

Информативность диагностических тестов в скрининге мочевого туберкулеза

С.Ю. Шевченко^{1,2}, профессор Е.В. Кульчавеня^{1,2}, к.м.н. Ж.А. Лаушкина¹

¹ ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Несмотря на некоторое снижение доли мочевого туберкулеза (МПТ) в структуре заболеваемости внелегочными формами, его медицинское, эпидемическое и социальное значение велико. МПТ характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием патогномичных симптомов, что существенно затрудняет его распознавание.

Цель исследования: определить информативность аллельного туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (АТР) как скринингового метода в дифференциальной диагностике МПТ.

Материал и методы: проведено простое открытое когортное исследование с участием 126 пациентов, находившихся в отделении внелегочных форм туберкулеза Новосибирского НИИ туберкулеза в 2014–2015 гг., которые были распределены в 3 группы: 1-я группа – больные активным МПТ (n=31; 24,6%); 2-я группа – больные неактивным МПТ (n=16; 12,7%); 3-я группа – больные хроническими инфекциями урогенитального тракта, у которых МПТ был исключен (n=79; 62,7%). В группу сравнения включили 105 пациентов в возрасте от 18 до 78 лет, госпитализированных с подозрением на туберкулез органов дыхания (ТОД). Помимо стандартного клинико-лабораторного, рентгенологического и бактериологического обследования всем пациентам была проведена кожная проба с АТР.

Результаты: чувствительность АТР у взрослых больных туберкулезом легких составила 74,5%, специфичность АТР при ТОД – 86%; чувствительность АТР у больных активным МПТ – 78,6%, чувствительность подкожной провокационной туберкулиновой пробы – 82,8%. Таким образом, ложноположительный результат АТР у больных без туберкулеза составил 76,9% и ни в одном случае не было ложноположительного результата пробы Коха, что свидетельствует о крайне низкой специфичности АТР (23,1%) в отношении мочевого туберкулеза у взрослых.

Выводы: аллельный туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении может быть использован в скрининге МПТ, однако положительный результат не является основанием для установления диагноза, а только поводом для углубленного фтизиоурологического обследования.

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, аллельный туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, проба Коха, мочевого туберкулеза.

Для цитирования: Шевченко С.Ю., Кульчавеня Е.В., Лаушкина Ж.А. Информативность диагностических тестов в скрининге мочевого туберкулеза // РМЖ. 2017. № 27. С. 2007–2010.

ABSTRACT

The informative value of diagnostic tests in urogenital tuberculosis screening

Shevchenko S.Yu.^{1,2}, Kulchavenya E.V.^{1,2}, Laushkina Zh.A.¹

¹ Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis

² Novosibirsk State Medical University

Despite a slight decrease in the share of urinogenital tuberculosis (UT) in the structure of the incidence rate of extrapulmonary forms of tuberculosis, its medical, epidemic and social significance is great. Urinogenital tuberculosis (UT) is characterized by polymorphism of clinical manifestations and the absence of pathognomonic symptoms, which significantly complicates its recognition.

The aim of the study was to determine the informative value of the recombinant tuberculosis antigen in standart dilution (RTA) as a screening method in the differential diagnosis of UT.

Patients and methods. A simple open cohort study was conducted. It included 126 patients who received treatment the extrapulmonary tuberculosis department of the Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis in 2014–2015. Patients were divided into three groups: group 1 – patients with active UT, n = 31 (24.6%); group 2 – patients with inactive UT, n = 16 (12.7%); group 3 – patients with chronic infections of the urogenital tract with excluded UT, n = 79 (62.7%). The comparison group included 105 patients aged from 18 to 78 years hospitalized with suspected respiratory tuberculosis (RT). In addition to the standard clinical-laboratory, X-ray and bacteriological examination, they all had a skin test with RTA.

