

ИНФОРМАТИВНОСТЬ КОЖНЫХ ТЕСТОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
АКТИВНОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ  
ПЕТРИФИКАТОВ ВО ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ И  
ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

А.В. Мезенцева<sup>1</sup>, Т.Е. Тюлькова<sup>1</sup>, Ю.П. Чугаев<sup>1,2</sup> Н.Г. Камаева<sup>1,2</sup> И.А. Долматова<sup>3</sup>

1 - ФГБУ «УНИИФ» Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия

2 - ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»,  
Минздрава России, г. Екатеринбург

3 – ГБУЗ СО «Областной противотуберкулезный диспансер», г. Екатеринбург

Появление диагностикума с аллергеном туберкулезным рекомбинантным позволило лучше выявлять активный туберкулез. Цель: оценить информативность кожных тестов для определения активности туберкулезного процесса при обнаружении кальцинатов ВГЛУ у детей. Проанализированы истории болезни 379 детей в возрасте от 6 месяцев до 17 лет, проходивших обследование в противотуберкулезном диспансере г. Екатеринбурга и Тюмени. Подгруппы сформированы на основании динамики рентгенологических и клинических показателей. Уточнено отсутствие достоверной разницы между результатами кожной гиперчувствительности замедленного типа, оцениваемой при проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтеста. Об активности туберкулезного процесса при выявлении кальцинатов во ВГЛУ можно думать в случаях, когда с момента первичного инфицирования прошло менее четырех лет.

THE INFORMATION VALUE OF SKIN TESTS TO DETERMINE THE  
ACTIVITY OF THE TUBERCULOUS PROCESS IN IDENTIFYING  
PETRIFICATION IN INTRATHORACIC LYMPH NODES AND LUNGS IN  
CHILDREN

A. V. Mezentseva, I.E. Tyulkova, Yu. P. Chugaev. N.G. Kamayeva, I. A. Dolmatova

Introduction the diagnosis of tuberculous recombinant allergen has allowed to better identify active tuberculosis. Objective: evaluate the informative value of skin tests to determine the activity of the tuberculous process in case of detection calcification of in children. Analyzed 379 medical history of children from 6 months to 17 years who were screened at the Yekaterinburg and Tyumen TB dispensary. Subgroups basis of the dynamics of the radiological and clinical indicators. Discovered the lack of significant difference between the results of delayed-type hypersensitivity skin testing in the conduct of a Mantoux test and Diaskintest. the detection of calcification in the torax lymph nodes, you can think about the activity tuberculous process when the moment of primary infection was less than 4 years.

**Введение.** С момента внедрения в практику диагностикума с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (диаскинтест - ДСТ) появилось мнение о возможности определять активность туберкулезного процесса при помощи этого теста [9,11,112]. Согласно документам, регламентирующим работу фтизиопедиатра [15], при выявлении инфильтрата на введение ДСТ детям необходимо проведение компьютерной томографии. За счет применения высокоточных лучевых методик, обнаружение мелких кальцинатов влечет за собой увеличение количества детей, взятых в 3-ю группу диспансерного учета. С одной стороны, подобные рентген-находки могут быть объяснимы с позиции патогенеза первичной туберкулезной инфекции, когда в близкое к моменту заражения время наблюдается бактериемия, т.е. гематогенное рассеивание МБТ по организму, получившее название облигатной бактериемии [10, 16,]. С другой стороны, кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ) могут быть исходом малых форм туберкулезной инфекции, т.е. рассматриваться как остаточные посттуберкулезные изменения (ОПТИ) [7,16].

Следует отметить, что кальцинаты обнаруживаются у детей с положительным результатом на введение аллергена туберкулезного рекомбинантного. Следует заметить, увеличение выявляемости кальцинатов во ВГЛУ происходит в условиях снижения общей и детской заболеваемости туберкулезом. В связи с этим возникает вопрос об информативности кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для определения активности выявляемых специфических изменений на рентгенограмме ребенка.

