУ при гистологическом исследовании, цитологическая картина у этих пациентов не имела характерных элементов для туберкулезного воспаления. У 13 (23,2%) детей и подростков на основании гистологического исследования определена казеозная форма туберкулеза ПЛУ.

При бактериологическом исследовании методом люминесцентной микроскопии и посева на твердые питательные среды содержимого лимфатических узлов из общего количества больных с туберкулезным лимфаденитом МБТ обнаружены у 15 (26,7%) детей и подростков.

Из табл. 1 видно, что исходный уровень активности АДА у детей с неспецифическим лимфаденитом достоверно оказался ниже, чем ее уровень у детей и подростков с туберкулезным лимфаденитом. У детей с первичным инфицированием МБТ (VI А группа ДУ) уровень активности АДА составил $20,5 \pm 2,6$ ед./л, у детей с гиперергической туберкулиновой пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л (VI Б группа ДУ) — $20,4 \pm 5,0$ ед./л, у детей с нарастанием пробы (VI В группа ДУ) — $21,4 \pm 5,2$ ед./л. У детей и подростков с подтвержденным диагнозом туберкулеза ПЛУ исходный уровень активности АДА составил $25,0 \pm 4,4$ ед./л.

Повышения температуры тела на фоне проведения провокационной пробы у детей с неспецифическим лимфаденитом не наблюдалось, в группе детей с туберкулезным лимфаденитом отмечалось повышение температуры тела у 3 детей. За все время проведения пробы изменений общего состояния у детей обеих групп не наблюдалось. Показатели периферической крови, белков крови и уровня активности АДА в сыворотке крови отражены в табл. 2. В 1 группе отмечается снижение числа лимфоцитов от 34,2 до 24,3 через 24 ч (снижение на 29,2%) и до 25,8 через 48 ч (снижение на 24,5%) ($p < 0,01$). Число моноцитов через 24 ч повысилось до 6,2 (7,1%) и через 48 ч сравнялось с исходным показателем. Показатель СОЭ в 1 группе на фоне провокационной пробы повысился от 16,5 до 28,4 мм/ч через 24 ч (на 72,1%) и до 26,7 мм/ч через 48 ч (на 61,8%) ($p < 0,01$). У детей из 2 группы показатели крови на фоне провокационной пробы существенно не менялись. Показатель белков крови на фоне туберкулиновой провокации у детей из обеих групп достоверно не изменился. Показатель уровня активности АДА в группе детей с диагнозом «туберкулез ПЛУ» в результате провокации туберкулином повысился на $7,4 \pm 0,5$ ед./л от исходного уровня через 48 ч ($p < 0,05$). Во 2 группе показатель уровня активности АДА на фоне пробы повысился не более $0,7 \pm 0,1$ ед./л через 48 ч ($p < 0,05$).

Таким образом, исследования по определению АДА в сыворотке крови у детей и подростков с туберкулезом ПЛУ показали, что исходный его уровень составляет 25,0 ед./л, и при проведении провокационной пробы повышение уровня активности АДА происходит в среднем до 8,0 ед./л. При неспецифическом же воспалении лимфатического узла исходный уровень составляет не более 20 ед./л, и при провокационной пробе повышение уровня его в среднем более 1,0 ед./л не происходит.

Выводы

1. Для постановки диагноза «туберкулез ПЛУ» у детей и подростков необходимо учитывать результаты комплексного обследования, включающего изучение анамнеза, клинические особенности течения болезни, туберкулиновую чувствительность, патоморфологическую картину содержимого лимфатического узла.

2. Включение в диагностический комплекс метода определения активности АДА на фоне туберкулиновой пробы способствует повышению эффективности дифференциальной диагностики туберкулеза ПЛУ у детей

и подростков. В случае отрицательной провокационной пробы, туберкулезный лимфаденит у детей и подростков можно исключить без проведения диагностической биопсии.

Л и т е р а т у р а

1. Аксенова В.А. Внелегочный туберкулез у детей в России // Актуальные вопросы выявления внелегочного туберкулеза: труды Всерос. науч.-практ. конф. - СПб., 2006. - С. 15-17.
 2. Бубочкин Б.П., Ободзинский В.Н., Харламов А.А. Некоторые проблемы диагностики туберкулеза периферических лимфатических узлов // Пробл. туб. - 1998. - №1. - С. 26-28.
 3. Левашев Ю.Н., Беллендир Э.Н., Ариэль Б.М. Патогенез и дифференциальная диагностика туберкулеза периферических лимфатических узлов: пос. для врачей. - СПб., 2003. - 31 с.
 4. Левашев Ю.Н., Гришко А.Н., Шеремет А.В. Современные эпидемиологические тенденции внелегочного туберкулеза // Актуальные вопросы выявления, диагностики и лечения внелегочного туберкулеза: труды Всерос. науч.-практ. конф. - СПб., 2006. - С. 23-26.
 5. Макарова У.Е. Клинико-морфологическая характеристика туберкулеза периферических лимфатических узлов // Пробл. туб. - 2008. - №1. - С. 17-19.
 6. Солдатова Н.В., Титаренко О.Т., Прохорович Н.А. Активность АДА крови при специфическом лимфадените у подростков и лиц молодого возраста // Новые технологии в диагностике и лечении туберкулеза различных органов и систем. - СПб., 1998. - С. 97-100.
 7. Титаренко О.Т., Дьякова М.Е., Чужова Н.М. Критерии диагностики туберкулеза с использованием аденозиндеаминазы: мет. рек. - СПб., 2000. - 14 с.
 8. Титаренко О.Т., Потапенко Е.И., Хокканен В.М. Аденозиндеаминаза в комплексной диагностике различных форм внелегочного туберкулеза // Пробл. туб. - 2006. - №4. - С. 14-17.
 9. Bansal S.K. Serum adenosine deaminase in pulmonary tuberculosis, malignancy and non-tubercular respiratory disease // Indian J. Chest. Dis. Allied Sci. - 1991. - Vol. 3, №4. - P. 189-93.
 10. Conde M.B., Marínco S.R., Pereira M.F. The usefulness of serum adenosine deaminase 2 (ADA2) activity in adults for diagnosis of pulmonary tuberculosis // Respir. Med. - 2002. - Aug. - Vol. 96, №8. - P. 607-610.
 11. Kuyucu N., Karakurt C., Bilaloglu E. et al. Adenosine deaminase in childhood pulmonary tuberculosis: diagnostic value in serum // J. Trop. Pediatr. - 1999. - Aug. - Vol. 45, №4. - P. 245-247.
 12. Mishra O.P., Yusuf S., Ali Z. et al. Adenosine deaminase activity and lysozyme levels in children with tuberculosis // J. Trop. Pediatr. - 2000. - Jun. - Vol. 46, №3. - P. 175-178.
- Координаты для связи с авторами:** Гурьева Ольга Ивановна — науч. сотр. ГУ НПЦ «Фтизиатрия» Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия), тел.: 8(4112)-44-83-83, e-mail: gurievaolga@mail.ru; Аксенова Валентина Александровна — доктор мед. наук, профессор, рук. лаборатории по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова, тел.: 8(495)-631-11-12, e-mail: v.a. aksenova@mail.ru.

