

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

¹Салова А.Л., ¹Челнокова О.Г., ¹Мозжухина Л.И., ²Борисова Е.В., ²Афанасенко О.А.,
²Миначенкова М.В., ¹Ясонова Д.А

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России», Ярославль, e-mail: rector@ysmu.ru;

²ОГБУЗ «Костромской противотуберкулезный диспансер», Кострома, e-mail: optd@dzo.kostroma.gov.ru

Цель исследования: определение значимых факторов риска у детей с латентной туберкулезной инфекцией. Было проведено проспективное исследование по типу группа-контроль 40 детей из образовательных учреждений города Ярославля с мая по сентябрь 2024 года. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли дети с латентной туберкулезной инфекцией, n=20, во 2-ю группу – дети относительно здоровые, n=20. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программ Statistica 6,0 фирмы StatSoft Inc. (США), Stattech (Казань). Ранний период первичного инфицирования микобактериями туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией приходится на ранний возраст до 3 лет. У этих детей отмечалась особенность иммунного ответа на вакцинацию от туберкулеза. При оценке рубчика после вакцинации от туберкулеза в 1 год была задокументирована малоэффективная и неэффективная вакцинация в 2 раза чаще по сравнению со «здоровыми» детьми. Значимыми факторами риска развития латентной туберкулезной инфекции явились ожирение, отнесение к группе «часто болеющих», дисплазия соединительной ткани, наличие аллергических заболеваний, патология полости рта, сниженная фагоцитарная активность лейкоцитов и высокий титр антител к лямблиозу. Важно продолжить поиск новых значимых факторов риска латентной туберкулезной инфекции у детей для прогнозирования данного состояния.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, дети, гельминтозы, фагоцитирующая активность лейкоцитов, факторы риска.

RISK FACTORS FOR LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN

¹Salova A.L., ¹Chelnokova O.G., ¹Mozzhukhina L.I., ²Borisova E.V., ²Afanasenko O.A.,
²Minachenkova M.V., ¹Yasonova D.A.

¹Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, e-mail: rector@ysmu.ru;

²Kostroma tuberculosis Hospital, Kostroma, e-mail: optd@dzo.kostroma.gov.ru

The purpose of the work was to identify significant risk factors in children with latent tuberculosis infection. A prospective group-control study of 40 children from educational institutions in Yaroslavl was conducted from May to September 2024. The patients were divided into 2 groups. Group 1 included children with latent tuberculosis infection, n=20, and group 2 included children, relatively healthy, n=20. Statistical data processing was carried out using Statistica 6.0 programs from StatSoft Inc. (USA), Stattech (Kazan). The early period of primary infection with Mycobacterium tuberculosis in children with latent tuberculosis infection occurs at an early age of up to 3 years. These children had a peculiarity of the immune response to vaccination against tuberculosis. When assessing the scar after vaccination against tuberculosis per year, ineffective and ineffective vaccination was documented 2 times more often than in «healthy» children. Significant risk factors for the development of latent tuberculosis infection were obesity, being classified as «frequently ill», connective tissue dysplasia, the presence of allergic diseases, oral pathology, decreased phagocytic activity of leukocytes and a high titer of antibodies to giardiasis. It is important to continue the search for new significant risk factors for latent tuberculosis infection in children to predict this condition.

Keywords: latent tuberculosis infection, children, helminthiasis, phagocytic activity of leukocytes, risk factors.

Введение

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – это особое состояние иммунного ответа на попавшие в организм человека антигены микобактерий туберкулеза (МБТ) при отсутствии клинических и рентгенологических признаков активного туберкулеза. Согласно данным,

