

## РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

*Н.А. Бармина, Ю.В. Корнеев, Т.И. Данилова*

*Государственное казенное учреждение здравоохранения «Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер», г. Сланцы, Ленинградская область*

## IMMUNOLOGICAL METHODS FOR TUBERCULOSIS TREATMENT EFFECTIVENESS EVALUATION IN CHILDREN

*N.A. Barmina, Yu.V. Korneev, T.I. Danilova*

*Полноценное клиническое излечение с минимальными остаточными посттуберкулезными изменениями является одной из основных задач в работе врача-фтизиатра в процессе диспансерного наблюдения и лечения детей и подростков с локальными формами туберкулеза. Важным является и оценка динамики процесса на фоне проводимого лечения, так как определяет не только длительность необходимого курса противотуберкулезной химиотерапии и диспансерного наблюдения, но и является прогностическим критерием для стойкого клинического излечения и отсутствия рецидива заболевания в дальнейшем. Результативность иммунологических тестов стала одним из критериев активности и клинического излечения туберкулеза у детей и подростков. Проведенный анализ показал, что наличие в организме ребенка умеренно выраженных и больших остаточных посттуберкулезных изменений способствует сохранению чувствительности к туберкулину на исходном уровне. Напротив, результаты пробы с АТР на момент клинического излечения туберкулеза не зависят от объема и степени выраженности остаточных изменений и позволяют оценивать активность заболевания при любой выраженности специфических изменений во ВГЛУ и легочной ткани, а значит, проба с АТР является критерием активности микробной популяции МБТ в организме человека.*

*Ключевые слова:* лечение туберкулеза, иммунологические пробы, дети

### **Введение**

Несмотря на улучшение эпидемиологической ситуации в Российской Федерации, проблема туберкулеза сохраняет свою актуальность [1, 2, 3, 4, 5]. Одним из критериев этого является ежегодная регистрация случаев заболевания туберкулезом детей и подростков. В Ленинградской области уровень заболеваемости туберкулезом детей и подростков также неуклонно снижается. За период с 2017 по 2019 г. заболеваемость детей в Ленинградской области снизилась на 22% (2019 г. – 7,7, 2018 г. – 7,9, 2017 г. – 9,8 на 100 тыс.), подростков – на 44,3% (2019 г. – 10,3, 2018 г. – 17,4, 2017 г. – 20,4 на 100 тыс.).

*Complete clinical cure with minimal residual changes is one of the basic goal for TB-physicians during treatment and follow-up of children and adolescents with local tuberculosis. The evaluation of the treatment effectiveness is important, because it determine duration of the required course antituberculosis chemotherapy and following-up, and is a prognostic criterion for durable clinical cure and absence of relapses. Results of the immunological tests become one of the criteria of active or clinical cured tuberculosis in children and adolescents. Study show, that moderate or large residual tuberculosis-related changes promote the persistent of sensitivity to tuberculin on the basic level. Results of the allergen tuberculosis recombinant test (ATR), on the contrary, at the clinical cure stage not depend on residual changes manifestation and let us to evaluate disease activity in any case of lung tissue and intrathoracic lymph nodes damage. Therefore, ATR is criterion of mycobacterial population's activity.*

*Key words:* tuberculosis treatment, immunological tests, children

В процессе лечения периодически в установленные сроки проводится оценка динамики туберкулеза. При этом определяют длительность необходимого курса противотуберкулезной химиотерапии и диспансерного наблюдения, а также оценивают прогностические критерии для стойкого клинического излечения и отсутствия рецидива заболевания в дальнейшем. Известно, что у большинства больных, перенесших туберкулез, сохраняется состояние сенсibilизации, т.е. имеет место стойкое изменение иммунобиологической реактивности организма, проявляющееся в специфической гиперчувствительности замедленного типа [6, 7]. Кроме того, основной

целью работы врача-фтизиатра в процессе диспансерного наблюдения пациентов с локальными формами туберкулеза является полноценное клиническое излечение туберкулеза с минимальными остаточными посттуберкулезными изменениями и восстановлением нарушенных функций [6, 7]. Лечение ребенка, больного туберкулезом, представляет собой сложный длительный комплексный процесс, основными принципами которого являются своевременность и качественность этиотропной терапии, преемственность между всеми этапами лечения и диспансерного наблюдения, соблюдение всего комплекса необходимых лечебных мероприятий [6, 9]. Оценка эффективности лечения туберкулеза у детей ограничена. В качестве основных критериев эффективности проведенных мероприятий можно рассматривать клинко-рентгенологические данные и результаты иммунологических проб в динамике. На сегодняшний день для обследования детей доступны традиционная проба Манту (ПМ) и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [8, 9, 10, 11, 13, 14]. Таким образом, изучение результатов имеющихся на сегодня иммунологических тестов в сравнении для поиска новых критериев эффективности лечебных мероприятий при туберкулезе у детей является актуальным.

