



Латентная туберкулёзная инфекция в детской популяции при отсутствии контактов: проспективное контролируемое исследование

Салова А. Л., Челнокова О. Г., Мозжухина Л. И.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Латентная туберкулёзная инфекция (ЛТИ) представляет глобальную медицинскую проблему, затрагивая 25% населения мира с ежегодной регистрацией 1,2 миллиона случаев туберкулёза у детей до 15 лет.

Цель исследования. Определить особенности соматического статуса у детей с ЛТИ без выявленных контактов с больными туберкулёзом МБТ+.

Материалы и методы. Проведено проспективное контролируемое исследование 40 детей в возрасте 8–17 лет (основная группа 20 детей с ЛТИ без контактов с больными туберкулёзом и 20 детей группа сравнения без ЛТИ).

Результаты. У детей с ЛТИ выявлено снижение фагоцитарной активности лейкоцитов на 30% относительно нормы, частые респираторные инфекции (89%), множественные коморбидные нарушения: ожирение 2-й степени (50% против 10% в контроле), дисплазия соединительной ткани (40% против 10%), аллергические заболевания (60%), кариес и афтозные стоматиты (34% против 8,5%). Высокие титры антител к лямблиям (в 3,2 раза выше контроля) способствуют супрессии иммунного ответа, создавая условия для персистенции *M. tuberculosis*. Первичное инфицирование МБТ у детей с ЛТИ в 60% случаев происходило до 3 лет, в контрольной группе — только у 10%. Несмотря на длительную противотуберкулёзную химиотерапию, положительная реакция на пробу с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным сохранялась у 90% детей с ЛТИ.

Выводы. Дети с ЛТИ без контактов представляют группу с уникальным иммуно-метаболическим профилем, требующую персонализированного подхода, расширенного календаря прививок и междисциплинарного диспансерного наблюдения не менее 5 лет для снижения рисков развития активного туберкулёза и коррекции коморбидных состояний.

Ключевые слова: латентная туберкулёзная инфекция; дети; контакты; факторы риска; фагоцитарная активность; коморбидность

Для цитирования: Салова А. Л., Челнокова О. Г., Мозжухина Л. И. Латентная туберкулёзная инфекция в детской популяции при отсутствии контактов: проспективное контролируемое исследование. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2025;3(1):59–63. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0082>. EDN: JRIQBA.

Поступила: 15.02.2025. **В доработанном виде:** 16.03.2025. **Принята к печати:** 17.03.2025. **Опубликована:** 24.03.2025.

Latent tuberculosis infection in the pediatric population without contact: a prospective controlled study

Alexandra L. Salova, Olga G. Chelnokova, Lidiya I. Mozzhukhina

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Background. Latent tuberculosis infection (LTBI) represents a global medical problem, affecting 25% of the world's population with an annual registration of 1.2 million cases of tuberculosis in children under 15 years of age.

Objective. To determine the features of the somatic status in children with LTBI without identified contacts with tuberculosis patients who are MbT+.

Materials and methods. A prospective controlled study of 40 children (20 children with LTBI without contacts with tuberculosis patients and 20 without LTBI (control)) aged 8–17 years was conducted.

Results. Children with LTBI showed a 30% decrease in the phagocytic activity of leukocytes relative to the norm, frequent respiratory infections (89%), and multiple comorbid disorders: grade 2 obesity (50% versus 10% in the control), connective tissue dysplasia (40% versus 10%), allergic diseases (60%), dental caries and aphthous stomatitis (34% versus 8.5%). High

titers of antibodies to *Giardia* (3.2 times higher than control) contribute to the suppression of the immune response, creating conditions for the persistence of *M. tuberculosis*. Primary tuberculosis infection in children with LTBI occurred before the age of 3 years in 60% of cases, whereas in the control group, it occurred only in 10%. Despite long-term anti-tuberculosis chemotherapy, a positive reaction to the Diaskin test persisted in 90% of children with LTBI, which is associated with the formation of resident memory T-cells.

Conclusions. Children with LTBI without contacts represent a group with a unique immuno-metabolic profile requiring a personalized approach, an expanded vaccination schedule, and interdisciplinary follow-up for at least 5 years to reduce the risks of developing active tuberculosis and correct comorbid conditions.

Keywords: latent tuberculosis infection; children; contacts; risk factors; phagocytic activity; comorbidity

For citation: Salova AL, Chelnokova OG, Mozzhukhina LI. Latent tuberculosis infection in the pediatric population without contact: a prospective controlled study. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2025;3(1):59–63. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0082>. EDN: JRIQBA.

Received: 15.02.2025. **Revision received:** 16.03.2025. **Accepted:** 17.03.2025. **Published:** 24.03.2025.