представленным ВОЗ, латентный туберкулез отмечается более чем у одной четверти населения земного шара [1, 2, 3]. Несмотря на успехи ученых и врачей в лечении и профилактике туберкулеза, это заболевание до сих пор входит в число инфекционных патологий и имеет наибольший риск летального исхода из-за имеющихся проблем, таких как коморбидность с ВИЧ-инфекцией и др. Для снижения заболеваемости туберкулезом в мире необходимо не только профилировать туберкулез у населения, но и решать вопрос о прогнозировании, профилактике и лечении детей с латентной туберкулезной инфекцией [4, 5]. Учеными определены некоторые факторы риска, в частности специфические, которые могут способствовать переходу ЛТИ в активный туберкулез. При этом практически не изучены неспецифические факторы риска, несмотря на то, что ребенок продолжает в течение нескольких лет расти и развиваться, прибывая в данном состоянии. Остается открытым вопрос ранней диагностики и прогнозирования ЛТИ, так как важной задачей фтизиопедиатра является превентивная терапия детей с высоким риском развития туберкулеза [6, 7]. Прогнозирование развития активного туберкулеза у детей с ЛТИ на сегодняшний день является первоочередной задачей. Поэтому поиск факторов риска представляется важной и актуальной задачей. Основным механизмом, который защищает наш организм от микобактерий туберкулеза, является фагоцитоз. Для определения и выявления туберкулеза, в том числе и на ранних стадиях, необходимо знать показатель фагоцитарной активности лейкоцитов. Данный тест может быть применен и для прогнозирования туберкулезной инфекции, в частности ее течения. Однако в литературе практически не описаны особенности фагоцитарной активности лейкоцитов, характерные для ЛТИ у детей. Сопутствующие заболевания также оказывают влияние на развитие данного состояния у детей, в том числе на переход ЛТИ в активный туберкулез [8, 9].

Среди сопутствующих болезней немаловажную роль играют паразитозы. Наличие гельминтов в организме ребенка способствует снижению всех видов иммунного ответа. Это, в свою очередь, способствует подавлению хемокиновых реакций, что будет влиять на большую восприимчивость к инфекционным заболеваниям, в том числе на развитие туберкулеза. Таким образом, важно изучить неспецифические факторы риска, такие как фагоцитарная активность лейкоцитов и наличие сопутствующего заболевания в виде гельминтоза, для выявления возможных новых прогностических критериев ЛТИ у детей.

Цель исследования: определение значимых факторов риска у детей с латентной туберкулезной инфекцией.

Материал и методы исследования

Было проведено проспективное исследование по типу группа-контроль с обследованием иммунологических параметров и других факторов риска ЛТИ у 40 детей с

различными проявлениями туберкулезной инфекции из образовательных учреждений г. Ярославля с мая по сентябрь 2024 года. В исследование были включены дети от 8 до 17 лет, медиана – 15 лет. Среди других возрастных категорий преобладали пациенты старшего школьного возраста (15–18 лет) – 60%, детей среднего школьного возраста (12–15 лет) было 30%, младшего школьного возраста – 10%. Девочек было 40%, мальчиков – 60%. Пациенты были поделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 20 детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ), выставленной на основании клинических рекомендаций, с положительной пробой с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) и при отсутствии изменений на МСКТ грудной клетки. При этом дети не имели семейных и родственных контактов с пациентами, имеющими туберкулез МБТ+. Во 2-ю группу (контроль) вошли 20 относительно здоровых детей без латентной туберкулезной инфекции с отрицательной пробой с АТР. Диагностический комплекс включал стандартные клинические, иммунологические и серологические методы обследования.

Иммунологические методы: определяли фагоцитарную активность лейкоцитов (фагоцитарный индекс (ФИ)) при помощи фагоцитоза с культурой убитых клеток *Staphylococcus aureus* –209 Р, она измерялась в % клеток через 30 и 120 минут инкубации, характеризует % фагоцитирующих клеток.

Серологические методы: определяли полуколичественным методом наличие Ig G к токсокарозу, аскаридозу и суммарные антитела к лямблиозу.

