

УДК 616.2

ДИАГНОСТИКА ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Ананьев С.М.

Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии

DIAGNOSIS OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN

Ananiev S.M.

St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology

Аннотация

Традиционно для скринингового обследования детского населения на туберкулез в Российской Федерации используется кожный туберкулиновый тест, который в современных условиях массовой вакцинации БЦЖ не позволяет дать оценку истинной активности туберкулезной инфекции и качественно провести дифференциальную диагностику характера аллергии. Доказано, что информативность туберкулинодиагностики как метода раннего выявления и определения активности туберкулезной инфекции не превышает 19%-24%, по данным разных авторов. Исследования последних лет свидетельствуют о высокой информативности иммунологических тестов (пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, ELISPOTa, QuantiFERON®-TB Gold) в диагностике латентной туберкулезной инфекции, что особенно важно в условиях проведения вакцинопрофилактики.

Ключевые слова: проба Манту с 2 ТЕ, пробы с Диаскинтестом, иммунологические методы, латентная туберкулезная инфекция

Abstract

Traditionally for screening of child population on tuberculosis in Russian Federation skin tuberculin test (with 2TE) is used, that is in modern conditions of massive BCG vaccination does not allow to evaluate true activity of tuberculosis infection and adequately perform differential diagnosis of specific allergy. It is shown that informative value of tuberculin skin test for early detection and evaluation of activity of tuberculosis infection is not higher than 19%-24% based on different authors. Researches of recent years prove high informative value of new immunologic tests (test with recombinant tuberculosis allergen, ELISPOT, QuantiFERON®-TB Gold) in diagnosis of latent tuberculosis infection that is especially important in condition of vaccine prophylaxis.

Keywords: Mantoux test with 2TE, Diaskin test, immunologic methods, latent tuberculosis infection

В XXI веке туберкулез по-прежнему остается важной международной и национальной проблемой и, представляя серьезную угрозу для общества, наносит колоссальный урон человечеству. Туберкулез является одной из ведущих причин смертности от инфекционных заболеваний [48, 49].

По данным ВОЗ, туберкулезом болеет более миллиона человек в год, так в 2014 году впервые заболевание было диагностировано у 9,6 миллионов человек, а 1,5 миллиона умерло от туберкулезной инфекции. Плотность ежегодных выявлений

новых случаев туберкулеза - 22 страны, что, согласно ВОЗ, составляет 80 % всех новых случаев заболевания туберкулезом [50].

Туберкулез остается сложной медико-экономической и медико-биологической проблемой во всех странах мира, в том числе и в России. Это связано с ростом заболеваемости туберкулезом не только в развивающихся странах, но и в экономически развитых. В настоящее время туберкулез является недооцененной проблемой здравоохранения [2, 16].

По данным ВОЗ, туберкулез - заболевание, которое было почти ликвидировано в Западной Европе и США, в настоящее время находится на подъеме. Ежегодно в индустриально развитых странах регистрируется около 400 тысяч новых случаев заболевания и 40 тысяч смертей от него. В 45 странах ежегодно выявляется до 8 миллионов человек, заболевших туберкулезом [35].

Рост смертности от туберкулеза связан с распространением ВИЧ-инфекции. Так у ВИЧ - позитивных лиц в 2013 году показатель заболеваемости туберкулезом любой формы составил 7,5 миллионов (от 7,4 до 7,7 миллионов) человек, распространенность заболевания составила 11,9 миллионов случаев (от 11,6 до 12,2 миллионов), а количество смертей - 1,4 миллиона человек (от 1,3 до 1,5 миллионов). Число смертей от туберкулеза является недопустимо большим, учитывая, что большинство из них возможно было предотвратить [21, 33].]

Сложившаяся эпидемиологическая ситуация обусловлена следующими факторами: ростом числа заболевших туберкулезом, вызванным микобактериями, устойчивыми к противотуберкулезным препаратам, увеличением количества среди заболевших ВИЧ-инфицированных индивидов, социально-экономической нестабильностью, ростом социально-незащищенных групп населения (беженцев, вынужденных переселенцев, лиц, прибывших из мест лишения свободы, и без определенного места жительства, неработающего населения); ростом среди населения сопутствующих патологий (сахарного диабета, язвенной болезни желудка, наркомании), недостаточной остороженностью в отношении туберкулеза медицинских работников общей лечебной сети и низким охватом населения флюорографией [27, 28].

Показатель заболеваемости туберкулезом у детей является важным прогностическим фактором, отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в регионе и чутко реагирующим на ее изменение [2, 5, 13, 29].

