

ДИНАМИКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К КОЖНОЙ ПРОБЕ С АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ У ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Е. П. ШИЛОВА¹, Л. В. ПОДДУБНАЯ¹, И. М. СТЕПЧЕНКО², В. Г. КОНОНЕНКО¹

CHANGES IN SENSITIVITY TO SKIN TEST WITH RECOMBINANT TUBERCULOUS ALLERGEN IN CHILDREN WITH LATENT TUBERCULOSIS INFECTION

E. P. SHILOVA¹, L. V. PODDUBNAYA¹, I. M. STEPCHENKO², V. G. KONONENKO¹

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск

²ГБУЗ НСО «ОЦГБ», Детская поликлиника г. Обь, Новосибирская область

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

²Children Polyclinic, Ob, Novosibirsk Region, RF

Изучена чувствительность к туберкулину и аллергену рекомбинантному туберкулезному у 433 детей с латентной туберкулезной инфекцией из разных эпидемических условий [из контакта с больным туберкулезом ($n = 202$), из здорового окружения ($n = 231$)], у 209 – проанализирована динамика результатов пробы с диаскинтестом (при взятии на учет и через 12 мес.). Установлено, что выраженность и динамичность чувствительности к аллергену туберкулезному рекомбинантному зависит от эпидемических условий, в которых проживает ребенок. Наиболее часто конверсию проб с диаскинтестом наблюдали после проведения профилактического лечения у лиц с сомнительной (95,5%) и гиперергической (82,6%) чувствительностью. Конверсия пробы в отрицательную чаще наблюдается у детей из здорового окружения.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, чувствительность к аллергену туберкулезному рекомбинантному, проба с диаскинтестом, чувствительность к туберкулину.

The sensitivity to tuberculin and recombinant tuberculous allergen was assessed in 433 children with latent tuberculous infection from various epidemic conditions [exposure to a TB case ($n = 202$), from healthy surrounding ($n = 231$); changes in the results of diaskintest were assessed in 209 children (when notified and in 12 months). It was found out that expressiveness and changes in the sensitivity to tuberculous recombinant allergen depends on the epidemic conditions to which the child is exposed. The most often the conversion of the diaskintest was observed after preventive treatment in those with doubtful (95.5%) and hyperergic (82.6%) sensitivity. Conversion of the test from negative to positive was most often observed in children from healthy surroundings.

Key words: latent tuberculous infection, sensitivity to tuberculous recombinant allergen, diaskintest, sensitivity to tuberculin.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире инфицировано микобактериями туберкулеза (МБТ) около трети всего населения планеты, и большинство из них составляют лица, заразившиеся, но, несмотря на имевшую место встречу с инфекцией, не заболевшие туберкулезом. Риск инфицирования МБТ прежде всего зависит от «резервуара» туберкулезной инфекции в обществе. При этом первичному инфицированию наиболее часто подвержены дети в возрасте 4-6 лет [1, 4]. Инфицирование у большинства детей заканчивается переходом инфекции в латентное состояние, при котором присутствие МБТ в организме человека обуславливает положительные реакции на иммунологические тесты при отсутствии клинических и рентгенологических признаков заболевания туберкулезом. В современных эпидемических условиях высокий риск заболевания туберкулезом имеют дети с активной туберкулезной инфекцией, что определяется результатами кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (диаскинтестом). Ребенок с положительной реакцией на пробу диаскинтестом требует углубленного

рентгенологического обследования с применением компьютерной томографии и при отсутствии локального туберкулеза – проведения профилактического лечения. Поэтому значительный интерес вызывает оценка эффективности превентивной терапии у детей из групп риска по заболеванию туберкулезом, основанная на динамике пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Цель – изучить результаты иммунологической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и их динамику ее чувствительности у детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) из разных эпидемических условий.

Материалы и методы

Проведен одновременный анализ 433 карт диспансерного наблюдения детей в возрасте от 0 до 17 лет, наблюдавшихся у фтизиатра детской поликлиники г. Обь (Новосибирская область) в 2011-2013 гг. В исследование включены дети с ЛТИ из разных эпидемических условий, исключали детей с туберкулезной интоксикацией и проявле-

ниями туберкулезного процесса. Все пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили дети из контакта с больным туберкулезом ($n = 202$), 2-ю – дети из здорового окружения ($n = 231$). Изучены эпидемиологический анамнез, характер контакта с больным туберкулезом, чувствительность к туберкулину и аллергену туберкулезному рекомбинантному, данные клинико-рентгенологического обследования, всем детям с положительной реакцией на пробу с диаскинтестом независимо от эпидемических условий проводили мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ). Проанализировали и сопоставили результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при взятии на учет и через 12 мес. у 209 пациентов (122 пациента 1-й группы и 87 – 2-й группы), которые регулярно наблюдались и выполняли все назначения и рекомендации врача. Статистическую обработку материала проводили с помощью программы Microsoft Office Excel-2007 с использованием непараметрических методов и статистической значимости различий по Стьюденту. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

