

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОЖНОЙ ПРОБЫ С АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ У БЕРЕМЕННЫХ

М.И. Борисова^{1,2}, А.Е. Грабарник², Т.Р. Сулейманова²

SKIN TEST WITH ALLERGEN TUBERCULOSIS RECOMBINANT IN PREGNANT WOMEN

M.I. Borisova, A.E. Grabarnik, T.R. Suleimanova

Беременные женщины являются группой риска по заболеванию туберкулезом. Обследовано 267 беременных и родильниц: 48 – с прогрессирующим течением туберкулеза (I группа), 131 – с туберкулезным процессом в фазе рассасывания (II группа) и 69 – с клинически излеченным туберкулезом органов дыхания и наличием посттуберкулезных изменений в легких (III группа). Всем женщинам проведена кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), которая дала положительный результат у 93,7% пациенток I группы, 94,7% – II и 72,5% – III. Все женщины хорошо перенесли пробу с АТР, не отмечено также отрицательного влияния на плод. Специфичность кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при активном туберкулезе и латентной туберкулезной инфекции очень высока. Проба с АТР является эффективной и безопасной как скрининговое исследование беременных из медицинских и социальных групп риска по туберкулезу.

Ключевые слова: туберкулез, беременность, аллерген туберкулезный рекомбинантный, скрининг

Pregnant women and women after childbirth are at risk to catch tuberculosis. In the study included 267 pregnant and puerperants: 48 – with active progressive tuberculosis (TB) (1st group), 131 – with TB, resolving on treatment (2nd group) and 69 – cured after completed TB-treatment with residual changes in lung (3rd group). In all patients the skin test with allergen tuberculosis recombinant (ATR was performed (ATP, recombinant protein ESAT6-CFP10, registered as Diaskintest®). The positive results were obtained in 93.7% in 1st group, 94.7% – in 2nd group and 72.5% – in 3rd group. The test with ATR was well tolerated in all women and embryo toxicity was not registered. Sensitivity of the skin test with Recombinant protein ESAT6-CFP10 in cases of active Tuberculosis and latent Tuberculosis in such patients is high. The skin test with Recombinant protein ESAT6-CFP10 (Diaskintest®) is specific, sensitive and effective for screening in pregnant women with high risk of TB due to social and medical factors.

Keywords: tuberculosis, pregnancy, allergen tuberculosis recombinant (Diaskintest), screening

Введение

Беременность и послеродовой период повышают риск заболевания туберкулезом в 1,5–2 раза, а инфекционный процесс характеризуется прогрессирующим течением [3, 4, 13]. Нередко беременность является не единственным фактором риска заболевания туберкулезом [2, 4]. Как известно, выявление туберкулеза у беременных сопряжено с определенными сложностями, связанными с ограничением применения диагностических исследований [2, 3, 4, 5].

Рецидивы туберкулеза чаще развиваются у лиц, имеющих одновременно несколько значимых факторов риска. К ним, в частности, относятся отсутствие курсов противорецидивной химиотерапии [6,7], а также наступление беременности ранее, чем через два года после окончания основного курса противотуберкулезной терапии [4]. Таким образом, проблема выявления туберкулеза, а также определения показаний для проведения профилактической противотуберкулезной терапии на фоне беременности и после родов актуальна. При этом акушеры-гинекологи и рентгенологи стараются воздержаться

от рентгенологического обследования таких пациенток, особенно в сроки до 20 недель беременности. Сами беременные женщины также психологически не настроены на профилактические обследования и лечение.

В последние годы в практику фтизиатрии внедрены новые современные иммунологические тесты для выявления туберкулезной инфекции. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о высокой специфичности и экономической целесообразности кожного теста с антигеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, препарат Диаскинтест®) [1, 8, 9, 10, 11, 12]. Особую важность представляет выявление туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции в группах риска (как медицинских, так и социальных) [1, 2, 7, 9, 12]. С 2013 г. в гинекологическом отделении и роддоме Клиники № 2 Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы (МНПЦ борьбы с туберкулезом) широко применяется проба с АТР (при согласии пациенток).