Results. The RTA sensitivity in adult patients with pulmonary tuberculosis was 74.5%, the RTA specificity in RT was 86%. RTA sensitivity in patients with active UT was 78.6%, and sensitivity of subcutaneous challenge tuberculin test was 82.8%. Thus, the false positive result of RTA in patients without tuberculosis was 76.9%, and there were no any false positive results of Koch's test, which indicates an extremely low specificity of RTA (23.1%) for urogenital tuberculosis in adults.

Conclusions. RTA can be used in UT screening, though its positive result cannot be used as a basis for establishing a diagnosis, but only as a reason for an additional phthiourological examination.

Key words: tuberculosis, diagnostics, recombinant tuberculosis antigen in standart dilution, Koch's test, urinogenital tuberculosis.

For citation: Shevchenko S.Yu., Kulchavenya E.V., Laushkina Zh.A. The informative value of diagnostic tests in urogenital tuberculosis screening // RMJ. 2017. № 27. P. 2007–2010.

Введение

Несмотря на некоторое снижение доли мочевого туберкулеза (МПТ) в структуре заболеваемости внелегочными формами, его медицинское, эпидемическое и социальное значение велико [1–5]. МПТ характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием патогномичных симптомов, что существенно затрудняет его распознавание [1, 6–7]. Неоптимальная терапия урогенитальных инфекций, под маской которых нередко протекает МПТ, препятствует бактериологической и патоморфологической верификации туберкулеза мочеполовой системы [6–10]. Надежного скринингового метода для больных МПТ, как и любой другой формой внелегочного туберкулеза, сегодня не существует.

Недавно вошли в практику одобренные Всемирной организацией здравоохранения IGRA-тесты (QuantiFERON-TBGold, TB.SPOT.test) – современные методы выявления латентной туберкулезной инфекции *in vitro*, положительные результаты которых ассоциированы с процессом активного размножения *M. tuberculosis* [11–16]. Однако дороговизна этих методик и инвазивность не позволяют рассматривать их как скрининг.

В России был разработан аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (АТР, препарат Диаскинтест), предназначенный для внутрикожного введения. Преимуществом этого метода диагностики является то, что тесты *in vitro* определяют образование интерферона (ИНФ)- γ только циркулирующими Т-лимфоцитами, а в кожных реакциях участвуют также CD4 и CD8 лимфоциты наряду с цитокинами ИНФ- γ , фактор некроза опухоли альфа и др. [17–21]. Хотя, по данным Н.Н. Моисеевой [19], применение АТР повысило эффективность диагностики по сравнению с пробой Манту всего на 0,12%.

Пробу с АТР следует считать одним из дополнительных критериев активности туберкулезного процесса и отбора больных ВИЧ-инфекцией в категорию высокого риска развития туберкулеза [22]. АТР был положителен у 64% больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез. Анергия (отрицательные результаты и низкая чувствительность) обнаружена у пациентов со значительным иммунодефицитом (CD4<350 кл/мкл) [23]. АТР показал большую чувствительность по сравнению с туберкулином при плановом обследовании на туберкулез больных ВИЧ-инфекцией: положительная и гиперергическая реакции регистрировались в 4,8 раза чаще, чем аналогичные реакции на туберкулин [24].

Пациенты в возрасте 0–17 лет с активными формами туберкулеза имели положительные реакции на АТР в 95,3% (дети) и 96,3% (подростки) случаев. Гиперергические реакции зарегистрированы у 62,7% детей и 50% подростков [25]. При туберкулезном экссудативном плеврите чувствительность пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л составила 79,3%, с АТР – 60,3%. При нетуберкулезных заболеваниях плевры специфичность пробы Манту составила 49,7%, пробы с АТР – 78,4%. У здоровых лиц специфичность пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л была 14,3%, а АТР – 80,9% [26].

Существует большое количество научных публикаций, подтверждающих высокую чувствительность АТР у детей больных туберкулезом органов дыхания (ТОД): от 90,5% до 96,7% [27–29]. Чувствительность метода у взрослых больных туберкулезом органов дыхания несколько ниже (78,4–81,5%) [21, 30–31], но тоже достаточно высока.

