

ПОКАЗАТЕЛИТЕ НА T SPOT TB – КРИТЕРИЙ ЗА ЕФЕКТИВНОСТ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛОЗНАТА ТЕРАПИЯ

С. Велizarова и А. Спасова

Университетска детска клиника по белодробни болести, СБАЛББ "Света София"

PERFORMANCE OF THE T SPOT TB – EFFICIENCY CRITERION OF ANTITUBERCULOSIS THERAPY

S. Velizarova and A. Spasova

University Children's Clinic of Pulmonary Diseases, SHATPD "Sv. Sofia"

Резюме: Целта на настоящото проучване е да се определи ефективността на T SPOT TB при деца, страдащи от туберкулоза, в хода на туберкулостатична терапия. В Университетската детска клиника по белодробни болести са проследени 40 деца с различни форми на първична туберкулоза. Децата са били изследвани с TST и T SPOT TB в началото и след три месеца от туберкулостатичната терапия. В началото на лечението 7,5% от децата са имали отрицателен тест на TST, 22,5% – нормергичен, и 72,5 бяха с хиперергия. Във втория тест няма отрицателни, но нормергичните се увеличиха до 47,5%, а хиперергичните намаляха до 52,5%, което убедително доказва, че туберкулостатичното лечение води до десенсибилизация на организма. При първия T SPOT TB тест отрицателни бяха 25% и позитивни 75%, докато при втория тест отрицателни бяха 27,5% срещу 72,5% положителни. В T SPOT TB теста няма разлика преди и след лечението, което съответства на по-висока степен на специфичност на теста.

Ключови думи: туберкулоза, деца, лечение, T SPOT TB, IGRAs тестове, TST, нормергия, хиперергия, карпа – непараметричен анализ за съотношение между два теста

Адрес за кореспонденция: С. Велizarова, Университетска детска клиника по белодробни болести, СБАЛББ "Света София", бул. "Акад. Иван Гешов" № 17, София 1431, тел.: 8054299, GSM: 0899423231, e-mail: velizarovasv@gmail.com

Summary: The purpose of this study was to determine the effectiveness of the T SPOT TB in children with different forms of tuberculosis in the course of tuberculostatic therapy. At the University Children's Clinic of Pulmonary Diseases, there were followed 40 children with different forms of primary tuberculosis. Children were tested with TST and T SPOT TB at baseline and after three months of tuberculostatic therapy. Before treatment 7.5% of children had a negative TST, 22.5% were with normergic and 72.5% with hyperergic reactions. In the second test, there were no negative, but normergic increased to 47.5% and hyperergic declined to 52.5 percent, which conclusively proves that antituberculosis treatment leads to desensitization of the body. The first T SPOT TB test showed negative results in 25% and positive in 75%, while in the second test 27.5 percent were negative against 72.5 percent positive. T SPOT TB test showed no distinct difference before and after therapy, which corresponds to its higher specificity.

Key words: TB in children, treatment of tuberculosis, T SPOT TB, IGRAs tests, TST, normergy, hyperergy, kappa non parametric analysis for correlation between both tests

Address for correspondence: S. Velizarova, MD, University Children's Clinic of Pulmonary Diseases, SHATPD "Sv. Sofia", 17 Akad. Ivan Geshov Blvd., tel.: 8054299, Bg-1431, Sofia, GSM: 0899423231, e-mail: velizarovasv@gmail.com

Туберкулозата е заболяване, което се възражда през последните години. Една трета от световното население е инфектирано. Над 8 млн. се разболяват всяка година и между 2-3 млн. умират от туберкулоза.

В Европейския регион са открити 450 000 нови случая и 69 000 са починали само през 2004 г. В Европа 50 души са в риск и 8 умират на всеки час от туберкулоза. 15% от болните са резистентни на туберкулостатици.

Има голяма разлика между заболяемостта в Източна и Западна Европа – от 4/100 000 в

Швейцария до 177/100 000 в Турция. В България и Румъния съответно 53/100 000.