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра фтизиатрии, г. Москва.

² ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

Цель исследования

Проанализировать опыт применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) для выявления активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции у беременных и родильниц.

Материал и методы исследования

Изучены результаты наблюдения и лечения 267 женщин в возрасте от 23 до 40 лет, лечившихся в акушерском отделении МНПЦ борьбы с туберкулезом в период с 2013 по июнь 2016 года. Из них 19 женщин страдали также ВИЧ-инфекцией. Всем женщинам проведена кожная проба с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный» в условиях стационара. У 124 пациенток (46,4%) проба с АТР проведена в первой половине беременности (но после 12 недель), у 143 женщин (53,6%) – во второй половине. Всем женщинам проводили общепринятые рентгенологические, клинические, лабораторные, инструментальные обследования, показанные при подозрении на туберкулез органов дыхания и при изучении состояния плода в период беременности. Проведен анализ динамики общего состояния беременных, клинических проявлений туберкулеза органов дыхания (интоксикации, респираторной симптоматики, аускультативной картины в легких), акушерского статуса (клинических проявлений угрозы прерывания беременности или токсикоза). Важно отметить, что при наличии тяжелой акушерской патологии (гестозы средней и тяжелой степени, тяжелая угроза прерывания беременности) проводили соответствующее лечение, направленное на пролонгирование беременности. Диагностические исследования назначали после стабилизации состояния беременных. В динамике также оценивали данные клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, а также проводили мониторинг состояния плода (по данным кардиотокографии плода (КТГ), доплерометрии, фетометрии) до и после проведения кожной пробы с АТР.

В отдельную группу были выделены 19 беременных, страдающих ВИЧ-инфекцией, у которых оценивали только переносимость диагностического исследования. Мы сочли нецелесообразным оценивать его эффективность из-за малочисленности наблюдений.

Все женщины, не страдающие ВИЧ-инфекцией, были разделены на три группы. В I группу вошли пациентки с прогрессирующим течением инфекционного процесса на фоне беременности. Во II группу вошли беременные, наблюдающиеся по I группе диспансерного учета, у которых туберкулезный процесс был в фазе рассасывания. III группу составили женщины с клинически излеченным туберкулезом органов дыхания и наличием посттуберкулезных изменений в легких. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Epi-info 7.1.4.0, имеющейся в свободном доступе [14].

Результаты исследования

Все 267 женщин хорошо перенесли пробу с АТР. Не было выявлено никаких отличий в клиническом состоянии больных: не отмечено отрицательной динамики общего состояния женщин через 72 часа после постановки пробы с АТР, подъема температуры тела, усиления кашля, появления хрипов в легких. Не наблюдали изменений акушерского статуса (нарастания признаков угрозы прерывания беременности либо прогрессирования токсикоза). Со стороны лабораторных показателей не отмечено снижения гемоглобина, снижения или повышения уровня лейкоцитов в клиническом анализе крови, изменения лейкоцитарной формулы, ускорения СОЭ. В биохимическом анализе крови показатели функции печени сохранялись без динамики. Не было изменений со стороны общего анализа мочи (появления белка, лейкоцитов, эритроцитов). Не наблюдали также изменений в состоянии плода. Таким образом, применение кожной пробы с АТР на фоне беременности не сопровождалось отрицательными последствиями как для матери, так и для плода.

Результаты кожной пробы с АТР у беременных, не страдающих ВИЧ-инфекцией, представлены в таблице.

Как следует из представленных в таблице данных, положительный результат кожной пробы с АТР имел место у большинства женщин во всех группах, но у беременных с активным туберкулезом, как прогрессирующим, так и в фазе рассасывания, частота положительных реакций была достоверно выше ($p < 0,05$), чем при клинически излеченном туберкулезе.