Заболеваемость туберкулезом детского населения в России стала расти с 1989 года, когда показатель составлял 7,5 на 100 тысяч детского населения [1]. К 2014 году показатель заболеваемости достиг 13,2 на 100 тысяч детского населения и имеет тенденцию к стабилизации [29].

Показатель заболеваемости туберкулезом детей в возрасте от 0 до 14 лет уменьшился на 7,7% (2013 год –14,3; 2014 год – 13,2 на 100 000 детей). Среди заболевших детей от 0 до 14 лет преобладают лица в возрасте 7-14 лет (49,0%) и 3-6 лет (37,6%). Показатель заболеваемости туберкулезом детей раннего возраста (от 0 до 2 лет) составил 13,4% на 100 000 тысяч населения. Таким образом, заболеваемость детей в возрасте до 1 года составила 4,1 на 100 000 детей, от 1-2 лет – 9,2; от 3-4 лет – 19,3; от 5-6 лет – 16,2; от 7-14 лет – 13,5 на 100 000 детей соответствующего возраста. Показатель заболеваемости туберкулезом у детей в возрасте 15-17 лет также уменьшился (на 12,6%) в 2014 году по сравнению с 2013 годом (с 31,8 до 27,8 на 100 000 детей) [21].

За последние 5 лет изменилась возрастная структура заболевших туберкулезом детей: увеличилось число детей раннего и дошкольного возраста, уменьшилось число детей старше школьного возраста. В структуре клинических форм по-прежнему преобладает туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, однако растет число осложнённых форм заболевания с бактериовыделением, в половине случаев с лекарственной устойчивостью возбудителя, что свидетельствует о наличии скрытого бактериального ядра и о низком уровне раннего выявления заболевания [5, 8, 21, 27, 35, 37, 45, 49]. Улучшение мероприятий по раннему выявлению туберкулезной инфекции является мощным средством профилактики осложненных и прогрессирующих форм туберкулеза у детей, которые необходимо совершенствовать на этапе их наблюдения в общей лечебной сети и в противотуберкулезном диспансере [29, 44].

Многие авторы указывают на снижение первичного инфицирования МБТ детей в возрасте от 0 до 17 лет (2005 год – 1 065,7; 2013 год – 745,1; 2014 год – 627,2 на 100 000 детей). Существенно уменьшилось количество взятых на учет заболевших детей в возрасте от 0 до 17 лет с гиперергическими пробами Манту с 2 ТЕ (2005 год – 207,7; 2013 год – 137,3; 2014 год – 119,7 на 100 000 детей) [33].

Показатель инфицирования МБТ населения является важным при оценке уровня распространенности туберкулезной инфекции в регионе и в стране. Сегодня с внедрением новых иммунологических методов

определения активности туберкулезной инфекции возможно изменить представление о сроках развития поствакциной аллергии у детей, а значит выявить и определить истинный уровень инфицированных МБТ детей при условии массовой вакцинации БЦЖ новорожденных, а также изменить подходы к наблюдению детского населения в условиях противотуберкулезного диспансера.

Выявление специфического процесса у детей в фазе кальцинации и обратного развития (58%) свидетельствует о поздней диагностике туберкулеза и о низкой информативности пробы Манту с 2 ТЕ как основного метода раннего выявления туберкулеза [34], что особенно важно на этапе диспансерного обследования и наблюдения [23, 24].

Традиционно для скринингового обследования детского населения на туберкулез в Российской Федерации используется кожный туберкулиновый тест, который в современных условиях массовой вакцинации БЦЖ, при повышенной аллергизации детей, при распространенности сопутствующей патологии не позволяет дать оценку истинной активности туберкулезной инфекции и качественно провести дифференциальную диагностику характера аллергии [26, 29]. Доказано, что информативность туберкулинодиагностики как метода раннего выявления и определения активности туберкулезной инфекции не превышает 19%-24%, по данным разных авторов [3, 4, 5]. Применение пробы Манту с 2 ТЕ в диагностике туберкулеза у детей позволяет выявить заболевание только в 48,1% случаев [8, 9].

Исследования последних лет свидетельствуют о высокой информативности иммунологических тестов (пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, ELISPOta, QuantiFERON®-TB Gold) в диагностике туберкулеза, а также в дифференциальной диагностике поствакциной и инфекционной аллергии, что особенно важно в условиях проведения вакцинопрофилактики [5, 7].