## Цель исследования

Оценить возможность использования иммунологических тестов как критериев активности и клинического излечения туберкулеза у детей и подростков.

## Материалы и методы исследования

Ретроспективно изучены амбулаторные карты больных туберкулезом (ф. № 081/у) 71 ребенка – жителей Ленинградской области. Возраст пациентов составил от 0 до 18 лет. Все дети наблюдались врачом-фтизиатром в I группе диспансерного учета (ГДУ) по поводу впервые выявленного активного туберкулеза в 2017–2019 гг. и достигли клинического излечения туберкулеза с продолжением наблюдения врачом-фтизиатром в III ГДУ. Все пациенты были госпитализированы для проведения дополнительных методов обследования и лечения в детские специализированные стационарные отделения. Комплекс диагностических мероприятий включал в себя общеклиническое обследование (сбор жалоб и анамнеза, объективный осмотр, общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови с исследованием показателей функции печени, белкового и углеводного обмена), методы лучевой диагностики (обзорная рентгенография, компьютерная томография органов грудной клетки), микробиологические исследования (анализы мокроты и промывных вод бронхов на микобактерии туберкулеза (МБТ) методом бактериоскопии и посева), иммунодиагностику (ПМ и проба с АТР). После установления диагноза всем детям проведен основной курс

противотуберкулезной химиотерапии в соответствии с действующей нормативной документацией.

В зависимости от объема остаточных посттуберкулезных изменений, зарегистрированных при переводе детей в III ГДУ, пациенты распределились на 2 группы исследования. Первая (I) группа – 46 (64,8%) детей, у которых в процессе лечения было достигнуто полное рассасывание специфических изменений или остаточные изменения были расценены как малые. Вторая (II) группа – 25 (35,2%) детей с умеренными остаточными изменениями, в том числе один ребенок с большими остаточными изменениями. Единичные (числом до 3) мелкие (до 1 см), плотные и обызвествленные очаги, ограниченный фиброз (в пределах 2 сегментов) расценивали как умеренные остаточные изменения. Все другие остаточные изменения считали большими.

Детей от 0 до 14 лет включительно было 56 (78,8%) человек, подростков 15–17 лет – 15 (21,2%). Средний возраст детей с 0 до 14 лет включительно составил  $6,4 \pm 3,7$  лет. Девочек было 35 (49,3%), мальчиков – 36 (50,7%). Неорганизованных дошкольников – 22 (30,9%) человека, организованных дошкольников – 11 (15,5%), школьников – 36 (50,7%) человек, учащихся профессиональных училищ – 2 (2,8%). Полученные данные статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ: Microsoft Office Excel 2010, для сравнения использовался t-критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и обсуждение

У 41 (57,7%) ребенка установлено наличие контакта с больным туберкулезом взрослым. У 34 (47,8%) детей контакт был семейный или родственник, у 7 (9,8%) – эпизодический. У каждого пятого ребенка из семейного контакта (7/34, 20,6%) в очаге инфекции было одновременно несколько источников заражения (двойной/тройной контакт). В 28 (39,4%) очагах у источника зарегистрировано бактериовыделение, из них практически каждый второй (16/28, 57,1%) с наличием множественной или широкой устойчивости (МЛУ/ШЛУ) возбудителя к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Четырнадцать детей (19,7%) проживали в очагах туберкулеза, сформированных больными сочетанной инфекцией (туберкулез и ВИЧ-инфекция). В 9 (12,6%) случаях в очаге имела место смерть больного туберкулезом взрослого. Вакцинированы против туберкулеза были 59 (83,1%) заболевших, детей с ревакцинацией в 7 лет не было. Не привиты БЦЖ 12 (16,9%) детей: 9 (12,6%) – по причине ВИЧ-инфекции матери, 2 (2,8%) – из-за отказа родителей, и у одного (1,4%) был медицинский отвод. Туберкулез выявлен активно у 67 (94,4%) детей, при этом двое (2,8%) были обследованы по контакту, один ребенок (1,4%) выявлен при обращении за медицинской помощью и один (1,4%) одновременно с заболевшим родственником. При постановке

Таблица. Динамика выраженности иммунологических проб в период проведения основного курса лечения

