

УДК 616-002.5-053.2-084

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-43-46

Мониторинг профилактического лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией

О.Д. Баронова, Н.Н. Моисеева, В.С. Одинец

Краевой клинический противотуберкулезный диспансер, Ставрополь, Россия

Цель – оценить эффективность профилактического лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией по динамике пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). **Материал и методы.** У 388 детей в возрасте от 2 до 17 лет с положительными результатами пробы с АТР, получивших курс профилактического лечения, проведен ретроспективный анализ анамнеза жизни, эпидемического анамнеза и результатов спиральной компьютерной томографии органов грудной полости. Изучена динамика результатов пробы с АТР через один и два года наблюдения. **Результаты.** Скрининг с использованием иммунодиагностики и последующее проведение спиральной компьютерной томографии детям с положительным результатом кожных проб позволяет выявлять латентную туберкулезную инфекцию и минимальные посттуберкулезные изменения. Среди детей с гиперергической реакцией на иммунологическую пробу кальцинаты размером до 5 мм в лимфоузлах и легких встречались достоверно чаще. Через два года после профилактического лечения у 30,9% детей с нормергической реакцией на АТР отмечена конверсия проб из положительных в отрицательные, а также уменьшение среднего размера кожных папул с 11,3 до 5,4 мм. В группе детей с гиперергическими результатами пробы с АТР после химиотерапии определялось уменьшение среднего размера папул с 15,6 до 7,2 мм. В этой группе также регистрировалось снижение числа гиперергических проб (до 8,6%) через два года наблюдения. **Заключение.** Ежегодный мониторинг результатов пробы с АТР может использоваться для оценки эффективности профилактического лечения латентной туберкулезной инфекцией среди детей и подростков.

Ключевые слова: дети, аллерген туберкулезный рекомбинантный, латентная туберкулезная инфекция, профилактическое лечение

Поступила в редакцию 25.12.2020. Получена после доработки 03.02.2021. Принята к печати 16.04.2021

Для цитирования: Баронова О.Д., Моисеева Н.Н., Одинец В.С. Мониторинг профилактического лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;2:43–6.

doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-43-46

Для корреспонденции: Баронова Ольга Дмитриевна – канд. мед. наук, заместитель главного врача ККПТД по медицинской помощи в амбулаторных условиях (355019, г. Ставрополь, ул. Достоевского, 56); ORCID: 0000-0002-2350-4418; e-mail: baronova_stav@mail.ru

Monitoring of preventive treatment of children having latent tuberculosis infection

O.D. Baronova, N.N. Moiseeva, V.S. Odinets

Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Stavropol, Russia

Objective: To estimate the effectiveness of preventive treatment for children having latent tuberculosis infection according to the dynamics of the recombinant tuberculosis allergen (RTA) test. **Methods:** The retrospective analysis of the life anamnesis, epidemic anamnesis and the results of the helical computed tomography of the thoracic organs was carried out among 388 children from 2 to 17 years old with positive RTA test results who got preventive treatment course. The dynamics of the RTA test results were studied after one and two years of treatment. **Results:** Screening using immunodiagnosics and the following helical computed tomography for children having positive results of the skin test allows to reveal latent tuberculosis infection and minimal post-tuberculous changes. Dense calcium up to 5 mm in lymph nodes and lungs were observed more often among children having hyperergic reaction on immunological test. After two years of preventive treatment among 30.9% of children having normergic reaction on RTA the test conversion from positive to negative, and also the decrease of the average size of the of skin papules from 11.3 to 5.4 mm was observed. Among children having hyperergic results of the RTA test a decrease of the average size of the papules from 15.6 to 7.2 mm was observed after chemotherapy. Among this group the decrease in the number of hyperergic tests (down to 8.6%) was registered two years after observation. **Conclusions:** Annual monitoring of the RTA tests results can be used to estimate the effectiveness of preventive treatment of the latent tuberculosis infection among children and adolescents.

