

## ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КОЖНЫХ ТЕСТОВ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Н. И. КЛЕВНО

### TB SKIN TEST RESPONSE IN CHILDREN WITH HIV INFECTION

N. I. KLEVNO

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

Представлены результаты кожных проб с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат диаскинтест) при туберкулезе у детей, больных ВИЧ-инфекцией. В целом проведенные исследования показали, что туберкулиновые пробы имеют определенное значение при диагностике туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией. Однако чем меньше содержание CD4-лимфоцитов в крови, тем реже регистрировали положительные реакции на кожные тесты: у больных с содержанием CD4 менее 200 клеток/мкл частота регистрации положительных реакций на туберкулин составляла примерно 20%, а при содержании CD4 более 500 клеток/мкл приближалась к таковым у больных без ВИЧ-инфекции – в пределах 85%. Чувствительность к диаскинтесту также снижалась по мере нарастания иммунодефицита и была сопоставима с чувствительностью к туберкулину.

**Ключевые слова:** дети, туберкулез, ВИЧ-инфекция, проба Манту, диаскинтест.

The paper presents the results of tuberculin and recombinant tuberculosis allergen (diaskintest) skin tests in HIV-infected children with tuberculosis. In general, the conducted investigations have shown that the tuberculin tests are of definite value in diagnosing tuberculosis in HIV-infected children. However, the lower the blood CD4 lymphocyte count, the less frequently the positive skin tests were recorded: the rate of recorded positive tuberculin tests was nearly 20% in patients with CD4 counts less than 200 cells/ $\mu$ l and it approximated those (within 85%) in non-HIV-infected patients with CD4 counts more than 500 cells/ $\mu$ l. The susceptibility to the diaskintest also decreased as immunodeficiency increased and it was comparable to that of the tuberculin test.

**Key words:** children, tuberculosis, HIV infection, Mantoux test, diaskintest.

В диагностике туберкулеза у детей большое значение имеет кожный тест с аллергеном туберкулезным (туберкулином) – проба Манту. Чувствительность диагностического туберкулинового теста высока: лишь у 10% детей с нормальным иммунитетом при активном туберкулезе результат пробы Манту оказывается отрицательным [9]. Низкая чувствительность к туберкулину (вплоть до отрицательной) может зависеть не только от состояния иммунитета каждого индивидуума, но и от клинической формы заболевания: так, результаты туберкулиновых проб оказываются отрицательными в 17% случаев милиарного туберкулеза и лишь в 3% – других форм легочного туберкулеза [10].

В литературе сводных данных о частоте отрицательных результатов туберкулиновых проб у детей с туберкулезом, протекающим на фоне ВИЧ-инфекции, нет, однако отдельные исследования показывают, что среди детей с сочетанной инфекцией доля отрицательных результатов на туберкулиновые пробы гораздо выше, чем при туберкулезе у детей без ВИЧ-инфекции [5-8].

Несмотря на чрезвычайно широкое применение туберкулиновых проб в течение многих десятилетий и обширный мировой опыт, у этого метода есть ряд серьезных недостатков, связанных с перекрестной сенсибилизацией с нетубер-

кулезными микобактериями (НТМБ) или микобактериями вакцинного штамма *M. bovis BCG* (так называемые ложноположительные реакции), что ограничивает специфичность туберкулинового теста [3]. Последние 10 лет в мировой практике активно используют новые диагностические тест-системы, разработанные на основе синтетических пептидов белков ESAT6 (early secreted antigenic target), CFP10 (culture filtrate protein), связаны с вирулентными свойствами *M. tuberculosis* и не содержатся в *M. bovis BCG* в большинстве НТМБ.

Новая тест-система на содержание интерферона- $\gamma$  в цельной крови (*in vitro*) QuantiFERON®-tuberculosis (производства компании Cellestis Limited, Сент-Килда, Австралия) в 2001 г. Федеральным управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (CDC) официально одобрена для диагностики туберкулеза у взрослых с относительно нормальным иммунитетом, однако не одобрена для применения у детей (из-за сложности постановки или исключения диагноза туберкулеза) и больных ВИЧ-инфекцией [4].