Непрекъснато се търсят нови диагностични методи за ранно поставяне на диагнозата туберкулоза. IGRA (продукция на гама-интерферон) тестовете дават нов оптимизъм не само в ранното откриване на заболяването, но и в проследяване ефекта от терапията [1, 6].

Терапевтичното мониториране е стандартна техника при много инфекциозни заболявания. Мониторирането при туберкулозата е особено важно, защото позволява на лекаря

да взема решения по отношение на навременното коригиране на лечението. Не е възможно да се съберат множество кръвни проби в клинични условия. Обикновено се изследва проба 2 часа след приемането на изониазид, рифампицин, пиразинамид и етамбутол. Те обикновено са най-информативни. Най-много изследвания в клиничната практика са правени при римицид и тубоцин поради важността им в лечебния процес. Установено е, че тубоцинът има пик на концентрация на 9-ия час, след което бавно намалява, докато римицидът бавно намалява до 12 часа. Отдавна е известно, че има бързи и бавни инактиватори на римицида и от това зависи успеваемостта на лечението. За съжаление в клиничната практика е невъзможно да се мониторира всички болни.

По данни на M. Nicol и сътр. T SPOT TB може да бъде индикатор на резултатите от терапията при активна туберкулоза. Изследвани са активно болни деца на 1, 3 и 6 месеца след терапията. T SPOT намалява още след първия месец, докато TST се задържа до 6-ия месец [11, 12, 13].

За нас бе от изключително важно значение да проследим промените в туберкулиновия тест и T SPOT TB след провеждане на туберкулостатична терапия, както и дали тези два теста биха могли да играят роля при мониториране на терапията.

Целта на настоящото проучване бе да установим ефективността на T SPOT TB при децата, болни от туберкулоза, в хода на туберкулостатичната терапия. Проучването бе финансирано

от Медицински университет – София, по ГРАНТ договор № 2/15.07.2008 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

В Университетска детска клиника по белодробни болести, СБАЛББ „Света София”, бяха проследени 40 деца с различни форми на първична туберкулоза. Децата бяха изследвани с TST и T SPOT TB в началото и след три месеца от започнатата туберкулостатична терапия.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

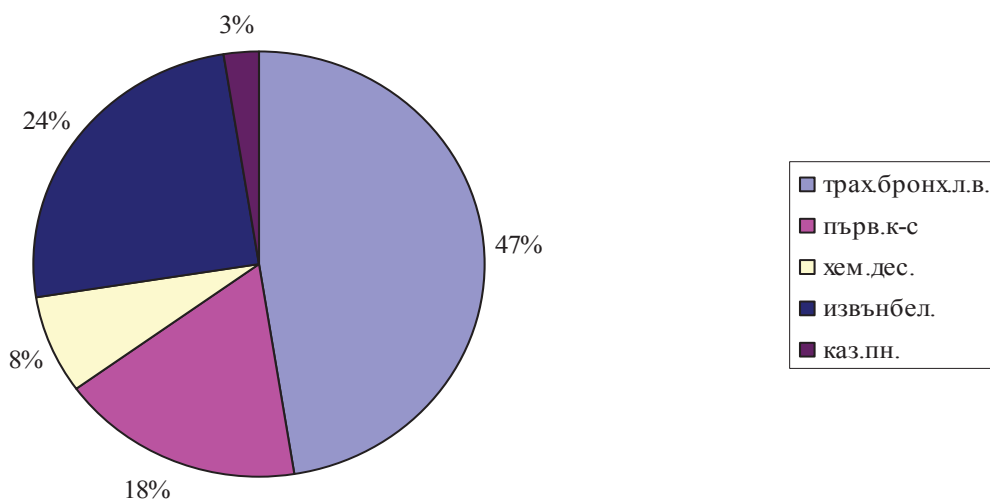
Броят на момчетата и момичетата беше почти еднакъв 21/19.

Децата от 0-3 години бяха 21, от 4-7 – 7, и над 8-17 години – 13. Броят на най-малките е обяснимо по-голям, тъй като в тази възрастова група тези деца се лекуват най-дълго в клиниката.

