



Иммунодиагностические тесты в оценке специфической сенсибилизации организма *M. tuberculosis* у детей в современных эпидемических условиях

Л. В. ПОДДУБНАЯ¹, Е. П. ШИЛОВА¹, Д. А. КУДЛАЙ^{2,3}, Н. П. ДОКТОРОВА⁴

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

²ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, РФ

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

⁴ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить степень специфической сенсибилизации по результатам внутрикожных иммунодиагностических тестов у детей с разным проявлением туберкулезной инфекции в современных эпидемических условиях.

Материалы и методы. Изучена степень туберкулиновой сенсибилизации у 299 детей разного возрастного периода (0-14 лет), взятых на диспансерный учет в 2018-2019 гг. По результатам пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) изучена степень специфической сенсибилизации у детей с «выражом» туберкулиновых проб (ВТП) ($n = 102$) и инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ) 2 года и более ($n = 165$) при семейном контакте с МБТ+ и при здоровом окружении, а также у 145 пациентов до 14 лет с локальным туберкулезом органов дыхания.

Результаты. У детей с ВТП из семейного контакта и из здорового окружения преобладала умеренная сенсибилизация к туберкулину. По результатам пробы с АТР высокую степень сенсибилизации определяли в 4,7 раза чаще у детей с ВТП из семейного контакта. У детей из здорового окружения в 2,4 раза чаще регистрировали отрицательные реакции на пробу с АТР. У 73% инфицированных МБТ детей ежегодные реакции на пробу Манту имели умеренный монотонный характер. Гиперергические реакции на пробу с АТР у инфицированных детей из контакта встречались в 10 раз чаще, чем из здорового окружения. Установлена прямая зависимость высокой степени сенсибилизации активной *M. tuberculosis* от наличия контакта с больным туберкулезом МБТ+ ($\chi^2 < 0,001, p < 0,05$). При ВТП и инфицировании МБТ 2 года и более выраженные и гиперергические реакции на пробу с АТР регистрировались с одинаковой частотой и не зависели от сроков и длительности инфицирования. Критерием высокого риска и предиктором развития заболевания является высокая сенсибилизация организма активной *M. tuberculosis*, что определяется у больных туберкулезом по пробе с АТР в 6 раз чаще, чем по пробе Манту (ОШ (OR) 5,951, 95%-ный ДИ (CI) 3,548 и 9,981). Значения полученных результатов важны при отборе детей в группы высокого риска по заболеванию и при назначении профилактического лечения.

Ключевые слова: проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, туберкулин в стандартном разведении, проба с АТР, диаскинтест, сенсибилизация МБТ, специфическая сенсибилизация, «выраж» туберкулиновых проб, инфицирование МБТ

Для цитирования: Поддубная Л. В., Шилова Е. П., Кудлай Д. А., Докторова Н. П. Иммунодиагностические тесты в оценке специфической сенсибилизации организма *M. tuberculosis* у детей в современных эпидемических условиях // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 11. – С. 47-54. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-47-54>

Immunodiagnostic Tests in the Assessment of Specific Sensitization to *M. tuberculosis* in Children under the Current Epidemic Situation

L. V. PODDUBNAYA¹, E. P. SHILOVA¹, D. A. KUDLAY^{2,3}, N. P. DOKTOROVA⁴

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the degree of specific sensitization according to the results of intradermal immunodiagnostic tests in children with different manifestations of tuberculosis infection under the current epidemic situation.

Subjects and Methods. The degree of tuberculin sensitization was studied in 299 children from different age groups (0-14 years old) who were registered for dispensary follow-up in 2018-2019.

Based on the results of a tuberculosis recombinant allergen test (TRA), the degree of specific sensitization was studied in children with tuberculin tests conversion ($n = 102$) and infected with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) for 2 years or more ($n = 165$) exposed to tuberculous infection in their families and from healthy environment, and 145 patients under 14 years old with local respiratory tuberculosis.

Results. Moderate sensitization to tuberculin predominated in children with converted tuberculin test exposed to tuberculous infection in their families and those from healthy environments. According to the results of TRA test, a high degree of sensitization was observed 4.7 times more frequently in children with tuberculin test conversion exposed to tuberculosis in their families. In children from healthy environments, negative responses to TRA test were registered 2.4 times more frequently. In 73% of children infected with MTB, results of annual Mantoux tests didn't differ much. Hyperergic reactions to TRA test in infected children exposed to tuberculous infection were 10 times more frequent than in those from healthy environments. A direct correlation was found between the high degree of sensitization to active *M. tuberculosis* and exposure to a tuberculosis case with a positive result of sputum test ($\chi^2 < 0.001, p < 0.05$). In the case of converted tuberculin test and infection with *M. tuberculosis* for 2 years or more, pronounced and hyperergic reactions to TRA test were registered with equal frequency and did not depend on the timing and duration of infection. A high risk factor and predictor of the disease development is high sensitization of the host to active *M. tuberculosis* which is found in

patients with tuberculosis using TRA test six times more frequently versus Mantoux test (OR 5.951, 95% CI 3.548 and 9.981). The demonstrated results are important for the identification of children facing a high risk to develop active tuberculosis and preventive treatment prescription.