Группа	Проба	Средний размер папулы, мм (M ± m)		
		При взятии на ДУ	При окончании интенсивной фазы лечения	При переводе в III ГДУ
I (n = 46)	Проба Манту	13,8 ± 3,8	10,2 ± 4,2	8,0 ± 3,4*
	Проба с АТР	15,6 ± 5,2	11,4 ± 4,8	7,8 ± 4,7*
II (n = 25)	Проба Манту	12,7 ± 4,5	11,1 ± 2,5	10,7 ± 2,7
	Проба с АТР	13,1 ± 4,6	12,2 ± 3,7	8,4 ± 3,9*

Примечание: \* p < 0,05

на диспансерный учет средний размер пробы с АТР составил 14,8 ± 5,1 мм, ПМ – 13,6 ± 4,2 мм.

В I группе в 4 (8,7%) случаях установлен первичный туберкулезный комплекс (ПТК) в фазе инфильтрации, у одного (2,2%) ребенка – в фазе уплотнения, в 22 (47,8%) случаях – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) в фазе инфильтрации, у 7 (15,2%) детей – в фазе уплотнения, очаговый туберкулез выявлен у 3 (6,5%) детей, туберкулезный плеврит – у 2 (4,3%) детей, инфильтративный – у 5 (10,8%) и диссеминированный туберкулез – у 2 (4,3%) детей. Осложнения заболевания в виде бронхолегочного поражения и отсевов имели место у 3 (6,5%) детей. У одного пациента (2,2%) туберкулез сопровождался бактериовыделением без устойчивости возбудителя. Семь (15,2%) детей не были привиты БЦЖ: 5 – по причине ВИЧ-инфекции матери и по одному случаю – в связи с отказом родителей и наличием медицинского отвода.

Во II группе ПТК в фазе инфильтрации выявлен у 4 (16,0%) детей, ТВГЛУ в фазе инфильтрации – у 9 (36,0%) детей, в фазе уплотнения – у 7 (28,0%) детей, очаговый туберкулез – у 2 (8,0%) пациентов, инфильтративный туберкулез выявлен у 2 (8,0%), туберкулезный плеврит – у 1 (4,0%) ребенка. У 4 (16,0%) детей наблюдалось осложненное течение заболевания. Бактериовыделение зарегистрировано у 3 (12,0%) детей, в том числе в двух случаях с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Пять (20,0%) детей не были привиты БЦЖ: четверо по причине ВИЧ-инфекции у матери и одном случае в связи с отказом родителей.

Результаты кожных проб оценены среди лиц с наличием инфильтративно-воспалительных проявлений и у пациентов с инволютивными изменениями. У детей II группы при ТВГЛУ в фазе уплотнения обе кожные пробы были положительными в 100% случаев, в то время как в I группе у трех пациентов с первичными туберкулезными процессами в фазе уплотнения проба с АТР была отрицательной. Среди детей с туберкулезным процессом в фазе инфильтрации достоверных различий по результатам проб не получено в обеих группах (p = 0,17, p = 0,14 соответственно).

В I группе средний размер ПМ составил 13,8 ± 3,8 мм, средний размер папулы пробы с АТР – 15,6 ± 5,2 мм. Во II группе средний размер ПМ составил 12,7 ± 4,5 мм, пробы с АТР – 13,1 ± 4,6 мм (таблица).

Среди положительных результатов кожных проб при выявлении как в первой, так и во второй группе достоверно чаще регистрировались гиперергические пробы с АТР, чем ПМ (p = 0,00052 и p = 0,037 соответственно) (рисунок).

В среднем интенсивная фаза основного курса противотуберкулезной химиотерапии составила 107,9 ± 55,2 дня, фаза продолжения 239,8 ± 66,7 дня, а основной курс в целом 346,8 ± 86,6 дня. В дальнейшем в процессе диспансерного наблюдения и проведения динамического обследования в установленном порядке при условии стабилизации клинкорентгенологической картины и отсутствии бактериовыделения дети переводились в III Б ГДУ с клиническим излечением заболевания. К концу интенсивной фазы средний размер ПМ составил 10,4 ± 3,6 мм, пробы с АТР – 11,6 ± 4,4 мм. К моменту клинического излечения – 8,4 ± 3,0 мм и 8,8 ± 4,4 мм соответственно.

В каждой группе изучены результаты ПМ и пробы с АТР, выраженность остаточных посттуберкулезных изменений по окончании интенсивной фазы основного курса лечения и при переводе в III ГДУ.

