

АНАЛИЗ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПРИ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ ПРОБЫ С АНТИГЕНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ

Юлия ЯРОВАЯ¹, Марина ЛОЗОВСКАЯ¹, Елена ВАСИЛЬЕВА¹,
Людмила КЛОЧКОВА¹, Анна МОСИНА², Геннадий СТЕПАНОВ¹

¹ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург

²ФБГУ СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме

Проанализированы варианты течения туберкулезной инфекции у 56 детей в возрасте от 2 до 14 лет, отрицательно реагирующих на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтестом). Выделено 3 группы: 1-ая – 28 детей, инфицированных МБТ– 50,0% наблюдений; 2-ая – 17 детей с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (ОПТИ) – 30,4% наблюдений; 3-я группа – 11 пациентов с активным туберкулезом – 19,6% наблюдений. Всем детям проведено комплексное фтизиатрическое обследование с применением внутрикожных иммунологических проб Манту с 2ТЕ и Диаскинтест, по показаниям у ряда пациентов тестов *in vitro*: QuantiFeron test (QFT), тест T-SPOT.TB. Выявление туберкулезной инфекции у детей с отрицательными результатами пробы Диаскинтест преобладало методом массовой туберкулинодиагностики у детей всех групп: в 1-ой группе – в 71,4 ± 8,7% случаев, во 2-ой группе – в 94,1 ± 5,9% случаев, реже у пациентов 3-ей группы – в 54,6 ± 15,0% случаев, что объясняется большой долей детей, выявленных по обращению с жалобами – 27,3 ± 13,4% пациентов, $p < 0,05$). Заболевание туберкулезом протекало в виде осложненных форм первичного периода – в 45,5 ± 15,0% случаев, неосложненных форм – в 27,3 ± 3,4% случаев, генерализованных поражений – в 27,3 ± 13,4% случаев. Диагностика специфического поражения происходила в равной мере как в манифестные фазы воспаления: инфильтрации, инфильтрации и распада (45,5 ± 15,0% случаев), так и в фазы продолжающегося обратного развития (неполной кальцинации – в 45,5 ± 15,0% случаев), у одного ребенка было сочетание фаз инфильтрации и кальцинации (9,1 ± 8,7% случаев).

Заключение: у детей при отрицательных реакциях на пробу Диаскинтест необходима индивидуальная комплексная диагностика туберкулезной инфекции.

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

Summary. Analysis of tuberculosis infection in children with negative results of the with a recombinant tuberculosis antigen

Variants of the course of tuberculosis infection in 56 children aged 2 to 14 years, negatively reacting to the test with allergen tuberculosis recombinant (Diaskintest) were analyzed. There were 3 groups: 1st – 28 children infected with MBT– 50.0% of cases; 2nd – 17 children with newly diagnosed residual post-tuberculosis changes (OPTI) – 30.4% of cases; 3rd group – 11 patients with active tuberculosis – 19.6% of cases. All the children underwent a comprehensive TB survey with the use of intradermal immunological Mantoux test with 2TE and Diaskintest, 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 Diaskintest prevailed by tuberculinodiagnostics mass in children of all groups: in the 1st group – in 71.4 ± 8.7% of cases, in the 2nd group – in 94.1 ± 5.9% of cases, but in patients of the 3rd group less often – in 54.6 ± 15.0% of cases, which is explained by a large proportion of children identified by complaints – 27.3 ± 13.4% of patients, $p < 0.05$). Tuberculosis disease occurred in the form of complicated forms of the primary period – in 45.5 ± 15.0% of cases, uncomplicated forms – in 27.3 ± 3.4% of cases, generalized lesions – in 27.3 ± 13.4% of cases. Diagnosis of a specific lesion occurred equally in the manifest phases of inflammation: infiltration, infiltration and decay (45.5 ± 15.0% of cases), and in the phase of ongoing reverse development (incomplete calcination – in 45.5 ± 15.0% of cases), one child had a combination of infiltration and calcination phases (9.1 ± 8.7% of cases).