Key words: Mantoux test with 2 TU PPD-L, standard dilution of tuberculin, TRA test, diaskintest, MTB sensitization, specific sensitization, conversion of tuberculin test, infection with *M. tuberculosis*

For citations: Poddubnaya L.V., Shilova E.P., Kudlay D.A., Doktorova N.P. Immunodiagnostic tests in the assessment of specific sensitization to *M. tuberculosis* in children under the current epidemiological situation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 11, P. 47-54. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-47-54>

Для корреспонденции:

Поддубная Людмила Владимировна
E-mail: podd@ngs.ru

Correspondence:

Ludmila V. Poddubnaya
Email: podd@ngs.ru

Основной задачей противотуберкулезной работы среди детей и подростков является предупреждение развития активного туберкулеза. Только адекватное формирование групп высокого риска по заболеванию туберкулезом и своевременное проведение профилактического лечения позволят решить эту задачу [1, 7]. Решение начинается со скрининга – массового обследования детей и подростков с применением внутрикожных иммунологических проб, вызывающих реакцию гиперчувствительности замедленного типа, у лиц, инфицированных микобактериями [5]. При этом каждая проба выполняет определенную функцию: проба Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина ППД-Л (далее проба Манту) позволяет установить поствакцинальную аллергию (ПВА), первичное инфицирование МБТ («вираж» туберкулиновых проб – ВТП), гиперергические и нарастающие реакции на туберкулин. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (далее проба с АТР) позволяет установить иммунологические изменения, связанные с присутствием в организме метаболически активных *M. tuberculosis* [3, 6]. Среди лиц с положительными реакциями на пробу с АТР показатель выявляемости больных туберкулезом, лиц с посттуберкулезными изменениями и латентной туберкулезной инфекцией в десятки раз выше по сравнению с пробой Манту [9]. Результаты внутрикожных проб (пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, пробы с АТР) позволяют определить степень выраженности гиперчувствительности замедленного типа, а значит, и степень сенсibilизации организма: слабую, умеренную, выраженную и гиперергическую [4]. Благодаря различию антигенного состава туберкулина и АТР появилась и возможность установить истинную специфическую сенсibilизацию организма, обусловленную активной *M. tuberculosis*.

Цель исследования: изучить степень специфической сенсibilизации по результатам внутрикожных иммунодиагностических тестов у детей с разным проявлением туберкулезной инфекции в современных эпидемических условиях.

Материал и методы

Проанализированы результаты пробы Манту и пробы с АТР у 299 детей в возрасте 0-14 лет (152 мальчика и 147 девочек), взятых на диспансерный учет у фтизиатра в 2018-2019 гг. У всех исключен локальный

туберкулез при проведении общеклинических и лучевых методов обследования (при положительной пробе с АТР выполнена компьютерная томография органов грудной клетки). Проведен анализ выраженности реакции на пробу Манту у детей разного возраста (0-3 года – у 69, 4-7 лет – у 159 и 8-14 лет – у 71 человека). По результатам анализа туберкулинограмм определены средний возраст регистрации ВТП и факт наступления первичного туберкулезного инфицирования. Конверсия отрицательных реакций в положительную, не связанная с вакцинацией против туберкулеза, или нарастание реакции на фоне ПВА в течение года на 6 мм и более (ВТП) указывает на недавнее инфицирование ребенка. По результатам внутрикожных иммунологических проб изучена степень специфической сенсibilизации у детей с ВТП из разных эпидемических условий, проведен анализ результатов реакции на аллергены туберкулезные у детей с разным статусом инфекционного иммунного ответа.

Для определения выраженности специфической сенсibilизации при активном туберкулезе изучены результаты пробы Манту и пробы с АТР у 145 детей до 14 лет включительно с локальным туберкулезом органов дыхания.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами непараметрической статистики на персональном компьютере и с использованием онлайн-калькулятора (<http://gen-exr.ru/calculatoror.php>). Для статистической оценки различий качественных признаков использован анализ произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Для анализа силы и направления связи между переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена. Степень риска развития событий оценивали по величине отношения шансов (Odds Ratio – OR) с расчетом для него 95%-ного доверительного интервала (CI). Для сравнения относительных величин и средних значений в двух выборках применялся t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты пробы Манту у детей разного возраста представлены в табл. 1. У детей раннего возраста отрицательные и сомнительные результаты пробы регистрировались с одинаковой частотой

(14,5 ± 4,2%), что было чаще, чем в других возрастных группах, $p < 0,05$. В дошкольном возрасте (4-7 лет) в 94,9 ± 1,7% регистрировали положительные реакции. Отмечена высокая прямая положительная связь роста частоты положительных проб с увеличением возраста ребенка (коэффициент корреляции Спирмена + 0,870), что указывает на возрастающую вероятность встречи детей с микобактериальной инфекцией по мере взросления. Положительные пробы у большинства детей (94,9%) дошкольного возраста указывают на снижение потребности в ревакцинации БЦЖ.