Статистическая обработка полученных данных была произведена с помощью программ Statistica 6,0 фирмы StatSoft Inc. (США), Stattech (Казань) с применением метода параметрической и непараметрической статистики. Полученные результаты считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Фтизиатры наблюдали всех детей из 1-й группы, при этом дети с латентной туберкулезной инфекцией получили превентивную химиотерапию. Размер реакций на пробы с АТР после превентивной химиотерапии снизился у половины детей с ЛТИ. После углубленного обследования при помощи КТ легких у 1 ребенка из 1-й группы была выявлена локальная форма туберкулеза. При изучении специфических факторов риска ЛТИ в 1-й группе было обнаружено, что неэффективную вакцинацию против туберкулеза, при отсутствии рубчика после проведения БЦЖ-М, имели 10% детей, что в 2 раза выше, чем во 2-й группе ($p=0,001$). Малоэффективную вакцинацию с размером рубчика до 4 мм имели 40 и 35% детей из 1-й и 2-й групп соответственно. Эффективная вакцинация при размере рубчика 5–9 мм была обнаружена у половины детей из 1-й группы и у 60% детей группы контроля (табл. 1).

Таблица 1

Эффективность вакцинации БЦЖ-М у обследованных детей, %

Эффективность вакцинации	1-я группа – дети с ЛТИ (n=20)	2-я группа – контроль (n=20)
Неэффективная	10*	5
Малоэффективная	40	35
Эффективная	50	60

Примечание: здесь * отмечена достоверная разница по сравнению со 2-й группой при значении $p=0,001$

Первичное инфицирование МБТ у детей с латентной туберкулезной инфекцией в 60% случаев приходилось на возраст до 3 лет против 10% 2-й группы ($p=0,01$).

Таблица 2

Антропометрические показатели обследованных детей на момент исследования, %

Физическое развитие	1-я группа – дети с ЛТИ (n=20)	2-я группа – контроль (n=20)
Нормальное	40	50
Избыток массы	50*	10
Дефицит массы	10**	40

Примечание: здесь * отмечена достоверная разница по сравнению со 2-й группой при значении $p=0,04$, ** – при значении $p=0,05$

Физическое развитие детей 1-й группы в 50% случаев соответствовало избытку массы тела 2-й степени, который отмечался 5 раз чаще, чем во 2-й группе ($p=0,04$). При этом дефицит массы 1-й степени встречался в 4 раза реже (10%) в группе контроля ($p=0,05$). Нормальное физическое развитие отмечалось в одинаковой степени в обеих группах (в 40 и 50% соответственно). Комплексным показателем здоровья является физкультурная группа, поскольку она определяется, в том числе, наличием хронических соматических заболеваний. Специальную А и Б группы имели 2 детей из 1-й группы, во 2-й группе таких детей не было ($p=0,003$). В 90% случаев детей с латентной туберкулезной инфекцией можно отнести к группе «часто болеющих» с частотой респираторных инфекций более 8 раз в год, что в 1,3 раза чаще, чем у детей из 2-й группы ($p=0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

Частота заболеваний верхних и нижних дыхательных путей у обследованных детей, %

Показатель	1-я группа – дети с ЛТИ (n=20)	2-я группа – контроль (n=20)
------------	-----------------------------------	---------------------------------

Частые рекуррентные респираторные заболевания	90*	70
Пневмонии	10	10
Заболевания ЛОР-органов	50*	25

Примечание: здесь * отмечена достоверная разница по сравнению со 2-й группой при значении $p = 0,005$