Актуальность / Relevance

Латентная туберкулёзная инфекция (ЛТИ) представляет собой серьёзную проблему общественного здравоохранения, затрагивающую около 25% населения мира. Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется около 1,2 млн случаев туберкулёза у детей младше 15 лет, при этом смертность достигает 200 000 случаев. Детская популяция характеризуется повышенным риском перехода ЛТИ в активную форму туберкулёза, что обусловлено особенностями иммунного ответа на микобактерии туберкулёза (МБТ) [1, 2, 3]. Современные исследования показывают, что риск реализации ЛТИ в локальную форму туберкулёза составляет 5–10% в течение жизни, причём наибольший риск наблюдается в первые 2–5 лет после инфицирования [4, 5]. У детей этот риск выше из-за незрелости иммунной системы, однако у значительной части пациентов с ЛТИ отсутствуют явные эпидемиологические связи. Латентная туберкулёзная инфекция представляет собой состояние иммунного ответа на антигены МБТ, указывающие на их размножение в организме, в отсутствие клинических и рентгенологических признаков активного туберкулёза [6, 7]. В целях снижения глобальной заболеваемости туберкулёзом необходимо уделять внимание не только профилактике и лечению, но и прогнозированию ЛТИ у детей.

Латентная туберкулёзная инфекция у детей, не имеющих документально подтверждённых контактов с больными туберкулёзом, представляет собой уникальную клинико-иммунологическую проблему. Эти дети редко реализуют активный туберкулёз, однако имеют специфические соматические и иммунологические особенности, которые требуют особого подхода к диспансерному наблюдению и профилактике. В литературе не описаны особенности ведения этой группы детей педиатром на амбулаторном этапе, поэтому данное исследование имеет важное научное и практическое значение.

Цель исследования / Objective

Определить особенности соматического статуса у детей с ЛТИ без выявленных контактов с больными туберкулёзом.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено проспективное контролируемое исследование с участием 40 детей (июнь 2024 г.), наблюдающихся в детских поликлиниках г. Ярославля. Основную группу составили 20 пациентов с верифицированной ЛТИ без подтверждённых контактов с больными туберкулёзом, контрольную — 20 детей без ЛТИ. Возрастной диапазон приходился на 8–17 лет (медиана 15 лет). Диагноз «латентная туберкулёзная инфекция» выставлялся на основании утверждённых клинических рекомендаций при наличии положительного теста с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (Диаскинтест®), при отсутствии изменений на мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки и других локальных проявлений туберкулёза. Дети были обследованы при помощи клинико-анамнестического метода, иммунологических тестов в виде оценки фагоцитарной активности лейкоцитов, серологической диагностики (определение IgG к *T. canis*, *A. lumbricoides*, суммарных антител к *G. lamblia*).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Stattech (Казань) с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. От всех родителей/законных представителей получено информированное согласие на участие детей в исследовании. Соблюдена конфиденциальность персональных данных участников исследования. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 70 от 16.09.2024 г.).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Все пациенты из основной группы с ЛТИ находились под наблюдением фтизиатра на протяжении 4–5 лет и получали противотуберкулёзную химиотерапию согласно действующим клиническим рекомендациям 3–6 месяцев. Несмотря на проведённое лечение, лишь у половины детей с ЛТИ размеры реакций на пробу с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР) после превентивной химиотерапии снизились на 2 мм и более. При этом лишь у 10% пролеченных, реакция на Диаскинтест® изменилась с положительной на отрицательную. За время наблюдения у фтизиатра у этих детей не было отмечено ни одной локальной формы туберкулёза. Это может косвенно говорить о том, что на возникновение положительных реакций на пробу с АТР при отсутствии активного туберкулёза может влиять множество как специфических, так и неспецифических факторов. Полученные наблюдения в виде сохранения положительных проб с АТР на протяжении нескольких лет можно объяснить формированием резидентных Т-клеток памяти, реагирующих на антигены CFP-10/ESAT-6 даже при отсутствии активной репликации *M. tuberculosis*, хронической антигенной стимуляцией за счёт персистирующих деградированных микобактериальных частиц в лимфоидной ткани, и дисфункцией фагоцитов, приводящей к неполному клиренсу патогена и поддержанию латентного резервуара. Фагоцитарная активность лейкоцитов была исследована у 30 детей, у 15 детей с ЛТИ из основной группы и 15 детей из группы контроля. Все результаты нашли отражение в таблице.

Таблица. Фагоцитарная активность лейкоцитов у детей с латентной туберкулёзной инфекцией и в группе контроля, %
Table. Phagocytic activity of leukocytes in children with latent tuberculosis infection and in the control group, %

Показатель	Основная группа — дети с ЛТИ (n=15)	Группа — контроль (n=10)
Фагоцитарная активность лейкоцитов	59–71*	80–89

Примечание: * — отмечена достоверная разница по сравнению с группой контроля при значении $p=0,01$.
Note: * — a significant difference compared to the control group at a value of $p=0.01$.

