

КОЖНЫЕ ТЕСТЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОЙ И ИНФЕКЦИОННОЙ АЛЛЕРГИИ

Е. П. ШИЛОВА¹, И. Ю. ЕГОШИНА², Л. В. ПОДДУБНАЯ¹, И. В. ПАВЛЕНОК³

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Новосибирский областной противотуберкулезный диспансер», г. Новосибирск, Россия

³ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

С целью изучения длительности поствакцинальной аллергии после прививки БЦЖ и сроков первичного инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) проведен анализ динамики размера папулы на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л у 806 детей в возрасте 5-7 лет из разных эпидемических условий. Наблюдаемые разделены на 2 группы: 1-я ($n = 618$) – дети из здорового окружения, 2-я ($n = 188$) – дети из контакта с больными туберкулезом. Установлено, что длительность поствакцинальной аллергии, регистрируемой после вакцинации БЦЖ, зависит от качества проведения прививки и эпидемического фактора в окружении ребенка (контакта с больным туберкулезом). При первичном инфицировании МБТ реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) может быть отрицательной, что наблюдается чаще у детей из здорового окружения. В условиях контакта с больными туберкулезом возрастает значение пробы с АТР в определении инфекционной аллергии. При установлении выража туберкулиновых проб необходимы углубленное изучение эпидемического анамнеза, проведение пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Ключевые слова: поствакцинальная аллергия, инфекционная аллергия, первичное инфицирование, выраж туберкулиновых проб, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным

Для цитирования: Шилова Е. П., Егوشина И. Ю., Поддубная Л. В., Павленок И. В. Кожные тесты в диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 27-31. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-27-31

SKIN TESTS IN THE DIAGNOSTICS OF POST-VACCINIAL AND INFECTION ALLERGY

E. P. SHILOVA¹, I. YU. EGOSHINA², L. V. PODDUBNAYA¹, I. V. PAVLENOK³

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Regional TB Dispensary, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

In order to investigate the duration of the post-vaccinial allergy after BCG vaccination and time of primary infection with tuberculous mycobacteria, the changes in the size of induration of Mantoux test with 2 TU PPD-L were analyzed in 806 children at the age from 5 to 7 years old with the different epidemic background. The subjects were divided into 2 groups: Group 1 ($n = 618$) included children not exposed to tuberculosis, and Group 2 ($n = 188$) consisted of children with exposure to tuberculosis. It was found out that the duration of the post-vaccinial allergy documented after BCG vaccination depended on the quality of immunization and epidemic factor in the child's environment (exposure to tuberculosis). In case of primary infection with tuberculosis, the response to the test with tuberculous recombinant allergen could be negative, which was more often observed in the children not exposed to tuberculosis. If the child was exposed to tuberculosis, the value of the test with TRA was increasing in respect of the infectious allergy detection. If the conversion of the response to tuberculin was detected, it was necessary to perform a thorough investigation of the infection history and do the test with tuberculous recombinant allergen.

Key words: post-vaccinial allergy, infection allergy, primary infection, conversion of tuberculin test, test with tuberculous recombinant allergen

For citations: Shilova E.P., Egoshina I.Yu., Poddubnaya L.V., Pavlenok I.V. Skin tests in the diagnostics of post-vaccinial and infection allergy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 2, P. 27-31. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-27-31

Вакцинация против туберкулеза была и остается приоритетным методом среди профилактических противотуберкулезных мероприятий у детей [4, 6, 8, 9]. Для специфической профилактики туберкулеза применяется вакцина БЦЖ, которая содержит живые ослабленные микобактерии (*M. bovis* BCG). В ответ на введение вакцинного штамма (*M. bovis* BCG) в организме ребенка происходит иммунологическая перестройка, в результате формируются специфический противотуберкулезный иммунитет и гиперчувствительность замедленного типа [1]. Качество проведения прививки БЦЖ оценивается по формированию кожного знака (рубчика) в месте введения вакцины, при правильно проведенной иммунизации поствакцинальный кожный знак определяется в 90-95% случаев [4, 7]. Развитие по-