В Российской Федерации на основе белков ESAT6 – CFP10 для диагностики «истинного» инфицирования *M. tuberculosis* разработан препарат для внутрикожного введения – аллерген туберку-

лезный рекомбинантный (коммерческое название Диаскинтест®), который в ходе многочисленных исследований показал высокую чувствительность и специфичность [1, 2].

Цель исследования – провести анализ чувствительности к аллергену туберкулезному (туберкулину) и аллергену туберкулезному рекомбинантному (ДСТ) у детей с сочетанной патологией – туберкулез и ВИЧ-инфекция.

### Материалы и методы

Ретроспективно (по данным медицинской документации) проведен анализ результатов туберкулиновых проб Манту с 2 ТЕ ППД-Л на момент выявления и диагностики туберкулеза у 205 детей в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, рожденных от женщин, больных ВИЧ-инфекцией. Из них: 108 детей (основная группа) были с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции и 97 детей (контрольная группа) наблюдались по перинатальному контакту по ВИЧ-инфекции, у которых впоследствии диагноз ВИЧ-инфекции не был подтвержден. Диагноз туберкулеза всем пациентам выставлен на основании клинико-рентгенологических методов исследования, в том числе компьютерной томографии органов грудной клетки; в 17,5% случаев диагноз подтвержден бактериологически (в мокроте обнаружены микобактерии туберкулеза) или морфологически (исследование биоптатов).

У 74 больных (45 – основной группы и 29 – контрольной) выполнен анализ результатов пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДСТ).

В структуре клинических форм в обеих группах преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ): 52,8% – в основной и 74,2% – в контрольной. Меньшая доля больных туберкулезом ВГЛУ в основной группе объясняется высокой частотой диссеминированных процессов (включая милиарный туберкулез с множественной локализацией) у детей с ВИЧ-инфекцией – 23,1 против 2,1% в контрольной группе. Доля больных с первичным туберкулезным комплексом составила 19,5 и 21,7% соответственно. Другие клинические формы туберкулеза встречались одинаково редко в основной и контрольной группах больных: в 4,6 и 2,0% случаев соответственно.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США). Для

анализа наблюдаемых частот использовали отношение долей, в качестве проверки значимости принимали нулевую гипотезу ( $H_0$ ). В качестве «порогового» уровня статистической значимости взято значение  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Чувствительность к туберкулину у детей из основной и контрольной групп по данным пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л представлена в табл. 1: на момент выявления туберкулеза у 35,2% основной группы реакция на пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л была отрицательной, тогда как в контрольной группе отрицательная реакция на туберкулин зарегистрирована у одного (1%) пациента. При диссеминированных процессах отрицательную реакцию на туберкулин регистрировали чаще, чем при других формах туберкулеза (ОШ = 6,0;  $p < 0,01$ ). Сомнительные реакции на пробу Манту у детей с туберкулезом встречались редко (у 2 детей основной и 5 – контрольной группы). Анализ положительных реакций на пробу Манту показывает, что чувствительность к туберкулину у пациентов основной группы чаще была умеренной, выраженные и гиперергические реакции наблюдали лишь в 16,7% случаев, тогда как в контрольной группе – в 48,4% наблюдений ( $p = 0,003$ ).

Таким образом, туберкулиновый кожный тест (проба Манту с 2 ТЕ) у детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией демонстрирует умеренную реакцию, а у трети детей – вообще отсутствие реакции на туберкулин.

Способность реагировать на туберкулин является в большей степени индикатором статуса клеточного иммунитета, нежели распространенности процесса. Так, у детей со сниженным содержанием CD4 Т-лимфоцитов частота отрицательных реакций составляла 86,8%, с нормальным – 13,2% (ОШ = 13,5;  $p < 0,01$ ).

Чувствительность к туберкулину у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня CD4-клеток представлена в табл. 2 (содержание CD4-клеток было известно у 91 пациента из 108).