По половому признаку достоверных различий в группах сравнения не выявлено: мальчики и девочки встречались одинаково часто (в 1-й группе – 52,5 и 47,5% соответственно, во 2-й – 52,8 и 47,2%). Средний возраст пациентов составил $6,46 \pm 3,70$ и $5,4 \pm 2,4$ года соответственно. Большинство детей в обеих группах были привиты против туберкулеза (93,6 и 96% соответственно). Ревакцинация проведена только у 6,4% ($n = 13$) пациентов 1-й группы и у 2,5% ($n = 5$) – 2-й группы.

Пациенты 1-й группы чаще (71,3%) имели тесный семейный контакт, периодический контакт с больным туберкулезом установлен у 15,3%, бытовой – у 13,4%. Большинство детей этой группы (86,6%) находились в контакте с больными, выделяющими МБТ, а 10,9% ($n = 22$) – проживали в семьях, где регистрировали случаи смерти от туберкулеза («очаг смерти»). У пациентов 2-й группы при обследовании окружения ребенка источник туберкулезной инфекции не установлен. Таким образом, пациенты 1-й группы представляли группу более высокого риска по заболеванию, что требовало тщательного обследования на туберкулез.

По результатам пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у 26,7% ($n = 54$) детей 1-й группы установлено первичное инфицирование, у $2/3$ пациентов ($n = 137$) – инфицирование МБТ в течение 2 лет и более, и только у 26 детей на момент обследования регистрировали первичную анергию. Вираз туберкулиновых проб выявили у 46,3% пациентов 2-й группы, у остальных – инфицирование МБТ более 2 лет. Средний возраст детей с виразом туберкулиновых проб в 1-й группе составил $4,9 \pm 2,5$ года, во второй – $5,4 \pm 2,4$ года. Таким образом, первичное инфицирование наступает чаще в возрасте 4-7 лет, что соответствует результатам исследования других авторов [1, 3, 4].

Степень сенсibilизации организма ребенка к туберкулезной инфекции определяется результатами иммунологических проб (Манту с 2 ТЕ и пробой с диаскинтестом). Чувствительность к туберкулину в группах сравнения представлена в табл. 1. У наблюдавшихся детей обеих групп преобладала средняя степень чувствительности к туберкулину (папула 10-14 мм) – 45,5 и 44,6% соответственно. Высокий уровень специфической сенсibilизации, позволяющий заподозрить активную туберкулезную инфекцию, регистрировали в $6,9 \pm 1,8$ и $11,2 \pm 2,1\%$ случаях соответственно ($p > 0,05$). Средний размер папулы в группах достоверно не отличался ($12,3 \pm 2,7$ и $12,03 \pm 2,90$ мм соответственно, $p > 0,05$) (табл. 1).

Анализ результатов пробы с диаскинтестом позволил отметить: отрицательные пробы чаще регистрировали у детей из здорового окружения, чем из контакта ($59,7 \pm 3,2$ и $49,0 \pm 3,5\%$, $p < 0,05$) (табл. 2). Сомнительные и нормергические реакции на пробу с диаскинтестом в группах сравнения встречались с одинаковой частотой (27,2 и 30,8% соответственно), а гиперергические пробы у детей из контакта с больным туберкулезом регистрировали в 2,5 раза чаще, чем у пациентов из здорового окружения ($23,8 \pm 2,9$ и $9,5 \pm 1,9\%$ соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, гиперергическая чувствительность пробы с диаскинтестом отражает высокую сенсibilизацию организма активной туберкулезной инфекцией, что является результатом экзогенной реинфекции МБТ.

Всем детям с гиперергическими реакциями на пробу с диаскинтестом, независимо от эпидемических условий, в комплекс обследования включена МСКТ органов грудной клетки. При проведении

Таблица 1

Чувствительность к туберкулину по данным пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в группах сравнения

Группа	Отрицательная		Сомнительная		Папула 5-9 мм		Папула 10-14 мм		Папула 15-16 мм		Гиперергическая		Ср. p-p папулы, мм
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1-я ($n = 202$)	26	12,9	7	3,5	30	14,9	92	45,5	33	16,3	14	6,9	$12,3 \pm 2,7$
2-я ($n = 231$)	0		0		54	23,4	103	44,6	48	20,8	26	11,2	$12,03 \pm 2,90$

Чувствительность к аллергену туберкулезному рекомбинантному в группах сравнения

Группа	Отрицательная		Сомнительная		Нормергическая		Гиперергическая		Ср. р-р папулы, мм
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1-я (n = 202)	99	49,0*	14	6,9	41	20,3	48	23,8*	14,1 ± 4,5
2-я (n = 231)	138	59,7*	35	15,2	36	15,6	22	9,5*	11,2 ± 4,9

Примечание: здесь и в табл. 3, 4 * – $p < 0,05$.

