



# Туберкулёз и социально значимые заболевания

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№1\_2013

# ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТЕСТА С АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЁЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ, СОДЕРЖАЩИМ БЕЛОК ESAT6–CFP10, У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ГОРОДЕ МОСКВЕ

Л.В. Слогоцкая<sup>1,2</sup>, О.Ю. Сенчихина<sup>1</sup>, Е.М. Богородская<sup>1,2</sup>

## Sensitivity of the test with the tuberculosis allergen, containing recombinant protein ESAT6–CFP10, in new cases of tuberculosis in children and adolescents in Moscow.

Slogotskaya L.V., Sentchichina O.Yu., E.M. Bogorodskaya

Всего в городе Москве в 2012 г. был выявлен 521 больной туберкулёзом среди детей и подростков (58,2% – постоянные жители Москвы, 41,8% – приезжие). Изучены пути и особенности выявления туберкулёза, соотношение положительных и отрицательных результатов пробы Манту и пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР) у заболевших; оценены возможные причины отрицательных реакций.

Большинство детей, как среди постоянных жителей, так и среди приезжих выявлены при массовой туберкулинодиагностике с последующей постановкой кожной пробы с АТР. Однако среди приезжих доля выявленных таким образом больше, чем у москвичей (79,4 и 65,7% соответственно,  $p < 0,001$ ). Среди подростков, в отличие от детей, значительно большую долю составили выявленные при обращении за медицинской помощью (почти все в стационарах): 20,7% против 1,7%. Отмечена высокая чувствительность кожной пробы с АТР у больных туберкулёзом детей и подростков (в целом 96,5%, 95%ДИ 94,5, 97,8%), что соответствует чувствительности пробы Манту.

Отрицательные результаты пробы с АТР отмечены при массивной инфекции у детей раннего возраста и на фоне иммуносупрессивной терапии, а также в тех случаях, когда процессы выявлены уже в стадии обратного развития (кальцинации) и при осложнениях БЦЖ-вакцинации.

**Ключевые слова:** туберкулёз, дети, подростки, выявление, диагностика, кожная туберкулиновая проба, аллерген туберкулёзный рекомбинантный.

Более 100 лет в качестве метода массовой туберкулинодиагностики у детей и подростков используют внутрикожную туберкулиновую пробу Манту (в России – вариант с 2ТЕ ППД-Л). Пробу Манту в основном применяют для выявления туберкулёзной инфекции, однако из-за низкой специфичности пробы вследствие перекрестной сенсibilизации с вак-

In Moscow in 2012, 521 children and adolescents were identified with tuberculosis (58,2% – Moscow citizens, 41,8% – migrants). We studied the way and details of the TB detection, the ratio of positive and negative Mantoux test and with recombinant tuberculosis allergen (ATP) of the patients, assessed the possible causes of adverse reactions.

Most of children, including the migrants, who were detected by mass tuberculin testing followed by skin test with the ATP. However, the number immigrants with TB, who were identified this way, more than permanent Moscow citizens (79.4 and 65.7%, respectively,  $p < 0.001$ ). Among adolescents, unlike children, a great number of patient with TB were identified while seeking for medical help (mostly as in-patients): 20.7% vs 1.7%. The high sensitivity of the skin test with ATP in children and adolescents (96.5% overall, 95%CI 94.5%, 97.8%), corresponds to the sensitivity of the Mantoux test. The negative results of tests with the ATP marked by a massive infection in infants, in immunocompromised persons and also in cases where the processes already identified in the phase of an involution (calcification) and during complications of the BCG vaccination.

**Key words:** tuberculosis, children, adolescents, case detection, diagnostic, tuberculin skin test, tuberculosis recombinant allergen.

цинным штаммом БЦЖ (*Mycobacterium bovis* BCG), возникают трудности в ее интерпретации. Реакция на туберкулин не всегда позволяет дифференцировать лиц, впервые инфицированных микобактерией туберкулёза (МБТ) или ранее перенесших заболевание, больных локальными формами туберкулёза, вакцинированных БЦЖ. У всех перечисленных лиц

<sup>1</sup> ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы»,

<sup>2</sup> ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, кафедра фтизиатрии

Таблица 1. Каналы выявления туберкулёза у детей и подростков – постоянных жителей Москвы