Таблица 1. Структурная характеристика больных активным МПТ в 1-й исследуемой группе

N=72	n	%
Распределение по полу		
• Женщины	33	45,8
• Мужчины	39	54,2
Верификация диагноза		
• По совокупности данных	48	66,7
• Бактериологически	20	27,8
• Патоморфологически	4	5,5
Активный МПТ		
• Впервые выявленный	59	81,9
• Обострение	9	12,5
• Рецидив	4	5,6
Формы МПТ		
• Туберкулез мочевой системы	35	48,6
• Туберкулез половых органов (суммарно)	21	29,2
• Генерализованный МПТ	16	22,2

По применению АТР у больных внелегочным туберкулезом имеются лишь единичные работы. Запрос в PubMed, e.library по ключевым словам «диаскинтест», «урогенитальный/мочеполовой туберкулез» не выдал ни одного результата. Нам удалось только найти в статье Н.М. Корецкой [18] ссылку на тезисы по оценке диагностической значимости АТР во фтизиатрии, где упоминались больные внелегочным туберкулезом. Вместе с тем фтизиоурология нуждается в недорогом и эффективном скрининговом методе.

Важным методом в диагностике МПТ является провокационная проба Коха с подкожным введением 20, 50, 100 туберкулезных единиц (ТЕ). В течение 48 часов после введения туберкулина осуществляют термометрию через каждые 2 часа, дважды повторяют общий анализ крови и пробу по Нечипоренко, выполняют бактериологическое исследование. Результат оценивают по общей, уколочной и очаговой реакциям. Эта проба входит в стандартный алгоритм обследования больных с подозрением на МПТ, а также нуждающихся в определении степени его активности для перевода в другую группу диспансерного учета, или для снятия с учета, но проба Коха выполняется стационарно и не предназначена для скрининга [6, 8].

Цель исследования: определить информативность АТР как скринингового метода в дифференциальной диагностике МПТ.

Материал и методы

Проведено простое открытое когортное исследование с участием 197 пациентов, находившихся в отделении внелегочных форм туберкулеза Новосибирского НИИ туберкулеза в 2014–2016 гг. Распределение по полу: 51,8% (n=102) женщин, 48,2% (n=95) мужчин. Средний возраст пациентов составил 46,7±1,26 года.

Больные были госпитализированы по направлению противотуберкулезных диспансеров; АТР проводили на догоспитальном этапе. В отделении пациентам выполняли комплексное фтизиоурологическое обследование, включавшее общеклинические тесты: общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование мочи (общий анализ, ис-



следование по Нечипоренко, 3-стаканная проба), посевы на неспецифическую флору мочи и дериватов половых желез с определением чувствительности выявленных возбудителей к антимикробным препаратам, исследование на *M. tuberculosis* (люминесцентная микроскопия, посевы на плотные питательные среды, бактериологические исследования с применением автоматизированных систем Bactec и GeneXpert). Мужчинам дополнительно выполняли исследование секрета предстательной железы, эякулята, женщинам – исследование мазков из цервикального канала, посев менструальной крови. Лучевые методы диагностики включали ультразвуковое исследование, рентгенологические методы (уретрография, микционная цистография, экскреторная урография и/или мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием). По показаниям выполняли биопсию мочевого пузыря, предстательной железы с патоморфологическим и бактериологическим исследованием биоптатов.

