ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТА

Тюлькова Т.Е. [1], Корначев А.С.[2], Чугаев Ю.П.[3], Э.А. Кашуба[1]

1-ГОУ ВПО Росздрава ТюмГМА, г. Тюмень, 2-ФГУН «ТНИИКИП» Роспотребнадзора, г. Тюмень, 3-УрНИИ Фтизиопульмонологии, г. Екатеринбург

В России, как и во всем мире, туберкулез остается грозным заболеванием, несмотря на достигнутые успехи в 70-80-х годах XX века [5,7,11]. В условиях напряженной эпидемиологической ситуации, увеличивается заболеваемость среди детей и подростков. В городе Тюмени в 2006 г. она составила 20,4‰, в 2007г. – 19‰ на 100 000 населения соответствующего возраста. Этот показатель может быть критерием неблагоприятной, а в ряде случаев и неконтролируемой ситуации по изучаемой инфекции. Основным методом, позволяющим заподозрить туберкулезную инфекцию у детей и подростков, является туберкулинодиагностика. Некоторые авторы считают, что этот метод помогает выявить активные формы туберкулеза лишь у детей в возрасте 4-10 лет [4]. В старшей возрастной группе специфическое воспаление обнаруживается по данным реакции Манту лишь у каждого четвертого [2,8,9]. В связи с этим в последние годы наиболее остро встает вопрос о поиске новых диагностических методов туберкулезной инфекции на ранних этапах ее развития. Учитывая, что туберкулиновая проба Манту косвенно отражает не только портивотуберкулезный иммунитет, но и состояние иммунных реакций индивидуума, происходящих при встрече с *Mycobacteriae tuberculosis* (МБТ), мы предприняли поиск и апробацию новых диагностических тестов по результатам иммунологического обследования.

Материалы и методы исследования: Иммунологическое обследование проводилось в Областном противотуберкулезном диспансере г. Тюмени (глав.врач Куликова И.Б.) в 2007 – 2008 г.г. у 55 пациентов с активными проявлениями туберкулеза на разных этапах терапии – 1 группа (n=99); у 49 детей с измененной туберкулиновой чувствительностью без клинических проявлений туберкулезной инфекции – 2 группа (n=54).

По данным проведенных исследований нами из 35 лабораторных показателей, характеризующих иммунный профиль пациентов, при помощи математической модели выделено 5 основных [10]. Мы определяли уровень экспрессии рецептора к липополисахаридам ($CD14^+$) на моноцитах, способность восстанавливать нейтрофилами нитросиний тетразолий в спонтанном тесте (NST спонт), уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК 7,8%), концентрации общего иммуноглобулина класса Ig E и кортизола. Полученные результаты проанализированы при помощи «Алгоритма дифференциальной оценки результатов иммунологического обследования для определения принадлежности пациента к соответствующей группе» [10]. Статистическая обработка

данных осуществлялась с помощью программного продукта SPSS (США), предназначенного для выполнения всех этапов фундаментального научного статистического анализа [12].

Исследования выполнены на средства Гранта Губернатора Тюменской области 2007г.

Результаты и обсуждения: Известно, что исследование туберкулиновой чувствительности проводят с целью раннего выявления туберкулезной инфекции [6]. Наиболее опасными для развития активной инфекции, при отсутствии соответствующей терапии, являются 1-2 года после впервые установленного «виража» туб.проб и\или гиперэргической чувствительности [Чугаев Ю.П., 1999]. В нашем исследовании пациенты 1-ой группы поступали на лечение в специализированный стационар в период «виража» лишь в трети случаев (29,1±6,1%). Диагностика туберкулезной инфекции у больных 1-ой группы по данным реакции Манту осуществлялась у 10,9±4,2% пациентов. При этом, у 2 человек из 6 регистрировались цирротические изменения легочной ткани и кальцинаты внутригрудных лимфатических узлах, что свидетельствует о давности процесса и анергии со стороны иммунитета, выражающегося в отсутствии или сниженной чувствительности замедленного типа (туберкулиновых проб). Значительно чаще у больных заболевание было диагностировано при обращении с жалобами неспецифического характера (30,9±6,2%) и в трети случаев (34,5±6,2%) по данным рентгенологического обследования. Каждый пятый пациент (23,7±5,7%) 1-ой группы выявлен при профосмотре в очагах туберкулезной инфекции. У всех детей, выявленных разными методами (89,1±4,1%), кроме туберулинодиагностики, реакция Манту оставалась монотонной в течении ряда лет и не вызывала настороженности у педиатров. Вероятно, это происходило из-за нарушения функционирования иммунной системы, которое определяло ложный результат пробы Манту. Учитывая, что чаще выявлялись вторичные формы туберкулеза (44,9±7,1%), закономерным является факт, что в большинстве случаев диагноз туберкулеза органов дыхания был выставлен пациентам при обращении с жалобами.

