

ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ ПРИ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ НА АЛЛЕРГЕН ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ

Ю.А. Яровая, М.Э. Лозовская, Е.Б. Васильева, Л.В. Клочкова, Г.А. Степанов

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава России

TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN IN CASE OF NEGATIVE REACTIONS TO THE ALLERGEN TUBERCULOSIS RECOMBINANT

Y.A. Yarovaya, M.E. Lozovskaya, L.V. Klochkova, E.B. Vasilieva, G.A. Stepanov

Проанализированы варианты течения туберкулезной инфекции у 56 детей в возрасте от 2 до 14 лет, отрицательно реагирующих на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Выделено 3 группы: I – 28 детей, инфицированных МБТ (50,0% наблюдений); II – 17 детей с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (ОПТИ) (30,4% наблюдений); III группа – 11 пациентов с активным туберкулезом (19,6% наблюдений).

Всем детям проведено комплексное фтизиатрическое обследование с применением внутрикожных иммунологических проб Манту с 2 ТЕ и пробы с АТР, по показаниям у ряда пациентов тестов *in vitro*: QuantiFeron test (QFT), тест T-SPOT.TB. Выявление туберкулезной инфекции у детей с отрицательными результатами пробы с АТР проводили методом массовой туберкулинодиагностики у детей всех групп: в I группе – в $71,4 \pm 8,7\%$ случаев, во II группе – в $94,1 \pm 5,9\%$ случаев, реже – у пациентов III группы: в $54,6 \pm 15,0\%$ случаев, что объясняется большой долей детей, выявленных по обращению с жалобами, – $27,3 \pm 13,4\%$ пациентов ($p < 0,05$).

Заболевание туберкулезом протекало в виде осложненных форм первичного периода – в $45,5 \pm 15,0\%$ случаев, неосложненных форм – в $27,3 \pm 3,4\%$ случаев, генерализованных поражений – в $27,3 \pm 13,4\%$ случаев. Диагностика специфического поражения происходила в равной мере как в манифестные фазы воспаления: инфильтрации, инфильтрации и распада ($45,5 \pm 15,0\%$ случаев), так и в фазы продолжающегося обратного развития (неполной кальцинации – в $45,5 \pm 15,0\%$ случаев), у одного ребенка было сочетание фаз инфильтрации и кальцинации ($9,1 \pm 8,7\%$ случаев).

Заключение. Детям при отрицательных реакциях на пробу с АТР необходима индивидуальная комплексная диагностика туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: дети, туберкулез, Диаскинтест®, аллерген туберкулезный рекомбинантный, проба Манту с 2 ТЕ, туберкулин

Variants of the course of tuberculosis infection in 56 children aged 2 to 14 years who react negatively to a test with a recombinant tuberculosis allergen (ATR) were analyzed. There were 3 groups: I – 28 children infected with MBT – 50.0% of cases; II – 17 children with newly diagnosed residual post-tuberculosis changes (OPTI) – 30.4% of cases; III group – 11 patients with active tuberculosis – 19.6% of cases.

All children underwent a comprehensive TB survey with the use of intradermal immunological Mantoux test with 2 TE and ATR, according to the testimony of a number of patients' *in vitro* tests: QuantiFeron test (QFT), the test T-SPOT.TB. Detection of tuberculosis infection in children with negative results of the sample ATR prevailed by mass tuberculinodiagnosis in children of all groups: in the I group – in $71.4 \pm 8.7\%$ of cases, in the II group – in $94.1 \pm 5.9\%$ of cases, but in patients of the III group less often – in $54.6 \pm 15.0\%$ of cases, which is explained by a large proportion of children identified by complaints – $27.3 \pm 13.4\%$ of patients ($p < 0.05$).

Tuberculosis disease occurred in the form of complicated forms of the primary period – in $45.5 \pm 15.0\%$ of cases, uncomplicated forms – in $27.3 \pm 3.4\%$ of cases, generalized lesions – in $27.3 \pm 13.4\%$ of cases. Diagnosis of a specific lesion occurred equally in the manifest phases of inflammation: infiltration, infiltration and decay ($45.5 \pm 15.0\%$ of cases), and in the phase of ongoing reverse development (incomplete calcination – in $45.5 \pm 15.0\%$ of cases), one child had a combination of infiltration and calcination phases ($9.1 \pm 8.7\%$ of cases).