В I группе у одного пациента положительный результат пробы с АТР сменился на отрицательный по окончании основного курса лечения. ПМ стала отрицательной у 4 пациентов. У двух (4,3%) пациентов положительный результат ПМ стал сомнительным. В остальных случаях пробы остались положительными, при этом все шесть гиперергических проб стали нормергическими. В процессе лечения отмечено уменьшение среднего размера как пробы с АТР при переходе на фазу продолжения до 11,4 ± 4,8 мм, так и ПМ до 10,2 ± 4,2 мм.

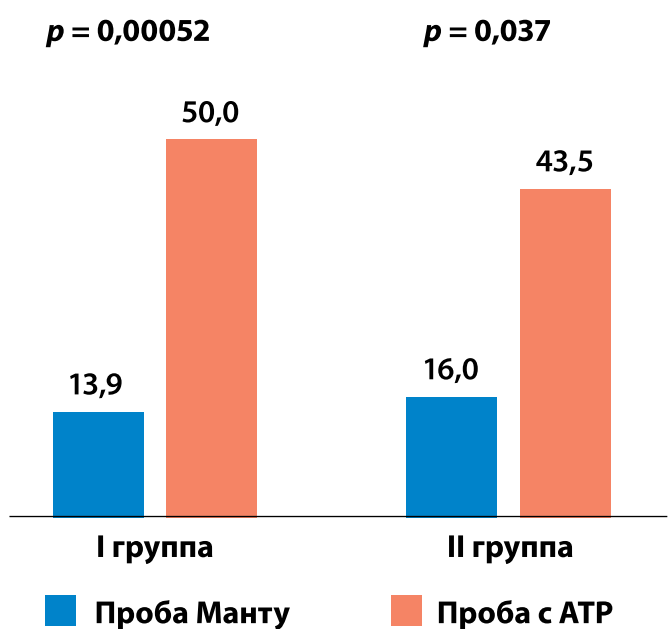


Рисунок. Доля гиперергических кожных проб у детей групп сравнения при выявлении, %

По окончании основного курса средний размер папулы пробы с АТР составил  $7,8 \pm 4,7$  мм, ПМ –  $8,0 \pm 3,4$  мм. На момент перевода в III Б ГДУ рентгенологически у 11 детей (23,9%) зарегистрировано полное рассасывание специфических изменений, в остальных случаях сформировались незначительные остаточные изменения. При ТВГЛУ и ПТК наблюдали единичные мелкие кальцинаты во ВГЛУ и легких и ограниченный пневмофиброз. Излечение туберкулезного плеврита сопровождалось наличием незначительных костно-диафрагмальных наложений.

Во II группе в двух случаях (8,0%) наблюдали конверсию положительных результатов проб с АТР в отрицательные, в одном случае (4,0%) положительного – в сомнительный. Гиперергические пробы сохранялись только у 2 детей (8,0%). Результат ПМ стал отрицательным после положительного у одного (4,0%) ребенка, в двух случаях (8,0%) после положительного стал сомнительным. Гиперергический результат отмечен у одного (4,0%) ребенка. По окончании интенсивной фазы отмечено уменьшение среднего размера ПМ до  $11,1 \pm 2,5$  мм, пробы с АТР – до  $12,2 \pm 3,7$  мм. При переводе в III ГДУ уменьшение размера ПМ было несущественным – до  $10,7 \pm 2,7$  мм. В то же время размер папулы пробы с АТР уменьшился до  $8,4 \pm 3,9$  мм. Рентгенологически при достижении клинического излечения определяли умеренно выраженные остаточные изменения в виде мелких кальцинатов в нескольких группах лимфатических узлов, группа плотных и кальцинированных очагов в легких, фиброз в пределах доли или 1–2 сегментов в обоих легких; выраженные в виде массивной кальцинации в нескольких группах внутригрудных лимфатических узлов, очагов в легких, пневмосклероза в 2–3 долях или в одной доле с наличием бронхоэктазов.

Таким образом, в обеих группах на момент клинического излечения результаты проб в подавляющем большинстве сохранялись положительными. При этом частота гиперергических результатов ПМ, проб с АТР и среднего размера папулы существенно уменьшились только в I группе. Во II группе удельный вес гиперергических реакций заметно уменьшился только по данным пробы с АТР (таблица).