Как видно из таблицы, фагоцитарная активность у детей с ЛТИ была на 30% ниже по сравнению с детьми группы контроля.

При изучении неспецифических факторов, было выявлено, что детей из основной группы можно отнести к группе «детей с рекуррентными

респираторными заболеваниями» (более 8 эпизодов острой респираторной вирусной инфекции в год) в 89% случаев, что также связано с нарушением фагоцитарной активности лейкоцитов ($p=0,05$). Были обнаружены коморбидные нарушения как маркеры иммунной дисрегуляции: у 60% детей с ЛТИ выявлены сочетанные соматические патологии. Ожирение 2-й степени у детей основной группы (50% случаев против 10% в группе контроля) сопровождается гиперпродукцией лептина, ингибирующего дифференцировку Th1-лимфоцитов, критичных для контроля МБТ ($p=0,04$). Наличие ожирения коррелирует с размером реакции на пробу с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным ($r=0,72$). Данные отражены на рисунке.

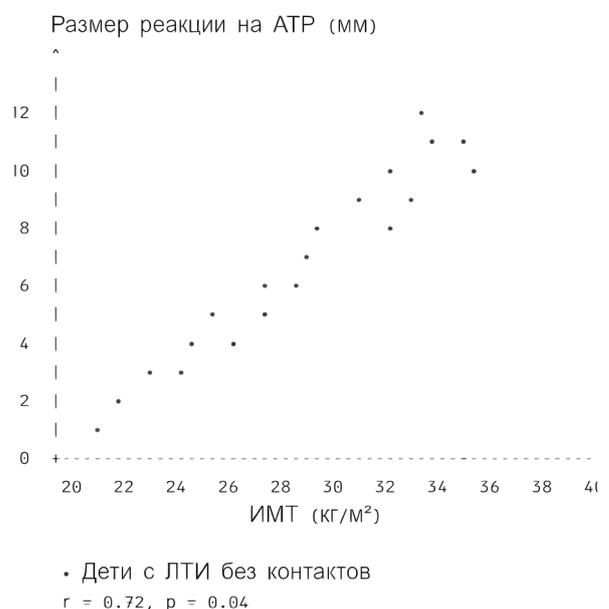


Рис. Взаимосвязь ожирения и реакции на пробу с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным у детей с латентной туберкулёзной инфекцией
Fig. The relationship between obesity and the reaction to a test with a recombinant tuberculosis allergen in children with latent tuberculosis infection

Дисплазия соединительной ткани (миопия, плоскостопие) связана с дефектами коллагена IV типа, нарушающими барьерную функцию альвеоларно-капиллярной мембраны и миграцию фагоцитов, встречалась у детей с ЛТИ в 40% против 10% в группе контроля ($p=0,05$). Кариес и афтозные стоматиты (34% случаев против 8,5%) в группе детей с ЛТИ свидетельствуют о хроническом дефиците кальция и витамина D, снижающем экспрессию кателицидина — ключевого пептида противомикробной защиты ($p=0,003$). Аллергические заболевания у 60% детей с ЛТИ (в 2 раза чаще, чем в контроле) сопровождаются Th2-сдвигом, ограничивающим эффективность противотуберкулёзного

иммунитета ($p=0,05$). Паразитарные коинфекции могут выступать как модуляторы иммунного ответа. Высокие титры антител к лямблиям (в 3,2 раза выше контроля) индуцируют IL-10-зависимую супрессию Th1-ответа, создавая микроокружение для персистенции МБТ ($p=0,004$). При этом гельминтозы снижают эффективность БЦЖ-вакцинации за счёт подавления CD40L-опосредованной презентации антигена, что подтверждается полученными данными при изучении специфических факторов риска ЛТИ.

Неэффективная вакцинация против туберкулёза (отсутствие рубчика после БЦЖ-М) отмечалась у 10% детей в группе ЛТИ, что в 2 раза превышало аналогичный показатель в контрольной группе ($p=0,001$). Первичное инфицирование МБТ у детей с ЛТИ в 60% случаев происходило в возрасте до 3 лет, в то время как в контрольной группе только в 10% случаев дети инфицировались в раннем возрасте ($p=0,01$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что раннее первичное инфицирование МБТ и неэффективная вакцинация БЦЖ-М являются значимыми факторами риска развития ЛТИ у детей. Ожирение, частые респираторные инфекции, заболевания глаз и опорно-двигательного аппарата могут повышать риск развития ЛТИ. Наличие высокого титра антител к лямблиям и снижение фагоцитарной активности лейкоцитов могут указывать на нарушение иммунного ответа у детей с ЛТИ.