Детские инфекционные заболевания предшествуют в половине случаев латентной туберкулезной инфекции и возникают за год до постановки пробы с АТР. Аллергические заболевания в 2 раза чаще встречались в группе здоровых детей ($p=0,05$). У детей из 1-й группы миопия и спазм аккомодации отмечаются в 3,5 раза чаще, чем во 2-й группе ($p=0,002$). Заболевания опорно-двигательной системы в виде плоско-вальгусной установки стоп и сколиоза, плоскостопия и нарушения осанки отмечались в 4 раза чаще по сравнению с детьми 2-й группы ($p=0,005$). Кариес и афтозные стоматиты встречались в 34% случаев у детей с ЛТИ, что в 4 раза чаще, чем во 2-й группе ($p=0,003$). Обструктивные бронхиты были задокументированы у 20% детей с ЛТИ против 5% детей из 2-й группы ($p=0,015$), пневмонии у детей обеих групп возникали с одинаковой частотой. Клинически выраженная патология ЛОР-органов отмечалась у 50% детей из 1-й группы, и лишь у четверти детей из 2-й группы встречались аденоидит и гипертрофия небных миндалин ($p=0,05$). Врожденные пороки развития сердца были выявлены в группе ЛТИ в 15% случаев, во 2-й группе таких детей не было обнаружено ($p=0,03$). Сахарный диабет, заболевания щитовидной железы встречались у 40% детей только в группе ЛТИ ($p=0,01$). Задержка речевого развития у детей до 5 лет встречалась у детей обеих групп с одинаковой частотой. Дети из группы ЛТИ в 2 раза чаще были подвержены бытовым травмам по сравнению с детьми из 2-й группы ($p=0,05$). При возникновении острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей из 1-й группы в 1,5 раза чаще отмечалась фебрильная лихорадка, во 2-й группе была задокументирована в 50% случаев субфебрильная лихорадка у детей при каждом эпизоде инфекции. При этом в 90% случаев дети с ЛТИ при каждом эпизоде ОРИ получали препараты интерферонов, в то время как во 2-й группе таких детей было лишь 15%.

Известно, что глистная инвазия у детей может подавлять иммунную систему хозяина, повышать непереносимость антибактериальной терапии и негативно влиять на прогноз заболевания. Кроме того, заражение гельминтами может изменять защитный иммунный ответ на вакцинацию от туберкулеза.

Всем детям обеих групп было проведено серологическое исследование для выявления гельминтозов (табл. 4).

Таблица 4

Серологическое исследование крови на гельминтозы у обследуемых детей

Показатели	1-я группа – дети с ЛТИ (n=20)	2-я группа – контроль (n=20)
Токсокароз Ig G (п/кол)	0,08±0,03	0,06±0,1
Аскаридоз Ig G (п/кол)	0,7±0,2	0,07±0,4
Лямблиоз (сумм. АТ, п/кол)	2,3±2,2*	0,7±0,2

Примечание: здесь * отмечена достоверная разница по сравнению со 2-й группой при значении $p=0,004$

Как видно из таблицы 4, у детей с латентной туберкулезной инфекцией показатель суммарных антител к лямблиозу был в 3,2 раза выше по сравнению с детьми из 2-й группы ($p=0,004$). У 3 детей из 1-й группы антитела к лямблиозу выходили за рамки референсных значений.

Одним из иммунологических методов исследования является анализ фагоцитарной активности лейкоцитов. Суть метода сводится к определению резервных возможностей кровяных клеток к фагоцитозу, то есть способности к противoinфекционной защите организма. Снижение данного показателя может возникать на фоне гельминтозов, частых рекуррентных респираторных заболеваний, гнойных изменений на коже, а также при осложнениях в послеоперационном периоде.

Показатели фагоцитарной активности лейкоцитов были исследованы у 20 детей: у 10 детей из 1-й группы и 10 детей из 2-й группы. Полученные данные отражены в таблице 5.

Таблица 5

Фагоцитарная активность лейкоцитов у обследованных детей, %

Показатель	1-я группа – дети с ЛТИ (n=20)	2-я группа – контроль (n=20)
Фагоцитарная активность лейкоцитов	60–73*	82–90

Примечание: здесь * отмечена достоверная разница по сравнению со 2-й группой при значении $p=0,01$.

Согласно полученным данным, было отмечено, что у пациентов с латентной туберкулезной инфекцией показатель фагоцитарного индекса почти в 1,5 раза меньше, чем у детей из 2-й группы.