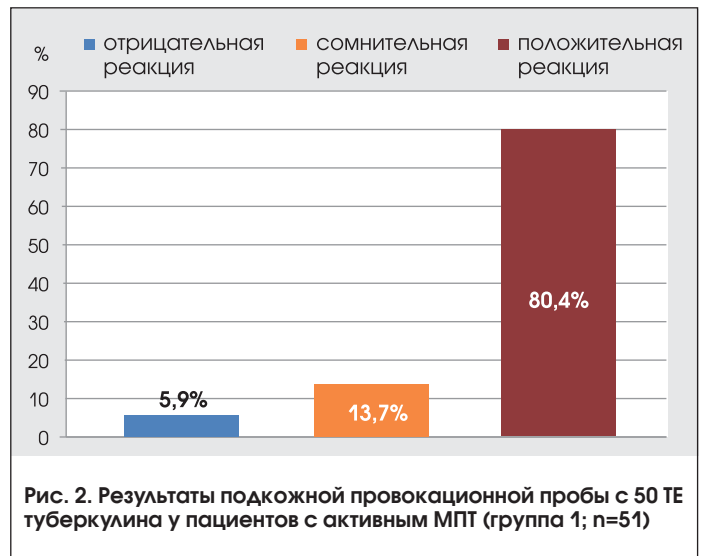
По результатам проведенного обследования больные были распределены в 2 группы: 1-я группа – 72 (36,6%) пациента с активным МПТ; 2-я группа – 125 (63,4%) пациентов с хроническими заболеваниями мочеполовой системы, которые были госпитализированы в отделение с подозрением на МПТ, но после комплексного фтизиоурологического обследования диагноз был исключен.

В группу сравнения включили 105 пациентов в возрасте от 18 до 78 лет, госпитализированных в Новосибирский НИИ туберкулеза с подозрением на туберкулез органов дыхания (ТОД). Помимо стандартного клинико-лабораторного, рентгенологического и бактериологического обследования им всем была выполнена кожная проба с АТР.

Результаты исследования

У больных ТОД тест с АТР был положителен в 48 (45,7%) случаях, отрицателен в 50 (47,6%) и сомнителен в 7 (6,7%) случаях. Среди пациентов с установленным диагнозом «туберкулез легких» (41 человек) АТР был положителен в подавляющем большинстве случаев – в 74,5%.

Отрицательный результат зафиксирован у 8 (14,5%) больных ТОД, и сомнительный – у 6 (10,9%). Ограниченный туберкулезный процесс без бактериовыделения зафиксирован в 7 (87,5%) из 8 случаев отрицательного результата АТР. Таким образом, чувствительность метода у взрослых больных ТОД составила 74,5%, специфичность – 86%.



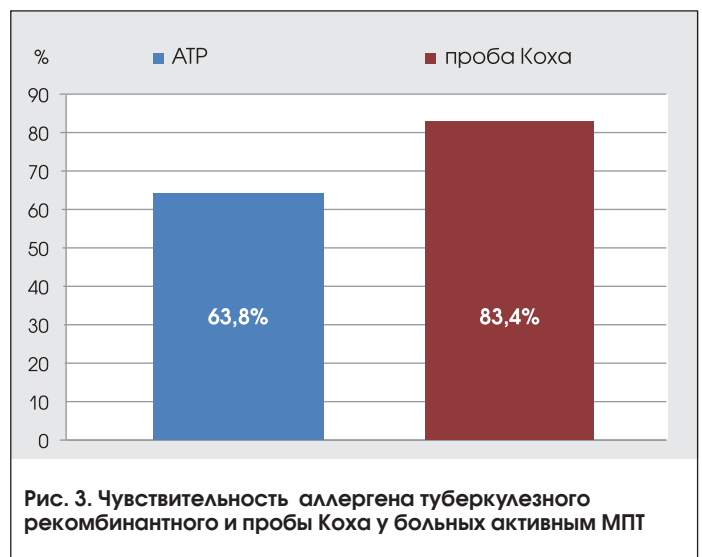
Диагноз «активный МПТ» верифицирован бактериологически у 20 больных (27,8%); на основании данных патоморфологической картины – у 4-х (5,5%); по совокупности данных анамнеза, клинико-рентгенологических и лабораторных исследований – у 48 (66,7%). Как и в общей когорте, распределение по полу в 1-й группе было с некоторым преобладанием женщин – 54,2% и 45,8% соответственно.