Среди 48 больных I группы у 33 женщин туберкулез был выявлен на фоне беременности впервые, рецидив туберкулеза

Таблица 1. Результаты кожной пробы с АТР у беременных с активным туберкулезом и латентной туберкулезной инфекцией

Группы обследованных	Результаты кожного теста с АТР						Всего
	положительный		отрицательный		сомнительный		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
I группа (прогрессирующее течение туберкулеза на фоне беременности)	45	93,7	2	4,2	1	2,1	48
II группа (наблюдающиеся по I группе диспансерного учета, у которых туберкулезный процесс был в фазе рассасывания)	124	94,7	7	5,3	–	–	131
III группа (клинически излеченный туберкулез органов дыхания и наличие посттуберкулезных изменений в легких)	50	72,5	17	24,6	2	2,9	69
ИТОГО	219	88,3	26	10,5	3	1,2	248

обнаружен у семи больных и обострение – у восьми. В этой группе преобладали женщины в возрасте 20–30 лет (33 чел. – 68,8%). Проба с АТР была положительной у 45 женщин (93,7%, 95%ДИ 86,9–100,0%), отрицательной – у двух (4,2%), сомнительной – у одной (2,1%). Все больные этой группы получали адекватную противотуберкулезную терапию, кормление грудью и контакт с новорожденным им были запрещены. Важно отметить, что три случая рецидива туберкулеза органов дыхания из III группы диспансерного учета и один случай впервые диагностированного туберкулеза из семейного контакта были выявлены исключительно благодаря гиперергической реакции на пробу с АТР на фоне беременности. Две женщины были обследованы в акушерское отделение в сроки до 20 недель беременности и повторно госпитализированы на роды в Клинику № 2, другие две женщины были госпитализированы в сроки 32–36 недель беременности. При КТ в послеродовом периоде у них было подтверждено наличие активного туберкулеза. У одной женщины с рецидивом туберкулеза выявлены множественные туберкулемы нижней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения. В данном случае мать представляла большую опасность для окружающих, особенно для новорожденного. У трех больных был выявлен очаговый туберкулез легких в фазе инфильтрации. Клинически эта форма туберкулеза протекала малосимптомно, не сопровождаясь выраженной интоксикацией и бактериовыделением. Но кормление грудью как фактор дополнительной нагрузки на организм женщины могло способствовать прогрессированию туберкулеза в дальнейшем, а тесный контакт с больной туберкулезом матерью всегда опасен для ребенка.

У 131 пациентки **II группы**, наблюдавшейся в противотуберкулезном диспансере по I и II группе учета, при контрольном обследовании прогрессирования туберкулеза обнаружено не было. В этой группе преобладали женщины старше 30 лет (92 чел. – 70,2%). Все больные этой группы получили основной курс противотуберкулезной терапии до наступления беременности либо прервали его на фазе продолжения в связи с наступлением желанной беременности. Во второй группе положительная проба с АТР была выявлена у 124 больных (94,7%, 95%ДИ 90,8–98,5%), отрицательная – у семи (5,3%). В связи с высоким риском прогрессирования туберкулеза всем больным этой группы с положительной реакцией на АТР рекомендовали проведение противорецидивного курса химиотерапии на фоне беременности и после родов.

Среди 69 женщин **III группы** с клинически излеченным туберкулезом органов дыхания преобладали также женщины старше 30 лет (43 чел. – 62,3%). У 50 (72,5%, 95%ДИ 61,9–83,0%)

пациенток проба с АТР была положительной, у двух (2,9%) – сомнительной, у 17 (24,6%) – отрицательной.

При сравнении больных I, II и III групп обращает на себя внимание, что женщины с туберкулезом в фазе рассасывания и посттуберкулезными изменениями были старше – во II и III группах преобладали лица старше 30 лет. Интересно, что у беременных с клинически излеченным туберкулезом и наличием посттуберкулезных изменений выраженная реакция на АТР встречалась достоверно чаще ($p < 0,05$), чем при туберкулезе в фазе рассасывания. Среди женщин III группы гиперергические реакции (инфильтрат более 20 мм) наблюдали в 32 (46,4%, 95% 34,3–58,8%) случаях, во II группе – в 16 (12,2%, 95% 7,1–19,1%)

Важно отметить, что выраженная реакция на пробу с АТР не сопровождалась общими проявлениями в виде подъема температуры, слабости, а также сдвигами в лабораторных показателях. Затухание реакции на пробу с АТР в этих случаях наступало самостоятельно без применения антигистаминной терапии.