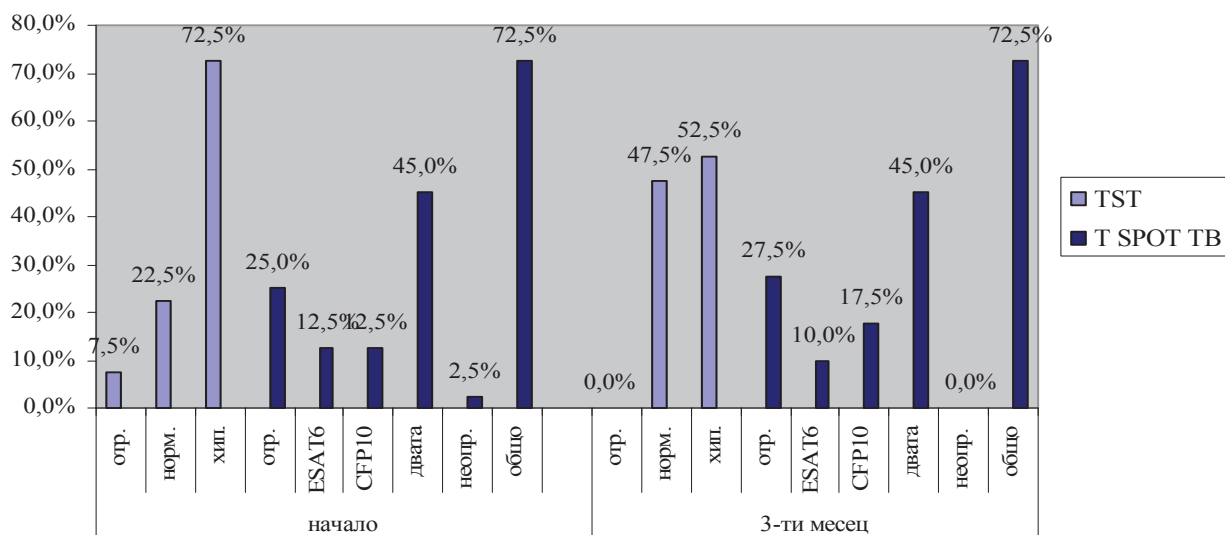
Разпределението по диагнози е показано на фиг. 1.

При започване на лечението 3 от децата бяха с отрицателен тест на Манту, 8 с нормергичен и 29 с хиперергия. При втория тест няма отрицателни, но нормергичните са се увеличили на 19, а хиперергичните са намалели на 21, което по безспорен начин доказва, че туберкулостатичната терапия води до десенсибилизация на организма.

При първия T SPOT TB тест отрицателните са 11, а позитивните – 29, а при втория тест отрицателните са 12 срещу 28 позитивни. При T SPOT TB теста няма отчетлива разлика преди и след проведената терапия, което съответства на неговата по-висока специфичност.



Фиг. 1. Разпределение по диагнози



Фиг. 2. Относителен дял на реакциите в началото и на 3-тия месец

При децата в най-малката възрастова група туберкулиновият тест бе отрицателен при 1 дете, нормергичен при 6 и хиперергичен при 13. При повторния тест 1 беше нормергичен и 9 хиперергични. Отрицателните деца в първата група бяха с тежки форми на туберкулозно заболяване, които в процеса на лечение възстановиха специфичната си сенсibiliзация. Относителният дял на хиперергичните намаля, което е доказателство за ефекта от лечението.

В тази възрастова група отрицателните на T SPOT TB теста бяха 8 срещу 12 положителни. При контролния тест отрицателните са 9. Малките промени в T SPOT TB теста, както бе споменато по-горе, показват по-голямата чувствителност на T SPOT TB теста, а също и дискусиябилните му реакции при много малки деца.

Децата от втората група бяха хиперергични, 6 деца при първия туберкулинов тест и 4 при повторната проба.

При T SPOT TB теста всички деца бяха позитивни. При направените изследвания се установи, че десенсибилизацията, изследвана чрез туберкулиновия тест, настъпва по-бързо от тази, изследвана с T SPOT TB, което може да се използва като маркер при сроковете на лечение.