обследования признаков локального туберкулеза не выявлено, всем проводили превентивное лечение по 0А или 0Б режиму химиотерапии. Результаты пробы с диаскинтестом в динамике (при взятии на учет и через 12 мес.) у 122 детей 1-й группы и 87 пациентов 2-й группы представлены в табл. 3. Установлено, что через год наблюдения (после проведенного профилактического лечения) регистрировали снижение чувствительности к препарату диаскинтест у каждого третьего пациента как 1-й, так и 2-й группы ($34,4 \pm 4,3$ и $31,0 \pm 5,0\%$ соответственно). У $2/3$ наблюдавшихся детей из здорового окружения ($66,7 \pm 5,0\%$) и у половины ($54,1 \pm 5,1\%$) пациентов 1-й группы чувствительность к препарату диаскинтест оставалась на прежнем уровне. Нарастание размера папулы через год наблюдения у детей из контакта с больным туберкулезом отмечалось в 3 раза чаще, чем из здорового окружения ($11,5 \pm 2,9$ и $2,3 \pm 1,6\%$ соответственно, $p < 0,05$). Наиболее часто конверсию проб с диаскинтестом наблюдали у лиц с сомнительной (95,5%) и гиперергической (82,6%) чувствительностью. Так, у 95,5% пациентов (21 из 22) с сомнительными результатами на пробу с диаскинтестом отмечалось изменение чувствительности: у 72,7% детей

($n = 16$) через 12 мес. определялись отрицательные результаты (у 7 из 12 пациентов 1-й группы и у 9 из 10 – 2-й), а у 22,8% ($n = 5$) регистрировали положительные реакции на пробы (все дети 1-й группы). У большинства (82,6%) пациентов с гиперергическими реакциями наблюдали снижение чувствительности (38 из 46), в 1-й группе у 28 из 35, во 2-й – у 10 из 11.

При анализе случаев ЛТИ с отрицательной чувствительностью к диаскинтесту через 12 мес. наблюдения установлено: у большинства (94,2%) детей отрицательные пробы оставались без динамики (97 из 103), в том числе были 92,7% из очагов туберкулеза (51 из 55), и только у 7,3% произошла конверсия пробы в положительную ($n = 4$), причем у одного из них проба стала гиперергической (табл. 4). У 48 детей из здорового окружения анергия сохранилась в 95,8% случаев, а конверсия отрицательной пробы в положительную отмечена в 4,2% ($n = 2$). У 38 пациентов с нормергическими пробами через 12 мес. наблюдали следующее: у 47,4% ($n = 18$) результаты остались без изменений, у 42,1% ($n = 16$) произошло снижение чувствительности, у 8 из них проба стала отрицательной (все дети из здорового окружения), а у 10,5% ($n = 4$) произошло нарастание

Таблица 3

Динамика чувствительности к аллергену туберкулезному рекомбинантному в группах сравнения

Группа	Снижение		Нарастание		Без динамики	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (n = 122)	42	$34,4 \pm 4,3$	14	$11,5 \pm 2,9^*$	66	$54,1 \pm 5,1$
2-я (n = 87)	27	$31,0 \pm 5,0$	2	$2,3 \pm 1,6^*$	58	$66,7 \pm 5,0$

Таблица 4

Чувствительность к аллергену туберкулезному рекомбинантному у пациентов до и после проведения превентивного лечения

Группы	Сроки оценки	Отрицательная		Сомнительная		Нормергическая		Гиперергическая		Средний размер, мм
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1-я (n = 122)	Первично	55	$45,1 \pm 4,5$	12	$9,8 \pm 2,7$	20	$16,4 \pm 3,3$	35	$28,7 \pm 4,1$	$15,1 \pm 4,2$
	Через 12 мес.	65	$53,2 \pm 4,5^*$	3	$2,5 \pm 1,4$	39	$32,0 \pm 4,2$	15	$12,3 \pm 3,0^*$	$12,6 \pm 2,7$
2-я (n = 87)	Первично	48	$55,2 \pm 5,3$	10	$11,5 \pm 3,4$	18	$20,7 \pm 4,3$	11	$12,6 \pm 3,6$	$12,1 \pm 3,9$
	Через 12 мес.	64	$73,5 \pm 4,7^*$	1	$1,2 \pm 1,1$	21	$24,1 \pm 4,6$	1	$1,2 \pm 1,1^*$	$10,5 \pm 2,2$
Всего (n = 209)	Первично	103	$49,3 \pm 3,5$	22	$10,5 \pm 2,1$	38	$18,2 \pm 2,7$	46	$22,0 \pm 2,9$	$14,1 \pm 4,4$
	Через 12 мес.	129	$61,7 \pm 3,4$	4	$1,90 \pm 0,95$	60	$28,7 \pm 3,1$	16	$7,7 \pm 1,8$	$11,6 \pm 1,3$