**Цель исследования:** оценить информативность кожных тестов ГЗТ для определения активности туберкулезного процесса при обнаружении кальцинатов ВГЛУ у детей.

**Материалы и методы.** Нами проведено про- и ретроспективное исследование. Проанализированы истории болезни 379 детей в возрасте от 6 мес. до 17 лет, находившихся на лечении в противотуберкулезных диспансерах (ГБУЗ СО ОПТД, г. Екатеринбург и ГБУЗ ТО ОПТД, г. Тюмень). Группы сформированы по факту обнаружения петрификатов при рентгенологическом обследовании. В 1-ой группе объединены пациенты VI и IV групп диспансерного учета, у которых при рентгенологическом обследовании выявлены кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ) и\или легких (n=183). Во 2 – ой группе – пациенты с синдромом очагового затемнения и\или патологии корня легкого без признаков кальцинации (n=196). За период наблюдения в течение 2-4 мес. нами проанализирована динамика рентген-изменений, выявленных ранее. На основании чего выделены подгруппы: у 145 детей из 1-й группы отмечалось дальнейшее увеличение и \ или уплотнение кальцинатов (1А подгруппа), у 27 детей – рентген-динамика отсутствовала: кальцинаты сохранялись в прежнем объеме и новых дополнительных теней не появилось (1Б подгруппа), у 184 пациентов из 2-ой группы отмечалась динамика рассасывания или прогрессирования выявленных рентгенологических изменений (2А<sub>1</sub>), у 31 из 2-й группы зафиксировано появление петрификатов во ВГЛУ (2А<sub>2</sub> подгруппа), а у 13 человек отсутствовала какая – либо динамика

рентгенологических изменений, что расценено как метатуберкулезные (фиброзные) изменения (2Б подгруппа).

Диагноз туберкулеза установлен на основании: жалоб пациента, данных объективного обследования, динамики результатов теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и реакции Манту с 2 ТЕ, установленных данных о раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, информации об источнике инфекции и длительности контакта, наличия обнаруженных изменений на рентгенограмме и/или компьютерной томограмме.

Статистические исследования проводились с помощью прикладных программ “Microsoft Excel 97”, БИОСТАТИСТИКА для Windows. В работе использовались два вида данных: дискретные (типа да/нет) и интервальные (количественные показатели). Описание количественных показателей выполнено с помощью среднего арифметического значения ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $\delta$ ), которое давало представление о разнородности группы. Чем выше стандартное отклонение ( $\delta$ ), тем более разнородна изучаемая группа. Различия интервальных переменных в независимых выборках анализировали с помощью двухвыборочного  $t$ -критерия Стьюдента с поправкой на неравенство дисперсий (наличие разнородности внутри группы) по Levene. При проведении множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Величину различий оценивали путем расчета разности средних и определения 95% доверительного интервала (ДИ). Если ДИ этой разности не содержал внутри себя 0, то гипотеза о равенстве средних отвергалась. Сравнение дискретных признаков выполнено с помощью таблиц сопряженности с применением критерия  $\chi^2$ .

### **Результаты и обсуждение.**

Согласуясь с данными о патогенезе туберкулезной инфекции, особенно ее первичных форм, для возникновения заболевания необходим контакт с больным. Несмотря на это утверждение, факт выявления контакта с больным туберкулезом отсутствовал у 33,8-14,8% пациентов в разных подгруппах.

Достоверной разницы в степени представления этого признака в изучаемых подгруппах мы не получили (табл.1). Нами проанализирована информация о степени родства при установлении контакта у пациентов исследуемых подгрупп.