При децата над 8 години хиперергичните бяха 10, но имаше и 2 отрицателни, което е свързано с 2 деца с много тежко туберкулозно заболяване в тази група. При повторния тест хиперергията е намаляла и няма отрицателни, което

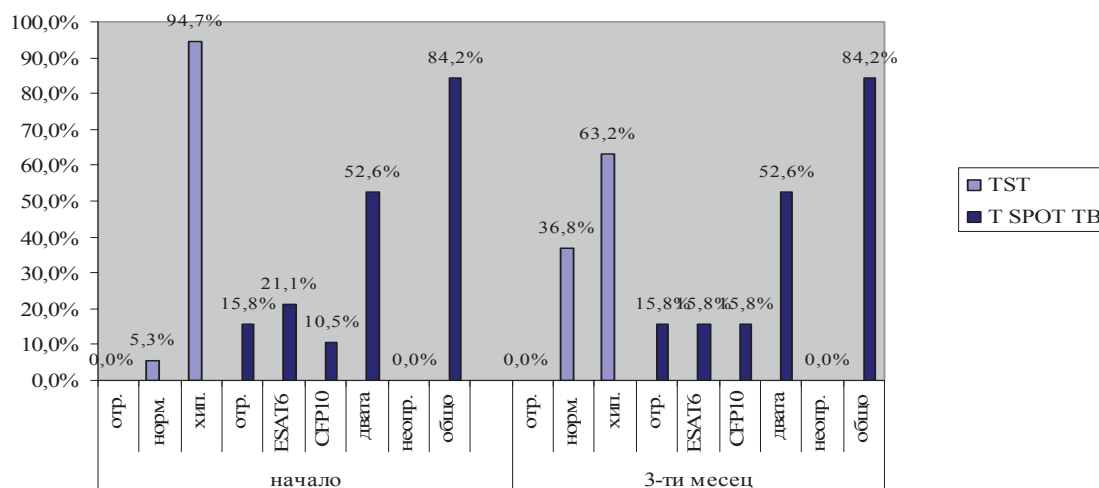
показва, че при децата с анергия се е възстановило имунологичното състояние на организма в резултат на терапията. Запазва се тенденцията за намаляване на хиперергията както в другите възрастови групи, което говори за успешно провеждана терапия.

При T SPOT TB теста при началното изследване има 3 отрицателни и 1 дете с неопределен тест. При повторния тест позитивните деца са 10.

При T SPOT TB теста има доказана зависимост между възрастта и теста, като това е позиявено при повторния тест Likelihood Ratio 12,657-df 6-p0,049. Това показва, че с нарастване на възрастта се повишават диагностичните възможности на T SPOT TB теста.

От посоченото дотук е интересно, че туберкулиновият тест се нормализира по-бързо, отколкото T SPOT TB теста, което не съответства на представеното в литературата, където представят намаляване на T SPOT TB теста след първия месец [12].

При туберкулоза на трахеобронхиалните лимфни възли 94,7% са хиперергични при първия туберкулинов тест и 63,2% при втория, което показва значителна десенсибилизация. При първия T SPOT TB тест 15,8% са отрицателни и 84,2% са позитивни, като това се задържа и при втория тест, което показва, че за разлика от туберкулиновия тест в процеса на лечение с разграждане на повече туберкулозни бактерии се увеличава реактивността спрямо туберкулозните антигени.