Keywords: children, recombinant tuberculosis allergen, latent tuberculosis infection, preventive treatment

Received 25 December 2020; Revised 3 February 2021; Accepted 16 April 2021

For citation: Baronova OD, Moiseeva NN, Odinets VS. Monitoring of preventive treatment of children having latent tuberculosis infection. *Pacific Medical Journal.* 2021;2:43–6. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-43-46

Corresponding author: Olga D. Baronova, MD, PhD, Regional Clinical Tuberculosis Dispensary (56 Dostoevskogo St., Stavropol, 355019, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-2350-4418; e-mail: baronova_stav@mail.ru

Стратегия ВОЗ по ликвидации туберкулеза включает в себя не только выявление новых случаев активного заболевания и их излечение, но и организацию профилактического лечения лиц с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) [1]. Профилактическое лечение ЛТИ у детей позволяет значительно снизить риск развития активного туберкулеза [2].

Внедрение в работу врачей-фтизиатров положений Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ЛТИ у детей в 2015 г. [3] позволило стандартизировать дозировки противотуберкулезных препаратов, схемы и длительность курса профилактической терапии с отказом от назначения одного препарата в очагах туберкулезной инфекции с лекарственной устойчивостью возбудителя. Совершенствование подходов к профилактическому лечению продолжается и в настоящее время.

Основным критерием медицинской эффективности профилактического курса лечения считается отсутствие случаев активного туберкулеза в течение двух лет после химиотерапии. По данным ряда авторов, к критериям эффективности профилактического лечения детей с ЛТИ относится динамика иммунологических проб и в первую очередь – пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [4–9].

Цель настоящей работы – оценить эффективность профилактического лечения детей с ЛТИ по динамике пробы с АТР.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 388 амбулаторных карт детей в возрасте от 2 до 17 лет без отставаний в физическом развитии, с положительными результатами пробы на АТР, наблюдавшихся на базе Краевого клинического противотуберкулезного диспансера (Ставрополь) в 2015–2018 гг. Изучены сведения о наличии контакта с больными туберкулезом, о сопутствующих заболеваниях, оценены результаты клинико-лабораторных исследований и спиральной компьютерной томографии органов грудной полости. Во всех случаях, вошедших в исследование, признаков активного туберкулеза и ВИЧ-инфекции не найдено.

Условием включения в выборку было прохождение полного курса профилактического лечения ЛТИ. Его эффективность оценивалась на протяжении двух лет по отсутствию случаев активного туберкулеза. Также была изучена динамика иммунологических проб через один и два года после курса терапии противотуберкулезными препаратами.

Пациенты условно были разделены на две группы: 1-я группа – 178 детей (в т.ч. 100 мальчиков – 56,2%) с положительным результатом пробы с АТР: наличие инфильтрата (папулы) любого размера, но не более 15 мм;

2-я группа – 210 детей (в т.ч. 131 мальчик – 62,4%) с гиперергическим результатом пробы с АТР: размер

инфильтрата 15 мм и более, везикуло-некротическая реакция независимо от размера (с лимфангитом или без него).

Клиника ЛТИ на данном материале не проявлялась симптомами интоксикации и воспалительными изменениями в анализе крови. Индекс массы тела находился в диапазоне 18,5–25 единиц у 173 детей (97,2%) из 1-й и у 208 детей (99%) – из 2-й группы.

Статистическую обработку материала проводили в программе Microsoft Excel 2013. Использовали методы описательной статистики с определением средних с их стандартными отклонениями ($M \pm SD$), вычислением 95% доверительного интервала (95% ДИ). Оценку связи между количественными данными проводили с использованием критерия χ^2 . Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Среди детей, взятых в исследование, невакцинированным против туберкулеза оказался только один ребенок (0,003%). Сформированный поствакцинальный знак обнаружен у 150 детей 1-й группы (84,3%, 95% ДИ: 78,7–88,8%) и 159 детей 2-й группы (75,7%, 95% ДИ: 69,8–80,9%): $\chi^2=4,3$, $p>0,05$.

Сопутствующая патология зарегистрирована у 85 человек из 1-й (47,8%) и у 127 человек (60,5%) из 2-й группы: 95% ДИ – 40,8–54,8% и 54,0–66,7%, соответственно, $\chi^2=6,3$, $p>0,05$. Здесь чаще встречались заболевания верхних дыхательных путей (хронический тонзиллит, аденоиды и др.), глистные инвазии и атопический дерматит. Бронхиальная астма, сахарный диабет 1-го типа и болезни желудочно-кишечного тракта регистрировались в единичных случаях.