Каналы выявления	Дети					Подростки					
	М+А-	М+А+	М-А-	М-А+	Всего	М+А-	М+А+	М-А-	М-А+	Всего	
Из VI группы диспансерного наблюдения	0	20	0	0	20	0	1	0	0	1	
Из длительно наблюдаемых с положительной пробой Манту	0	3	0	0	3	1	0	0	0	1	
Из IV группы диспансерного учета	0	39	1	0	40	1	9	0	0	10	
Из «0» группы диспансерного наблюдения	1	17	0	0	18	0	2	0	0	2	
При плановых профилактических осмотрах	2	159	3	0	164	1	30	1	0	32	
При обращении за медицинской помощью/ при обследовании в стационаре	0	4	0	0	4	0	7	0	0	7	
Всего	Абс.	3	242	4	0	249	3	49	1	0	53
	%	1,2	97,2	1,6	-	100,0	5,6	92,5	1,9	-	100,0

Примечание: М – результат пробы Манту (М+ или М-)

А – результат пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (А+ или А-)

положительная проба Манту может сохраняться на протяжении многих лет [3, 28, 19]. Как следствие, происходит либо гипердиагностика туберкулёзной инфекции и необоснованное назначение превентивной терапии, либо недооценка положительных реакций, которые принимают за проявления поствакцинальной аллергии. В результате, у многих детей и подростков туберкулёз выявляют поздно, часто в стадии уже начавшейся кальцинации [1, 4, 5]. Впервые инфицированные лица, выявленные благодаря выражу туберкулиновой реакции, подвержены высокому риску развития заболевания. При отсутствии лечения у 2-5% лиц, находящихся в контакте с больными туберкулёзом, заболевание развивается в 80% случаев в течение одного-двух лет после инфицирования [30, 31, 32, 34].

Важным этапом в совершенствовании методов диагностики туберкулёза стало изучение и расшифровка генома МБТ, что позволило выявить отличия между вакцинным штаммом *M. bovis BCG* и вирулентными штаммами *Mycobacterium tuberculosis*. В частности, в геноме *M. tuberculosis* обнаружен участок RDI (region of difference), содержащий гены, которые кодируют секрецию белков CFP10 и ESAT6. Данные белки экспрессируются на поверхности микобактериальной клетки при ее размножении и определяют вирулентные свойства МБТ. Подобный участок отсутствует в геноме *M. bovis BCG* и большинства нетуберкулёзных микобактерий [21, 23, 35]. Открытие антигенов, специфичных для *M. tuberculosis*, привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на продукции гамма-интерферона (ИНФ-γ) в ответ на стимуляцию этими антигенами (IGRA–Interferon–Gamma Release Assays) [7, 15]. Тесты показали почти 100% специфичность, но довольно низкую чувствительность – около 80% [6, 24, 25, 29].

Авторы некоторых руководств предполагают, что тесты IGRA могут заменить туберкулиновую пробу [26], тогда как другие – предлагают вначале назначать туберкулиновую пробу, а затем тесты IGRA для подтверждения результатов. Действительно, в последнем анализе руководств по использованию IGRA (в т.ч. Канады, Великобритании, Италии, Германии, Швейцарии, Нидерландов, Кореи и Норвегии) показано, что двухэтапный метод диагностики является наиболее рекомендуемым во всем мире [36]. Поскольку ESAT-6, CFP-10 экспрессируются при размножении МБТ [8, 35, 33, 11], иммунный ответ на эти антигены коррелирует с прогрессированием инфекции [9, 12, 13, 22, 27].

Результаты применения тестов IGRA в детской популяции являются неоднозначными из-за того, что подтверждение или исключение локальной формы туберкулёза у детей является трудной задачей [10, 17]. По данным В. Кампманн и соавт. [20], показатели чувствительности при активном туберкулёзе у детей составили от 58% до 80%. По их мнению, тесты не идентифицируют заболевание у значительной части детей. Но отрицательные результаты тестов – туберкулиновых и IGRA – позволят с достоверностью 95% исключить наличие туберкулёзной инфекции [14, 18].

Таким образом, имеющейся на сегодня информации недостаточно для оценки чувствительности, специфичности и воспроизводимости тестов IGRA у детей.

Тесты IGRA будут наиболее полезны в популяциях, иммунизированных вакциной БЦЖ, поскольку именно здесь необходима их высокая специфичность. Так, в 12 исследованиях, включивших 12728 чел., иммунизированных вакциной БЦЖ в возрасте двух лет и старше, вакцинный штамм (*M.bovis BCG*) был ответственен за положительный результат туберкулино-