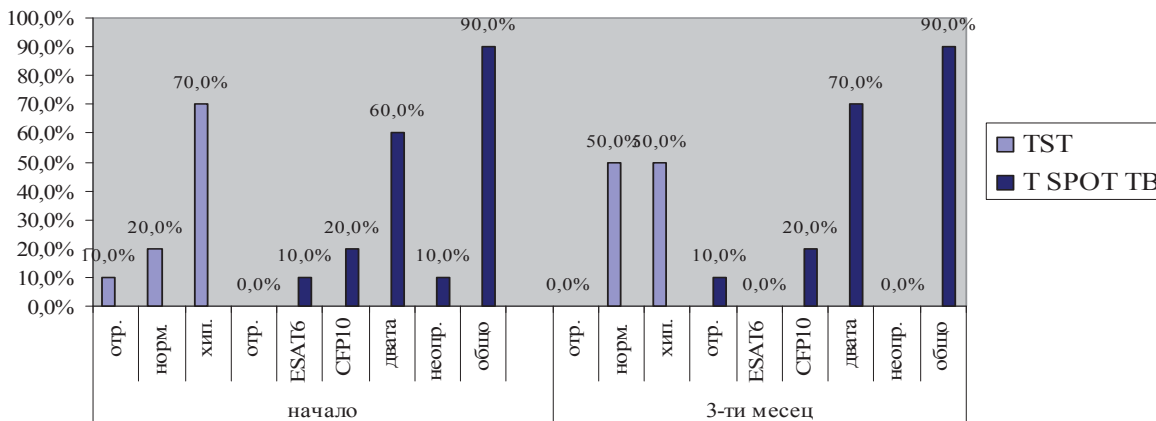
Фиг. 3. Относителен дял на децата с туберкулоза на трахеобронхиалните лимфни възли, реагирани на двата теста

При първичния туберкулозен комплекс 14,3% са отрицателни, 57,1% – нормергични, и 28,6% – хиперергични. При повторния тест на Манту хиперергичните не са се променили, но няма отрицателни. При T SPOT TB теста 42,9% са отрицателни, което се задържа и при втората проба. Това, от една страна, може да се обясни с малката възраст на изследваните деца, от друга страна, с тежкото протичане на тази форма на туберкулоза.

Децата с хематогенно дисеминирани форми бяха три, които и при двата теста на Манту задържаха резултатите си и бяха трайно отрицателни на T SPOT TB. Поради малкия брой деца това трудно би могло да се интерпретира, но се налага мнението, че и трите деца са под 1 година, когато T SPOT TB тестът е отрицателен при съхранена имунологична реактивност. И при трите деца беше направено изследване на клетъчния имунитет. При него се установи понижен общ брой лимфоцити с повишени стойности на активните T-лимфоцити за сметка на супресорно/цитотоксичните субпопулации и силно понижен индекс

CD4/CD8. Това дава отговор за липсата на реакция, поради наличие на малко количество ефektorни клетки, които продуцират гама-интерферон, има отрицателен T SPOT TB тест.

При извънбелодробната туберкулоза при първия тест на Манту 10% са отрицателни, 20% – нормергични, и 70% – хиперергични. При повторния тест вече 50% са отрицателни, което говори за бърза десенсибилизация по време на лечение при тези форми на туберкулоза. При извънбелодробната туберкулоза при първия T SPOT TB тест само едно дете бе с неопределен тест, а всички останали – позитивни, като 60% от тях реагираха и на двата теста. При повторния тест 1 дете бе отрицателно, а всички останали задържаха позитивния T SPOT TB тест, като реагиралите и на двата антигена станаха 60%. Детето, което от позитивно стана негативно в процеса на лечение, бе с туберкулозен менингит, диагностициран до 48 часа от началото на заболяването, поради което в процеса на лечение много бързо се десенсибилизира.



Фиг. 4. Относителен дял на децата с извънбелодробни форми на туберкулоза

Детето с казеозна пневмония остана отрицателно и на теста на Манту, и на T SPOT TB теста при двукратното му проследяване. Предвид тежестта на страданието имунологично възстановяване при детето би трябвало да се очаква след 6-ия месец.

За нас най-интересни бяха отношенията между двата теста. При началния тест отрицателните на туберкулиновия тест 66,7% бяха също отрицателни на T SPOT TB. При нормергичните 33,3% бяха отрицателни и 64,7% позитивни на T SPOT TB. При хиперергичните 17,9% бяха отрицателни и 82,1% позитивни на T SPOT TB, което показва зависимост между хиперергичията и T SPOT TB теста.