Это означает, что наличие в организме ребенка умеренно выраженных и выраженных остаточных посттуберкулезных изменений способствует сохранению чувствительности к туберкулину на исходном уровне. Напротив, результаты пробы с АТР на момент клинического излечения туберкулеза не зависят от объема и степени выраженности остаточных изменений и позволяют оценивать активность заболевания при любой выраженности специфических изменений во ВГЛУ и легочной ткани. Полученные данные, по-видимому, можно объяснить тем, что проба с АТР является критерием активности микробной популяции МБТ в организме человека.

Необходимо отметить, что в исследование включена ограниченная неоднородная выборка детей и подростков по спектру сопутствующей патологии и выраженности иммунодефицитного состояния, что является ограничением данной работы и предполагает проведение более детального анализа результатов иммунологических проб как возможного маркера эффективности химиотерапии на большей выборке пациентов в дальнейшем.

### Выводы

1. Среди детей, больных активными формами туберкулеза, на момент клинического излечения снижение удельного веса гиперергических проб с АТР более выражено, чем гиперергических ПМ.
2. По окончании основного курса лечения результаты пробы с АТР достоверно уменьшаются по сравнению с данными при выявлении заболевания.
3. При наличии умеренно выраженных и выраженных остаточных посттуберкулезных изменений ПМ не может являться критерием активности заболевания.
4. При переводе детей в III ГДУ проба с АТР может являться дополнительным критерием не только активности заболевания, но и эффективности проводимых лечебных мероприятий независимо от степени выраженности остаточных посттуберкулезных изменений.

### Литература

1. Аксенова В.А. Туберкулез у детей и подростков // Учебное пособие. – М., 2007. – 269 с.
2. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. Современные подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Мед. совет. – 2015. – № 4 – С. 30-35.
3. Аксенова В.А., Стерликов С.А., Белиловский Е.М. и др. Туберкулез у детей и подростков // Туберкулез в Российской Федерации. Аналитический обзор основных статистических показателей, используемых в РФ, 2010 г. – М., 2011. – С. 94-110.
4. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов Е.С. и др. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 6. – С. 16-21.
5. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов Е.С. и др. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 2. Смертность от туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 7. – С. 8-16.

6. Нечаева О.Б. ВИЧ-инфекция и ее влияние на развитие эпидемического процесса при туберкулезе // *Медицинский алфавит*. – 2015. – Т. 3. – № 21. – С. 5-10.
7. Поддубная Л.В., Дубакова Г.Ф., Литвинова И.А., Панина Т.А. Характеристика туберкулеза легких у детей старшего возраста и подростков с формированием больших остаточных изменений // *Туберкулез и болезни легких*. – 2016. – № 5. – С. 151.
8. Слогоцкая Л.В., Сеницын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза // *Туберкулез и болезни легких*. – 2019. – Т. 97. – № 11. – С. 46-58. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58>.
9. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгалюк И.Ф., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Яблонский П.К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации // *Педиатрия*. – 2019. – Т. 98. – № 4. – С. 229-235.
10. Туберкулез у детей: клинические рекомендации. КР507/1. – М., 2020.  
[Электронный ресурс]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/359/> (Дата обращения 01.09.2020).
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ Здоровье человека, 2015. – 36 с.
12. Хоменко А.Г. Туберкулез // *Руководство по внутренним болезням*. – М.: Медицина, 1996. – 493 с.
13. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentchichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children // *Eur. Resp. J.* – 2015. – Vol. 46. – Suppl. 59. – PA4524. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA4524.
14. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection // *Eur. Resp. J.* – 2012. – Vol. 40. – Suppl. 56. – P416.

#### Сведения об авторах

**Бармина Наталья Александровна** – заведующая консультативным отделением для детей и подростков ГКУЗ «Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер», кандидат медицинских наук  
Адрес: 188560, Ленинградская область, Сланцевский район, г. Сланцы, ул. Ленина, д. 20  
Тел. 412-01-45, факс: 412-00-04  
e-mail: [tublo@yandex.ru](mailto:tublo@yandex.ru)

**Корнеев Юрий Валентинович** – главный врач ГКУЗ «Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер»  
Адрес: 188560, Ленинградская область, Сланцевский район, г. Сланцы, ул. Ленина, д. 20  
Тел. 412-01-45, факс: 412-00-04  
e-mail: [tublo@yandex.ru](mailto:tublo@yandex.ru)

**Данилова Татьяна Ивановна** – заместитель главного врача по медицинской части ГКУЗ «Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер», кандидат медицинских наук  
Адрес: 188560, Ленинградская область, Сланцевский район, г. Сланцы, ул. Ленина, д. 20  
Тел. 412-01-45, факс: 412-00-04  
e-mail: [tublo@yandex.ru](mailto:tublo@yandex.ru)