Возможно, различная частота выраженных реакций на пробу с АТР у беременных II и III групп связана с разными сроками прекращения лечения. Прием противотуберкулезных препаратов у больных туберкулезом в фазе рассасывания был прекращен менее чем за шесть месяцев до наступления беременности. Многие женщины из III группы воздерживались от очередного противорецидивного курса химиотерапии в связи с беременностью. Таким образом, все женщины из III группы более длительное время не принимали противотуберкулезные препараты.

Заключение

Применение кожной пробы с АТР на фоне беременности является эффективным и безопасным методом выявления активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции. Положительная реакция на кожную пробу с АТР может явиться показанием для родоразрешения в специализированном родильном доме. Плановое обследование беременных на туберкулез способствует своевременному выявлению у них активного инфекционного процесса.

Кожная проба с АТР позволяет решить также важную психологическую задачу – настроить беременную женщину на адекватное обследование и лечение, нередко связанное с длительной госпитализацией.

Все вышеизложенное дает право рекомендовать кожную пробу с АТР как скрининговое исследование на туберкулез беременных и родильниц из медицинских и социальных групп риска.

Литература

1. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогоцкая Л.В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туберкулез болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 42-50.

2. Борисова М.И., Савицкая Н.Г. Выявление туберкулеза в роддоме общего профиля // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015 г. – № 1. – С. 40.
3. Каюкова С.И. Взаимовлияние беременности, родов, послеродового периода и туберкулеза органов дыхания у женщин в условиях мегаполиса: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 157 с.
4. Ковганко П.А. Влияние легочного и внелегочного туберкулеза на течение беременности, родов и перинатальные исходы: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 286 с.
5. Макаров О.В., Каюкова С.М., Стаханов В.А. Беременность и туберкулез // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 1. – С. 23-26.
6. Плиева С.Л. Основные факторы риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания // Пермский Медицинский журнал. – 2013. – Т. 30. – № 2. – С. 43-49.
7. Сельцовский П.П., Плиева С.Л., Свистунова А.С. Факторы риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 4-10.
8. Слогоцкая Л.В., Иванова Д.А., Сенчихина О.Ю. и др. Сравнительное исследование результатов кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и лабораторного теста QuantiFERON-GIT у детей и подростков с туберкулезной инфекцией // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2013. – № 2. – С. 45-50.
9. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) при выявлении туберкулеза у детей и подростков в Москве в 2013 и 2014 гг. // 4-й Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров: тезисы докладов / сост. Т.И. Виноградова. – СПб., 2015. – С. 54-56.
10. Слогоцкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 1. – С. 99-103.
11. Слогоцкая Л.В., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. и др. Динамика кожной пробы (Диаскинтест®) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 2. – С. 59-63.
12. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможности массового скрининга // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 5. – С. 5-16.
13. Фтизиатрия. Национальное руководство / Под ред М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
14. Epi Info Help Desk Centers for Disease Control and Prevention.
[Электронный ресурс] URL: <http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/> (Дата обращения 6.02.2013).

Сведения об авторах

Борисова Марина Ильинична – доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, фтизиатр-консультант родильного дома Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук, доцент

Адрес: г. Москва, 107014, ул. Стромынка, д. 10; г. Москва, 117647, ул. Акад. Капицы, д. 22, кв. 166

Тел. + 7 (915) 117-06-95

e-mail: m.i.borisova@mail.ru

Грабарник Алексей Ефимович – заведующий гинекологическим отделением Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: г. Москва, 107014, ул. Барболина, д. 3, корп. 13

Тел. + 7 (916) 124-24-48

e-mail: roddom@mnpcbt.ru

Сулейманова Тамара Рамазановна – заведующая родильным домом Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: г. Москва, 107014, ул. Барболина, д. 3, корп. 13

Тел. +7 (926) 387-14-84

e-mail: roddom@mnpcbt.ru