При сравнении средних размеров инфильтрата с 95% доверительным интервалом, обнаружено, что при взятии на диспансерный учет средний размер папулы у пациентов 1-ой группы определялся на уровне 13,2±1,7 мм, во 2 группе - 10,7±1,0мм ($p<0,02$). После лечения в 1 группе папула имела тенденцию к увеличению 12±5,6мм, а во 2 группе оставалась неизменной 13,0±5,1 ($p>0,05$).

В основе туберкулезной инфекции лежат иммунные дисфункции, вследствие которых развивается вторичный иммунодефицит с глубокой количественной и качественной перестройкой иммунитета, а инфицирование МБТ может перейти в клинически выраженное заболевание [1,3].

В связи с этим были выбраны иммунологические переменные и сформированы классифицирующие функции [10]. Используя алгоритм дифференциальной оценки результатов иммунологического обследования для определения принадлежности пациента к соответствующей группе, правильность предсказания соответствовала 91,9%, а у лиц с измененной туберкулиновой чувствительностью–40,74%. Т.е., по данным иммунологического теста чувствительность метода (вероятность положительного результата при наличии болезни) с использованием алгоритма дифференциальной оценки составила 91,9%, а специфичность (вероятность отрицательного результата при отсутствии болезни)–40,74%.

Оценка чувствительности и специфичности иммунологическогодиагностического теста в способности классифицировать пациентов по характеру инфекционного процесса

Виды статистических характеристик диагностического теста	Результаты классификации пациентов по характеру инфекционного процесса с помощью иммунологического диагностического теста	Характер инфекционного процесса туберкулеза, оцененного с помощью клинико-рентгенологического и параклинического обследования		Итого	Отношение шансов предсказания туберкулеза у больных туберкулезом по сравнению с пациентами с ИЧТ		
					Значение	95% доверительный интервал	
		Туберкулез	ИЧТ			Нижняя	Верхняя
Частота	Положительный результат (Туберкулез есть)	91	32	123	7,82	3,17	19,31
	Отрицательный результат (Туберкулеза нет)	8	22	30			
	Итого	99	54	153			
Прогностическая ценность положительного результата теста (+PV) (Туберкулез есть)		73,98	26,02	100			
Прогностическая ценность отрицательного результата теста (-PV) (Туберкулеза нет)		26,67	73,33	100			

Анализируя данные таблицы, обращает внимание, что среди пациентов с измененной чувствительностью к туберкулину (ИЧТ) 40,7% имели иммунологические признаки активного туберкулеза. При этом клинических проявлений заболевания выявлено не было, а также отсутствовали признаки локального поражения органов дыхания при обследовании доступными методами лучевой диагностики. Основным в развитии туберкулезной инфекции является наличие инфекционного агента (МБТ). По данным нашего исследования наличие контакта с больным туберкулезом в 1-ой группе имели 74,5±5,9% и 34,7±6,8% во 2-ой группе ($p<0,01$). Причем, во обеих изучаемых группах он был преимущественно семейным (58,5±7,7% в 1-ой и 50±11,8% во 2-ой группах, $p>0,05$). Различия отмечались в длительности контактов. Так, у пациентов 1 группы они отмечались большей продолжительностью, нежели у детей 2 группы. Возможно, наличие контакта, а также другие отягощающие факторы обуславливают изменения иммунной системы у детей с измененной чувствительностью к туберкулину. В подобной ситуации реализация инфекционного агента – дело времени и поэтому необходимо более тщательное обследование с использованием высоких технологий и необходимость профилактического лечения в условиях специализированного санатория.