ствакцинальной аллергии (ПВА) регистрируется у 40-60% вакцинированных детей по результатам пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. В условиях массовой иммунизации детей вакциной БЦЖ нередко возникают трудности в уточнении характера аллергии: поствакцинальной и инфекционной, что приводит к гипер- или гиподиагностике туберкулезной инфекции. В условиях большого «резервуара» туберкулезной инфекции в обществе остается актуальной проблема диагностики ПВА и инфекционной аллергии [2, 3]. В настоящее время для решения этого вопроса в России используется проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), которая проводится в соответствии с приказом МЗ РФ от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствова-

нию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [2, 3, 6].

Цель работы: изучить длительность ПВА после прививки БЦЖ и сроки первичного инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) у детей из разных эпидемических условий.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у 806 детей в возрасте 5-7 лет из разных эпидемических условий. В исследование включены здоровые дети, иммунизированные вакциной БЦЖ в родильном доме, которым пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводили ежегодно. Из исследования были исключены дети, не привитые вакциной БЦЖ; дети, которым пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводили нерегулярно, ВИЧ-инфицированные. Оценку чувствительности к туберкулину выполняли согласно приказу № 109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». В зависимости от эпидемического окружения наблюдаемые были разделены на 2 группы: 1-ю ($n = 618$) – составили дети из здорового окружения, 2-ю группу ($n = 188$) – дети из контакта с больными туберкулезом. Средний возраст детей в группах сравнения составил $5,9 \pm 0,7$ и $6,2 \pm 0,8$ года соответственно ($p > 0,05$). Проведена статистическая обработка материала, различия в группах считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

У наблюдавшихся в группах сравнения детей оценили качество вакцинации БЦЖ по формированию и размеру поствакцинального знака. У $5,5 \pm 0,9\%$ пациентов 1-й группы и $9,6 \pm 2,2\%$ 2-й группы ($p > 0,05$) рубчик не сформировался, у большинства детей определялся поствакцинальный знак ($94,5 \pm 0,9$ и $90,4 \pm 2,5\%$ соответственно). Рубчик размером 4 мм и более сформировался у $77,3 \pm 1,7\%$ детей 1-й группы и у $61,7 \pm 3,6\%$ – 2-й, $p > 0,05$. Средний размер рубчика у пациентов составил $4,8 \pm 1,4$ и $4,4 \pm 1,7$ мм соответственно группам наблюдения, что указывает на качественно проведенную вакцинацию БЦЖ у большинства детей. Формирование противотуберкулезного иммунитета обусловлено наличием в ор-

ганизме вакцинного штамма *M. bovis* BCG. Продолжительность активного вегетирования *M. bovis* BCG в организме длится от 3 до 11 мес., в дальнейшем количество микобактерий постепенно уменьшается. При этом напряженность иммунитета сохраняется у привитых более длительное время (примерно 5-7 лет), что обусловлено иммунологической памятью и трансформацией *M. bovis* BCG в L-формы [5]. Но поствакцинальный специфический иммунитет не исключает возможность инфицирования патогенными штаммами МБТ. Проявлением инфекционной аллергии является вираж туберкулиновых проб, который отражает первичное инфицирование МБТ и определяется переходом ранее отрицательных либо нарастанием папулы на 6 мм и более на фоне ПВА.

Анализ результатов пробы Манту с 2 ТЕ у 806 детей позволил отметить: через 1 год после вакцинации БЦЖ у 108 (13,4%) детей реакция была отрицательной. В том числе были 76 из 618 пациентов (12,3%) 1-й группы и 32 из 188 (17%) – 2-й группы. Отрицательные реакции на пробу Манту регистрировали у большинства (86,4%) детей с размером рубчика менее 4 мм (средний размер $3,3 \pm 1,2$ мм) и у 13,6% пациентов без сформированного поствакцинального знака. У каждого третьего пациента (33 из 108) отрицательные реакции на пробу сохранялись в течение трех последующих лет, затем они становились положительными, что указывало на вираж туберкулиновых проб. В группах сравнения такие результаты наблюдали почти с одинаковой частотой ($31,6 \pm 5,3$ и $28,1 \pm 7,9\%$ соответственно группам), $p > 0,05$.