Conclusion. In children with negative test with ATR, an individual comprehensive diagnosis of tuberculosis infection is necessary.

Key words: children, tuberculosis, Diaskintest, allergen tuberculosis recombinant, Mantoux test with 2 TE, tuberculin

Введение

Основным методом выявления и своевременной диагностики туберкулезной инфекции у детей является массовая иммунодиагностика [1, 2]. В настоящее время внутрикожные иммунологические пробы – Манту с 2 ТЕ и пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – применяют у детей с целью скрининга детского населения на туберкулез, а также индивидуальной иммунодиагностики [1, 4, 8]. Оценка динамики пробы Манту с 2 ТЕ позволяет определить длительность поствакцинального иммунитета и время инфицирования *M. tuberculosis* (МБТ) [4, 5], однако вследствие ее недостаточной специфичности не во всех случаях достоверно подтверждает инфицирование МБТ [3, 6]. Проба с АТР выявляет активную туберкулезную инфекцию в организме, так как реакция АТР с факторами иммунной защиты происходит при условии наличия активно метаболизирующих МБТ [1, 2]. Специфичность пробы с АТР в отношении активной туберкулезной инфекции составляет 100%, чувствительность – не ниже 80% [6]. По данным авторов, чувствительность пробы с АТР зависит от бактериальной нагрузки на организм, активности туберкулезной инфекции, состояния иммунитета организма [2, 3, 4]. Наибольшая чувствительность пробы с АТР у детей и подростков наблюдается при диагностике активного туберкулеза и составляет 71,6–96,9%, после окончания курса противотуберкулезной терапии снижается до 78,3% [2, 4, 7]. У детей, инфицированных МБТ, чувствительность пробы с АТР составляет 22,7–91,7% и зависит от наличия установленного туберкулезного контакта и сроков инфицирования туберкулезной инфекцией [2, 4, 7, 9]. В случае самопроизвольного излечения туберкулеза и при диагностике спонтанно сформированных остаточных посттуберкулезных изменений (ОПТИ) отрицательные результаты пробы с АТР наблюдают в 0–54,5% случаев [2, 4, 9]. Учитывая, что у детей при отрицательных реакциях на АТР возможна различная выраженность туберкулезной инфекции, ее анализ является актуальным.

Цель исследования

Анализ вариантов течения туберкулезной инфекции у детей с отрицательными реакциями пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ 56 историй болезни детей в возрасте от 2 до 14 лет за период 2014–2018 гг., у которых по результатам углубленного фтизиатрического обследования диагностирована туберкулезная инфекция при отрицательных результатах пробы с АТР.

При диагностике туберкулезной инфекции использовали традиционные и современные методы фтизиатрического обследования. Для установления факта инфицирования МБТ

оценивали динамику пробы Манту с 2 ТЕ с учетом критериев, указывающих на необходимость направления детей в противотуберкулезный диспансер для углубленного обследования [8]. В исследование не включали пациентов с длительной монотонной чувствительностью к туберкулину, чтобы исключить возможный длительный поствакцинальный иммунитет. Пациентам при отрицательных результатах пробы Манту с 2 ТЕ, а также с целью уточнения активности МБТ в организме при впервые выявленных ОПТИ (7 детей) были проведены тесты *in vitro*: QuantiFeron test (QFT), тест T-SPOT.TB.

По результатам комплексной диагностики выделены три группы наблюдения: I группа – дети, инфицированные МБТ, – 28 пациентов, которые составили 50,0% наблюдений; II группа – дети с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (ОПТИ) – 17 пациентов, 30,4% наблюдений; III группа – дети с активным туберкулезом, 11 пациентов, 19,6% наблюдений.