Таблица 2. Каналы выявления туберкулёза у детей и подростков – приезжих

Каналы выявления	Дети					Подростки					
	М+А-	М+А+	М-А-	М-А+	Всего	М+А-	М+А+	М-А-	М-А+	Всего	
Из VI группы диспансерного наблюдения	0	9	0	0	9	0	1	0	0	1	
Из длительно наблюдаемых с положительной пробой Манту	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Из IV группы диспансерного учета	1	14	0	0	15	0	4	0	0	4	
Из «0» группы диспансерного наблюдения	0	8	0	0	8	0	1	0	0	1	
При плановых профилактических осмотрах	5	130	0	0	135	1	20	0	0	21	
При обращении за медицинской помощью / при обследовании в стационаре	0	3	0	0	3	0	12	0	0	12	
Всего	Абс.	6	164	0	0	170	1	38	0	0	39
	%	3,5	96,5	-	-	100,0	2,6	97,4	-	-	100,0

Примечание: М – результат пробы Манту (М+ или М-)

А – результат пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (А+ или А-)

вого кожного теста в 40% всех случаев, а при оценке его через 10 лет после иммунизации – в 20% случаев [16].

Однако высокие материальные затраты, необходимость специально оборудованной лаборатории и внутривенных манипуляций, особые требования к соблюдению предосторожностей для сохранения жизнеспособности лимфоцитов, продуцирующих ИНФ-γ, не позволяют использовать данный метод для массовой диагностики.

Решением проблемы стало внедрение кожного теста с белками CFP10 и ESAT6. В России был разработан препарат Диаскинтест®, который представляет собой комплекс рекомбинантных белков CFP10-ESAT6, продуцируемых *Escherichia coli*, – BL21(DE3)/pCFP-ESAT, предназначенный для постановки внутрикожной пробы [2].

### Цель исследования

Изучение чувствительности пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным, содержащим белок ESAT6-CFP10 у впервые выявленных больных туберкулёзом детей и подростков, зарегистрированных в 2012 году в г. Москве.

Для достижения поставленной цели были изучены каналы выявления туберкулёза у детей и подростков, уточнены особенности выявления туберкулёза у постоянных жителей Москвы и приезжих, определено соотношение положительных и отрицательных результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР) у заболевших детей и подростков, а также оценены возможные причины отрицательных результатов пробы Манту и/или АТР.

### Материалы и методы

Всего в г. Москве в 2012 г. был выявлен 521 больной тубер-

кулёзом в возрасте до 18 лет, из них 303 (58,2%) постоянных жителей Москвы и 218 (41,8%) приезжих. Возрастной состав заболевших постоянных жителей был следующим: 0-4 года – 46 чел. (15,2%), 5-6 лет – 50 (16,5%) и 7-14 лет – 154 (50,8%), подростки – 53 (17,5%); среди приезжих: 0-4 года – 38 чел. (17,4%), 5-6 лет – 17 (7,8%) и 7-14 лет – 121 (55,5%), подростки – 42 (19,3%).

Показатели заболеваемости составили: детей и подростков (постоянных жителей) – 16,1, в том числе детей 15,2; территориальная заболеваемость, соответственно, 27,7 и 26,0 на 100 тысяч населения соответствующего возраста.

Выявленными при профилактических осмотрах можно считать как выявленных непосредственно после туберкулинодиагностики с последующей постановкой пробы с АТР, так и лиц, предварительно зачисленных в диспансерные группы наблюдения и учета (VI, IV, «0»). Однако эти группы были специально выделены для более точного понимания каналов выявления.

511 детям и подросткам были поставлены пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с АТР, содержащим белок ESAT6-CFP10 в дозе 0,2 мкг в 0,1 мл. Пробы были сделаны как амбулаторно при плановой туберкулинодиагностике, так и в стационаре (у выявленных при обращении за медицинской помощью). При оценке реакции на введение АТР пробу расценивали как отрицательную при полном отсутствии инфильтрата или гиперемии, как сомнительную – при наличии только гиперемии любого размера, как положительную – при наличии инфильтрата любого размера.

Формирование базы данных и статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel for Windows XP. Использовали критерии описательной статистики; для оценки обобщаемости отдельных показателей наряду с расчетом частоты

Таблица 3. Каналы выявления туберкулёза у детей и подростков в целом

Каналы выявления	Дети и подростки				Всего	
	M+A-	M+A+	M-A-	M-A+		
Из VI группы диспансерного наблюдения	0	31	0	0	31	
Из длительно наблюдаемых с положительной пробой Манту	1	3	0	0	4	
Из IV группы диспансерного учета	2	66	1	0	69	
Из «0» группы диспансерного наблюдения	1	28	0	0	29	
При плановых профилактических осмотрах	9	339	4	0	352	
При обращении за медицинской помощью / при обследовании в стационаре	0	26	0	0	26	
Всего	Абс.	13	493	5	0	511
	%	2,5	96,5	1,0	-	100,0

Примечание: M – результат пробы Манту (M+ или M-)

A – результат пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (A+ или A-)

(в %) определяли 95% доверительный интервал (95%ДИ); статистическую значимость различий оценивали с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Проанализированы все случаи (521 чел.) впервые выявленного туберкулёза у детей и подростков на территории г. Москвы, сформировавшие показатель территориальной заболеваемости в 2012 г. Изучены пути и особенности выявления туберкулёза, соотношение положительных и отрицательных результатов пробы Манту и пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР) (таблицы 1-4).