У 542 (87,6%) наблюдавшихся пациентов с ПВА определена зависимость ее формирования от наличия поствакцинального знака (рубчика) и его размера (табл. 1). Отмечено, что у детей с наличием рубчика ПВА определялась в 10 раз чаще, чем у лиц без рубчика ($81,4 \pm 1,2$ и $8,6 \pm 1,2\%$ соответственно), $\chi^2 = 3,930$, $p < 0,05$. При этом у пациентов с размером рубчика 4 мм и более – в 2,5 раза чаще, чем с размером 1-3 мм ($65,1 \pm 2,1$ и $26,9 \pm 1,95\%$ соответственно), $\chi^2 = 131,4$, $p < 0,01$. Таким образом, подтверждена связь между определением ПВА и наличием рубчика и, прежде всего, между его размером.

У детей с положительной реакцией на пробу Манту в 1 год ПВА характеризовалась в большин-

Таблица 1. Поствакцинальная аллергия у детей с разным поствакцинальным знаком

Table 1. Post-vaccinial allergy in the children with different post-vaccinial signs

Поствакцинальный знак	ПВА определялась		ПВА не определялась		p
	абс.	%	абс.	%	
Рубчика нет	43	$8,6 \pm 1,2$	15	$13,9 \pm 3,3$	$< 0,05$
Рубчик сформировался	499	$81,4 \pm 1,2$	93	$76,1 \pm 3,3$	$< 0,05$
Рубчик 1-3 мм	146	$26,9 \pm 1,9$	86	$79,6 \pm 3,9$	$< 0,001$
Рубчик 4 мм и более	353	$65,1 \pm 2,1$	7	$6,5 \pm 2,4$	$< 0,001$

стве случаев слабой и средней степенью выраженности, в единичных случаях ($4,7 \pm 0,8\%$) – высокой (папула 15 мм и более). Средний размер папулы на пробу Манту с 2 ТЕ в возрасте 1 года составил $7,1 \pm 3,1$ и $6,4 \pm 3,4$ мм соответственно группам сравнения ($p > 0,05$). Всем детям с папулой 12 мм и более была проведена проба с АТР. Реакция на пробу с АТР у всех была отрицательной, что позволило расценить эту реакцию на туберкулин проявлением ПВА.

Таблица 2. Распределение детей по длительности поствакцинальной аллергии

Table 2. Distribution of children as per duration of post-vaccinal allergy

Группа	Не определялась	Длительность поствакцинальной аллергии							Средняя длительность (г.)
		1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет	6 лет	7 лет	
1-я группа (n = 618)	76	104	128	132	90	60	18	10	2,9 ± 0,1*
	12,3 ± 1,3	16,8 ± 1,5	20,7 ± 1,6	21,4 ± 1,7	14,6 ± 1,4	9,7 ± 1,2	2,9 ± 0,7	1,6 ± 0,5	
2-я группа (n = 188)	32	34	47	44	11	14	6	0	2,5 ± 0,1*
	17,0 ± 2,7	18,1 ± 2,8	25,0 ± 3,2	23,4 ± 3,1	5,8 ± 1,7	7,5 ± 1,9	3,2 ± 1,3		

Примечание: * – $p < 0,05$

1-й группы ПВА еще определялась в возрасте 7 лет, а во 2-й – максимальная длительность ПВА составила 6 лет у 6 пациентов ($3,2 \pm 1,3\%$), в обеих группах это были дети со средним размером рубчика $6,6 \pm 1,9$ мм. Средняя продолжительность ПВА у детей 1-й группы составила $2,9 \pm 0,12$ года, 2-й – $2,5 \pm 0,11$ года ($p < 0,05$).