В настоящее время требуется широкое внедрение современных методов иммунологической диагностики в общей лечебной сети и их дальнейшее изучение для определения показаний к применению у детей с латентной туберкулезной инфекцией и с сопутствующей патологией. Сохраняющаяся высокая распространенность туберкулезной инфекции в стране требует изменения подхода в наблюдении и обследовании детей как в общей лечебной сети, так и в противотуберкулезных учреждениях с

возможностью применения надежных методов ранней диагностики туберкулезной инфекции, своевременного назначения комплексного обследования и адекватного профилактического лечения с учетом всех факторов риска, что и определило актуальность проведения данного исследования.

С момента открытия в 1882 г. Р. Кохом возбудителя туберкулеза началась эпоха поиска путей диагностики этой инфекции. Основным методом раннего выявления туберкулезной инфекции у детей является систематическая (ежегодная) туберкулинодиагностика. Особенностью туберкулеза является то, что заболевание может существовать на разных фазах развития: от момента инфицирования микобактериями туберкулеза до развития заболевания.

В 1907 году австрийский педиатр, получивший образование в ведущих университетах Европы, Клеменс Пирке разработал туберкулиновую пробу с внутрикожным введением туберкулина в различных разведениях и представил его как новый диагностический тест.

В 1908 году уже французский ученый Шарль Манту усовершенствовал тест, разработав внутрикожное введение туберкулина. До настоящего времени проба носит название в честь данного ученого и активно применяется для диагностики туберкулеза.

В 1932 году был произведен очищенный туберкулин, позволивший исключить реакции на другие компоненты данного раствора. С 1965 года проба Манту с 2 (ТЕ) PPD (purified protein derivative), то есть PPD-L - белковый раствор для внутрикожного введения, с модификацией отечественного ученого М.А. Линниковой внедрен в СССР [15].

Туберкулин является белковым раствором, который не может вызвать инфекционного процесса, а только вызывает специфическую аллергическую реакцию замедленного типа, которая проявляется не ранее чем через 72 часа [14]. В препарате отсутствуют балластные примеси, однако он может содержать их в незначительно-минимальных количествах, что может влиять на результат реакции в первые и вторые сутки от момента введения.

С 1928 года указом советского правительства в рамках мероприятий по борьбе с туберкулезом внедрена вакцинация от туберкулеза новорожденных в качестве профилактики развития остро прогрессирующих форм туберкулеза и менингита у детей раннего возраста, что привело к значительному снижению летальных исходов среди

вакцинированных. В 1939 году внедряется массовая туберкулинодиагностика, которая проводится до настоящего времени. Проведенными за последние годы многочисленными исследованиями доказано влияние поствакцинного иммунитета на результаты пробы Манту с 2 ТЕ и вследствие этого на снижение диагностической ценности туберкулиновых проб [23, 46].

С одной стороны, на результаты пробы Манту с 2 ТЕ влияет развитие поствакциновой аллергии, с другой - на чувствительность к туберкулину оказывают влияние особенности иммунного ответа у ребенка, которые меняются в различные периоды развития детского организма, а также в зависимости от наличия сопутствующей патологии [3, 7, 23, 24, 30, 33, 42].

Кожный тест с туберкулином до последних лет являлся единственным методом диагностики туберкулеза [16, 19]. Он и в настоящее время рекомендован в странах с низким уровнем развития.

Туберкулиновый тест известен с конца 19 века. Основан на реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на воздействие специфических белков возбудителя. Туберкулин был принят ВОЗ в 1958 году и содержит в своем составе более 200 антигенов, которые широко распространены среди туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий [28]. В результате этого положительный иммунный ответ на введение туберкулина наблюдается у лиц, сенсibilизированных нетуберкулезными микобактериями (НТМ) или вакцинированных БЦЖ [41]. В странах, где проводится вакцинация БЦЖ, осуществить диагностику инфицирования МБТ на основании пробы Манту с 2 ТЕ крайне затруднительно. Применение туберкулина представляет значительные трудности, связанные с субъективным считыванием результатов теста [21, 24].

Основной задачей туберкулинодиагностики является изучение важного показателя - инфицированности микобактериями туберкулеза населения, однако очевидно, что его адекватная оценка с применением пробы Манту с 2 ТЕ, по полученным последним данным, является весьма затруднительной [26, 29].