В статистической форме 33 относительно методов выявления есть строка: «с применением туберкулинодиагностики», содержащая подраздел «в том числе аллергена туберкулёзного рекомбинантного». Данный подраздел отражает только количество положительных реакций на пробу с АТР, но это не означает, что у остальных детей, выявленных при туберкулинодиагностике, были отрицательные реакции – так как до настоящего времени не все дети охвачены исследованием кожной реакции на АТР.

Большинство детей, как среди постоянных жителей, так и среди приезжих выявлены при массовой туберкулинодиагностике с последующей постановкой кожной пробы с АТР. Однако среди приезжих доля выявленных больных двумя пробами достоверно больше ( $p < 0,001$ ), чем у москвичей: 79,4% (95%ДИ 73,3, 85,5%) и 65,9% (95%ДИ 60,0, 71,8%) соответственно.

Это объясняется тем, что приезжим (особенно мигрантам из стран СНГ и лицам БОМЖ) пробы были поставлены впервые в жизни. Москвичи же, в большем проценте случаев, выявлены из групп риска, наблюдаемых в противотуберкулёзном дис-

пансере. Так, 8,0% заболевших состояли в подгруппах VI группы диспансерного учета (взятые под наблюдение по результатам пробы Манту с нарастанием чувствительности к туберкулину, «виражом» туберкулиновых проб и гиперергической чувствительностью), диагноз туберкулёза им был установлен после проведения в последующем пробы с АТР; среди приезжих таких пациентов было 5,3%. Проба с АТР могла быть положительной изначально – при постановке на диспансерный учет (при отсутствии локальных изменений в лёгких ребенка наблюдали в группах риска), а могла появиться уже в процессе наблюдения. Положительный результат этой пробы регламентирует углубленное лучевое обследование, включая компьютерную томографию (КТ), в результате чего выявляли локальные изменения, позволившие установить диагноз туберкулёза.

Среди заболевших москвичей 16,1% наблюдали по поводу контакта с больным туберкулёзом (IV группа диспансерного учёта). Приезжих в этой группе наблюдали реже (8,8%,  $p < 0,01$ ), при этом больной ребенок зачастую оказывался маркером наличия туберкулёза у взрослых из его окружения.

Отдельно выделили группу лиц, длительно наблюдаемых с монотонно положительными результатами пробы Манту. Среди заболевших москвичей эта группа составила 1,2%. У приезжих детей судить о предшествующих пробах не удалось из-за отсутствия медицинской документации.

При обращении за медицинской помощью выявлено 1,6% москвичей и 1,8% приезжих. Из «0» группы диспансерного наблюдения выявлено 7,2% москвичей и 4,7% приезжих. В целом, из состоявших в диспансерных группах наблюдения и учета детей выявлено 32,5% заболевших москвичей и 18,8% приезжих, различия достоверны ( $p = 0,003$ ).

Среди подростков соотношение различных каналов выявления несколько иное. Среди них значительно большую долю,



Таблица 4. Каналы выявления туберкулёза у детей и подростков (без разделения на москвичей и приезжих)

Каналы выявления	Дети					Подростки					
	М+А-	М+А+	М-А-	М-А+	Всего	М+А-	М+А+	М-А-	М-А+	Всего	
Из VI группы диспансерного наблюдения	0	29	0	0	29	0	2	0	0	2	
Из длительно наблюдаемых с положительной пробой Манту	0	3	0	0	3	1	0	0	0	1	
Из IV группы диспансерного учета	1	53	1	0	55	1	13	0	0	14	
Из «0» группы диспансерного наблюдения	1	25	0	0	26	0	3	0	0	3	
При плановых профилактических осмотрах	7	289	3	0	299	2	50	1	0	53	
При обращении за медицинской помощью / при обследовании в стационаре	0	7	0	0	7	0	19	0	0	19	
Всего	Абс.	9	406	4	0	419	4	88	1	0	92
	%	2,1	96,9	1,0	-	100,0	4,3	95,6	1,1	-	100,0

Примечание: М – результат пробы Манту (М+ или М-)

А – результат пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (А+ или А-)

по сравнению с детьми, составляют выявленные при обращении за медицинской помощью: 20,7% и 1,7% соответственно ( $p < 0,01$ ), причем среди москвичей при обращении выявлено 13,2%, а среди приезжих – 30,7% (различия достоверны,  $p = 0,04$ ).