Как следует из табл. 2, ответная реакция на туберкулин зависела не только от нарушений в иммунном статусе, но и от степени выраженности иммунодефицита. Число больных с положительной чувствительностью к туберкулину снижалось по мере прогрессирования снижения уровня CD4 Т-лимфоцитов в крови. Среди «туберкулинополо-

Таблица 1

Чувствительность к туберкулину у детей из основной и контрольной групп по данным пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л

| Группы детей        | Чувствительность к туберкулину на момент выявления заболевания |      |              |     |         |      |          |      |               |      | Всего<br>детей |
|---------------------|----------------------------------------------------------------|------|--------------|-----|---------|------|----------|------|---------------|------|----------------|
|                     | отрицательная                                                  |      | сомнительная |     | 5-14 мм |      | 15-16 мм |      | 17 мм и более |      |                |
|                     | абс.                                                           | %    | абс.         | %   | абс.    | %    | абс.     | %    | абс.          | %    |                |
| Основная, n = 108   | 38                                                             | 35,2 | 2            | 1,8 | 50      | 46,3 | 10       | 9,3  | 8             | 7,4  | 108 (100%)     |
| Контрольная, n = 97 | 1                                                              | 1,0  | 5            | 5,2 | 44      | 45,4 | 23       | 23,7 | 24            | 24,7 | 97 (100%)      |

Таблица 2

Чувствительность к туберкулину у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня CD4-клеток ( $n = 91$ )

| Реакция на пробу Манту     | Число детей абс. (%) по содержанию CD-клеток в мкл крови |                    |                    |                 |                 |
|----------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|-----------------|
|                            | > 500<br>(25)                                            | 350-499<br>(20-24) | 200-349<br>(15-19) | < 200<br>(< 15) | < 100<br>(< 10) |
| Положительная,<br>$n = 53$ | 32 (60,4)                                                | 10 (18,9)          | 6 (11,3)           | 3 (5,7)         | 2 (3,7)         |
| Отрицательная,<br>$n = 38$ | 5 (13,2)                                                 | 7 (18,5)           | 8 (21,0)           | 10 (26,3)       | 8 (21,0)        |
| Всего                      | 37 (40,7)                                                | 17 (18,6)          | 14 (15,4)          | 13 (14,3)       | 10 (11)         |

жительных» пациентов (53 ребенка) самая высокая частота положительных реакций отмечалась у больных с содержанием лимфоцитов CD4 > 500 клеток/мкл (60,4%) и самая низкая (9,4%) – при количестве CD4-лимфоцитов < 200 клеток/мкл. Доля отрицательных реакций на туберкулин была самая низкая (13,2%) при содержании CD4 > 500 клеток/мкл и самая высокая (47,3%) – при CD4 < 200 клеток/мкл. Таким образом, по мере снижения числа лимфоцитов CD4 клеток/мкл уменьшалась частота положительных проб (с 60,4% при CD4 > 500 до 9,4% при CD4 < 200) и, естественно, частота отрицательных реакций на туберкулин нарастала (с 13,2 до 47,3% соответственно).

Соотношение отрицательных и положительных реакций на туберкулин при том или ином содержании CD4-лимфоцитов с 2 ТЕ выглядело следующим образом (рис. 1): при содержании числа CD4-лимфоцитов > 500 клеток/мкл (> 25%) отрицательные реакции на пробу Манту встречались лишь в 13,5% случаев (у 5 из 37); при содержании CD4-лимфоцитов < 500 и > 350 клеток/мкл

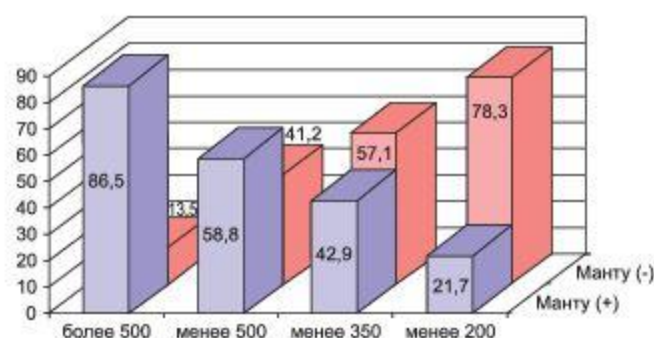


Рис. 1. Информативность пробы Манту с 2 ТЕ при различном содержании CD4-лимфоцитов в крови (доля положительных (+) и отрицательных (-) реакций)