Следующей важной задачей является проведение индивидуальной туберкулинодиагностики с целью ранней диагностики туберкулеза. Разнообразие различных моди-

фикаций туберкулиновых проб, применяемых в конце XX и в начале XXI века во фтизиопедиатрической практике (градуированная кожная проба (ГКП), проба Манту в различных разведениях (V (0,1), VI (0,01), VII (0,001), VIII (0,001), которые были разработаны и внедрены с участием сотрудников ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России Е.А. Астровой и Довгалюк И.Ф в середине 90-х годов, продолжили исследования в начале XX века М.Н. Кондакова, Ю.Э. Овчинникова и С.Н. Ефремова. Разработка новых методов туберкулинодиагностики подтверждает постоянную необходимость поиска в детской фтизиатрии более эффективных методов определения активности туберкулезной инфекции.

Трудность диагностики туберкулеза у детей обусловлена отсутствием возможности верификации диагноза, то есть выявления возбудителя заболевания – микобактерий туберкулеза. Диагноз устанавливается исключительно на основании данных анамнеза, скудной клинической симптоматики, результатов иммунологической диагностики и достаточно спорных рентгенологических изменений во внутригрудных лимфатических узлах, за исключением отложения извести и изменений в легочной ткани [8, 12, 13, 19].

При наличии бактериовыделения диагностика туберкулеза не вызывает трудностей, но это свидетельствует уже о поздней диагностике заболевания [1, 18]. В детской практике выявление микобактерий туберкулеза с внедрением молекулярно-генетических методов стало возможным в 10-12% случаев, что существенно выше по сравнению со стандартными бактериологическими исследованиями [10, 13, 17].

На ранних этапах развития туберкулезной инфекции клинических и рентгенологических проявлений заболевания в организме еще не наблюдается. Отмечается только реакция иммунологических тестов [3, 9, 10, 23]. После попадания микобактерий в организм они распространяются гематогенным путем, что особенно опасно в раннем детском возрасте, так как есть высокий риск развития генерализованных форм заболевания [1, 6].

Иммунодиагностика туберкулеза переживает важный этап: закончился практически безальтернативный столетний период применения туберкулиновых проб для диагностики туберкулеза.

За последние годы внедрены в практику новые иммунологические тесты (проба с АТФ, QuantiFERON®-TB Gold и ELISPOT), информативность которых при диагностике туберкулеза достаточно высока [5,8]. Внедрение данных методов в общую лечебную сеть позволит повысить диагностику латентной туберкулезной инфекции с целью своевременного выявления туберкулеза у детей, а также определения групп высокого риска.

Новые методы раннего выявления туберкулезной инфекции разработаны с учетом современных технологий и уже широко применяются за рубежом [38, 39]. Особую популярность получили «QuantiFERON-TB», который определяет уровень интерферона IFN- γ , и T-spot test, определяющий количество сенсibilизированных Т-лимфоцитов, способных к продукции IFN- γ . Оба теста проводятся *in vitro* и были зарегистрированы в Российской Федерации только в 2012 году [45, 46, 47].

В многочисленных зарубежных исследованиях сопоставляется эффективность данных тестов по отношению друг к другу, а также проводятся сравнения кожного туберкулинового теста (пробы Манту с 2ТЕ) и иммунологических тестов (QuantiFERON-TB и T-spot тест) по отдельности. В данных исследованиях была доказана высокая информативность IGRA-тестов.

В Российской Федерации популярность получил разработанный отечественными учеными, группой специалистов НИИ молекулярной медицины Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова под руководством академика РАНН Пальцева М.А. и член-корреспондента РАН профессора Киселева В.И., тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, проводимый *in vivo*, который был зарегистрирован в 2008 году и стал применяться с 2009 года. В качестве антигена в тесте используются белки ESAT-6 и CFP-10, отсутствующие у *M. bovis* BCG, что в 100% случаев помогает отличить поствакцинальную аллергию от инфекционной [8].

В основе данного теста, как и при пробе Манту с 2 ТЕ, лежит реакция гиперчувствительности замедленного типа. Однако если на чувствительность к туберкулину влияет иммунный ответ на смесь более 200 антигенов *M. tuberculosis*, в том числе и на нетуберкулезные микобактерии, то при проведении пробы с АТФ реакция развивается преимущественно на наличие именно *M. tuberculosis* complex [28].

Исследований, где доказана высокая диагностическая значимость пробы с АТФ, связанных с изучением информативности иммунологических тестов в диагностике туберкулезной инфекции, а также по сравнению их с кожной туберкулиновой пробой, достаточное количество [4, 14, 20].

Подчеркнута важность дифференцированного подхода к работе фтизиопедиатрической и общей лечебной служб в вопросах профилактики и раннего выявления заболевания [6, 29].