Доли детей из контакта с больными туберкулезом были приблизительно одинаковы в обеих группах: 32,6 и 34,2%, соответственно. При этом контакт с бактериовыделителями в 1-й группе был установлен в 43 из 58 случаев (74,1%), а во 2-й группе – в 59 из 72 случаев (81,9%): 95% ДИ – 62,8–83,3 и 72,7–88,9%, соответственно, $\chi^2=0,8$, $p>0,05$. Семейный характер контакта определен у 45 детей из 1-й группы (77,6%) и у 61 ребенка из 2-й группы (84,7%): 95% ДИ – 66,6–86,1 и 75,9–91,1%, соответственно, $\chi^2=0,7$, $p>0,05$.

При спиральной компьютерной томографии органов грудной полости в 1-й группе кальцинаты выявлены у семи человек (3,9%): в четырех случаях были поражены внутригрудные лимфатические узлы, в трех – легочная ткань; средний размер кальцинатов составил $3,7 \pm 0,7$ мм. Во 2-й группе кальцинаты визуализированы у 45 детей (21,4%): чаще поразились внутригрудные лимфатические узлы – 31 случай при среднем размере очагов $4,1 \pm 0,4$ мм. Таким образом, значимо чаще кальцинаты определялись у детей с гиперергической пробой на АТР: ДИ – 2,0–7,2 и 16,5–27,1%, соответственно, $\chi^2=25,4$, $p<0,001$.

Таблица 1

Результаты иммунодиагностики в 1-й группе наблюдения

Этап наблюдения	Результат иммунодиагностики (n=178)									Размер папулы (M±SD), мм
	отрицательный			сомнительный			положительный			
	абс.	M, %	95% ДИ, %	абс.	M, %	95% ДИ, %	абс.	M, %	95% ДИ, %	
Изначально	0	–	–	0	–	–	178	100,0	–	11,3±2,3
Через год	29	16,3*	11,7–21,0	8	4,5	2,3–7,9	141	79,2	73,1–84,4	7,4±1,1
Через два года	55	30,9*	24,7–37,7	11	6,2	3,5–10,1	112	62,9*	56,0–69,5	5,4±0,4

* Разница с предыдущим этапом статистически значима (p<0,001).

Таблица 2

Результаты иммунодиагностики во 2-й группе наблюдения

Этап наблюдения	Результат иммунодиагностики (n=210)									Размер папулы (M±SD), мм
	отрицательный			сомнительный			положительный			
	абс.	M, %	95% ДИ, %	абс.	M, %	95% ДИ, %	абс.	M, %	95% ДИ, %	
Изначально	0	–	–	0	–	–	210	100,0	–	15,6±4,9
Через год	4	1,9	0,8–4,1	95	45,2*	38,8–51,8	111	52,9*	46,3–59,3	9,4±2,7
Через два года	15	7,1*	4,4–10,9	177	84,3*	79,2–88,5	18	8,6*	5,5–12,6	7,2±3,6

* Разница с предыдущим этапом статистически значима (p<0,001).

Все дети в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [3] получали профилактическую терапию двумя противотуберкулезными препаратами. Длительность курса составила 3–6 месяцев. В условиях туберкулезного санатория лечились 87 человек из 1-й (48,9 %) и 142 ребенка из 2-й группы (67,6 %): ДИ – 41,9–55,9 и 61,3–73,5 %, соответственно, $\chi^2=14$, p<0,001. При организации профилактического лечения детям из контакта с больными туберкулезом приоритет отдавался туберкулезному санаторию (с целью изоляции от очага инфекции). Кроме специфической терапии, проводилась санация очагов хронической инфекции, достигалось излечение или стабилизация сопутствующих заболеваний.

Динамическое наблюдение за результатами иммунодиагностики у детей 1-й группы показало ежегодное уменьшение среднего размера пробы с АТР. Через два года конверсия положительных проб в отрицательные наблюдалась у каждого третьего ребенка. Случаев нарастания чувствительности не зарегистрировано, локальные формы туберкулеза среди представителей этой группы не выявлены (табл. 1).