По данным таблицы прогностическая ценность положительного результата иммунологического диагностического теста (Туберкулез есть) составила 73,98%, а отрицательного 73,33%. Т.е. 73,98% всех положительных результатов диагностического теста пришлись на больных туберкулезом. С другой стороны, 73,33% всех отрицательных результатов зафиксировано среди пациентов без туберкулеза.

Таким образом, сформированный нами и внедренный в практическое здравоохранение иммунологический диагностический тест [10] обладает очень высокой чувствительностью. Подобные тесты крайне важны, в случае если имеется риск пропуска опасных болезней, к которым относится туберкулез. Высокоспецифичные тесты нужны, если ложноположительный результат может нанести пациенту вред – физический, эмоциональный или финансовый.

Список литературы:

1. Гергерт В.Я. Иммунология туберкулеза // Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. – Москва, 2000. - С.18-21.
2. Кибрик Б.С., Маковей Ю.В. // Некоторые особенности выявления ТОД. – Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004, №11. – С.45-46
3. Маянский А.Н. Туберкулез (микробиологические и иммунопато– генетические аспекты // Иммунология. – 2001, № 2. – С. 53-63.
4. Мотанова Л.Н., Конвал О.Ф., с соавт. // Выявление туберкулеза у детей и подростков в приморском крае. – Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2005, №1. – С.13 – 15.
5. Перельман М.И.Новые этапы развития противотуберкулезной помощи населению России//Тезисы докладов с симпозиума в рамках итоговой колл.–Москва.–2002.–С.25.
6. Перельман М.И., с соавт. // Фтизиатрия, изд.3-е, М., Медицина. - 2004г. – с.519.
7. Сельцовский П.П., с соавт. // Эпид. ситуация по туберкулезу в Москве в конце XX – начале XXI века. – Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2005, №8. - С.10 – 14.
8. Сиренко И.А., Подопригора Н.М., с соавт. // Значимость групп риска в детской фтизиатрии. – Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006, №9. - С. 31-33.
9. Тюлькова Т.Е., Чебышева Е.В., Кашуба Э.А., с соавт. // Особенности клинической картины у детей с первичной туберкулезной инфекции. – Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – 2007. - С.265
10. Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чугаев Ю.П.с соавт. Прогностические критерии перехода латентного туберкулеза в клинически выраженный // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 7. – С.29-35.
11. Neurenberger E., Bishal W.R., Grosse J.H. // Latent tuberculosis infection Seminars in Resp. and Critic. – Care Med. – 2004. – Vol.25, N 3. – P.317 – 336

12. SPSS® Base 8.0 Windows® Applications Guide, CopyrIght © 1998 by SPSS Inc. All rIghts reserved – CopyrIght © 1998 СПСС «Русь»

Авторы:
1. Тюлькова Татьяна Евгеньевна- 625048 г. Тюмень, ул. Котельщиков, д.2, кв.91.

Моб.тел. – 8-912-924-97-10
Дом.тел. – 8 (3452) 345-308
т\факс – нет
e-mail: tulkova2006@rambler.ru
к.м.н., ассистент кафедры туберкулеза ГОУ ВПО ТюмГМА Росздрава

Тюлькова Татьяна Евгеньевна в 1994 году окончила Тюменский Государственный медицинский институт по специальности «педиатрия». В 1995 г. работала участковым педиатром детской поликлиники №8 г. Тюмени. В 1995-1996 г.г. проходила интернатуру по специальности «Фтизиатрия» на кафедре туберкулеза Тюменской Медицинской Академии, совмещая с работой фтизиопедиатра в санаторном детском саду №141.

С января 1996 г. по декабрь 2006г. работала врачом – иммунологом в ТГЦИИ (Тюменский Городской Центр Иммунореабилитации и иммунопрофилактики), который в июле 2001 г. реорганизован в ММЛПУ «Городская иммуноаллергологическая консультативно-диагностическая поликлиника» (ГИКДП), с 2004г. – ГЛПУ ТО «Тюменский областной Центр охраны материнства и детства».