В литературе представлены результаты немногочисленных исследований по сравнению информативности Диаскинтеста® и QuantiFERON-TBGold теста (QFT) в определении активности туберкулезной инфекции у детей. К примеру, Старшиновой А.А. и соавт. (2012) доказано, что диагностическая значимость данных тестов сопоставима между собой. В 95% случаев в диагностике туберкулеза у детей значения пробы с АТФ подтверждаются положительными результатами QFT [5].

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать выводы о высокой информативности современных иммунологических тестов (пробы с АТФ и QuantiFERON-TBGold) в диагностике туберкулезной инфекции. О высокой диагностической значимости ELISPOT можно судить только по результатам международных исследований. Работ по изучению информативности данного теста в диагностике туберкулезной инфекции у детей в российской практике нет.

Ранняя диагностика туберкулезной инфекции подразумевает прежде всего выявление латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), интерес исследователей к которой возрос в конце XX века. Это объясняется пониманием того, что ЛТИ – резервуар будущего туберкулеза (ТБ). При отсутствии контроля за ЛТИ все усилия по борьбе с туберкулезом становятся бессмысленными [29].

В 2014 году в документе ВОЗ «Руководство по ведению пациентов с ЛТИ» дано определение ЛТИ (latent tuberculosis infection (LTBI)) как состояния иммунного ответа, развивающегося в ответ на стимуляцию *M. tuberculosis* при отсутствии признаков активного туберкулеза [31].

В настоящее время нет прямого метода измерения *M. tuberculosis* в организме человека. Подавляющее большинство лиц с ЛТИ не имеют никаких признаков или симптомов заболевания, но подвержены риску развития активного туберкулеза (ТБ), что

может быть предотвращено путем своевременного выявления заболевания и его профилактического лечения [30].

Риск развития заболевания туберкулезом в течение жизни для лиц с ЛТИ составляет от 5 до 10%, причем у большинства из них туберкулез развивается в течение первых пяти лет с момента инфицирования МБТ. Ежегодное соотношение активного ТБ/ ЛТИ составляет примерно 1:1000. Тем не менее риск развития туберкулеза после инфицирования МБТ зависит от нескольких факторов, наиболее важным из которых является иммунный статус организма [49].

Латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) посвящено достаточное число исследований. Интерес к латентной туберкулезной инфекции объясняется нарастающим пониманием того, что ЛТИ — резервуар будущего туберкулеза, а без контроля над ним все усилия по борьбе с данным заболеванием будут сведены к минимуму [29]. Первые исследования доказали высокий риск возникновения заболевания у контактных лиц взрослого населения, в том числе и среди медицинских работников.

У взрослого населения были выделены группы особого риска, которым необходимо проведение обследования на ЛТИ и которым данное обследование рекомендовано. Так, например, лица с ВИЧ-инфекцией, сотрудники медицинских организаций, лица, получающие заместительную терапию, имеющие иммуносупрессию, контактные лица относятся к группе высокого риска по заболеванию туберкулезом и его развитию [31].

Предложены варианты превентивного лечения ЛТИ, однако споры о наиболее эффективной схеме терапии и сроках ее проведения продолжают до настоящего времени. Однозначного мнения экспертов по данному вопросу нет. Открытым остается вопрос о ведении детей из контакта с больным туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя [31].

Термин "латентная туберкулезная инфекция" в Российской Федерации является новым и рассматривается как инфицирование МБТ, что является дискуссионным, так как встреча с инфекционным агентом может состояться в любой период времени, а проба с АРТ и положительный IGRA — тест показывают положительный результат значительно позже и не у всех пациентов.

Некоторые отечественные фтизиатры являются приверженцами устаревшего термина «туберкулезная интоксикация». В нашей стране в 1987 году, еще при существовании СССР, Янченко Г.Н. и Греймер М.С. диагностировали туберкулезную интоксикацию у детей и подростков, т.е. по классификации безлокальную форму туберкулеза, описали начало заболевания и методы его лечения.

Безлокальная форма туберкулеза у детей и подростков характеризуется отсутствием рентгенологических изменений у ребенка с положительным иммунологическим тестом при наличии симптомов интоксикации, т.е. практически повторяет определение латентной туберкулезной инфекции, за исключением симптомов интоксикации. Следует отметить, что наличие интоксикационного синдрома у детей с туберкулезом встречается достаточно редко. По данным ряда авторов, симптомы интоксикации зарегистрированы в 15,2-36,0% случаев, кроме того, они могут быть обусловлены проявлением часто встречающейся в детском возрасте сопутствующей патологией [19].