Хотя после профилактического лечения и во 2-й группе наблюдалось ежегодное достоверное уменьшение числа детей с гиперергическими реакциями, проба в большинстве случаев оставалась положительной, а доля наблюдений с конверсией гиперергической пробы в отрицательную к концу второго года не превышала 7,1 %. Почти у каждого десятого ребенка из 2-й группы гиперергическая реакция сохранялась в течение двух лет (табл. 2). Этим детям назначались повторное клинико-лабораторное обследование, включавшее спиральную компьютерную томографию органов грудной полости, и в одном случае, у ребенка 11 лет, была

диагностирована активная форма инфекции: очаговый туберкулез 8-го сегмента левого легкого.

Обсуждение полученных данных

В проведенном исследовании не установлено значимых различий в группах сравнения по поло-возрастной структуре, эпидемическому анамнезу, частоте сопутствующей патологии и результатам клинико-лабораторных исследований. Среди детей с положительным результатом иммунодиагностики пост-туберкулезные изменения встречались достоверно реже, чем в группе детей с гиперергической пробой с АТР. Результаты мониторинга среднего размера папул свидетельствуют о ежегодном снижении чувствительности иммунологических проб после профилактического лечения.

Конверсия положительных результатов проб с АТР в отрицательные после двух лет наблюдения отмечалась у 30,9 % детей 1-й группы и 7,1 % детей 2-й группы. Как благоприятную тенденцию можно обозначить значительное снижение числа гиперергических проб через один и два года наблюдения, так как вероятность возникновения активного туберкулеза среди детей с гиперчувствительностью к туберкулинам остается высокой. По результатам проведенного анализа можно заключить, что эффективность профилактического курса лечения была выше среди детей с нормергической реакцией на АТР.

Выводы

1. Мониторинг результатов пробы с АТР может использоваться для оценки эффективности профилактического лечения среди детей и подростков.

2. При отсутствии положительной динамики пробы с АТР (особенно при гиперергической реакции) у детей сохраняется высокий риск развития активного туберкулеза.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств

Литература / References

1. Равилоне М.К., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94(11):7–15. [Raviglione MC, Korobitsyn AA. End TB – the new WHO strategy in the SDG era, and the contributions from the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(11):7–15 (In Russ).]
2. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. ВОЗ, 2015. [Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO; 2015 (In Russ).] URL: https://www.who.int/tb/publications/tbi_document_page/ru (Accessed 18 December 2020).
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: Здоровье человека, 2015. [Federal clinical guidelines for diagnosis and latent tuberculosis infection in children. Moscow: Human Health; 2015 (In Russ).]
4. Аксенова В.А. Клевно Н.И., Казаков А.В., Гордина А.В., Фатыхова Р.Х. Превентивная химиотерапия у детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(6):36–43. [Aksenova VA, Klevno NI, Kazakov AV, Gordina AV, Fatykhova RK. Preventive chemotherapy in children exposed to multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(6):36–43 (In Russ).]
5. Баронова О.Д., Аксенова В.А., Клевно Н.И., Одинец В.С. Латентная туберкулезная инфекция среди студентов, обучающихся в высших учебных заведениях. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(3):27–31. [Baronova OD, Aksenova VA, Klevno NI, Odinets VS. Latent tuberculosis infection among university students. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(3):27–31 (In Russ).]
6. Поддубная Л.В., Панина Т.А., Бардин В.И. Профилактическое лечение детей и подростков из групп риска по заболеванию туберкулезом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(1):133–5. [Poddubnaya LV, Panina TA, Bardin VI. A preventive treatment of children and adolescent with a high risk for tuberculosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013;12(1):133–5 (In Russ).]
7. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(8): 63–74. [Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(8):63–74 (In Russ).]
8. Каминский Г.Д., Кудлай Д.А., Панова А.Е., Паролина Л.Е., Перегудова А.Б., Пшеничная Н.Ю. и др. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез: практическое руководство / под ред. И.А. Васильевой. М., 2020. [Kaminsky GD, Kudlay DA, Panova AE, Parolina LE, Peregudova AB, Pshenichnaya NY, et al. *Medical tactics in the detection, diagnosis and prevention of co-infection with HIV and tuberculosis. A practical guide*. Moscow; 2020 (In Russ).] URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970457207.html> (Accessed 18 December 2020).
9. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгалюк 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;99(3):121–9. [Kudlay DA, Starshinova AA, Dovgalyuk IF. Recombinant tuberculosis allergen: 10 years of experience with the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). *Pediatrics na GN Speransky*. 2020; 99(3):121–9 (In Russ).]