

Г.С. Баласанянц¹, Н.В. Скотникова², В.В. Данцев¹

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у пациентов с клинически излеченным туберкулезом органов дыхания

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург²Противотуберкулезный диспансер № 5, Санкт-Петербург

Резюме. 38 пациентам с впервые выявленным туберкулезом сразу после окончания основного курса лечения, при переводе в III группу диспансерного учета (через 6–9 месяцев) и при снятии с диспансерного учета (через 2–3 года) была поставлена кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. У 20 из них определена положительная реакция ($13 \pm 2,7$ мм). При переводе в III группу диспансерного учета только у одного пациента проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным стала отрицательной, у 19 (94,5%) сохранились положительные реакции – $13 \pm 2,3$ мм. При снятии с диспансерного учета положительные реакции определяли в 16 (80%) случаях – $10 \pm 2,3$ мм; $p < 0,05$. При этом 13 (65%) пациентов имели нормергические пробы, 7 (35%) – гиперэргические реакции. К моменту перевода в III группу диспансерного учета у пяти из семи пациентов с гиперэргическими пробами результат оставался прежним, а при снятии с диспансерного учета только один пациент сохранял гиперэргическую реакцию на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – 18 мм. Среди пациентов с нормергическими пробами с аллергеном туберкулезным рекомбинантным к моменту перевода в III группу диспансерного учета проба составляла $11 \pm 2,1$ мм. При последнем динамическом контроле у 15 (75%) пациентов нормергические результаты практически не изменились – $10 \pm 1,8$ мм. У 18 пациентов с отрицательными реакциями на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным на всем протяжении наблюдения, за исключением одного пациента, реакция на пробу была отрицательной, то есть пациенты имели не только клинико-рентгенологические и бактериологические, но и иммунологические признаки инволюции туберкулезного процесса. Изучение распределения клинических, эпидемических и социальных факторов показало, что пациенты с положительной реакцией на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным достоверно ($p < 0,05$) чаще были безработными (30% против 5,5%), тогда как среди пациентов с отрицательной реакцией на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным достоверно ($p < 0,05$) чаще регистрировали женатых/замужних пациентов (61,1% против 25%). Остальные признаки различались недостоверно.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, рецидив, диагностика, кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, клиническое излечение от туберкулеза.

Введение. В последние годы в арсенале фтизиатров появились современные объективные пробы определения активности туберкулеза, которые широко используются для выполнения задач первичной профилактики [1, 3, 12, 16]. Изучение процесса инфицирования с помощью этих проб позволило вдохнуть новую жизнь в старое понятие латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) [17] и определить его как состояние инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) без клинических, бактериологических и рентгенологических данных, подтверждающих заболевание [5, 10]. В связи с тем, что при ЛТИ количество реплицирующихся МБТ невелико, микробиологические методы для выявления инфицирования МБТ не эффективны, и единственным инструментом диагностики являются иммунологические методики, в том числе проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [9, 11]. Получение положительных результатов кожной пробы с АТР дает основание утверждать, что в организме пациента имеет место активный туберкулезный процесс, так как белки ESAT-6 и CFP-10

экспрессируются только при размножающихся М. Tuberculosis [13–15].

Изучению пробы с АТР у детей и взрослых, инфицированных МБТ, посвящено множество отечественных работ [1, 3, 5, 9]. В то же время в научной литературе крайне мало исследований, в которых упоминается использование пробы с АТР среди лиц с излеченным туберкулезным процессом [2, 6].

Цель исследования. Оценка динамики результатов постановки пробы с АТР при длительном наблюдении пациентов после эффективного курса лечения.

Материалы и методы. На базе противотуберкулезного диспансера № 5 обследованы 38 пациентов с впервые выявленным туберкулезом, успешно завершивших основной курс лечения. Пациенты разделились по полу и возрасту следующим образом: 27 (71,1%) мужчин и 11 (28,9%) женщин в возрасте от 18 до 64 лет (средний возраст – $40 \pm 4,1$ года).

Всем пациентам была выполнена кожная проба с АТР. Исследование проводили сразу после окончания

основного курса лечения, при переводе в III группу диспансерного учета и при снятии с диспансерного учета.

Помимо постановки пробы с АТР в указанные сроки, проведено комплексное обследование всех пациентов согласно приложению № 7 приказа МЗ РФ № 109 [7] и приказу МЗ РФ № 951 [8].

Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 20 пациентов с положительной пробой с АТР, из них 8 (40%) женщин в возрасте $37 \pm 2,8$ лет и 12 (60%) мужчин в возрасте $33 \pm 3,2$ лет; 2-я группа – 18 пациентов с отрицательной пробой с АТР, из них 3 (16,7%) женщины в возрасте $35 \pm 4,5$ лет и 15 (83,3%) мужчин в возрасте $42 \pm 5,5$ лет.

Для того чтобы понять, какие признаки могут оказать влияние на сохранение положительного результата пробы с АТР после эффективного окончания лечения, анализировали исходную клиническую форму и наличие деструкций в легких, наличие бактериовыделения и лекарственной устойчивости МБТ, влияние токсических побочных реакций в ходе лечения, а также присутствие сопутствующих заболеваний и большой объем остаточных посттуберкулезных изменений. Кроме того, были оценены данные эпидемиологического анамнеза (наличие контакта, пребывание в местах лишения свободы) и ряд социальных факторов (уровень образования, семейное положение, наличие вредных привычек).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием программы Microsoft Office Excel. Применяли методы описательной статистики с определением среднего значения выборки, вычислением 95% доверительного интервала (ДИ), определением достоверности получаемых результатов.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в 1-й группе медиана пробы с АТР составила 13 мм, 95% ДИ 9,5–14,9. Ярко-положительная проба [17] указывала на то, что у этих пациентов сохранялась выраженная активность туберкулезного процесса, и, следовательно, в течение основного курса лечения, призванного уничтожить микробную популяцию, это не всегда удается. Кроме того, сохранение и высокие показатели положительных реакций на пробу с АТР может стать дополнительной возможностью оценки химиотерапии.

С течением времени отмечали незначительное угасание активности туберкулезного процесса. К моменту перевода в III группу диспансерного учета только у одного из 20 пациентов проба с АТР стала отрицательной, остальные 19 (94,5%) имели положительные пробы, медиана которых сохранялась на уровне исходных данных – 13 мм (95% ДИ 9,6–14,2). Эти данные могут быть важным аргументом для проведения противорецидивных курсов лечения и, возможно, показанием для более длительного наблюдения в III группе диспансерного учета.

При снятии с диспансерного учета положительные реакции на пробу с АТР определяли в 16 (80%)

случаях, медиана – 10 мм (95% ДИ 7–11,6), что было достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем в предыдущие сроки обследования. Все пациенты, у которых положительные реакции на пробу с АТР стали отрицательными, имели исходно умеренно и слабopоложительные результаты [29]. При этом все 16 пациентов ушли в общую лечебную сеть с «незатихшей» инфекцией, а значит, с высокими рисками рецидива.

В 1-й группе 13 (65%) пациентов имели нормергические пробы [29], медиана – 13 мм, 95% ДИ 6,8–11,4; 7 (35%) пациентов – гиперэргические реакции на пробу с АТР, медиана – 20 мм, 95% ДИ 17,3–21,7.

В процессе динамического наблюдения гиперэргические пробы постепенно переходили в нормергические. К моменту перевода в III группу диспансерного учета у пяти из семи пациентов результат пробы оставался гиперэргическим (19 мм, 95% ДИ 16–19,2); у двоих пациентов стали определять нормергические реакции на пробу с АТР. При снятии с диспансерного учета только один пациент сохранял гиперэргическую реакцию на пробу с АТР (18 мм), в четырех случаях гиперэргическая реакция постепенно угасала под воздействием специфической реактивности макроорганизма. Эти данные дают надежду на то, что в последующем и нормергические реакции могут нивелироваться.

В то же время среди пациентов с нормергическими пробами отмечали замедленное снижение активности туберкулезного процесса. К моменту перевода в III группу диспансерного учета было зафиксировано 14 (70%) случаев с нормергическими реакциями (с учетом перехода гиперэргических проб в нормергические и полного угасания исходных нормергических реакций), медиана – 11 мм, 95% ДИ 8,4–12,6. При последнем динамическом контроле нормергические результаты определяли у 15 (75%) пациентов, однако медиана проб, по сравнению с исходными данными, практически не изменилась – 10 мм, 95% ДИ 7,2–10,8 ($p < 0,05$). По-видимому, чем меньше в организме остается микробной популяции, тем более сложным становится процесс ее подавления, особенно если учесть тот фактор, что при успешном лечении сохраняются только внутриклеточные МБТ.