Клинически данная форма туберкулеза характеризуется ухудшением общего состояния ребенка (подростка) и выражается в периодическом повышении температуры тела до субфебрильных цифр, в снижении аппетита, появлении нейровегетативных расстройств (повышенной нервной возбудимости или заторможенности, головной боли, тахикардии). Также может снизиться физиологическое нарастание массы тела или возникает ее дефицит. Часто развиваются интеркуррентные заболевания. Характерно наличие микро- и полиадении. Также может отмечаться увеличение печени, значительно реже наблюдается увеличение селезенки. Иногда имеют место изменения со стороны клинического анализа крови в виде лейкоцитоза и повышения СОЭ, сдвига формулы крови влево, эозинофилии, лимфопении, что характерно для острого воспалительного процесса. Перечисленные признаки могли применяться для диагностики туберкулезной инфекции в эру отсутствия высокоинформативных технологий, к которым относится мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). С введением МСКТ и УЗИ - диагностики стало возможным с высокой степенью достоверности выявить очаг инфекционного процесса [17].

На сегодняшний день имеется тенденция к переходу на современные технологии раннего выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков. С 2014 года ВОЗ рекомендует применение IGRA-тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), в США применение IGRA-тестов регламентировано Центром по контролю за качеством [35, 36]. В Российской Федерации подобного опыта еще накоплено недостаточно.

Представляет особый интерес сопоставление полученных результатов новых иммунологических тестов с традиционными методами (пробой Манту 2ТЕ) с целью формирования новых подходов выявления ЛТИ на ранних этапах, а также сравнение достоверности результатов всех иммунологических тестов и оценка динамики IGRA-тестов после проведенного и непроведенного курса превентивной терапии.

Необходимо осуществлять поиск факторов, предрасполагающих к развитию активного туберкулеза у лиц с ЛТИ. Поиск данных маркеров проводится как у взрослых, так и у детей [40, 42].

В детской практике в начале XXI века Н.В. Ставицкая начала поиск иммуногенетических маркеров, предрасполагающих к развитию туберкулеза у детей с ЛТИ. Были выявлены предрасполагающие аллели гена HLA-DRB1 и локуса INT4 NRAMP1. Также доказано, что наиболее неблагоприятным является сочетание варианта G / G в локусе INT4 гена NRAMP1 и аллельных специфичностей *04 и *16 в локусе DRB1 гена HLA.

Многие исследователи проводят поиск иммунологических критериев, позволяющих

предсказать переход от ЛТИ к заболеванию туберкулезом, что является важным фактором наблюдения больных и назначения профилактических противотуберкулезных мероприятий [43, 44].

Так, например, в исследовании V. Armand (2014) доказана значимость повышения уровня IP-10, IL-2, IL-5 и IL-13, которые могут служить прогностическими критериями развития туберкулеза у детей [93].

Другая группа исследователей подтверждает прогностическую значимость IL-5 и IL-13, а также указывает на значение ИЛ-9 и ИЛ-17 в диагностике туберкулезной инфекции у детей [41].

В Российской Федерации подобных исследований проводится крайне мало. Однако рядом авторов установлено, что положительные результаты тестов свидетельствуют об активности туберкулезной инфекции, ассоциированы с высокой чувствительностью к туберкулину по пробе Манту с 2ТЕ и сопровождаются повышением определенного уровня индуцированных цитокинов, что можно использовать в качестве дополнительных критериев диагностики туберкулеза.

Таким образом, проблема диагностики ЛТИ, поиска наиболее информативных методов диагностики данного состояния, выявления факторов, предрасполагающих к развитию туберкулезной инфекции у определенного контингента пациентов, формирование группы высокого риска является особо актуальной при назначении адекватных профилактических мероприятий и при изменении подходов в работе фтизиатра в общей лечебной сети и в противотуберкулезном диспансере.

Список литературы

1. Александрова, Е.Н. Особенности течения туберкулеза в раннем детском возрасте / Е.Н. Александрова, Т.И. Морозова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 8-9.
2. Анализ заболеваемости туберкулезом детей и подростков среди контактных и результаты использования препарата диаскинтест в группах риска по туберкулезу в Карелии / В.С. Федоровых [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 108-109.
3. Аксенова, В.А. Эффективность аллергена туберкулезного рекомбинантного при раннем выявлении туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети / В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова // Вопросы современной педиатрии. - 2015. - Т.14. - №3. - С.358-362.
4. Возможности диагностики латентной туберкулезной инфекции у детей в условиях противотуберкулезного диспансера / С.М. Ананьев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 12-13.
5. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной инфекции у детей / А.А. Старшинова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 40-43.
6. Дьяченко, О.А. Влияние туберкулезной инфекции на качество жизни детей / О.А. Дьяченко, В.П. Свистунова // Актуальные проблемы педиатрии и хирургии детского возраста. – Хабаровск, 2013. – С. 61-67.
7. Значение диаскинтеста и квантиферонового теста в диагностике туберкулеза у детей / В.В. Белушков [и др.] // Фунд. исслед. – 2012, № 7, ч. 1. – С. 34-39.
8. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей / П.К. Яблонский [и др.] // Мед. иммунол. – 2013. - Т. 15, № 1. – С. 37-44.