(20-24%) отрицательные реакции на туберкулин встречались в 3 раза чаще, чем при отсутствии иммунодефицита – в 41,2% случаев (у 10 из 17); при числе CD4 < 350 и > 200 клеток/мкл (15-19%) – в 4,2 раза чаще – в 57,1% случаев (у 6 из 14) и при числе CD4 < 200 клеток/мкл (< 15%) – в 6 раз чаще, чем при отсутствии иммунодефицита, доля отрицательных реакций составляла 78,3% (у 18 из 23 больных).

Таким образом, чем меньше содержание CD4 Т-лимфоцитов в крови, тем менее информативна проба Манту с 2 ТЕ, поскольку тем чаще отмечаются отрицательные реакции при наличии туберкулезного процесса.

В свете достаточно многочисленных публикаций по применению для диагностики туберкулеза кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДСТ) представлялось интересным изучить реакцию на ДСТ у больных туберкулезом, протекающим на фоне ВИЧ-инфекции. Анализ результатов применения аллергена туберкулезного рекомбинантного на ограниченном контингенте таких пациентов свидетельствует о том, что положительные реакции на ДСТ в основной группе регистрировалась достоверно реже ( $p = 0,004$ ) – примерно у половины больных (48,8%), тогда как у детей контрольной группы – у подавляющего большинства (82,7%) (табл. 3).

Реакция на введение ДСТ при туберкулезе у детей с ВИЧ-инфекцией была аналогичной реакции на введение туберкулина у этих же детей: положительная в 48,8 и 55,6%, отрицательная в 51,2 и 44,4% случаев соответственно ( $p > 0,05$ ).

Характер чувствительности на ДСТ у больных ВИЧ-инфекцией зависел от состояния иммунного статуса: при относительно сохранном иммунитете отрицательные реакции на ДСТ встречались в 10,5% случаев (у 2 из 19 детей с CD4 > 500 клеток/мкл (> 25%), при сниженном иммунитете

Таблица 3

Результаты пробы с диаскинтестом у детей основной и контрольной групп

| Группы больных        | Проба с диаскинтестом |      |               |      | Проба Манту с 2 ТЕ |      |               |      |
|-----------------------|-----------------------|------|---------------|------|--------------------|------|---------------|------|
|                       | положительная         |      | отрицательная |      | положительная      |      | отрицательная |      |
|                       | абс.                  | %    | абс.          | %    | абс.               | %    | абс.          | %    |
| Основная, $n = 45$    | 22                    | 48,8 | 23            | 51,2 | 25                 | 55,6 | 20            | 44,4 |
| Контрольная, $n = 29$ | 24                    | 82,7 | 5             | 17,3 | 28                 | 96,6 | 1             | 3,4  |

те частота отрицательных реакций составляла 80,7% (у 21 из 26 детей с CD4 < 500 клеток/мкл (ОШ = 2,94;  $p < 0,01$ ).

В зависимости от тяжести иммуносупрессии частота положительных реакций на ДСТ уменьшалась, а отрицательных, напротив, возрастала. Среди детей с положительными реакциями на ДСТ их частота составляла 77,3% при CD4 > 500 клеток/мкл, 18,2% – при CD4 < 500 и > 350 клеток/мкл, 4,5% – при CD4 < 350 и > 200 клеток/мкл, положительных реакций при CD4 < 200 клеток/мкл не было.

Диагностическая ценность пробы с препаратом ДСТ (рис. 2) у больных ВИЧ-инфекцией полностью зависела от состояния иммунного статуса пациента: доля положительных реакций на ДСТ среди больных с содержанием CD4-лимфоцитов > 500 (> 25%) клеток/мкл составляла 89,5% (у 17 из 19), с содержанием CD4-лимфоцитов < 500 и > 350 клеток/мкл (20-24%) – 40,0%, (у 4 из 10); при числе CD4 < 350 и > 200 клеток/мкл (15-19%) – 14,3% и при числе CD4 < 200 клеток/мкл (< 15%) – 0% (у всех 9 больных результаты теста были отрицательными).