Из 72 больных активным МПТ у 59 (81,9%) заболевание впервые выявлено, у 9 (12,5%) – диагностировано обострение, у 4-х (5,6%) – рецидив МПТ.

Согласно классификации МПТ у 35 (48,6%) больных 1-й группы выявлен туберкулез мочевой системы, у 21 (29,2%) – туберкулез половых органов. При этом генитальный туберкулез у мужчин регистрировался чаще – в 61,9% случаев, у женщин – в 38,1%. Генерализованный МПТ установлен у 16 (22,2%) больных (табл. 1).

Тест с АТР в первой группе был выполнен 58 (80,5%) пациентам, у 37 (63,8%) результат был положительный, у 21 (36,2%) – отрицательный (рис. 1).

Подкожная провокационная проба Коха была проведена 51 (70,8%) пациенту с активным МПТ. Положительная реакция на подкожное введение 50 ТЕ туберкулина зарегистрирована у 41 (80,4%) пациента, сомнительный результат отмечен у 7 (13,7%) больных. Только



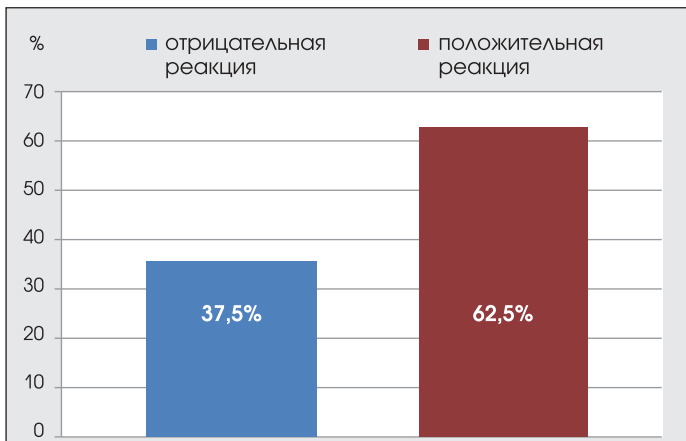


Рис. 4. Результат внутрикожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у пациентов с хроническими заболеваниями мочеполовой системы (группа 2; n=72)

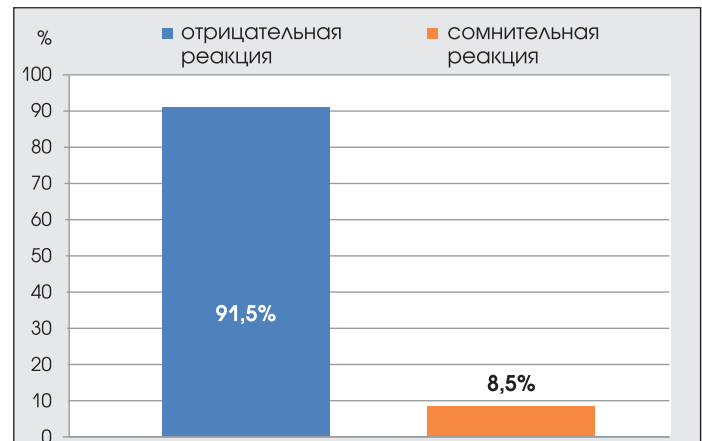


Рис. 5. Результаты подкожной провокационной пробы с 50 ТЕ туберкулина у пациентов с хроническими заболеваниями мочеполовой системы (группа 2; n=106)

у 3-х пациентов с активным МПТ проба Коха была отрицательная (5,9%). Графически результаты представлены на рисунке 2.

Таким образом, чувствительность АТР у больных активным МПТ составила 63,8%. Результат чувствительности подкожной провокационной туберкулиновой пробы оказался выше – 80,4% (рис. 3).

По техническим причинам не удалось всем больным активным МПТ выполнить одновременно АТР и пробу Коха; такое совокупное обследование проведено 38 пациентам. Положительный результат АТР зарегистрирован у 25 человек, проба Коха – у 31. Таким образом, чувствительность провокационных тестов коррелировала с результатами группы активного МПТ в целом и составила 65,8% у АТР и 81,6% у пробы Коха.