9. Зоркальцева, Е.Ю. Имитационная модель эпидемического процесса туберкулеза среди детского населения Иркутской области / Е.Ю. Зоркальцева, В.И. Зоркальцев, С.Н. Шугаева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 3. – С. 24-28.
10. Зоркальцева, Е.Ю. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди детей в Иркутской области в 2000-2011 гг. / Е.Ю. Зоркальцева, И.Ю. Горшкова, С.В. Пугачева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 40-41.
11. Иммунологические показатели у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции / Н.В. Корнева [и др.] // Рос. иммунол. журн. – 2013. - Т.7, № 2-3. – С. 250.
12. Иммунологические показатели при различной активности туберкулезной инфекции у детей / Н.В. Корнева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2014. –Т. 16, №5. – С. 425-430.
13. Камаева, Н.Г. Заболеваемость туберкулезом детей в Уральском федеральном округе / Н.Г. Камаева, Ю.П. Чугаев, В.А. Подгаева // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т.90, № 6. – С. 039-040.
14. Кисличкин, Н.Н. Диагностика туберкулеза. Туберкулин и группа препаратов на основе белков ESAT-6/CFP-10 / Н.Н. Кисличкин, Т.В. Ленхерр-Ильина, И.В.Красильников // Инфекционные болезни. - 2016. -Т.14, №1. - С.48-54.
15. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей на территориях Северо-Западного региона России при внедрении в диагностику туберкулеза кожной пробы с диаскинтестом и компьютерной томографии / И.Ф. Довгалюк [и др.]// Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 1. – С. 4-9.
16. Козлова, О.Ф. Информативность современных лучевых и иммунологических методов диагностики туберкулеза у детей и подростков / О.Ф. Козлова, Е.В. Черепанова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 80-81.
17. Комбинированное определение спонтанной и антигениндуцированной продукции цитокинов для дифференциальной диагностики активного туберкулеза легких и латентной туберкулезной инфекции / Е.В. Васильева [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 4. – С. 77-85.
18. Копылова, И.Ф. Структура клинических форм активного туберкулеза у детей и подростков в динамике за 20 лет / И.Ф. Копылова, Е.Н. Лукашова, Т.В. Пьянзова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 57-58.
19. Мотанова, Л.Н. Значение массовой туберкулинодиагностики в выявлении туберкулеза органов дыхания у детей различных возрастных групп / Л.Н. Мотанова, Е.Д. Зубова // Тихоокеан. мед. журн. – 2012. – № 4. – С. 54-56.
20. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди детей России / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 62- 63.
21. Определение активности туберкулезной инфекции у подростков с применением иммунологических методов / М.В. Павлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 81-82.
22. Особенности диагностики туберкулеза у детей при применении пробы Диаскинтест / Е.А. Бородулина [и др.]// Эпидемиол. и вакцинопрофилактика.– 2014. – № 6. – С. 51-55.
23. Плеханова, М.А. Состояние вопроса о туберкулезной инфекции у детей и подростков на фоне изменения эпидемической ситуации / М.А. Плеханова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 83-85.
24. Причины хронического течения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей, особенности клинических проявлений и терапии / Овчинникова Ю.Э. и соавт.// Туберкулез и болезни легких. – 2010.- Т.87., №1. – 40-44.
25. Результаты специфических внутрикожных тестов у детей с ранним периодом первичной туберкулезной инфекции и здоровых детей / Е.Г. Андреева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 13-14.
26. Старшинова, А.А. Диагностика туберкулеза у детей из семейного очага инфекции с применением современных иммунологических и лучевых методов / А.А. Старшинова, П.В. Гаврилов, И.Ф. Довгалюк // Практ. медицина. – 2012. – № 1. – С. 74-76.
27. Старшинова, А.А. Определение активности туберкулезной инфекции у детей из семейного очага с применением современных иммунологических методов / А.А. Старшинова, И.Ф. Довгалюк, М.В. Павлова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 86-87.
28. Тюлькова, Т.Е. Иммунологические показатели, характеризующие развитие латентной туберкулезной инфекции / Т.Е. Тюлькова, А.А. Шурыгин // Рос. иммунол. журн. – 2013. – Т.7, № 2-3. – С. 257.
29. Филимонов, П.Н. К дискуссии о латентной туберкулезной инфекции / П.Н. Филимонов // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 69-73.
30. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей / В.А. Аксенова [и др.] – 2014. - 28 с. - Федеральная электронная медицинская библиотека.
31. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. — М. : ГЭОТАР - Медиа, 2015. — 240 с.
32. Шилова, Е.П. Динамика чувствительности к аллергену туберкулезному рекомбинантному у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции / Е.П. Шилова, Л.В. Поддубная, И.М. Степченко // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 193-194.