Таким образом, анализ выраженности реакций на туберкулин в динамике показал, что длительность ПВА зависела от эпидемической ситуации в окружении ребенка и качества проведенной вакцинации БЦЖ.

Мониторинг результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л позволил отметить, что первичное инфицирование (вираж туберкулиновых проб) у детей регистрировали в любом возрасте (рис. 1). При этом наиболее часто вираж туберкулиновых проб у детей из контакта с больными туберкулезом регистрировали к 3-летнему возрасту, а у детей из здорового окружения – к 4 годам. Так, к 3 годам первичное инфицирование МБТ было зарегистрировано у каждого третьего ребенка 1-й группы и каждого второго – 2-й группы ($29,5 \pm 1,8$ и $49,5 \pm 3,7\%$ соответственно). А к 7 годам в обеих группах большинство детей были инфицированы МБТ, при этом во

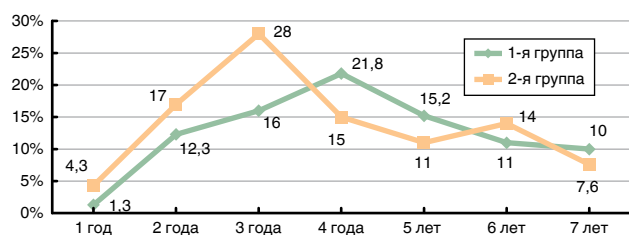


Рис. 1. Сроки первичного инфицирования у детей

Fig. 1. Time of primary infection in the children

При анализе реакции на туберкулин в динамике установлено, что длительность ПВА у детей в группах составляла от 1 до 7 лет (табл. 2). Продолжительность ПВА в течение 3 лет определялась у каждого пятого: у $21,4 \pm 1,7\%$ – в 1-й и у $23,4 \pm 3,12\%$ – во 2-й группе (табл. 2). Более 4 лет ПВА отмечалась почти у каждого третьего пациента из здорового окружения ($28,8 \pm 1,8\%$) и у каждого восьмого ($16,5 \pm 2,7\%$) из контакта с больными туберкулезом ($p < 0,05$). У 10 детей ($1,6 \pm 0,5\%$)

2-й группе их доля была достоверно больше, чем в 1-й ($96,8 \pm 1,3$ и $87,4 \pm 1,3\%$ соответственно; $p < 0,05$), что указывает на роль экзогенного инфицирования МБТ. Вираж туберкулиновых проб регистрировали по переходу отрицательной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л в положительную у детей из здорового окружения чаще, чем у лиц из контакта с больными туберкулезом ($57,0 \pm 2,1$ и $46,1 \pm 3,7\%$ соответственно, $p < 0,05$). У пациентов 2-й группы по сравнению с детьми 1-й группы чаще наблюдали нарастание чувствительности к туберкулину на фоне ПВА ($53,9 \pm 3,7$ и $43 \pm 2,1\%$ соответственно, $p < 0,05$). Трудности дифференциальной диагностики ПВА и инфекционной аллергии встречаются чаще всего при нарастании чувствительности к туберкулину на фоне ПВА.

Сопоставили сроки первичного инфицирования МБТ и длительность ПВА у детей 1-й группы (рис. 2) и 2-й группы (рис. 3). Так, у детей из здорового окружения пик ПВА приходится на возраст 3 года, затем идет постепенное снижение, а пик виражей туберкулиновых проб регистрируется в возрасте 4 лет.