Распределение положительных реакций пробы Манту по степени выраженности у детей разных возрастных групп приведено в табл. 2. Во всех возрастных группах преобладали умеренные реакции, в дошкольном возрасте статистически значимо чаще, чем в раннем возрасте (58,9 ± 4,0 и 40,8 ± 7,0%; $p = 0,025878$), и незначимо чаще, чем в 8-14 лет (58,9 ± 4,0 и 47,1 ± 6,1% соответственно; $p = 0,107197$). Слабая степень выраженности туберкулиновой реакции встречалась почти с одинаковой частотой во всех возрастных группах детей, $p > 0,05$. Выраженные реакции статистически значимо чаще были у детей раннего возраста по сравнению с возрастом 4-7 лет (28,6 ± 6,4 и 13,9 ± 2,7% соответственно; $p = 0,036621$) и незначимо чаще у детей в возрасте 8-14 лет (28,6 ± 6,4 и 17,6 ± 4,6%; $p = 0,505711$). Гиперергические реакции на туберкулин встречались в каждой возрастной группе нечасто, составив в общем 6,0 ± 1,5%.

Таким образом, у пациентов из разных возрастных групп преобладали умеренные и слабые реак-

ции на пробу Манту, в единичных случаях встречались гиперергические реакции. Такие реакции могут быть обусловлены как сенсibilизацией организма вакцинным штаммом БЦЖ (ПВА у привитых БЦЖ), нетуберкулезными микобактериями, так и вирулентным штаммом МБТ, что не позволяет установить наличие метаболически активных вирулентных микобактерий в организме ребенка, чтобы выделить группу риска по заболеванию туберкулезом [2, 7]. По данным Е. П. Шиловой и др., согласно анализу результатов пробы Манту, длительность ПВА составляла от 1 до 7 лет, при этом у 2/3 детей продолжительность ПВА была до 3 лет (в среднем 2,9 ± 1,2 года). ПВА характеризовалась в большинстве случаев слабой и умеренной степенью реакций на туберкулин, в единичных случаях (4,7 ± 0,8%) – высокой (папула 15 мм и более) [10]. Преобладание умеренных и слабых реакций на стандартное разведение туберкулина снижает роль пробы Манту в диагностике туберкулеза, не дает правильного представления о самой туберкулезной инфекции.

Далее нами изучены результаты иммунологических проб у 102 детей с ВТП из разных эпидемиологических условий: 37 – из семейного контакта с больными туберкулезом МБТ+ составили 1-ю группу, 65 детей из здорового окружения – 2-ю группу. По результатам пробы Манту средний возраст детей с ВТП составил 3,9 ± 1,1 года: у детей 1-й группы – 3,3 ± 1,3 года, у детей 2-й группы – 4,2 ± 1,0 года; $p_t > 0,05$. Отмечено, что в условиях семейного контакта дети инфицируются в более раннем возрасте, чем дети из здорового окружения. Так, дети с ВТП в возрасте 1-2 лет встречались в 12 раз чаще

Таблица 1. Результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в разных возрастных группах

Table 1. Mantoux test results with 2 TU PPD-L in different age groups

Результат пробы Манту	1-3 года, n = 69		4-7 лет, n = 159		8-14 лет, n = 71		Всего, n = 299	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	а		б		в			
Отрицательный	10*	14,5 ± 4,2	4*	2,5 ± 1,2	3*	4,2 ± 2,3	17	5,7
Сомнительный	10*	14,5 ± 4,2	4*	2,5 ± 1,2	0*	-	14	4,7
Положительный	49*	71,0 ± 5,4	151	94,9 ± 1,7	68	95,8 ± 2,4	268	89,6

Примечание: t-критерий Стьюдента * а-б; а-в, $p < 0,05$

Таблица 2. Распределение положительных реакций пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л по степени выраженности у детей разного возраста

Table 2. Distribution of positive responses to Mantoux test with 2 TU PPD-L by the intensity of reaction in children of different ages