Соотношение мальчиков и девочек было примерно равным (51,8% и 48,2% пациентов соответственно), распределение в группах – равномерным.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2007. Для определения достоверности различий между сравниваемыми средними величинами использовался t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Вакцинированными против туберкулеза было большинство детей всех групп: 96,4% детей I группы, все пациенты II группы, 81,8% детей III группы наблюдения. Наиболее часто выявление туберкулезной инфекции у обследованных пациентов происходило методом массовой туберкулинодиагностики: у детей I и II групп – в $71,4 \pm 8,7\%$ и в $94,1 \pm 5,9\%$ случаев соответственно, у детей III группы реже – в $54,6 \pm 15,0\%$ случаев ($p < 0,05$), что объясняется их более частым выявлением с жалобами по обращению (в $27,3 \pm 13,4\%$ случаев, табл. 1). Выявление эпидемическим методом при обследовании очагов туберкулеза было чаще у детей I группы – в $25,0 \pm 8,3\%$ случаев, чем у детей II и III групп ($5,9 \pm 5,9\%$ и $18,2 \pm 11,6\%$ случаев соответственно). Один пациент I группы был выявлен из группы риска поликлиники.

У большинства пациентов имели место критерии инфицирования МБТ по оценке динамики пробы Манту с 2 ТЕ и (при условии исключения влияния неспецифических факторов) свидетельствовали о наличии туберкулезной инфекции (табл. 2). Классический вираж, отражающий переход от отрицательных туберкулиновых проб к положительным, чаще отмечался у пациентов I группы – в $21,4 \pm 7,9\%$ случаев, чем у пациентов с ОПТИ (II группа) и с активным туберкулезом (III группа) – в $11,8 \pm 8,1\%$ и в $9,1 \pm 8,7\%$ случаев соответственно.

Таблица 1. Методы выявления туберкулезной инфекции у включенных в исследование детей

Методы выявления	I группа		II группа		III группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Массовая туберкулинодиагностика	20	71,4 ± 8,7 $p^{1-2} < 0,05$	16	94,1 ± 5,9 $p^{1-2} < 0,05$ $p^{2-3} < 0,05$	6	54,6 ± 15,0 $p^{2-3} < 0,05$
Обследование очагов туберкулеза	7	25,0 ± 8,3	1	5,9 ± 5,9	2	18,2 ± 11,6
Выявление из групп риска поликлиники	1	3,6 ± 3,6	–	–	–	–
По обращению с жалобами	–	–	–	–	3	27,3 ± 13,4
Всего	28	100,0	17	100,0	11	100,0

$p < 0,05$ – достоверность различий методов выявления туберкулезной инфекции у пациентов с отрицательными результатами пробы с АТР

Нарастание пробы Манту в динамике до 12 мм (но не менее чем на 4 мм) отмечено у 25,0 ± 8,3% детей I группы, у 29,4 ± 11,4% детей II группы и не наблюдалось у пациентов III группы ($p < 0,05$).

Нарастание чувствительности к туберкулину до гиперергической чаще отмечали у детей II группы – в 23,5 ± 10,6% случаев, реже у пациентов I группы – в 17,8 ± 7,4% случаев и у пациентов III группы – в 9,1% случаев.

У трех детей (27,3 ± 13,4%) III группы (больных туберкулезом) с отрицательной чувствительностью к туберкулину этиология заболевания была подтверждена результатами иммунологических тестов *in vitro*: QFT и T-SPOT.TB, а также результатами специфической тест-терапии. У одного ребенка I группы из очага туберкулеза была отрицательная чувствительность к туберкулину, факт инфицирования МБТ у него был подтвержден положительным результатом QFT.

Длительность инфицирования МБТ у детей была различной: менее одного года она была у детей I и II групп – в 53,5 ± 9,6% и 41,2 ± 12,3% случаев соответственно, что реже отмечалось у пациентов III группы (18,2 ± 11,6% случаев) и было связано с отсутствием возможности определить сроки инфицирования

МБТ у заболевших туберкулезом детей (45,5 ± 15,0% случаев) вследствие отрицательной и сомнительной чувствительности пробы Манту с 2 ТЕ (27,3 ± 13,4% случаев), а также отсутствия полных данных динамики чувствительности к туберкулину (18,2 ± 11,6% случаев).

Остаточные посттуберкулезные изменения у большинства детей II группы были сформированы в виде обызвествлений в органах грудной полости (88,2 ± 8,1% случаев) с преобладанием в их структуре очагов Гона (52,9 ± 12,5% случаев); реже были в виде уплотнений – в 11,8 ± 8,1% случаев (табл. 3).