У подростков достоверно чаще выявляли эпидемически более значимые формы туберкулёза, чем у детей. В целом, бактериовыделение обнаружено у 18,95% подростков и 1,4% детей ( $p = 0,0001$ ). Среди приезжих – соответственно у 23,8% и 2,84% ( $p = 0,0001$ ), среди москвичей – у 15,1% и 0,4% ( $p = 0,002$ ).

Так же, как среди детей, и по тем же причинам, среди подростков-москвичей из групп, наблюдаемых по поводу контакта с больным туберкулёзом, выявлена большая доля лиц, чем среди приезжих: 18,8% и 10,3% соответственно, хотя различия недостоверны из-за небольших абсолютных значений.

Из состоявших в VI группе диспансерного учета выявлено 1,9% москвичей и 2,6% приезжих; из «0» группы – 3,8% и 2,6% соответственно ( $p > 0,05$ ).

В целом, из зачисленных в диспансерные группы подростков выявлено 24,5% заболевших москвичей и 15,5% приезжих (из-за малых чисел различия статистически недостоверны).

### Соотношение реакций на кожные пробы

Практически всем москвичам были сделаны пробы Манту и пробы с АТР. У одного ребенка имелось противопоказание в виде тяжёлого атопического дерматита, а выраженная иммуносупрессия (количество CD4+ Т-лимфоцитов составляло 24 в 1 мкл) сделала нецелесообразным проведение лабораторного теста IGRA.

Среди приезжих одному ребенку трехмесячного возраста пробы также не были сделаны: у его матери в послеродовом

периоде выявлен туберкулёз легких с бактериовыделением, а у самого ребенка – генерализованный туберкулёз с поражением внутригрудных и периферических лимфатических узлов (ЛУ), диагноз подтвержден бактериологически (МБТ получены из отделяемого свища периферического лимфоузла).

О восьми приезжих детях, учтенных при формировании показателя заболеваемости, нет данных, поскольку они были выявлены в городских стационарах, получили лечение либо в туберкулёзных больницах г. Москвы, либо в детских туберкулёзных отделениях федеральных НИИ, а после выписки родители отвезли их по месту жительства для продолжения лечения – в субъекты Российской Федерации или в страны СНГ.

Таким образом, были изучены результаты проб у 511 детей и подростков. Соотношение различных вариантов реакций представлены в таблице 1 (отдельно у детей и подростков жителей Москвы), таблице 2 (у приезжих), таблице 3 (всех вместе детей и подростков) и таблице 4 (москвичей и приезжих – отдельно у детей и подростков).

Как видно из первой таблицы, у детей сочетание положительного результата пробы Манту и отрицательного результата пробы с АТР (М+А-) составило всего 1,2%. Положительные результаты обеих проб (М+А+) отмечены у 97,2% (95%ДИ 94,2, 98,8%), отрицательные результаты обеих проб (М-А-) – у 1,6%. Ни у кого не было сочетания положительной пробы с АТР и отрицательной пробы Манту (А+М-). У подростков результаты проб существенно не отличались. Положительные реакции на обе пробы составили 92,5% (95%ДИ 81,6, 97,5). Таким образом, у заболевших туберкулёзом детей и подростков жителей Москвы чувствительность пробы с АТР составила 97,2% и 92,5%, соответственно (различия недостоверны,  $p = 0,098$ ).

Среди приезжих лиц с отрицательными результатами обеих проб (М-А-) или сочетания М-А+ не было. Положительные результаты обеих проб отмечены у детей в 96,5%, у подростков – в 97,4% ( $p=0,78$ ).

Если суммировать результаты проб у всех заболевших туберкулёзом детей и подростков (табл. 3), то частота положительных реакций на пробу с АТР составит 96,5% (у 493 из 511 обследованных) (95%ДИ 94,5, 97,8%).

О чувствительности теста у больных туберкулёзом можно говорить с достоверностью только при надежно верифицированном диагнозе. Если у взрослых для верификации диагноза чаще всего служит бактериовыделение, то у детей этот критерий обнаруживается редко. Тем не менее, мы проанализировали случаи отрицательных реакций на пробу с АТР и попытались объяснить их причину.

#### **Случаи сочетания положительной пробы Манту и отрицательной пробы с АТР (М+А-) у мигрантов из стран СНГ:**

1. Ребенок Д.Б., 3 года 8 мес., из очага смерти больного с бактериовыделением, ранее у фтизиатра не наблюдался, после впервые в жизни сделанной пробы Манту выполнена КТ органов грудной клетки и выявлен туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов в фазе уплотнения и кальцинации.