Степень выраженности реакций	Возраст детей			Всего, n = 268, абс. (%)
	1-3 года, n = 49, абс. (%)	4-7 лет, n = 151, абс. (%)	8-14 лет, n = 68, абс. (%)	
Слабая	13 (26,5 ± 6,3)	32 (21,3 ± 3,3)	19 (27,9 ± 5,4)	64 (23,9 ± 2,6)
Умеренная	20 (40,8 ± 7,0)*	89 (58,9 ± 4,0)*	32 (47,1 ± 6,1)	141 (52,6 ± 3,1)
Выраженная	14 (28,6 ± 6,4)*	21 (13,9 ± 2,8)*	12 (17,6 ± 4,6)	47 (17,5 ± 2,3)
Гиперергическая	2 (4,1 ± 2,8)	9 (5,9 ± 1,9)	5 (7,4 ± 3,1)	16 (6,0 ± 1,5)
Среднее значение	12,1 ± 1,8	13,5 ± 1,9	12,3 ± 2,4	-

Примечание: t-критерий Стьюдента $p < 0,05$ между результатами в одной строке, отмеченными *

в 1-й группе, чем во 2-й ($35,1 \pm 7,8$ и $3,1 \pm 2,1\%$ соответственно; $p = 0,000141$). Среди 1-й и 2-й групп большую долю составили дети в возрасте 3-5 лет – $56,7 \pm 8,1\%$ ($n = 21$) и $76,9 \pm 5,2\%$ ($n = 50$) соответственно; $p_t = 0,038398$. Туберкулиновая реакция по степени выраженности у детей 1-й группы не отличалась от таковой во 2-й группе (табл. 3). У детей обеих групп чаще определялась умеренная реакция на пробу Манту ($62,2 \pm 7,9$ и $56,9 \pm 6,1\%$ соответственно; $p_{\chi^2} = 0,606$). Гиперергические реакции несколько чаще, но статистически не значимо регистрировали у детей 1-й группы по сравнению со 2-й группой ($13,5 \pm 5,6$ и $6,1 \pm 2,9\%$ соответственно; $p = 0,208$). Т. е. в данном исследовании семейный контакт с туберкулезной инфекцией не влиял на частоту формирования гиперергической реакции. Шанс выявить высокую (выраженную и гиперергическую) реакцию на пробу Манту в группах был одинаков (ОШ (OR) 0,833, 95%-ный ДИ (CI) 0,340 и 2,043; $p > 0,05$).

Таким образом, первичное инфицирование (ВТП) чаще происходило: у детей из семейного контакта с больными туберкулезом (МБТ+) в раннем возрасте (до 2 лет), у детей из здорового семейного окружения – в возрасте 3-5 лет. При ВТП у детей обеих групп преобладала умеренная степень сенсibilизации к туберкулину.

Критерием уточнения этиологии сенсibilизации и формирования группы высокого риска заболевания туберкулезом является проба с АТР [8, 9]. Как видно из табл. 4, у детей 2-й группы в $83,1 \pm 4,6\%$ регистрировали отрицательные реакции на пробу с АТР, в 1-й группе – у $35,1 \pm 7,8\%$; $p_{\chi^2} < 0,001$. У $64,9\%$ детей 1-й группы были сомнительные ($21,6 \pm 6,8\%$) или положительные ($43,3 \pm 8,1\%$) результаты пробы с АТР, у пациентов 2-й группы только у $16,9\%$ ($1,5 \pm 1,5$ и $15,4 \pm 4,5\%$ соответственно);

$p = 0,003304$. Это указывает, что разница по частоте сомнительные + положительные пробы между группами статистически высокозначима и в 1-й группе детей (с семейным контактом с больными туберкулезом, МБТ+) она выше. Степень выраженности положительных реакций на пробу с АТР у детей 1-й и 2-й групп представлена в табл. 4. Умеренные реакции в группах регистрировали с одинаковой частотой ($8,1$ и $7,7\%$); выраженные – встречались у детей 1-й группы значимо чаще, чем во 2-й ($16,2$ и $1,5\%$ соответственно; $p_{\chi^2} = 0,005$). Частота развития гиперергической реакции на пробу с АТР у детей 1-й группы также была статистически значимо выше, чем во 2-й группе ($p_{\chi^2} = 0,046$). Высокая степень сенсibilизации организма к *M. tuberculosis* (гиперергические и выраженные реакции на пробу с АТР) определялась чаще у детей 1-й группы (13 из 37; $35,1 \pm 7,8\%$), чем 2-й группы (5 из 65; $7,7 \pm 3,3\%$ соответственно; $p_{\chi^2} < 0,001$). Шанс развития высокой степени сенсibilизации организма МБТ по результатам пробы с АТР у детей из семейного контакта (1-я группа) был в 6 раз выше по сравнению с детьми из здорового окружения (2-я группа) (ОШ (OR) = 6,500, 95%-ный ДИ (CI) 2,090 и 20,220; $p < 0,05$).