В 1998-2000 г.г. без отрыва от производства прошла обучение в клинической ординатуре по специальности «Аллергология и иммунология» на кафедре детских инфекций с курсом иммунологии в ТГМА. В 2002 г. поступила на заочное отделение аспирантуры на кафедре инфекционных болезней с курсом детских инфекций, иммунологии и аллергологии в ГОУВПО ТюмГМА. В декабре 2004 г. защитила диссертационную работу по теме «Клинико – иммунологические особенности детей групп риска по развитию локального туберкулеза» по специальности 14.00.09 – «педиатрия» на соискание степени кандидата мед.наук.

Имею сертификат по специальности «Аллергология-иммунология».

В 2005 г. присвоена I квалификационная категория по специальности «аллергология – иммунология».

В 1996 г. проходила повышение квалификации на выездном цикле Российского Государственного медицинского Университета «Актуальные вопросы детской гематологии»; в 1998 г. принимала участие в семинаре «Диагностика, профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции»; в 2002 г. прошла обучение в ГОУВПО ММА им. И.М. Сеченова на медико – профилактическом факультете послевузовского профессионального

образования по теме «Современные технологии вакцинации детей, в том числе с хронической патологией». В 2001г. была участницей Терапевтического Форума г. Тюмени; 1-й конференции иммунологов Урала, г. Екатеринбург. В 2002 г. участвовала в работе V Конгресса иммунологов – аллерглогов, г.Москва и XIV съезде пульмонологов, г.Москва, в 2003 и 2004г.г. представляла доклад на VII и VIII Всероссийских конференциях с международным участием «Дни иммунологии в Санкт–Петербурге». Неоднократно участвовала на городских и областных конференциях по вакциопрофилактики. В 2007г. выступала на конференции, посвященной 45-летию противотуберкулезного санатория «Верхний Бор» г. Тюмень с докладами по иммунопатогенезу туберкулезной инфекции и особенностям туберкулиновой чувствительности на современном этапе. В 2008г на областной конференции, посвященной Дню фтизиатра, докладывала о новом в диагностике туберкулезной инфекции у детей. Я участница 1 объединенного Форума педиатров, 19-23 мая 2008г., г. Орле, где выступала со стендовым докладом и 18 конгресса РРО болезней органов дыхания, 9-12 декабря 2008г., г. Е-бург, где выступала с докладом об иммунологических особенностях туберкулезной инфекции.

2. Корначев Александр Сергеевич – д.м.н., ведущий специалист ФГУН «ТНИИКИП» Роспотребнадзора, г. Тюмень,
3. Чугаев Юрий Петрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Уральской мед.академии, ведущий научный сотрудник УрНИИ Фтизиопульмонологии, г. Екатеринбург
4. Кашуба Эдуард Алексеевич – Заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н., зав. Кафедрой инфекционных болезней с курсом детских инфекций, иммунологии – аллергологии, ректор ГОУ ВПО ТюмГМА Росздрава.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТА

Тюлькова Т.Е. [1], Корначев А.С.[2], Чугаев Ю.П.[3], Э.А. Кашуба[1]

В последние годы наиболее остро встает вопрос о диагностики туберкулезной инфекции на ранних этапах ее развития. Туберкулинодиагностика уступает свое место всвязи с ростом сопутствующей патологии, в т.ч. аллергических заболеваний. В формировании того или иного варианта туберкулезной инфекции неоднократно доказывалась ведущая роль иммунной системы. Нами из 35 лабораторных показателей, характеризующих иммунный профиль пациентов, при помощи математической модели выделено 5 основных. По этим параметрам сформированы дискриминантые функции. При внедрении в практическое здравоохранение получены данные о чувствительности метода (вероятность положительного результата при наличии болезни) с использованием алгоритма дифференциальной оценки, которая составила 91,9%, а специфичность (вероятность отрицательного результата при отсутствии болезни)–40,74%. Прогностическая ценность положительного результата иммунологического диагностического теста (Туберкулез есть) составила 73,98%, а отрицательного 73,33%. Т.е. 73,98% всех положительных результатов диагностического теста пришлись на больных туберкулезом. С другой стороны, 73,33% всех отрицательных результатов зафиксировано среди пациентов без туберкулеза. Таким образом, сформированный нами и внедренный в практическое здравоохранение иммунологический диагностический тест обладает очень высокой чувствительностью