Во 2-й группе на всем протяжении наблюдения за пациентами пробы с АТР были отрицательными, то есть указанные пациенты имели не только клинкорентгенологические и бактериологические, но и иммунологические признаки инволюции туберкулезного процесса.

Исключение составил один неработающий пациент трудоспособного возраста, у которого при переводе в III группу учета реакция на пробу с АТР стала 5 мм. Он был успешно излечен от диссеминированного туберкулеза в фазе инфильтрации и распада МБТ (+), полирезистентность (S, H). В качестве сопутствующих заболеваний у него присутствовали хронический алкоголизм, хронический обструктивный бронхит. При дополнительном углубленном клинкорентгенологическом и лабораторном обследовании

признаков обострения туберкулезного процесса у него не было выявлено. Более того, к следующему обследованию перед снятием с противотуберкулезного учета результат пробы с АТР вновь стал отрицательным.

Сопоставление разнообразных клинических признаков исходного туберкулезного заболевания (табл. 1), развития в процессе лечения побочных реакций, а также наличия сопутствующей патологии и объема посттуберкулезных изменений выявило, что эти признаки с равной частотой документировали в обеих группах. Различия между группами были недостоверны, что, однако, может быть обусловлено малочисленностью групп и требует дальнейшего наблюдения.

Таблица 1

Распределение клинических факторов у пациентов с различными результатами пробы с АТР после эффективного окончания лечения, %

Клинический фактор	1-я группа	2-я группа
Очаговый туберкулез	5	11,1
Инфильтративный туберкулез	60	55,6
Диссеминированный туберкулез	25	33,3
Наличие деструкций	60	50
Бактериовыделение	15	22,2
Лекарственная устойчивость МБТ	20	11,1
Побочные реакции химиотерапии	60	50
Большие остаточные изменения после перенесенного туберкулеза	80	88,9
Сопутствующие заболевания	80	94,4

В то же время изучение распределения эпидемических и социальных факторов у пациентов с различными исходными результатами пробы с АТР после эффективного окончания лечения (табл. 2) показало, что пациенты 1-й группы достоверно чаще были безработными (30 против 5,5%, $p < 0,05$), тогда как во 2-й группе достоверно чаще регистрировали женатых/

Таблица 2

Распределение эпидемических и социальных факторов у пациентов с различными результатами пробы с АТР после эффективного окончания лечения, %

Показатель	1-я группа	2-я группа
Наличие контакта	45	22,2
Пребывание в МЛС	25	11,1
Высшее образование	30	22,2
Среднее образование	70	77,8
Безработные	30	5,5
Женат/замужем	25	61,1
Одинок	55	33,3
Наркозависимость	20	16,7
Курение	80	61,1
Бытовое пьянство	30	16,7

замужних пациентов (61,1% против 25%; $p < 0,05$). Остальные признаки различались недостоверно.

Заключение. Установлено, что положительная реакция на пробу с АТР, особенно гиперэргическая, указывает на сохранение активности туберкулезного процесса после эффективного завершения основного курса химиотерапии, определяемого по стандартным клинко-рентгенологическим и микробиологическим критериям.

В процессе динамического наблюдения отмечается постепенное уменьшение активности туберкулезного процесса: гиперэргические реакции становятся нормэргическими, слабо положительные – отрицательными. Однако это занимает длительный период времени, исчисляемый многими месяцами. Положительная проба может стать поводом для ретроспективной оценки химиотерапии, показанием для проведения противорецидивных курсов лечения и, возможно, показанием для более длительного наблюдения в группах диспансерного учета.

Положительные реакции на пробу с АТР достоверно чаще определяются среди безработных трудоспособного возраста, отрицательные – среди женатых/замужних пациентов. Вклад остальных клинических, эпидемических и социальных признаков требует дальнейшего исследования.

Отрицательные результаты пробы с АТР после успешного завершения основного курса лечения при дальнейшем наблюдении сохраняются, что указывает на прочность произошедших инволюционных процессов. Отрицательная реакция на пробу с АТР после завершения основного курса лечения может стать дополнительным показателем эффективности излечения, показанием для ускоренного наблюдения в III группе диспансерного учета, а также объективным критерием для отказа от противорецидивного лечения.