Обращает внимание, что у детей с ВТП высокая степень сенсibilизации на стандартное разведение туберкулина (проба Манту) определялась у 30 (29,4%) из 102, из них 20/30 (66,7%) были из здорового окружения. Выраженные реакции на пробу с АТР имели 18 (17,4%) из 102 пациентов, из них только 5/18 (27,8%) детей были из здорового окружения (4-я группа), а остальные 13/18 (72,2%) – из контактов с больным туберкулезом (3-я группа). При формировании группы высокого риска по туберкулезу, как правило, учитывается высокая сте-

Таблица 3. Степень выраженности туберкулиновых реакций у детей с ВТП

Table 3. The degree of intensity of tuberculin reactions in children with tuberculin test conversion

Группы наблюдения	Всего, n	Слабая	Умеренная	Выраженная	Гиперергическая
		абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Всего	102	12 (11,8 ± 3,2)	60 (58,8 ± 4,9)	21 (20,6 ± 4,0)	9 (8,8 ± 2,8)
1-я группа	37	4 (10,8 ± 5,1)	23 (62,2 ± 7,9)	5 (13,5 ± 5,6)	5 (13,5 ± 5,6)
χ^2 (1-я группа – 2-я группа)		$p = 0,822$	$p = 0,606$	$p = 0,183$	$p = 0,208$
2-я группа	65	8 (12,3 ± 4,1)	37 (56,9 ± 6,1)	16 (24,6 ± 5,3)	4 (6,1 ± 2,9)

Таблица 4. Частота выраженности реакции на пробу с АТР у детей 1-й и 2-й групп

Table 4. The frequency of intensity of the response to TRA test in children from Groups 1 and 2

Наименования	Отрицательная реакция абс. (%)	Сомнительная реакция абс. (%)	Положительные реакции			
			умеренная	выраженная	гиперергическая	всего
			абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Всего, n = 102	67 (65,7 ± 4,7)	9 (8,8 ± 2,8)	8 (7,8 ± 2,7)	7 (6,9 ± 2,5)	11 (10,8 ± 3,1)	26 (25,5 ± 4,3)
1-я группа, n = 37	13 (35,1 ± 7,8)	8 (21,6 ± 6,8)	3 (8,1 ± 4,5)	6 (16,2 ± 6,0)	7 (18,9 ± 6,4)	16 (43,3 ± 8,1)
χ^2 (1-я группа – 2-я группа)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,941$	$p = 0,005$	$p = 0,046$	$p = 0,002$
2-я группа, n = 65	54 (83,1 ± 4,6)	1 (1,5 ± 1,5)	5 (7,7 ± 3,3)	1 (1,5 ± 1,5)	4 (6,2 ± 2,9)	10 (15,4 ± 4,5)

пень сенсibilизации, выявляемая при пробе с АТР, определяемая в 4,7 раза чаще у детей из семейного контакта, чем у детей из здорового окружения, что позволяет дифференцированно подходить к выбору режима превентивного лечения. В соответствии с действующими нормативными документами, детям с выраженными и гиперергическими реакциями на пробу с АТР показано превентивное лечение двумя противотуберкулезными препаратами курсом 6 мес., что было показано 35% детей 1-й группы (13 из 37) и 7,7% – 2-й группы (5 из 65). Таким образом, при подтвержденной высокой сенсibilизации МБТ по результатам пробы с АТР дети из семейного контакта в 6 раз чаще нуждались в применении длительного курса (6 мес.) превентивного лечения по сравнению с детьми из здорового окружения (ОШ (OR) 6,500, 95%-ный ДИ (CI) 2,090 и 20,220; $p = 0,05$). Большинство детей с ВТП (54 из 65, 83%) из здорового окружения с отрицательными пробами на АТР не нуждались в химиопрофилактике (ОШ (OR) 5,891, 95%-ный ДИ (CI) 1,524 и 22,778; $p = 0,05$). Таким образом, с учетом степени выраженности реакции на пробу с АТР и наличия факторов риска при взятии на диспансерный учет реализуется дифференцированный подход к назначению превентивной химиотерапии при обязательном дальнейшем мониторинге за реакцией на АТР [2].

Степень специфической сенсibilизации по результатам внутрикожных иммунодиагностических тестов изучили у 165 инфицированных МБТ детей. Дети с положительной в течение 2 лет и более пробой Манту составили 3-ю и 4-ю группы наблюдения: в 3-й группе было 89 детей из семейного контакта с больным туберкулезом МБТ+ в 4-й группе – 76 детей из здорового семейного окружения.