Conclusion: in children with negative reactions to the Diaskintest requires individual comprehensive diagnosis of tuberculosis infection.

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

Важную роль в раннем выявлении и своевременной диагностике туберкулезной инфекции у детей имеет иммунодиагностика. С целью массовой и индивидуальной иммунодиагностики применяют внутрикожные пробы: Манту с 2ТЕ и Диаскинтест (пробу с аллергеном туберкулезным

рекомбинантным – АРТ) [1,4,8]. Оценка динамики пробы Манту с 2ТЕ позволяет определить длительность поствакцинального иммунитета и время инфицирования МБТ (микобактериями туберкулеза) [4, 5], однако, вследствие ее недостаточной специфичности, не во всех случаях

достоверно подтверждает инфицирование [3, 6, 10]. Проба Диаскинтест выявляет активную туберкулезную инфекцию, так как АТР реагирует на наличие активно метаболизирующих МБТ в организме [1, 2]. Специфичность пробы с АТР в отношении активной туберкулезной инфекции составляет 100%, чувствительность – не ниже 80% [6]. По данным авторов, чувствительность пробы Диаскинтест зависит от бактериальной нагрузки на организм, активности туберкулезной инфекции, состояния иммунитета [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 Диаскинтест отмечается от 22,7% до 91,7% случаев, что зависит от наличия установленного туберкулезного контакта, сроков инфицирования туберкулезной инфекцией [2, 4, 7, 9]. В случае самопроизвольного излечения туберкулеза и диагностике спонтанно-сформированных остаточных посттуберкулезных изменений (ОПТИ) отрицательные результаты на пробу с АТР наблюдаются в 0 - 54,5% случаев [2, 4, 9]. Учитывая различные варианты течения туберкулезной инфекции у детей при отрицательных реакциях на АТР, ее анализ у данных детей является актуальным.

Цель исследования – анализ вариантов течения туберкулезной инфекции у детей с отрицательными реакциями пробы Диаскинтест.

Материалы и методы исследования: Проведен анализ 56 истории болезни детей в возрасте от 2 до 14 лет за период 2014-2018 годов, у которых по результатам углубленного фтизиатрического обследования диагностирована туберкулезная инфекция при отрицательных реакциях пробы Диаскинтест.

При диагностике туберкулезной инфекции использовались традиционные и современные методы фтизиатрического обследования. Для установления факта инфицирования МБТ оценивалась динамика пробы Манту с 2ТЕ с учетом критериев, указывающих на необходимость направления детей в противотуберкулезный диспансер для углубленного обследования [8]. В исследование не включались пациенты с длительной монотонной чувствительностью к туберкулину, чтобы исключить возможный длительный поствакцинальный иммунитет. Пациентам при отрицательных результатах пробы Манту с 2ТЕ, 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: 1-я группа – дети, инфицированные МБТ – 28 пациентов, которые составили 50,0% наблюдений; 2-я группа – дети с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (ОПТИ) – 17 пациентов - 30,4% наблюдений; 3-я 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 1-ой группы, все пациенты 2-ой группы, 81,8% детей 3-ей группы наблюдения. Наиболее часто выявление туберкулезной инфекции у обследованных пациентов происходило методом массовой туберкулинодиагностики: у детей 1-ой и 2-ой групп - в $71,4 \pm 8,7\%$ и в $94,1 \pm 5,9\%$ случаев соответственно, у детей 3-й 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, *таблица №1*). Выявление эпидемическим методом при обследовании очагов туберкулеза было чаще у детей 1-й группы - в $25,0 \pm 8,3\%$ случаев, чем в детей 2-й и 3-й групп ($5,9 \pm 5,9\%$ и $18,2 \pm 11,6\%$ случаев соответственно). Один пациент 1-й 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 (*таблица № 2*). Классический вираж, отражающий переход от отрицательных туберкулиновых проб к положительным, чаще отмечался у пациентов 1-й группы - в $21,4 \pm 7,9\%$ случаев, чем у пациентов с ОПТИ и с активным туберкулезом – в $11,8 \pm 8,1\%$ и в $9,1 \pm 8,7\%$ случаев соответственно.