до гиперергической (все из контакта с туберкулезной инфекцией). Всем пациентам с нарастанием чувствительности к диаскинтесту было проведено повторное обследование на туберкулез, которое включало МСКТ органов грудной клетки, данных за локальный туберкулез не выявлено. Конверсия пробы с диаскинтестом в отрицательную регистрировалась в 24,5% (26 из 106), в том числе у детей 1-й группы в $14,9 \pm 4,4\%$ случаев (10 из 67), у пациентов 2-й – в $41,1 \pm 7,8\%$ (16 из 39), $p < 0,05$.

Заключение

ЛТИ у детей независимо от эпидемических условий проявляется различной степенью сенсibilизации МБТ, что определяется результатами иммунологических проб. **Выраженность и динамичность чувствительности к аллергену туберкулезному рекомбинантному зависят от эпидемических условий, в которых проживает ребенок.** Наиболее часто конверсию проб с диаскинтестом наблюдали после проведения профилактического лечения у лиц с сомнительной (95,5%) и гиперергической (82,6%) чувствительностью. Конверсия пробы в отрицательную чаще наблюдается у детей из здорового окружения. Положительная чувствительность имеет тенденцию к снижению, но в условиях контакта с инфекцией возможно нарастание чувствительности к диаскинтесту, что требует и более длительного срока наблюдения, и тщательного обследования этих детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Севостьянова Т. А. и др. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания // *Туб.* – 2014. – № 3. – С. 40-46.
2. Аксенова В. А., Леви Д. Т. и др. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска по заболеванию туберкулезом с использованием препарата «Диаскинтест» (аллерген туберкулезный рекомбинантный) // *Туб.* – 2010. – № 2. – С. 13-19.

3. Поддубная Л. В., Шилова Е. П., Егошина И. Ю. и др. Диагностика активности туберкулезной инфекции у детей // *Туб.* – 2013. – № 9. – С. 16-19.
4. Поддубная Л. В., Шилова Е. П., Егошина И. Ю. и др. Диагностика туберкулезной инфекции и ее активности у детей // *Туб.* – 2013. – № 6. – С. 70-71.
5. Слогоцкая Л. В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность // *Туб.* – 2013. – № 5. – С. 39-43.
6. Слогоцкая Л. В., Кочетков О. Ю. и др. Динамика кожной пробы (Диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // *Туб.* – 2011. – № 2. – С. 59-63.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Sevost'yanova T.A. et al. Tuberculosis in children in Russia and the tasks of tuberculosis service and general pediatric service on prevention and early detection of the disease. *Tub.*, 2014, no. 3, pp. 40-46. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Levi D.T. et al. Detection of tuberculosis and tactics of dispensary follow up for those from risk groups of falling ill with tuberculosis with the use of Diaskintest® (tuberculous recombinant allergen). *Tub.*, 2010, no. 2, pp. 13-19. (In Russ.)
3. Poddubnaya L.V., Shilova E.P., Stepchenko I.M., Kononenko V.G. Diagnostics of activeness of tuberculous infection in children. *Tub.*, 2013, no. 9, pp. 16-19. (In Russ.)
4. Poddubnaya L.V., Shilova E.P., Egochina I.Yu. et al. Diagnosis of tuberculous infection and its being active in children. *Tub.*, 2013, no. 6. pp. 70-71. (In Russ.)
5. Slogotskaya L.V. Skin immunological tests in tuberculosis - history and present time. *Tub.*, 2013, no. 5, pp. 39-43. (In Russ.)
6. Slogotskaya L.V., Kochetkov O.Yu. et al. Changes in skin test (diaskintest) in children when assessing the activity of tuberculosis infection. *Tub.*, 2011, no. 2, pp. 59-63. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Шилова Елена Петровна

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»,

ассистент кафедры фтизиопульмонологии.

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.

Тел./факс: 8 (383) 222-32-04.

E-mail: ftizio12@ngs.ru

Поступила 13.12.2014