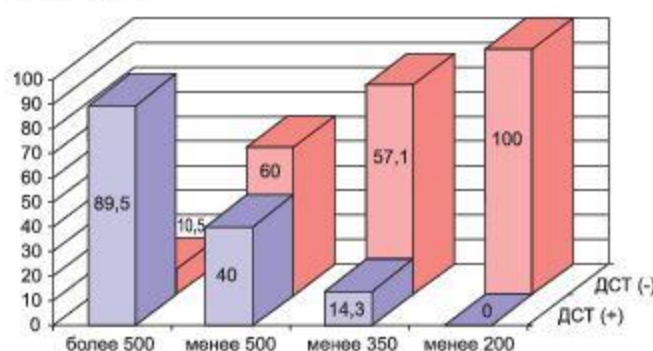


Рис. 2. Информативность пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДСТ) при различном содержании CD4-лимфоцитов в крови (доля положительных (+) и отрицательных (-) реакций)

Таким образом, кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом не превышала по своей информативности кожный тест с туберкулином (проба Манту с 2 ТЕ).

## Выводы

1. Детям с ВИЧ-инфекцией необходимо проведение туберкулинодиагностики, несмотря на то, что чувствительность к туберкулину снижается у них по мере прогрессирования иммунодефицита. У больных с содержанием CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл частота положительных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ составляет примерно 20%, но при содержании CD4-лимфоцитов более 500 клеток/мкл она приближается к таковой у больных без ВИЧ-инфекции – в пределах 85%.

2. Несмотря на высокую специфичность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у больных туберкулезом, чувствительность его у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией не так высока, снижается по мере нарастания иммунодефицита и сопоставима с чувствительностью к туберкулину.

3. Отрицательные кожные тесты имеют низкое отрицательное предиктивное значение, поэтому при малейшем подозрении на туберкулез у детей с ВИЧ-инфекцией необходимо проведение комплекса диагностических мероприятий независимо от результатов пробы Манту и пробы с ДСТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышников Л. А., Клевню Н. И. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из группы риска по заболеванию туберкулезом с использованием препарата «Диаскинтест» // Туб. – 2010. – № 2. – С.13-19.
2. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. М. А. Пальцева. – М.: Медицина, 2010. – 176 с.
3. Лебедева Л. В., Грачева С. Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза детей // Пробл. туб. – 2008. – № 1. – С. 5-9.
4. Руководство по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям / Под ред. С. Зайхера и Дж. Рид. Туберкулез. Роан Хазира, М. Д. Перевод осуществлен компанией EnRus (<http://www.enrus.ru/>). – М., 2006.
5. Chan S. P., Birnbaum J., Rao M. et al. Clinical manifestation and outcome of tuberculosis in children with acquired immunodeficiency syndrome // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1996. – Vol. 15, № 5. – P. 443-447.
6. Chin D. P., Osmond D., Page-Shafer K. et al. Reliability of anergy skin testing in persons with HIV infection. The pulmonary Complications of HIV Infection Study Group // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 1982-1984.
7. Johnson M. P., Coberly J. S., Clermont H. C. et al. Tuberculin skin test reactivity among adults infected with human immunodeficiency virus // *J. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 166. – P. 194-198. Philadelphia.
8. Moss W. J., Dedyo T., Suarez M. et al. Tuberculosis in children infected with human immunodeficiency virus: a report of five cases // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1992. – Vol. 11, № 2. – P. 114-116.
9. Starke J. R., Smith M. H. D. Tuberculosis. In J. D. Cherry (ed.), *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 4th edn. Philadelphia: W. B. Saunders Co. (1998). – P. 1196-239
10. Ussery X., Valway S., McKenna M. et al. Epidemiology of tuberculosis among children in the United States: 1985 to 1994 // *Pediatr. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 15. – P. 697-704.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Клевню Надежда Ивановна**  
НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО  
«Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,  
кандидат медицинских наук,  
ведущий научный сотрудник.  
Тел.: 8(495) 681-92-36.  
E-mail: n.i.klevno@mail.ru

Поступила 28.03.2014