При втория тест на Манту всички деца бяха в норма или хиперергични. 42,1% от нормергичните бяха отрицателни на T SPOT TB и 67,9% – позитивни. При хиперергичните само 14,3% бяха отрицателни и 85,7% – позитивни, като се запазва тенденцията за най-голям относителен дял на позитивните на T SPOT TB при хиперергичните – това се доказва и статистически Likelihood Ratio 12,210-df 3-p0,007.

При двата теста на Манту карра е 0,176, което означава, че няма корелативна зависимост между теста, направен в началото на лечението, и този след 3 месеца, докато при T SPOT TB карра е 0,749, което показва много добра корелационна зависимост между двата теста, т.е. двата T SPOT TB теста отразяват много по-добре в динамика промените в имунобиологичното състояние на организма по време на туберкулозостатично лечение.

От изложеното дотук може да направим следните изводи:

1. Туберкулиновият тест на Манту се нормализира в границите 5-14 mm във всички възрасти по-бързо, отколкото T SPOT TB.

2. Има правопрпорционална зависимост между TST и T SPOT TB, потвърдена статистически.

3. Запазва се еднаквото съотношение в реакциите на T SPOT TB теста в началото и на 3-тия месец.

4. Има добра корелационна зависимост между двата теста в началото на лечението карра 0,52.

5. При използване на двата теста статистически доказано диагностичните възможности нарастват до 81,3%.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Andronikou, S. et al. CT scanning for the detection of tuberculous mediastinal and hilar lymphadenopathy in children. – *Pediatr. Radiol.*, **34**, 2004, 232-236.
2. Beffa, P. et al. Indeterminate test results of T-SPOT.TB performed under routine field conditions. – *Eur. Respir. J.*, **31**, 2007, 842-846.
3. Ben, J. et al. Childhood pulmonary tuberculosis old wisdom and new challenges. – *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, **173**, 2006, 1078-1090.
4. Bianchi, L. et al. Interferon-gamma release assay improves the diagnosis of tuberculosis in children. – *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **28**, 2009, № 6, 510-514.
5. Bothamley, G. H. et al. TBNET contributors Active case finding of tuberculosis in Europe: a Tuberculosis Network European Trials Group (TBNET) survey. – *Eur. Respir. J.*, **32**, 2008, 1023-1030.
6. Connell, T. G. et al. A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB gold and T-SPOT. – *TB Children, PLoS ONE*, **3**, 2008, e2624.
7. Enarson, P. M., D. A. Enarson et R. P. Gie. Management of tuberculosis in children in low-income countries. – *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, **10**, 2006, 119-232.
8. Kampmann, B. et al. Interferon- γ release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. – *Eur. Respir. J.*, **33**, 2009, 1374-1382.
9. Lalvani, A., L. Richeldi et H. Kunst. Interferon gamma assays for tuberculosis. – *Lancet Infect. Dis.*, **5**, 2005, 322-324.
10. Nicol, M. P. et R. J. Wilkinson. The clinical consequences of strain diversity in *Mycobacterium tuberculosis*. – *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **102**, 2008, № 10, 955-965.
11. Nicol, M. P. et al. Enhanced anti-mycobacterial immunity in children with erythema nodosum and a positive tuberculin skin test. – *J. Invest. Dermatol.*, **127**, 2007, 2152-2157.
12. Nicol, M. P. et R. J. Wilkinson. Evidence guiding the treatment of children with mycobacterial diseases. – *Clin. Infect. Dis.*, **44**, 2007, № 8, 1065-1066.
13. Nicol, M. P. et al. Enzyme-linked immunospot assay responses to early secretory antigenic target 6, culture filtrate protein 10, and purified protein derivative among children with tuberculosis: implications for diagnosis and monitoring of therapy. – *Clin. Infect. Dis.*, **40**, 2005, 301-308.
14. Pai, M. et al. Sensitivity of a whole-blood interferon-gamma assay among patients with pulmonary tuberculosis and variations in T cell responses during anti-tuberculosis treatment. – *Infection*, **35**, 2007, 98-103.
15. Starke, J. R. Pediatric tuberculosis: time for a new approach. – *Tuberculosis (Edinb.)*, **83**, 2003, 208-212.

Постъпила – 21 януари 2011 г.