По данным таблицы 1, контакт с родителями или близкими родственниками выявлен у большего числа обследуемых в изучаемых подгруппах (45,2%-83,3% случаев). Обращало внимание, что у детей в 1Б и 2Б подгруппах (с отсутствием динамики выявленных рентген-изменений) частота встречаемости контакта несколько выше, чем в подгруппах с динамично – изменяющимися рентген-признаками (1А, 2А<sub>1</sub>, 2А<sub>2</sub>). При сравнении описываемого признака в подгруппах 1-ой (p=0,686) и 2-ой (p=0,546) групп, достоверных отличий не установлено. Соседи или друзья становились источниками инфекции реже, чем родственники. Достоверное преобладание факта установления контакта с родственниками зафиксировано у пациентов в 1А(p=0.001), 1Б (p=0,002) и 2А<sub>1</sub> (p=0,002) подгруппах, тогда как в других подгруппах отличий не получено (p2А<sub>2</sub>=0.069 и p2Б=0,051). Очаги туберкулезной инфекции, где больные, контактирующие с детьми, умирали от туберкулеза, регистрировались в изучаемых подгруппах в равном количестве случаев (p>0,05).

Кроме самого факта установления контакта, имеет значение длительность контакта с больным туберкулезом. В случаях установленного контакта, нами отмечено, что дети находились в контакте менее года в единичных случаях, тогда как временной промежуток длительностью более 1 года преобладала во всех подгруппах. Этот показатель составил: в 1 А подгруппе – 74 пациента из 96 (p=0,000), в 1Б – 21 из 23 (p=0,002), во 2А<sub>1</sub> – 95 из 111 (p=0,000), 2А<sub>2</sub> – 20 из 24 (p=0,013), 2Б – 8 из 8 человек (p=0,035).

Как правило, контакт с больным туберкулезом знаменуется инфицированием человека микобактериями (МБТ). Этот момент проявляется виражом туберкулиновых проб, гиперергической реакцией на туберкулин или монотонным увеличением туберкулиновой чувствительности. Отличий между

проявлениями (видами) раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей изучаемых групп и подгрупп не выявлено. Нами замечено, имеется достоверная разница в количестве лет, прошедших с момента установления факте первичного инфицирования МБТ (раннего периода первичной туберкулезной инфекции - РППТИ) до момента выявления рентген – изменений (табл.2).

По данным таблицы 2 видно, что внутри изучаемый интервал времени увеличен в 1Б ( $p=0,002$ ) и у пациентов 2Б ( $p=0,038$ ) подгрупп. Время, прошедшее с момента первичного инфицирования, более 4 лет в 1А подгруппе выявлено у 38 из 122 человек с известными данными о РППТИ, в 1Б у 12 из 23. Относительный риск обнаружить факт установления первичного инфицирования более 4 лет в 1Б подгруппе выше, чем в 1А (95%ДИ 0,724;1,021). Обнаружение давности раннего периода первичной туберкулезной инфекции (РППТИ) длительностью более 4 лет зарегистрировано во 2А<sub>1</sub> у 37 из 99 человек (имевших данные туберкулиновых проб), во 2А<sub>2</sub> у 5 из 26, во 2Б у 4 из 8 человек. Исходя из этих данных, относительный риск обнаружить давность инфицирования сроком более 4 лет выше у пациентов 2Б подгруппы (95%ДИ 0,894;1,162).

Т.е., у пациентов со стабильными рентген-изменениями (1Б и 2Б подгрупп) отмечается удлинение интервала времени (более 4 лет), прошедшего с момента установления раннего периода первичного инфицирования. Данный факт может определять затухание специфического процесса.

На реализацию инфекционного агента, т.е. на возможность развития туберкулеза особое значение оказывает состояние иммунного ответа [4, 5, 8, 14], оценить который можно косвенным образом по размеру папулы на введение аллергена туберкулезного рекомбинантного (ДСТ) и реакции Манту с 2 ТЕ. Обе пробы определяют количество sensibilized Т-лимфоцитов к антигенам МБТ, но не сам возбудитель [3,9]. На момент обнаружения

рентген-изменений у детей изучаемых групп и подгрупп достоверных различий в размерах папулы при проведении ДСТ не выявлено (см. табл.3).