2. Ребенок К.З., 7 лет, ранее у фтизиатра не наблюдался; после впервые в жизни сделанной пробы Манту выполнена КТ органов грудной клетки и выявлен очаговый туберкулёз лёгких в фазе уплотнения и кальцинации.

3. Ребенок К.А., 11 лет, из очага смерти больного с бактериовыделением, ранее у фтизиатра не наблюдался, после впервые в жизни сделанной пробы Манту выполнена КТ органов грудной клетки и выявлен туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов в фазе кальцинации.

4. Ребенок А.Р., 7 лет, у фтизиатра не наблюдался; после впервые в жизни сделанной пробы Манту выполнена КТ органов грудной клетки и выявлен очаговый туберкулёз лёгких в фазе уплотнения (у отца ребенка при обследовании выявлены остаточные туберкулёзные изменения).

В этих случаях можно с большой долей вероятности говорить о финальной стадии заболевания, завершившейся уплотнением и кальцинацией бывших туберкулёзных изменений, которые были ошибочно квалифицированы как случаи активного туберкулёза, т.е. имели место случаи гипердиагностики туберкулёза. Подобные случаи требуют детального разбора на врачебной комиссии.

#### **Случаи внелегочного туберкулёза при сочетании положительной пробы Манту и отрицательной пробы с АТР (М+А-):**

1. Ребенок В.А., 1 год 6 мес., вакцинирован БЦЖ-М в роддоме. Взят на учет с оститом проксимального отдела плечевой кости, оперирован в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии, методом ПЦР в операционном материале обнару-

жена ДНК *M. tuberculosis complex*. Культура МБТ не была идентифицирована, поэтому не был исключен БЦЖ-остит.

2. Ребенок Л.С., 6 лет, вакцинирован БЦЖ-М (но кожный знак отсутствует), в трехлетнем возрасте отмечено появление выраженной положительной пробы Манту (папула 16 мм), затем – снижение чувствительности к туберкулину (папула 5 мм). Взят на учёт с диагнозом: туберкулёз периферических лимфатических узлов.

#### **Случаи сочетания отрицательной пробы Манту и отрицательной пробы с АТР (М-А-):**

1. Ребенок А.А., 5 мес., вакцинация БЦЖ не проведена из-за отвода по медицинским показаниям, взят на учет по поводу контакта с больными деструктивным туберкулёзом легких с бактериовыделением отцом и бабушкой; выявлен туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов.

2. Ребенок С.А., 1 год 7 мес., вакцинирована БЦЖ-М (но кожный знак отсутствует), из двойного контакта с родственниками, больными туберкулёзом с бактериовыделением (дед и дядя); выявлена в стационаре с диагнозом: туберкулёзный менингоэнцефалит, туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации;

3. Ребенок Ч.А., 13 лет, страдает ювенильным ревматоидным артритом, получает иммуносупрессивную терапию; результаты пробы Манту были отрицательными с 2009 по 2012 г., проба с АТР впервые проведена в 2012 г. При КТ органов грудной клетки выявлен первичный туберкулёзный комплекс в фазе инфильтрации.

По-видимому, в этих случаях можно говорить об отсутствии иммунного ответа на заболевание. Это может быть связано с первичным массивным инфицированием (первичной массивной суперинфекцией), когда сразу после рождения дети попали в очаг туберкулёзной инфекции, и при постоянной бактериальной нагрузке иммунная система не успела отреагировать должным образом. В последнем случае причиной анергии явилась иммуносупрессия в результате лечения ревматологического заболевания.

Ещё один случай относится, скорее, к отсутствию активного туберкулёзного процесса: ребенок К.Н., 10 лет, выявлен в общесоматическом стационаре и с подозрением на туберкулёзный спондилит направлен в Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии, где получил комплексное лечение, включая хирургическое. После возвращения в г. Москву взят на диспансерный учет с диагнозом: туберкулёзный спондилит, состояние после оперативного вмешательства. В конце курса химиотерапии ему были сделаны пробы Манту и с АТР, которые дали отрицательный результат.

Обращает на себя внимание, что даже при сочетании туберкулёза и ВИЧ-инфекции 4А стадии отмечаются положительные результаты обеих проб.

1. Ребенок Д.С., 5 лет, контакт с больными туберкулёзом не установлен, при плановом обследовании выявлена выраженная положительная проба Манту (папула 15 мм), реакция на пробу с АТР гиперергическая (папула 20 мм с везикуло-некротической реакцией); при детальном лучевом обследовании выявлен туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов.