У пациентов III группы были диагностированы как ограниченные формы туберкулеза, так распространенные и генерализованные поражения. В структуре заболевания преобладали туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, осложненный единичными очагами отсева в легочную ткань – у 45,5 ± 15,0% пациентов; неосложненные ограниченные формы первичного туберкулеза были у 27,3 ± 13,4% пациентов; у 27,3 ± 13,4% детей – генерализованный туберкулез (табл. 4). У одного ребенка раннего возраста (9,1 ± 8,7% случаев), переносащего генерализованный туберкулез, были обнаружены МБТ в ликворе и в моче методом полимеразной цепной реакции.

Таблица 2. Динамика пробы Манту с 2ТЕ у включенных в исследование детей

Динамика пробы Манту с 2ТЕ	I группа		II группа		III группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вираз после угасания поствакцинального иммунитета	6	21,4 ± 7,9	2	11,8 ± 8,1	1	9,1 ± 8,7
Вираз у детей без БЦЖ	1	3,6 ± 3,5	–	–	1	9,1 ± 8,7
Нарастание на 6 мм и более	6	21,4 ± 7,9	6	35,3 ± 12,0	1	9,1 ± 8,7
Постепенное нарастание на 7–11 мм	2	7,1 ± 4,9	–	– $p^{2-3} < 0,05$	3	27,3 ± 13,4 $p^{2-3} < 0,05$
Нарастание до 12 мм и более (не менее чем на 4 мм)	7	25,0 ± 8,3 $p^{1-3} < 0,05$	5	29,4 ± 11,4 $p^{2-3} < 0,05$	–	– $p^{1-3} < 0,05$ $p^{2-3} < 0,05$
Гиперергическая реакция	5	17,8 ± 7,4	4	23,5 ± 10,6	1	9,1 ± 8,7
Отрицательная чувствительность	1	3,6 ± 3,5	–	– $p^{2-3} < 0,05$	3	27,3 ± 13,4 $p^{2-3} < 0,05$
Отсутствие динамики	–	–	–	–	1	9,1 ± 8,7
Всего	28	100,0	17	100,0	11	100,0

$p < 0,05$ – достоверность различий критериев инфицирования МБТ у детей с отрицательными результатами пробы с АТР

Таблица 3. Структура остаточных посттуберкулезных изменений у включенных в исследование детей

Остаточные посттуберкулезные изменения	II группа наблюдения	
	абс.	%
Обызвествления в органах грудной полости,	15	88,2 ± 8,1
в том числе:		
Единичные очаги Гона	9	52,9 ± 12,5
Множественные кальцинаты в легких	4	23,5 ± 10,6
Комплекс Гона	1	5,9 ± 5,9
Кальцинаты во ВГЛУ и единичные очаги в легочной ткани	1	5,9 ± 5,9
Уплотнения в органах грудной полости, в том числе:	2	11,8 ± 8,1
Уплотненный ВГЛУ	1	5,9 ± 5,9
Единичный уплотненный очаг в легочной ткани	1	5,9 ± 5,9
Всего	17	100,0

Диагностика специфического воспаления происходила как в фазы инфильтрации, инфильтрации и распада (45,5 ± 15,0% пациентов), так и в фазы продолжающегося обратного развития (неполной кальцинации – 45,5 ± 15,0% пациентов), у одного ребенка было сочетание фаз инфильтрации и кальцинации (9,1 ± 8,7% случаев). У всех троих детей с сочетанной ВИЧ-инфекцией туберкулез был выявлен в фазу инфильтрации (27,3 ± 13,4% пациентов).

Обсуждение

Наиболее часто отрицательные результаты пробы с АТР наблюдали у детей, инфицированных МБТ (50,0% случаев), реже – пациентов с ОПТИ (29,6% случаев) и пациентов с активным туберкулезом (20,4% случаев). Выявление туберкулезной инфекции у данных детей проводилось методом массовой туберкулинодиагностики: у 70,4 ± 8,8% детей, инфицированных МБТ, у 93,8 ± 4,7% детей с ОПТИ и реже – у детей с активным туберкулезом: в 54,6 ± 15,0% случаев, что было связано с достаточно частым выявлением туберкулеза по обращению с жалобами (27,3 ± 13,4% случаев). В структуре форм заболевания у детей с активным туберкулезом были локальные ограниченные (27,3 ± 13,4% случаев) и осложненные формы внутригрудного туберкулеза (45,5 ± 15,0% случаев), а также генерализованные поражения (27,3 ± 13,4% случаев).