Аналогичные результаты мы получили при сравнении инфильтрата на введение туберкулина 2 ТЕ ППД-Л в подгруппах внутри изучаемых групп (табл.4). Т.е., у детей со стабильными рентген-изменениями (1Б и 2Б) размер папулы сходен с таковым тех, кто имеет динамически изменяющуюся рентген-картину (1А, 2А<sub>1</sub>, 2А<sub>2</sub>).

**Заключение.** В проведенном нами исследовании уточнено, что по данным кожной гиперчувствительности замедленного типа, оцениваемой при проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтеста, невозможно оценить степень активности туберкулезного процесса. Доказано, что активность туберкулезного процесса (1Б и 2Б группы) мало вероятна у пациентов с удлинением времени (до 4 лет), прошедшего с момента первичного инфицирования.

#### **Список литературы:**

1. Аксёнова В. А. Туберкулёз у детей и подростков// Учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2007. – 272с.
2. Аксенова В.А. Клевно Н.И., Барышникова Л.А., Долженко Е.Н., Илясова Э.В., Медведев С.Ю., Лапшина В.Н., Кавтарашвили С.М. Диаскинтест при оценке активности туберкулеза у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 10. — С. 13-16.
3. Бородулина Е. А, Амосова Е. А., Бородулин Б.Е., Галилей М. В. Вопросы туберкулинодиагностики у детей в современных условиях //Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9. – №. 1. – С. 70-74.
4. Бутыльченко О. В. Клинико-иммунологические критерии туберкулезного инфицирования у детей и подростков // Электронный научно-образовательный вестник здоровье и образование в XXI веке - 2010. - №11. - С. 528-529

5. Губкина М. Ф. Методы выявления и клинико-рентгенологическая характеристика абациллярного туберкулёза у детей старшего возраста // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 10. – С.16-19
6. Дорошенкова А. Е., Анорина Е. Е., Ставицкая Н. В., Тхакушинова Н. Х. Информативность иммунологических показателей как индикаторов активности латентной туберкулезной инфекции у детей // Кубанский научный медицинский вестник .- 2009. - №9. - С. 44-47
7. Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция// Медицина – Москва– 1984. – 224 с.
8. Зоркальцева Е. Ю. Гемограмма и показатели специфического иммунитета у больных туберкулезом детей // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2005. - №1. - С. 35-39.
9. Леви Д.Т., Наконечная А.В., Обухов Ю.И., Рухамина М.Л., Александрова Н.В., Альварес Фигероа М.В. Туберкулезные аллергены – препараты для специфической диагностики туберкулеза // Биопрепараты. – 2013. - №4. – С. 10-17.
10. Рабухин А. Е. Туберкулез органов дыхания у взрослых //М.: Медицина. – 1976. – Т. 360
11. Серёгина И.В., Филиппова И.С., Долженко Е.Н. Предварительная оценка эффективности препарата диаскинтест в определении активности впервые выявленных посттуберкулёзных изменений во внутригрудных лимфатических узлах и лёгочной ткани у детей // Туберкулез и болезни легких. - 2013. - №6. - С. 85-86.
12. Слогоцкая Л. В. Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Динамика кожной пробы (диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции //Туберкулез и болезни легких.—2011. – Т. 2. – С. 59-63.
13. Старшинова А. А. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной



инфекции у детей //Туберкулез и болезни легких. – 2012. – №. 8. – С. 40-43.

14.Тюлькова Т. Е., Корначев А. С., Чугаев Ю. П., Кашуба Э. А. Диагностика туберкулезной инфекции у детей по данным иммунологического теста // Фундаментальные исследования. - 2009. - № 54. – С. 57-60.

15.Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека». - 2015. – 36 с.

16.Чистович А.Н. Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза. //Л.: 1973 г.- 175 с.