33. Эффективность превентивной терапии при "пограничных состояниях" туберкулезной инфекции у детей / Ю.Э. Овчинникова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, №4. – С. 83.
34. A predictive signature gene set for discriminating active from latent tuberculosis in Warao Amerindian children / L.M. Verhagen [et al.] // BMC Genomics. - 2013. - Vol. 14, № 74. - DOI: 10.1186/1471-2164-14-74.
35. Acceptance of treatment for latent tuberculosis infection: prospective cohort study in the United States and Canada / P.W. Colson [et al.]; Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium // Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2013. - Vol. 17, № 4. - P. 473-479.
36. Chapman, H.J. Advances in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection / H.J. Chapman, M. Lauzardo // J. Am. Board Fam. Med. - 2014. - Vol. 27, № 5. - P. 704-712.
37. Comparison of IGRA tests and TST in the diagnosis of latent tuberculosis infection and predicting tuberculosis in risk groups in Krakow, Poland / K. Kruczak [et al.] // Scand. J. Infect. Dis. - 2014. - Vol. 46, № 9. - P. 649-655.
38. Diagnosis of active and latent tuberculosis: summary of NICE guidance / I. Abubakar [et al.]; Guideline Development Group // BMJ. - 2012. - Vol. 345. – P. e6828.
39. Effect of isoniazid on antigen-specific interferon- γ secretion in latent tuberculosis / M. Torres [et al.] // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 45, № 2. - P. 473-482.
40. Esmail, H. Understanding latent tuberculosis: the key to improved diagnostic and novel treatment strategies / H. Esmail, C.E. Barry III, R.J. Wilkinson // Drug Discovery Today. - 2012. - Vol. 17, Iss. 9–10. - P. 514-521.
41. Ethnicity-tailored novel set of ESAT-6 peptides for differentiating active and latent tuberculosis / S.B. Singh [et al.] // Tuberculosis (Edinb). - 2013. - Vol. 93, № 6. - P. 618-624.
42. Factors associated with failure to complete isoniazid therapy for latent tuberculosis infection in children and adolescents / S.H. Chang, S.R. Eitzman, P. Nahid, M.L. Finelli // J. Infect. Public Health. - 2014. - Vol. 7, № 2. - P. 145-152.
43. Gwee, A. Question 1: what are the options for treating latent TB infection in children? / A. Gwee, B. Coghlan, N. Curtis // Arch. Dis. Child. - 2013. - Vol. 98, № 6. - P. 468-474.
44. Identification of immunological biomarkers which may differentiate latent tuberculosis from exposure to environmental nontuberculous mycobacteria in children / Y.G. Hur [et al.] // Clin. Vaccine Immunol. - 2014. - Vol. 21, № 2. - P. 133-142.
45. Latent tuberculosis infection – Revisiting and revising concepts / Padmini Salgame, Carolina Geadas, Lauren Collins, Edward Jones-López, Jerrold J. Ellner // Tuberculosis. - 2015. - Vol. 95, Iss. 4. - P. 373-384.
46. Latent Tuberculosis Infection Among Immigrant and Refugee Children Arriving in the United States: 2010 / E.M. Taylor [et al.] // J. Immigr. Minor. Health. – 2015. - Sep 12. [Epub ahead of print].
47. The Diagnosis of latent of latent tuberculosis infection in children with new immunologic tests / A. Starshinova [et al.] // Eur. Respir. J. - 2013.- Vol.42, S57. – P.603.
48. Tuberculosis in Russia its history and its status today / P. Yablonskii [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 191, № 4. – P. 372–376.
49. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016.-p.10/ <http://www.who.int/tb/en/>.

Поступила в редакцию 11.06.2017

Сведения об авторе:

Ананьев С.М. - ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, E-Mail: starshinova_777@mail.ru.