2. Ребенок П.Т., 13 лет. Мать ребенка умерла от ВИЧ-инфекции, у ребенка ВИЧ-инфекция 4А стадии диагностирована в возрасте 6 лет. С первого года жизни и до пятилетнего возраста результаты пробы Манту были отрицательными, затем в течение пяти лет по неизвестным причинам пробу не делали. При плановом обследовании выявлена выраженная положительная проба Манту (папула 16 мм), реакция на пробу с АТР гиперергическая (папула 21 мм с везикулами); при детальном лучевом обследовании установлен диагноз: первичный туберкулёзный комплекс.

### Выводы

1. Большинство заболевших туберкулёзом детей и подростков выявлены при профилактических осмотрах с применением двух проб: Манту и с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (68,9%). Доля лиц, выявленных из диспансерных групп риска, составила 26,0%.

2. Большинство детей, как среди постоянных жителей, так и среди приезжих выявлены при массовой туберкулинодиагно-

стике с последующей постановкой кожной пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным. Среди приезжих доля выявленных таким образом достоверно больше, чем среди москвичей (79,4% и 65,7% соответственно,  $p < 0,001$ ).

3. Среди подростков соотношение различных каналов выявления отличается от такового у детей. Среди них значительно большую долю, по сравнению с детьми, составляют выявленные при обращении за медицинской помощью (почти все – в стационарах): соответственно 20,7% и 1,7% ( $p < 0,01$ ).

4. Результаты исследования свидетельствуют о высокой чувствительности кожной пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным у больных туберкулёзом детей и подростков, равной в целом 96,5% (95%ДИ 94,5, 97,8%). Однако, у пробы Манту чувствительность не ниже.

5. Отрицательные реакции (отрицательная анергия) на пробу с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным отмечены на фоне ранней массивной суперинфекции у детей раннего возраста или на фоне длительной иммуносупрессивной терапии.

6. Отрицательные реакции на аллерген туберкулёзным рекомбинантным отмечены при туберкулёзе в фазе рассасывания, уплотнения и кальцинации, что свидетельствует о завершении активного процесса (положительная анергия), При осложнениях БЦЖ-вакцинации также наблюдали отрицательную реакцию.

### Литература

1. Александрова Е.Н., Морозова Т.И., Паролина Л.Е., Докторова Н.П. Интерпретация комплексной когортной оценки результатов туберкулинодиагностики // Пробл. туберкулёза и болезней легких. – 2008. – № 7. – С. 23-26.
2. Киселев В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулёза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
3. Лебедева Л.В., Грачева С.Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулёза у детей // Пробл. туберкулёза и болезней легких. – 2007. – № 1. – С. 5-9.
4. Овчинникова Ю.Э., Довгалою И.Ф., Старшинова А.А., Буцацкая Л.А. Причины хронического течения туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов у детей, особенности клинических проявлений и терапии // Туберкулёз и болезни легких. – 2010. – № 1. – 40-44.
5. Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чузаев Ю.П. и др. Прогностические критерии перехода латентного туберкулёза в клинически активный // Пробл. туберкулёза и болезней легких. – 2008. – № 7. – 29-35.
6. Arend S., Thijsen S., Leyten E. et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175. – N. 6. – P. 618-627.
7. Andersen P., Doherty T., Pai M., Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? // Trends Mol. Med. – 2007. – Vol. 13. – N. 5. – P. 175-182.
8. Andersen P., Andersen A., Sorensen A., Nagai S. Recall of long-lived immunity to Mycobacterium tuberculosis infection in mice // J. Immunol. – 1995. – Vol. 154. – N. 7. – P. 3359-3372.
9. Bakir M., Millington K., Soysal A et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 149. – N. 11. – P. 777-787.
10. Connell T., Curtis N., Ranganathan S., Buttery J. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 616-620.
11. Dietrich J., Aagaard C., Leah R. et al. Exchanging ESAT6 with TB 10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174. – P. 6332-6339.
12. Diel R., Loddenkemper R., Meywald-Walter K. et al. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 177. – N. 10. – P. 1164-1170.
13. Doherty T., Demissie A., Olobo J. et al. Immune responses to the Mycobacterium tuberculosis-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40. – N. 2. – P. 704-706.
14. Dosanjh D., Hinks T., Innes J., et al. Improved diagnostic evaluation of suspected tuberculosis // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 148. – P. 325-336.