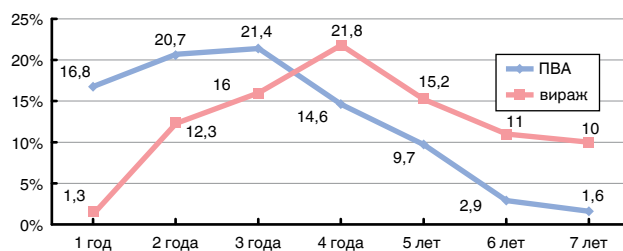


Рис. 2. Длительность ПВА и сроки первичного инфицирования в 1-й группе

Fig. 2. Duration of post-vaccinal allergy and time of primary infection in Group 1

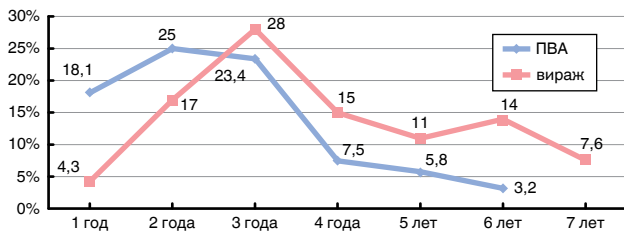


Рис. 3. Длительность ПВА и сроки первичного инфицирования во 2-й группе

Fig. 3. Duration of post-vaccinal allergy and time of primary infection in Group 2

У детей из контакта с больными туберкулезом пик ПВА приходится на возраст 2 года с последующим снижением, а пик виражей туберкулиновых проб – 3 года, что указывает на диагностическую роль эпидемического фактора в окружении ребенка при проведении дифференциальной диагностики ПВА и инфекционной аллергии. При анализе реакций на туберкулин у наблюдавшихся детей отмечено, что у лиц 2-й группы чаще, чем у пациентов 1-й группы, регистрировали выраженные ($18,7 \pm 3,0$ и $9,6 \pm 1,3\%$ соответственно) и гиперергические реакции ($3,0 \pm 0,7$ и $9,9 \pm 2,2\%$ соответственно; $p < 0,05$).

При регистрации изменения чувствительности к туберкулину по пробе Манту для уточнения характера аллергии использовали пробу с АТР. У детей

с виражом туберкулиновых проб на АТР реакция была отрицательной у большинства пациентов 1-й группы ($83,5 \pm 1,6\%$) и только у $\frac{1}{3}$ – 2-й группы ($30,8 \pm 3,4\%$; $p < 0,05$). Положительные и сомнительные реакции чаще регистрировались у детей из контакта с больными туберкулезом, чем у лиц из здорового окружения ($69,2 \pm 3,4$ и $16,5 \pm 1,6\%$ соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, установлено, что во 2-й группе достоверно чаще определялись гиперергические реакции на пробу с АТР ($30,9 \pm 4,1$ и $7,9 \pm 2,9\%$ соответственно, $p < 0,05$).

Выводы

1. Определение ПВА, регистрируемой после вакцинации БЦЖ, имеет тесную связь с наличием рубчика и его размером. Длительность ее зависит от качества проведения прививки и от эпидемических условий проживания ребенка.

2. У детей из контакта с больными туберкулезом вираж туберкулиновых проб диагностируется чаще по нарастанию размера папулы.

3. При первичном инфицировании МБТ реакция на пробу с АТР может быть отрицательной, что наблюдается чаще у детей из здорового окружения.

4. При установлении виража туберкулиновых проб необходимы углубленное изучение эпидемического анамнеза, проведение пробы с АТР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М. М., Литвинов В. И. Иммунологические основы противотуберкулезной вакцинации. – М.: Медицина, 1970. – 211 с.
2. Аксенова В. А. и др. Актуальные вопросы скрининга детей на туберкулез // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 3. – С. 7-8.
3. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Современные подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Медицинский совет. – 2015. – № 4. – С. 30-35.
4. Аксенова В. А., Леви Д. Т., Фомина Е. В. и др. Вакцинопрофилактика туберкулеза: значение и проблемы // Пробл. туб. – 2009. – № 1. – С. 10-16.
5. Корнева Н. В. и др. Сравнение результатов пробы Манту и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 49.
6. Митинская Л. А. 80 лет применения вакцины БЦЖ // Пробл. туб. – 2001. – № 3. – С. 51-53.
7. Митинская Л. А. Иммунопатологические механизмы действия вакцин БЦЖ и БЦЖ-М // Пробл. туб. – 2003. – № 3. – С. 22-23.
8. Мордык А. В. и др. Факторы риска развития туберкулеза у детей (обзор литературы) // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 92-95.
9. Поддубная Л. В. Вакцинация БЦЖ и ее эффективность у детей // Пробл. туб. – 2006. – № 1. – С. 13-16.