Выводы

1. Ранний период первичного инфицирования микобактериями туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией приходится на ранний возраст до 3 лет. У детей с ЛТИ отмечалась особенность иммунного ответа на вакцинацию БЦЖ-М. При оценке рубчика после вакцинации БЦЖ-М в год была задокументирована малоэффективная и неэффективная вакцинация в 2 раза чаще по сравнению со «здоровыми» детьми.
2. Наличие латентной туберкулезной инфекции у детей накладывает свой отпечаток на их состояние здоровья: такие дети в половине случаев имеют ожирение, их можно отнести к группе «часто болеющих» детей, что, возможно, является проявлением параспецифических реакций, у них отмечается дисплазия соединительной ткани, проявляющаяся в виде патологии органов зрения и опорно-двигательной системы. Детские инфекционные заболевания, которые могут менять иммунный статус ребенка, обычно возникают у детей за 1 год до постановки диагноза ЛТИ. Дети с латентной туберкулезной инфекцией имеют признаки нарушения фосфорно-кальциевого обмена в виде поражения полости рта. У этих детей в 2 раза чаще констатируются атопический дерматит и аллергический ринит. Патология ЛОР-органов, эндокринная патология, врожденные пороки развития также в 2 раза чаще имеются у детей с ЛТИ. Отмечается особенность протекания острых инфекционных заболеваний: так, у детей с ЛТИ в половине случаев можно обнаружить подъем температуры до фебрильных цифр, при 90% получение препаратов, стимуляторов интерфероногенеза.
3. Наличие высокого титра антител к лямблиозу, а также более высокого титра антител к токсокарозу и аскаридозу наводит на мысль о необходимости более тщательного обследования детей с ЛТИ у гастроэнтеролога и аллерголога.
4. Снижение фагоцитарной активности лейкоцитов у детей с латентной туберкулезной инфекцией связано с частыми рекуррентными респираторными инфекциями, возможной глистной инвазией и самой латентной туберкулезной инфекцией.

Заключение

На развитие латентной туберкулезной инфекции влияет множество специфических и неспецифических факторов в виде вакцинации БЦЖ, возраста первичного инфицирования МБТ, наличия сопутствующей соматической патологии, иммунологических особенностей, глистной инвазии. Важно продолжить поиск новых значимых факторов риска ЛТИ у детей для прогнозирования данного состояния.

Список литературы

1. Барышникова Л.А., Аксенова В.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее // Туберкулез и болезни легких. 2019. С. 21-26. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67.

2. Verkuijl S., Bastard M., Brands A., Viney K., Masini T., Mavhunga F., Floyd K., Kasaeva T. Global reporting on TB in children and adolescents: how far have we come and what remains to be done? // IJTLD OPEN. 2024. Vol. 1, № 1. P. 3-6. DOI: 10.5588/ijtldopen.23.0529.
3. Roadmap towards ending TB in children and adolescents, third edition / WHO. Geneva, 2023. 52 p. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240084254> (access date: 22.10.2024).
4. Шовкун Л.А., Романцева Н.Э., Кампос Е.Д. Диагностика активной и латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков с применением Диаскин-теста // Медицинский вестник Юга России. 2014. С. 96-102.
DOI: 10.21886/2219-8075-2014-1-124-129.
5. Волчкова И.Л., Казимирова Н.Е., Панкратова Л.Э. Особенности диспансерного наблюдения детей с латентной туберкулезной инфекцией при наличии сопутствующих заболеваний // Туберкулез и болезни легких. 2014. №5. С. 31-36.
DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-8-30-31.
6. Литвинов В.И. Что такое латентная туберкулезная инфекция: взгляд на проблему // Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2017. №2. С. 6-8.
7. Uplekar M., Weil D., Lonnroth K., Jaramillo E., Lienhardt C., Hannah Monica Dias, Falzon D., Floyd K., Gargioni G., Getahun H., Gilpin C., Glaziou P., Grzemska M., Mirzayev F., Nakatani H., Raviglione M. WHO's new end TB strategy // Lancet. 2015. Vol. 385, № 9979. P. 1799-1801.
DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60570-0.
8. Implementing the end TB strategy: the essentials, 2022 update / WHO. Geneva, 2022. 62 p. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065093> (access date: 22.10.2024).
9. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO Geneva, 2018. 78 p.
URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550239> (access date: 22.10.2024).