Дети с ЛТИ без явных контактов представляют собой группу с уникальным иммуно-метаболическим профилем, где персистенция микобактериальных антигенов сочетается с коморбидными нарушениями. На основании полученных результатов,

можно предположить, что сохранение положительных проб с АТР у детей без установленных контактов с больными туберкулёзом, отражает особенности иммунологических реакций, а не активную инфекцию. Это требует перехода от стандартизированных схем наблюдения детей с ЛТИ к персонализированному подходу.

На основании полученных данных можно заключить, что дети с ЛТИ требуют индивидуального расширенного календаря прививок: пневмококковая конъюгированная вакцина (PCV13) — для повышения фагоцитарного индекса на 30% через 6 месяцев после введения. Инактивированная полиомиелитная вакцина — обязательна при сопутствующем гельминтозе для предотвращения вакциноассоциированного паралича. Противогриппозная вакцина рекомендуется ежегодно для снижения частоты респираторных инфекций. Диспансерное наблюдение за детьми с ЛТИ должно продолжаться не менее 5 лет и включать междисциплинарный подход. Фтизиатром ребёнок должен наблюдаться ежеквартально в первые 2 года, далее ежегодно до 5 лет при сохранении реакции на пробу с АТР ≥ 6 мм. Педиатром ежемесячно должна проводиться оценка антропометрических параметров (индекс массы тела, скорость роста) и коррекция витаминно-минерального статуса.

Выводы / Conclusion

Полученные результаты расширяют существующие представления о факторах риска развития ЛТИ у детей. Выявленные закономерности могут быть использованы для разработки индивидуальных прогностических моделей и оптимизации профилактических мероприятий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Данное исследование выполнено при грантовой поддержке ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Financing

This study was carried out with the grant support of the Yaroslavl State Medical University.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the paper, read and approved the final version of the article before publication.



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Салова Александра Леонидовна — к. м. н., ассистент кафедры педиатрии ИНПО, кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: domalexandra@mail.ru

ORCID: 0000-0001-7315-3831

РИНЦ SPIN-код: 1489-9975

Челнокова Ольга Германовна — д. м. н., доцент, зав. кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: chelnokova@bk.ru

ORCID: 0000-0002-8774-5990

РИНЦ SPIN-код: 8133-9007

Мозжухина Лидия Ивановна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ИНПО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: mli1612@mail.ru

ORCID: 0000-0003-2153-8662

РИНЦ SPIN-код: 2827-3477

ABOUT THE AUTHORS

Alexandra L. Salova — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatrics of the IPO, Department of Phthysiology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: domalexandra@mail.ru

ORCID: 0000-0001-7315-3831

RSCI SPIN-code: 1489-9975

Olga G. Chelnokova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Phthysiology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: chelnokova@bk.ru

ORCID: 0000-0002-8774-5990

RSCI SPIN-code: 8133-9007

Lidiya I. Mozzhukhina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: mli1612@mail.ru

ORCID: 0000-0003-2153-8662

RSCI SPIN-code: 2827-3477

Список литературы / References

1. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2021*. Geneva: World Health Organization.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020; 69(1):1-11. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6901a1>
3. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med*. 2015; 372(22), 2127-2135. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1405427>
4. Тюлькова Т.Е., Мезенцева А.В. Латентная туберкулёзная инфекция и остаточные посттуберкулёзные изменения у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 16(6):1817. [Tyulkova T.Y., Mezentseva A.V. Latent Tuberculosis Infection and Residual Post-Tuberculous Changes in Children. *Current Pediatrics*. 2017;16(6):452-456. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i6.1817>]
5. Богородская Е.М. Диагностика латентной туберкулёзной инфекции в различных клинических ситуациях. *Туберкулёз и социально значимые заболевания*. 2024; 2:3-5. [Bogorodskaya E.M., Litvinov V.I. Diagnosis of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2024;12(2):43-52. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-2-43-52>]
6. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулёзную инфекцию в России — прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулёз и болезни легких*. 2020;98(1):14-22. [Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening of children and adolescents for tuberculosis infection in Russia - past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(1):14-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>]
7. Михайлова Ю.В., Сон И.М., Скачкова Е.И., Стерликов С.А. Распространение туберкулёза среди детей и подростков в Российской Федерации (анализ данных официальной статистики). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(2):115-122. [Mikhailova Yu.V., Son I.M., Skachkova E.I., Sterlikov S.A. The spread of tuberculosis among children and adolescents in the Russian Federation (analysis of official statistics). *Problems of Social Hygiene, Healthcare and History of Medicine*. 2019;27(2):115-122. (In Russ.)]