В табл. 5 представлено динамическое наблюдение результатов пробы Манту в 3-й и 4-й группах детей. Отмечено, что у детей из семейного контакта

(3-я группа) и из здорового окружения (4-я группа) статистических различий в частоте динамических изменений туберкулиновой сенсibilизации не получено ($76,4 \pm 4,5$ и $68,2 \pm 5,7\%$; $p_t = 0,094319$). Следует учитывать, что в 4-й группе не удалось проследить динамику у 76 детей, а только у 66, что снижает ценность полученной информации (табл. 5). При динамическом наблюдении частота увеличения размера реакции до гиперергической в группах была примерно одинаковой ($6,7 \pm 2,7$ и $1,5 \pm 1,5\%$; $p_t = 0,094319$).

В табл. 6 представлены данные о выраженности реакции на пробу с АТР у детей 3-й и 4-й групп. Сомнительные и положительные реакции определялись у детей 3-й группы чаще, чем 4-й (39 из 89 и 10 из 76 соответственно; $p < 0,05$). Обращает внимание, что дети с гиперергическими реакциями в 3-й группе встречались значимо чаще, чем в 4-й группе (24 из 89 и 2 из 76; $p_{\chi^2} < 0,001$). Выраженная сенсibilизация антигенами МБТ (выраженные + гиперергические реакции) на АТР у детей 3-й группы встречалась статистически значимо чаще, чем 4-й ($34,8 \pm 5,1$ и $9,2 \pm 3,3\%$ соответственно; $p_t = 0,000042$).

При сравнении специфической сенсibilизации по результатам пробы с АТР у детей с ВТП и у детей, инфицированных МБТ уже 2 года и более, установлено, что умеренные реакции чаще встречались у детей с ВТП ($p < 0,05$ ТКФ), а выраженные и гиперергические реакции отмечены практически с одинаковой частотой (табл. 7), т. е. частота высокой степени специфической сенсibilизации у детей не зависела от длительности инфицирования (ОШ (OR) 0,716, 95%-ный ДИ (CI) 0,383 и 1,338; $p > 0,05$).

Для определения специфической сенсibilизации у детей с активным туберкулезом изучены результаты пробы Манту и пробы с АТР у 145 детей

Таблица 5. Динамическое наблюдение результатов пробы Манту у детей 3-й и 4-й групп

Table 5. Follow-up of changes in the response to Mantoux test in children from Groups 3 and 4

Результаты пробы Манту при динамическом наблюдении	3-я группа, n = 89	4-я группа, n = 66	Всего, n = 155
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Монотонные реакции	68 (76,4 ± 4,5)	45 (68,2 ± 5,7)	113 (72,9 ± 3,6)
С нарастанием на 4 мм и >	21 (23,6 ± 4,5)	21 (31,8 ± 5,7)	42 (27,1 ± 3,6)
В том числе до гиперергических	6 (6,7 ± 2,7)	1 (1,5 ± 1,5)	7 (4,5 ± 1,6)

Таблица 6. Реакции на пробу с АТР у детей 3-й и 4-й групп

Table 6. Responses to TRA test in children from Groups 3 and 4

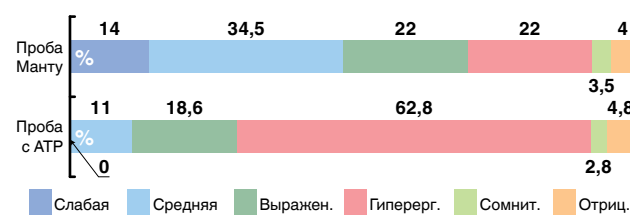
Группы	Всего, n	Отрицательная реакция, абс. (%)	Сомнительная реакция, абс. (%)	Положительные реакции			всего, абс. (%)
				умеренная, абс. (%)	выраженная, абс. (%)	гиперергическая, абс. (%)	
				абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
	165	116 (70,3 ± 3,6)	9 (5,5 ± 1,8)	2 (1,2 ± 0,9)	12 (7,3 ± 2,0)	26 (15,7 ± 2,8)	40 (24,2 ± 3,3)
3-я группа	89	50 (56,3 ± 5,2)	8 (8,9 ± 3,0)	0	7 (7,9 ± 2,8)	24 (26,9 ± 4,7)	31 (34,8 ± 5,1)
χ^2 (3-я группа – 4-я группа)		$p < 0,001$	$p < 0,031$	$p = 0,124$	$p = 0,752$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
4-я группа	76	66 (86,9 ± 3,9)	1 (1,3 ± 1,3)	2 (2,6 ± 1,8)	5 (6,6 ± 2,8)	2 (2,6 ± 1,8)	9 (11,8 ± 3,7)