Нарастание пробы Манту в динамике до 12 мм (но не менее, чем на 4 мм) отмечалось у $25,0 \pm 8,3\%$ детей 1-й группы, у $29,4 \pm 11,4\%$ де-

Таблица № 1

Методы выявления туберкулезной инфекции обследованных детей

Методы выявления	группа 1		группа 2		3 группа 3	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Массовая туберкулино-диагностика	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	0	0	0	0
По обращению с жалобами	0	0	0	0	3	27,3± 13,4
Всего	28	100	17	100	11	100

p < 0,05 - достоверность различий методов выявления туберкулезной инфекции у пациентов с отрицательными результатами пробы Диаскинтест

тей 2-й группы и не наблюдалось у пациентов 3-й группы (p < 0,05).

Нарастание чувствительности к туберкулину до гиперергической чаще отмечалось у детей 2-й группы – в 23,5 ± 10,6% случаев, реже у пациентов 1-й группы – в 17,8 ± 7,4% случаев и у пациентов 3-й группы – в 9,1% случаев.

У трех детей (27,3 ± 13,4%) 3-й группы (больных туберкулезом) с отрицательной чувствитель-

ностью 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 1-й группы из очага туберкулеза была отрицательная чувствительность к туберкулину, факт инфицирования МБТ у него был подтвержден положительным результатом QFT.

Длительность инфицирования МБТ у детей

Таблица № 2

Динамика пробы Манту с 2ТЕ у обследованных детей

Динамика пробы Манту с 2ТЕ	группа 1		группа 2		группа 3	
	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	0	0	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	0	0 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 4мм)	7	25,0 ± 8,3 p 1-3 < 0,05	5	29,4 ± 11,4 p 2-3 < 0,05	0	0 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	0	0 p 2-3 < 0,05	3	27,3± 13,4 p 2-3 < 0,05
Отсутствие динамики	0	0	0	0	1	9,1± 8,7
Всего	28	100	17	100	11	100

p < 0,05 - достоверность различий критериев инфицирования МБТ у детей с отрицательными результатами пробы Диаскинтест

Таблица № 3

Структура остаточных посттуберкулезных изменений у детей

Остаточные посттуберкулезные изменения	2 группа наблюдения	
	Абс.	%
Обызвествления в органах грудной полости, в том числе:	15	88,2±8,1
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 внутригрудных лимфатических узлах и единичные очаги отсева в легочной ткани	1	5,9±5,9
Уплотнения в органах грудной полости, в том числе:	2	11,8±8,1
Уплотненный внутригрудной лимфатический узел	1	5,9±5,9
Единичный уплотненный очаг в легочной ткани	1	5,9±5,9
Всего	17	100

была различной: менее одного года она была у детей 1-й и 2-й групп - в $53,5 \pm 9,6\%$ и $41,2 \pm 12,3\%$ случаев соответственно, что реже отмечалось у пациентов 3 группы ($18,2 \pm 11,6\%$ случаев) и было связано с отсутствием возможности определить сроки инфицирования МБТ у заболевших туберкулезом детей ($45,5 \pm 15,0\%$ случаев) вследствие отрицательной и сомнительной чувствительности пробы Манту с 2 ТЕ ($27,3 \pm 13,4\%$ случаев), а также отсутствия полных данных динамики чувствительности к туберкулину ($18,2 \pm 11,6\%$ случаев).