Литература

- Аксенова, В.А. Эффективность различных скрининговых методов раннего выявления туберкулеза у детей и подростков / В.А. Аксенова [и др.] // Вопр. практ. педиатрии. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 9–17.
- Бармина, Н.А. Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста / Н.А. Бармина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 40–41.
- Долженко, Е.Н. Диагностические возможности аллержена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области / Е.Н. Долженко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 31–36.
- Клинические рекомендации: латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей. – 2016. – 44 с.
- Литвинов, В.И. Латентная туберкулезная инфекция – миф или реальность / В.И. Литвинов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 3–9.
- Парфенова, Т.А. Опыт использования в противотуберкулезных учреждениях аллержена туберкулезного рекомбинантного для диагностики туберкулезной инфекции / Т.А. Парфенова // Туберкулез и болезни лёгких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 49–52.

7. Приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», приложение № 7 «Инструкция по организации диспансерного наблюдения и учета контингентов противотуберкулезных учреждений». – М., 2003. – С. 47–53.
8. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М., 2014. – 39 с.
9. Слогодкая, Л.В. Динамика кожной пробы (диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции/ Л.В. Слогодкая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 2. – С. 59–63.
10. Ling, D. Immune-based diagnostics for TB in children: what is the evidence? / D. Ling [et al.] // Paediatr. Respir. Rev. – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 9–15.
11. Mack, U. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement / U. Mack [et al.] // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33. – P. 956–973.
12. Menzies, T. Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research march // T. Menzies [et al.] // Annals. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146. – P. 340–354.
13. Mori, T. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon- γ -based assay using new antigens / T. Mori [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2004. – Vol. 170. – P. 59–64
14. Munk, M. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis / M. Munk [et al.] // J. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 183, № 1. – P. 175–176.
15. Vordermeier, H. Correlation of ESAT-6- specific gamma interferon production with pathology in cattle following Mycobacterium bovis BCG vaccination against experimental bovine tuberculosis / H. Vordermeier [et al.] // Infect. Immun. – 2002. – Vol. 70. – P. 3026–3032.
16. World Health Organization (2011) Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. Policy Statement. – 2011. – P. 1–61.
17. Yunfeng, D. Tuberculosis prevention in healthcare workers in China 10 years after the severe acute respiratory syndrome pandemic / D. Yunfeng [et al.] // ERJ Open Res. – 2015. – № 1. – P. 15–18.

G.S. Balasanyants, N.V. Skotnikova, V.V. Dantsev

The skin test with tuberculous recombinant allergen AT successful treated patients with lung tuberculosis

Abstract. 38 patients with newly diagnosed tuberculosis, immediately after the end of the main course of treatment, when they were transferred to the third group of dispensary supervision (6–9 months) and when they were removed from the dispensary supervision (2–3 years later), a skin test with an allergen tuberculous recombinant was made. The positive skin test with tuberculosis recombinant allergen was defined at 20 patients – 13 mm. At the moment of removing to the III group only one skin test with tuberculosis allergen recombinant became negative, 19 (94,5%) patients had positive reactions – 13±2,3 mm. At the time of discharging from dispensary the positive reactions were determined at 16 (80%) cases – 10±2,3 mm, $p < 0,05$. In this group, 13 (65%) patients had normergic skin tests with tuberculosis allergen recombinant and 7 (35%) – hyperergic tests. At the time of removing to the III group at five from seven patients with hyperergic tests the results remained the same, median and at the moment of discharging from tuberculosis service only one patient had the hyperergic skin test with tuberculosis allergen recombinant – 18mm. Among patients with normergic skin tests with tuberculosis allergen recombinant at the time of group III removing median was 11±2,1 mm. At the last dynamic control the normergic results were determined at 15 (75%) patients and the tests median remained almost unchanged – 10±1,8 mm, the differences are reliable compared to the initial data ($p < 0,05$). In group which included 18 patients with negative skin tests with tuberculous allergen recombinant, the skin response stayed negative throughout all examination period except for one patient so patients of this group had not only clinical, radiological and bacteriological, but immunological signs of involution of the tuberculosis process. The study of the influence of clinical, epidemic and social factors to skin reaction showed that first group patients were significantly more likely to be unemployed (30% versus 5,5%; $p < 0,05$) whereas in second group married patients were reliably registered (61,1% versus 25%; $p < 0,05$). Other factors differed unreliably.

Key words: latent tuberculosis infection, backset, diagnostics, skin test with tuberculous recombinant allergen, clinical cure from tuberculosis.

Контактный телефон: +7-911-294-05-79; e-mail: vmeda-nio@mail.ru