Таблица 7. Степень сенсibilизации специфическими антигенами МБТ по результатам проб с АТР у детей с ВТП и детей, инфицированных МБТ 2 года и болееTable 7. Sensitization to specific *M. tuberculosis* antigens by TRA in children with tuberculin test conversion and children infected with *M. tuberculosis* for 2 years and more

Характер реакции на пробу с АТР	Дети с ВТП, $n = 102$, абс. (%)	Дети, инфицированные МБТ 2 года и более, $n = 165$, абс. (%)	χ^2	ТКФ
Отрицательная	67 (65,7 ± 4,7)	116 (70,3 ± 3,6)	$p = 0,430$	-
Сомнительная	9 (8,8 ± 2,8)	9 (5,4 ± 1,8)	-	$p > 0,05$
Умеренная	8 (7,8 ± 2,6)	2 (1,2 ± 0,8)	-	$p < 0,05$
Выраженная	7 (6,8 ± 2,5)	12 (7,3 ± 2,0)	-	$p > 0,05$
Гиперергическая	11 (10,9 ± 3,1)	26 (15,8 ± 2,8)	$p = 0,254$	-

Примечание: ТКФ – точный коэффициент Фишера

с локальным туберкулезом органов дыхания (рис.) Положительные и сомнительные результаты на пробу с АТР установлены у 95,2% ($n = 138$) детей, пробу Манту – у 95,9% ($n = 139$) детей ($p > 0,05$). В большинстве случаев (81,4%) реакции на пробу с АТР были гиперергическими ($n = 91$) и выраженными ($n = 27$). При пробе Манту эти реакции регистрировались в 44% случаев: гиперергические ($n = 32$) и выраженные ($n = 32$). Вероятность фиксации высокой сенсibilизации организма больного туберкулезом ребенка по пробе с АТР была в 6 раз выше, чем при пробе Манту (ОШ (OR) 5,951, 95%-ный ДИ (CI) 3,548 и 9,981; $p < 0,05$). Вероятность обнаружения гиперергической реакции при пробе с АТР в 5 раз выше, чем при пробе Манту (ОШ (OR) 5,531, 95%-ный ДИ 3,251 и 9,410; $p < 0,05$). Полученные результаты важны при отборе детей в группы высокого риска по заболеванию туберкулезом и при назначении профилактического лечения.

**Рис.** Результаты иммунодиагностических тестов у детей с локальным туберкулезом органов дыхания, $n = 145$ Fig. Results of immunodiagnostic tests in children with local respiratory tuberculosis, $n = 145$

Выводы

1. У детей, независимо от возраста, преобладали умеренные и слабые реакции на пробу Манту. Туберкулиновые реакции по степени выраженности у детей с ВТП при семейном контакте не отличались от таковых у детей из здорового семейного окруже-

ния. Такая ситуация снижает роль пробы в диагностике туберкулеза.

2. По результатам пробы с АТР высокую степень сенсibilизации (гиперергические и выраженные реакции) определяли в 4,7 раза чаще у детей с ВТП из семейного контакта, чем у детей из здорового окружения ($35,1 \pm 7,8$ и $7,7 \pm 3,3\%$ соответственно; $p = 0,001653$). У детей из здорового семейного окружения в большинстве случаев регистрировали отрицательные реакции на АТР, что в 2,4 раза чаще, чем из контакта ($83,1 \pm 4,6$ и $35,1 \pm 7,8\%$; $p < 0,05$).

3. Дифференцированный подход к назначению превентивного лечения определяется степенью выраженности реакции на АТР и наличием семейного контакта с бактериовыделителем. У детей с ВТП из здорового окружения потребность в превентивной химиотерапии снижается в 6 раз (ОШ (OR) 5,891, 95%-ный ДИ (CI) 1,524 и 22,778).

4. Среди детей, инфицированных МБТ 2 года и более, у 73% реакции на пробу Манту имели монотонный характер (преимущественно умеренной степени), среди детей с нарастанием реакции – в каждом 6-м случае оно достигло гиперергических показателей. Влияния фактора риска (контакта с больным МБТ+) на увеличение реакций до гиперергических не установлено, $p > 0,05$.

5. Установлено, что гиперергические реакции на пробу с АТР у детей, инфицированных МБТ 2 года и более, при наличии семейного контакта с туберкулезом встречались в 10 раз чаще, чем при здоровом окружении ($26,9 \pm 4,7$ и $2,6 \pm 1,8\%$). При ВТП и длительном инфицировании МБТ выраженные и гиперергические реакции на АТР регистрировались с одинаковой частотой и не зависели от сроков и длительности инфицирования.