Остаточные посттуберкулезные изменения у большинства детей 2-й группы были сформированы в виде обызвествления в органах грудной полости – ($88,2 \pm 8,1\%$ случаев) с преобладанием в их структуре очагов Гона - ($52,9 \pm 12,5\%$ случаев); реже были в виде уплотнений - в $11,8 \pm 8,1\%$ случаев (Таблица № 3).

У пациентов 3-й группы были диагностированы как ограниченные формы туберкулеза, так рас-

пространенные и генерализованные поражения. В структуре заболевания преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, осложненный единичными очагами отсева в легочную ткань – у $45,5 \pm 15,0\%$ пациентов; неосложненные ограниченные формы первичного туберкулеза были у $27,3 \pm 13,4\%$ пациентов; у $27,3 \pm 13,4\%$ детей – генерализованный туберкулез (таблица № 4). У одного ребенка раннего возраста ($9,1 \pm 8,7\%$ случаев), переносащего генерализованный туберкулез, были обнаружены МБТ в ликворе и в моче методом полимеразной цепной реакции.

Диагностика специфического воспаления происходила как в фазы инфильтрации, инфильтрации и распада ($45,5 \pm 15,0\%$ пациентов), так и в фазы продолжающегося обратного развития (неполной кальцинации – $45,5 \pm 15,0\%$ пациентов), у одного ребенка было сочетание фаз инфильтрации и кальцинации ($9,1 \pm 8,7\%$ случаев). У всех троих детей с сочетанной ВИЧ-инфекцией тубер-

Таблица № 4

Структура активных форм туберкулеза детей

Структура клинических форм активного туберкулеза	Пациенты 3 группы	
	Абс.	%
Неосложненные формы внутригрудного туберкулеза, в том числе:	3	27,3±13,4%
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

кулез был выявлен в фазу инфильтрации ($27,3 \pm 13,4\%$ пациентов).

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

Отрицательные результаты пробы Диаскинтест у детей с туберкулезной инфекцией, что в одних случаях можно объяснить высоким уровнем иммунитета, в других случаях - низким иммунным статусом вследствие тяжелого течения туберкулеза либо сочетания туберкулеза с ВИЧ-инфекции.

Выводы:

1. Среди детей с туберкулезной инфекцией и отрицательными реакциями на пробу Диаскинтест 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 Диаскинтест была массовая туберкулинодиагностика, которая диагностировала ее у детей, инфицированных МБТ - в $71,4 \pm 8,7\%$ случаев, у детей с ОПТИ – в $94,1 \pm 5,9\%$ случаев, у детей, больных туберкулезом – в $54,6 \pm 15,0\%$ случаев.
3. Выявление детей с активными формами туберкулеза и с отрицательными результатами пробы Диаскинтест в $27,3 \pm 13,4\%$ случаев происходило по обращаемости с жалобами.

4. Заболевание туберкулезом у детей с отрицательными результатами пробы Диаскинтест протекало в виде осложненных форм первичного периода - в $45,5 \pm 15,0\%$ и неосложненных форм – в $27,3 \pm 13,4\%$ случаев, а также генерализованного поражения - в $27,3 \pm 13,4\%$ случаев.

Литература

1. Аксенова В.А., Клевно 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., Шибаква Н.Д. *Значение диаскинтеста и квантиферонового теста в диагностике туберкулеза у детей.* *Фундаментальные исследования.* 2012; №7 (часть 1): 34-39.
3. Киселев В.И., Барановский М.П., Рудых И.В., Шустер А.М., Мартынов В.А., Медников Б.Л., Демин А.В., Александров А.Н., Мушкин А.Ю., Леви Д.Т., Л.В., Слогодкая 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: 11-16.
4. Лозовская М.Э., Белушков 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): 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): 41-44.
6. Патент на изобретение №2277540. Начало действия патента: 29.07.2003.
7. Слогодкая 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: 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): 369-370.
10. Weekly epidemiological record. 2004; 4 (79) – 40. а <http://www/who/int.wer> (accessed 29.11.2018).