REFERENCES

1. Averbakh M.M., Litvinov V.I. *Immunologicheskie osnovy protivotuberkuleznoy vaksinatсии*. [Immunological basics of anti-tuberculosis vaccination]. Moscow, Meditsina Publ., 1970, 211 p.
2. Aksenova V.A. et al. Actual issues of screening for tuberculosis among children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 3, pp. 7-8. (In Russ.)
3. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Current approaches to screening of tuberculous infection in children and adolescents in Russia. *Meditsinsky Soviet*, 2015, no. 4, pp. 30-35. (In Russ.)
4. Aksenova V.A., Levi D.T., Fonina E.V. et al. Vaccine prevention of tuberculosis: meaning and problems. *Probl. Tub.*, 2009, no. 1, pp. 10-16. (In Russ.)
5. Korneva N.V. et al. Comparison of results with Mantoux testing and Diaskintest in various manifestations of tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 6, pp. 49.
6. Mitinskaya L.A. 80 years of using BCG vaccine. *Probl. Tub.*, 2001, no. 3, pp. 51-53. (In Russ.)
7. Mitinskaya L.A. Immune pathological actions of the vaccines of BCG and BCG-M. *Probl. Tub.*, 2003, no. 3, pp. 22-23. (In Russ.)
8. Mordyk A.V. et al. Risk factors of active tuberculosis development in children (literature review). *Zhizn bez opasnostey. Zdorovye. Profilaktika. Dolgoletie*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 92-95. (In Russ.)
9. Poddubnaya L.V. BCG vaccination and its efficiency in children. *Probl. Tub.*, 2006, no. 1, pp. 13-16. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»,
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.
Тел./факс: 8 (383) 222-32-04.

Шилова Елена Петровна

ассистент кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: ftizio12@ngs.ru

Поддубная Людмила Владимировна

доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиопульмонологии.
E-mail: podd@ngs.ru

Егошина Инна Юрьевна

ГБУЗ НСО «Новосибирский областной противотуберкулезный диспансер»,
главный детский фтизиатр Новосибирской области,
заведующая детским отделением.
630075, г. Новосибирск, ул. Александра Невского, д. 9/1.
Тел./факс: 8 (383) 271-44-36.
E-mail: optd@mail.ru

Павленок Ирина Викторовна

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ,
врач-методист научно-методического отдела.
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел./факс: 8 (383) 203-85-92.
E-mail: nfo@nsk-niit.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk State Medical University,
52, Krasny Ave.,
Novosibirsk, 630091.
Phone/Fax: +7 (383) 222-32-04.

Elena P. Shilova

Assistant of Phthisiopulmonology Department.
E-mail: ftizio12@ngs.ru

Ludmila V. Poddubnaya

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiopulmonology Department.
E-mail: podd@ngs.ru

Inna Yu. Egoshina

Novosibirsk Regional TB Dispensary, Novosibirsk, Russia
Chief Pediatric Phthisiologist of Novosibirsk Region,
Head of Children Department.
9/1, Aleksandra Nevskogo St.,
Novosibirsk, 630075
Phone/Fax: +7 (383) 271-44-36.
E-mail: optd@mail.ru

Irina V. Pavlenok

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
Doctor of Research and Statistics Department.
81a, Okhotskaya St.,
Novosibirsk, 630040
Phone/Fax: +7 (383) 203-85-92.
E-mail: nfo@nsk-niit.ru

Поступила 04.05.2017

Submitted as of 04.05.2017