Во 2-ю группу (больные хроническими заболеваниями мочеполовой системы, у которых диагноз туберкулеза не подтвердился) вошли 125 (63,4%) пациентов: 69 (55,2%) женщин и 56 (44,8%) мужчин.

Неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания органов мочеполовой системы диагностированы у 105 (84%) пациентов, из которых каждому третьему был установлен диагноз «пиелонефрит» (n=38; 36,2%).

Из 125 пациентов с исключенным МПТ АТР был выполнен 72 (57,%). Из них у 45 (62,5%) человек результат оказался ложноположительным, что свидетельствует о недопустимо низкой специфичности АТР в отношении мочеполового туберкулеза у взрослых (рис. 4).

Подкожная провокационная туберкулиновая проба проведена у 106 человек 2-й группы. У 97 (91,5%) пациентов результат расценен как отрицательный, у 9 (8,5) – сомнительный (рис. 5). Соответственно специфичность пробы Коха составила 91,5%, что свидетельствует о высокой диагностической ценности данного метода.

Так же как и в 1-й группе, дополнительно проанализированы результаты провокационных тестов у пациентов, которым одновременно выполняли обе пробы (Диаскинтест (АТР) в условиях противотуберкулезного диспансера, проба Коха – при госпитализации в НИИ туберкулеза). Совокупное обследование проведено 63 больным, у 24 из них результат АТР был отрицательный, у 39 – ложноположительный.

Проба Коха вновь продемонстрировала большую чувствительность: отрицательный результат был зарегистри-

рован у 58 больных и лишь у 5 – ложноположительный. Соответственно специфичность внутрикожной пробы АТР составила 38,1%; специфичность пробы Коха оказалась в 2,5 раза выше – 92,1 %.

Заключение

Чувствительность АТР у взрослых больных туберкулезом легких составила 74,5%, что коррелирует с литературными данными и говорит об эффективности метода. Высока и специфичность АТР при ТОД – 86%.

Сопоставление чувствительности АТР и подкожной провокационной туберкулиновой пробы Коха у взрослых больных активным мочеполовым туберкулезом показало большую информативность традиционного метода диагностики: чувствительность пробы Коха составила 80,4%, АТР – 63,8%.

Специфичность пробы Коха достигала 91,5%, что позволяет по-прежнему считать подкожную провокационную туберкулиновую пробу важной в дифференциальной диагностике мочеполового туберкулеза и неспецифических урогенитальных инфекций.

Высокий процент ложноположительных результатов АТР у больных хроническими заболеваниями мочеполовой системы обусловил низкую специфичность теста – 37,5%. Достоверных отличий в информативности диагностических тестов при одновременном их выполнении у одного пациента или в целом в когорте не выявлено.

Выводы

АТР может быть использован в скрининге МПТ, однако положительный результат не является основанием для установления диагноза, а только поводом для углубленного фтизиоурологического обследования с использованием дополнительных провокационных проб, в частности проведения пробы Коха, которая показала высокую диагностическую эффективность. Причины низкой специфичности АТР при МПТ требуют дополнительного изучения.

Литература

- Кульчавеня Е.В., Краснов В.А., Мордык А.В. Альманах внелегочного туберкулеза. Новосибирск: Сибпринт. 2015. 247 с. [Kul'chavenja E.V., Krasnov V.A., Mordyk A.V. Al'manah vnelegochnogo tuberkuleza. Novosibirsk: Sibprint. 2015. 247 s. (in Russian)].
- Кульчавеня Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез внелегочной локализации в Западной Сибири // Туберкулез и болезни легких. 2003. Т. 80. №4. С.13–15 [Kul'chavenja E.V., Homjakov V.T. Tuberkulez vnelegochnoj lokalizacii v Zapadnoj Sibiri // Tuberkulez i bolezni legkih. 2003. T. 80. №4. S.13–15 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>