6. Вероятность выявления выраженной сенсibilизации организма ребенка по пробе с АТР в 6 раз выше, чем при применении пробы Манту (ОШ (OR) 5,951, 95%-ный ДИ (CI) 3,548 и 9,981). Наличие высокой сенсibilизации к МБТ указывает на высокий риск развития заболевания туберкулезом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А. Эффективность аллергена туберкулезного рекомбинантного при раннем выявлении туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – № 3. – С. 358-362.
2. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно, Н. И., Кудлай Д. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее // Туб. и болезни легких. – 2019. – № 9. – С. 59-67.
3. Белова Е. В., Стаханов В. А. Диагностика туберкулезной инфекции у подростков на основе рекомбинантных белков *Mycobacterium tuberculosis* в учреждениях первичной медико-санитарной помощи // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 5. – С. 42.
4. Блум Б. Р. Туберкулез. Патогенез, защита, контроль. – М.: Медицина, 2002. – 534 с.
5. Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2020. – № 8. – С. 63-74.
6. Кудлай Д. А., Старшинова А. А., Довгальук И. Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского – 2020. – № 3. – С. 121-129.
7. Слоготская Л. В., Богородская Е. М., Сяницын М. В., Кудлай Д. А., Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А. Скрининг туберкулезной инфекции с различными вариантами применения аллергена туберкулезного рекомбинантного у детей и подростков в г. Москве // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – № 2. – С. 136-146.
8. Слоготская Л. В., Богородская Е. М., Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 15-25.
9. Слоготская Л. В., Сяницын М. В., Кудлай Д. А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2019. – № 11. – С. 46-58.
10. Шилова Е. П., Егوشина И. Ю., Поддубная Л. В., Павленок И. В. Кожные тесты в диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии // Туб. и болезни легких. – 2018. – № 2. – С. 27-31.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»,
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.
Тел./факс: 383-2-223204.
E-mail: rectorngmu@yandex.ru

Поддубная Людмила Владимировна
доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой.

Шилова Елена Петровна
ассистент кафедры фтизиопульмонологии.

Кудлай Дмитрий Анатольевич
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории персонализированной медицины и
молекулярной иммунологии ФГБУ «Государственный
научный центр "Институт иммунологии"» Федерального
медико-биологического агентства.
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
профессор кафедры фармакологии Института фармации
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет),

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A. Efficiency of tuberculous recombinant allergen for early detection of tuberculous infection in children and adolescents in general medical services. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2016, no. 3, pp. 358-362. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno, N.I., Kudlay D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, no. 9, pp. 59-67. (In Russ.)
3. Belova E.V., Stakhanov V.A. Diagnostics of tuberculosis infection in adolescents basing on recombinant proteins of *Mycobacterium tuberculosis* in primary medical care units. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 5, pp. 42. (In Russ.)
4. Blum B.R. *Tuberkulez. Patogenez, zaschita, kontrol*. [Tuberculosis. Pathogenesis, protection, control]. Moscow, Meditsina Publ., 2002, 534 p.
5. Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, no. 8, pp. 63-74. (In Russ.)
6. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculous recombinant allergen: 10-year experience of using this test in children and adolescents in the Russian Federation (data of meta analysis). *Pediatriya. Journal im. G.N. Speranskogo*, 2020, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
7. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Sinityn M.V., Kudlay D.A., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Screening of tuberculosis infection with various options for the use of recombinant tuberculosis allergen in children and adolescents in Moscow. *Pediatriya. Journal im. G.N. Speranskogo*, 2020, no. 2, pp. 136-146. (In Russ.)
8. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Efficiency of screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on the new procedure for using the intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 1, pp. 15-25. (In Russ.)
9. Slogotskaya L.V., Sinityn M.V., Kudlay D.A. Possibilities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, no. 11, pp. 46-58. (In Russ.)
10. Shilova E.P., Egoshina I.Yu., Poddubnaya L.V., Pavlenok I.V. Skin tests in the diagnostics of post-vaccinal and infection allergy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 2, pp. 27-31. (In Russ.)

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk State Medical University,
52, Krasny Ave.,
Novosibirsk, 630091.
Phone/Fax: 383-2-223204.
Email: rectorngmu@yandex.ru

Ludmila V. Poddubnaya
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of the Department.

Elena P. Shilova
Assistant of Phthisiopulmonology Department.

Dmitry A. Kudlay
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of
Personalized Medicine and Molecular Immunology Laboratory
of Immunology Research Institute by the Federal Medical
Biological Agency.
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478.
Professor of Pharmacology Department, Pharmacy Institute,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
E-mail: D624254@gmail.com
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Тел.: +7 (499) 617-10-27.

Докторова Наталья Петровна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, научный сотрудник.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.
E-mail: drndok@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>

8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.
Email: D624254@gmail.com
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Phone: +7 (499) 617-10-27.

Natalya P. Doktorova

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Candidate of Medical Sciences, Researcher.
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473
Email: drndok@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>

Поступила 17.05.2021

Submitted as of 17.05.2021