Ответственный за переписку: Алеся Валентиновна Мезенцева 8 (343) 333-40-64 e-mail: lacaron@yandex.ru

Таблица 1

### Источники инфекции у пациентов различных групп

Источник инфекции	1А (n=145)		1Б (n=27)		2А <sub>1</sub> (n=153)		2А <sub>2</sub> (n=31)		2Б (n=12)	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Контакт выявлен	49	33,8	4	14,8	42	27,4	7	22,5	4	33,3
Контакт родословный	75	51,7	17	62,9	92	60,2	14	45,2	10	83,3
Соседи \ друзья	7	4,8	1	3,7	12	7,8	4	12,9	1	8,3
Множественный контакт	14	9,6	5	18,5	17	11,1	7	22,6	1	8,3
Очаг смерти	12	8,3	6	22,2	17	11,1	6	19,4	3	25

Таблица 2

### Оценка времени, прошедшего с момента установления факта раннего периода первичной туберкулезной инфекции

Статистические показатели парных выборок		1-я группа		2-я группа				
		1А	1Б	2А <sub>1</sub>	2Б	2А <sub>2</sub>	2Б	
Среднее		2,6	4,0	2,9	4,5	2,7	4,5	
N (численность выборки)		145	27	153	12	31	12	
Стандартное отклонение		2,1	2,3	2,6	1,7	2,7	1,7	
Стандартная ошибка среднего		0,17	0,44	0,21	0,49	0,48	0,49	
Парные разности	Среднее	1,4		-1,6		-1,8		
	Стандартное отклонение	0,2		-0,9		-1,0		
	Стандартная ошибка среднего	0,27		-0,28		-0,01		
	95% доверительный интервал разности средних	Нижняя граница	-2,28		-3,1		-3,49	
		Верхняя граница	0,51		-0,09		-0,1	
t-критерий		-3,133		-2,09		-2,14		
Степень свободы		170		163		41		
Значимость t-критерия (2-сторонняя)		0,002		0,038		0,038		

**Размеры инфильтрата на введение аллергена туберкулезного  
рекомбинантного**

Статистические показатели парных выборок		1-я группа		2-я группа			
		1А	1Б	2А <sub>1</sub>	2Б	2А <sub>2</sub>	2Б
Среднее		15,9	13,9	12,6	15,5	14,6	15,5
N (численность выборки)		145	27	153	12	31	12
Стандартное отклонение		4,9	5,7	5,3	2,9	3,8	2,9
Стандартная ошибка среднего		0,4	1,09	0,34	0,83	0,68	0,83
Парные разности	Среднее	2,0		-2,9		-2,0	
	Стандартное отклонение	0,8		2,4		-3,4	
	Стандартная ошибка среднего	0,69		-0,49		-0,15	
	95% доверительный интервал разности средних	Нижняя граница	-0,08		-5,962		-3,35
Верхняя граница		4,08		0,16		1,55	
t-критерий		1,897		-1,87		-0,73	
Степень свободы		170		163		41	
Значимость t-критерия (2-сторонняя)		0,06		0,063		0,464	

**Размеры инфильтрата на введение туберкулина 2 ТЕ**

Статистические показатели парных выборок		1-я группа		2-я группа			
		1А	1Б	2А <sub>1</sub>	2Б	2А <sub>2</sub>	2Б
Среднее		13,4	14,3	10,0	12,0	13,5	12,0
N (численность выборки)		145	27	31	12	153	12
Стандартное отклонение		3,7	3,8	5,8	2,4	4,3	2,4
Стандартная ошибка среднего		0,3	0,7	1,04	0,69	0,34	0,69
Парные разности	Среднее	-0,9		-2,0		1,5	
	Стандартное отклонение	0,1		-3,4		-1,9	
	Стандартная ошибка среднего	0,4		-0,35		-0,35	
	95% доверительный интервал разности средних	Нижняя граница	-2,43		-5,13		-0,98
Верхняя граница		0,63		1,51		3,98	
t-критерий		-1,156		-1,15		1,19	
Степень свободы		170		41		163	
Значимость t-критерия (2-сторонняя)		0,249		0,257		0,235	