Отрицательные результаты пробы с АТР у детей с туберкулезной инфекцией, что в одних случаях можно объяснить

Таблица 4. Структура активных форм туберкулеза у включенных в исследование детей

Структура клинических форм активного туберкулеза	Пациенты III группы	
	абс.	%
Неосложненные формы внутригрудного туберкулеза,	3	27,3 ± 13,4
в том числе:		
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (малая форма)	2	18,2 ± 11,6
Первичный туберкулезный комплекс (ограниченный)	1	9,1 ± 8,7
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с очагами отсева в легочную ткань	5	45,5 ± 15,0
Генерализованный туберкулез	3	27,3 ± 13,4
Всего	11	100

высоким уровнем иммунитета, в других – низким иммунным статусом вследствие тяжелого течения туберкулеза либо сочетания туберкулеза с ВИЧ-инфекцией.

Выводы

1. Среди детей с туберкулезной инфекцией и отрицательными реакциями на пробу с АТР преобладали дети, инфицированные МБТ без признаков заболевания – в 50,0% случаев, реже были дети с ОПТИ – в 30,4% случаев и дети с активными формами туберкулеза – в 19,6% случаев.
2. Основным методом выявления туберкулезной инфекции у пациентов с отрицательными результатами пробы с АТР была массовая туберкулинодиагностика, которая диагностировала ее у детей, инфицированных МБТ, – в 71,4 ± 8,7% случаев; у детей с ОПТИ – в 94,1 ± 5,9% случаев; у детей, больных туберкулезом, – в 54,6 ± 15,0% случаев.
3. Выявление детей с активными формами туберкулеза и с отрицательными результатами пробы с АТР в 27,3 ± 13,4% случаев происходило по обращаемости с жалобами.
4. Заболевание туберкулезом у детей с отрицательными результатами пробы с АТР протекало в виде осложненных форм первичного периода – в 45,5 ± 15,0% и неосложненных форм – в 27,3 ± 13,4% случаев, а также генерализованного поражения – в 27,3 ± 13,4% случаев.

Литература

1. Аксенова В.А., Клевню Н.И., Барышникова Л.А. Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях: клинические рекомендации. – М., 2017.
2. Белушков В.В., Лозовская М.Э., Новик Г.А., Гурина О.П., Шибакоева Н.Д. Значение Диаскинтеста® и квантиферонового теста в диагностике туберкулеза у детей // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7 (часть 1). – С. 34-39.

3. Киселев В.И., Барановский М.П., Рудых И.В., Шустер А.М., Мартыянов В.А., Медников Б.Л., Демин А.В., Александров А.Н., Мушкин А.Ю., Леви Д.Т., Л.В. Слогоцкая Л.В., Овсянкина Е.С., Медуницын И.В., Литвинов В.И., Перельман М.И., Пальцев А.М. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 2. – С. 11-16.
4. Лозовская М.Э., Белушкова В.В., Гурина О.П., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей // Педиатр. – 2014. – Т. 5 – № 3. – С. 46-50.
5. Михеева И.В., Бурдова Е.Ю., Мельникова А.А. Сравнительная оценка методов аллергодиагностики туберкулеза у детей // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 41-44.
6. Патент на изобретение № 2277540. Начало действия патента: 29.07.2003.
7. Слогоцкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Богородская Е.М. Чувствительность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим белок ESAT-6-CFP-10, у впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков в городе Москве // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 1. – С. 2-9.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015.
9. Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Клочкова Л.В., Васильева Е.Б. Анализ проведения превентивного лечения детям из очагов туберкулезной инфекции // Педиатр. – 2017. – Т. 8 (S1). – С. 369-370.

Сведения об авторах

Лозовская Марина Эдуардовна – заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Тел. 8 (812) 321-33-36

e-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Яровая Юлия Анатольевна – доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Тел. 8 (812) 321-33-36

e-mail: julia_yarova@mail.ru

Васильева Елена Борисовна – доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Тел. 8 (812) 321-33-36, +7 (921) 745-72-94

e-mail: helenchern27@mail.ru

Клочкова Людмила Владимировна – доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Тел. 8 (812) 321-33-36

e-mail: lklochkova@yahoo.com

Степанов Геннадий Андреевич – доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Тел. 8 (812) 321-33-36

e-mail: gena.stepanov@mail.ru