15. Ewer K., Deeks J., Alvarez L. et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 1168-1173.
16. Farhat M., Greenaway C., Pai M., Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? // *Int. J. Tuberc Lung Dis*. – 2006. – Vol. 10. – P. 1192-204.
17. Ferrara G., Losi M., D'Amico R. et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 1328-1334.
18. Goletti D., Stefania C., Butera O., et al. Accuracy of immunodiagnostic tests for active tuberculosis using single and combined results: a multicenter TBNET-Study // *PLoS ONE*. – 2008. – 3:e3417).
19. Greveson K. Can ELISpot replace the tuberculin skin test for latent tuberculosis? // *Br. J. Nurs*. – 2009. – Vol. 18. N. 20. – P. 1248-1254.
20. Kampmann B, Whittaker E, Williams A, et al. Interferon-release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test // *Eur. Respir J*. – 2009. – Vol. 33. – P. 1371-1379.
21. Lein A., von Reyn C., Ravn P. et al. Cellular immune responses to ESAT-6 discriminate between patients with pulmonary disease due to Mycobacterium avium complex and those with pulmonary disease due to Mycobacterium tuberculosis // *Clin. Diagn. Lab. Immunol*. – 1999 – Vol. 6 – P. 606-609.
22. Lienhardt C, Fielding K, Hane A. et al. Evaluation of the Prognostic Value of IFN-γ Release Assay and Tuberculin Skin Test in Household Contacts of Infectious Tuberculosis Cases in Senegal // *PLoS ONE*. – 2010. – 5: e10508. doi:10.1371/journal.pone.0010508.
23. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between Mycobacterium bovis BCG and virulent M. bovis // *J. Bacteriol*. – 1996. – Vol. 178. – P. 1274-1282.
24. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research // *Ann. Intern. Med*. – 2007. – Vol. 146. – P. 340-354.
25. Mack U., Migliori G., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to Mycobacterium tuberculosis? A TBNET consensus statement // *Eur. Respir. J*. – 2009. – Vol. 33. – P. 956-973.
26. Mazurek G., Jereb J., Lobue P. et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States // *MMWR Recomm. Rep*. – 2005. – Vol. 54. – P. 49-55.
27. Mazurek G., Weis S., Moonan P. et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and two whole-blood interferon-gamma release assays in persons with suspected tuberculosis // *Clin. Infect. Dis*. – 2007. – Vol. 45. – P. 837-845.
28. Orme M. The latent tuberculosis bacillus (I'll let you know if I ever meet one) // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. – 2001. – Vol. 5. – N. 7. – P. 589-593.
29. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // *Ann. Intern. Med*. – 2008. – Vol. 149. – N. 3. – P.177-184.
30. Stead W. Management of health care workers after inadvertent exposure to tuberculosis: a guide for the use of preventive therapy // *Ann. Intern. Med*. – 1995. – Vol. 122. – N. 12. – P. 906-912.
31. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculosis infection and the risk of developing infectious tuberculosis // *Bull. Int. Union Tuberc*. – 1986. – Vol. 60. – P. 117-119.
32. Sutherland I. The evolution of clinical tuberculosis in adolescents // *Tubercle*. – 1966. – Vol. 47. – P. 38.
33. Shi L., North R., Gennaro M. Effect of growth state on transcription levels of genes encoding major secreted antigens of Mycobacterium tuberculosis in the mouse lung // *Infect. Immun*. – 2004. – Vol. 72. – N. 4. – P. 2420-2424.
34. Vynnycky E., Fine P. Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis // *Am. J. Epidemiol*. – 2000. – Vol. 152. – N. 3. – P. 247-263.
35. Vordermeier H., Chambers M., Cockle P. et al. Correlation of ESAT-6-specific gamma interferon production with pathology in cattle following Mycobacterium bovis BCG vaccination against experimental bovine tuberculosis // *Infect. Immun*. – 2002. – Vol.70. – P. 3026-3032.
36. van Zyl-Smit R., Pai M., Peprah K. et al. Within-subject Variability and Boosting of T Cell IFN-gamma responses following tuberculin skin testing // *Am. J. Resp. Crit. Care Med*. – 2009. – Vol. 180. – P. 49-58.

## Сведения об авторах

**Слогоцкая Людмила Владимировна**, зав. научно-клиническим отделом ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры фтизиатрии РМАПО, доктор медицинских наук.

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10.

Тел. (499) 268-67-94,

e-mail: lyu186@yandex.ru

**Сенчихина Ольга Юрьевна**, зав. отделением организации фтизиатрической помощи детям и подросткам ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук.

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10.

Тел. (499) 268-19-70,

e-mail: sench-74@mail.ru

**Богородская Елена Михайловна**, директор ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии РМАПО, доктор медицинских наук.

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10.

Тел. (499) 268-00-05,

e-mail: mnpcbdir2012@yandex.ru