

ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ В ГРУППАХ РИСКА ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

**Суркова Л.К.¹, Бабченко И.В.², Иванова А.Л.¹, Бабченко А.М.¹,
Будник О.А.¹, Кривошеева Ж.И.²**

¹Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии

²Белорусский государственный медицинский университет
Беларусь, Минск

Дана оценка эффективности автоматизированного флуоресцентного иммунологического анализа определения интерферона гамма в ответ на стимуляцию специфическими антигенами микобактерий туберкулеза для диагностики туберкулезной инфекции. Инфицирование микобактериями туберкулеза было установлено у 25,71% пациентов. После клинического обследования латентная туберкулезная инфекция была диагностирована у 37,77% обследованных лиц, активный туберкулез – у 42,22%, посттуберкулезные изменения – у 2,22% и у 17,77% – были выявлены другие заболевания. Подчеркивается важность внедрения современных методов иммунодиагностики и профилактического лечения латентной туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, группы риска, иммунодиагностика, иммунологические тесты, профилактическое лечение.

LATENT TUBERCULOSIS INFECTION: A MODERN APPROACH TO DIAGNOSIS AND PREVENTIVE TREATMENT IN RISK GROUPS OF THE CHILDREN'S POPULATION

**Surkova L.K.¹, Babchenok I.V.², Ivanova A.L.¹, Babchenok A.M.¹,
Budnik O.A.¹, Krivosheeva Zh.I.²**

¹Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology,

²Belarusian State Medical University
Belarus, Minsk

The effectiveness of an automated fluorescent immunological assay for determining interferon gamma in response to stimulation with specific antigens of Mycobacterium tuberculosis for the diagnosis of tuberculosis infection is assessed. Infection with Mycobacterium tuberculosis was detected in 25.71% of patients. After a clinical examination, latent tuberculosis infection was diagnosed in 37.77% of the examined individuals, active tuberculosis in 42.22%, post-tuberculosis changes in 2.22% and other diseases were identified in 17.77%. The importance of

introducing modern methods of immunodiagnosis and preventive treatment of latent tuberculosis infection is emphasized.

Key words: *latent tuberculosis infection, risk groups, immunodiagnosis, immunological tests, preventive treatment.*

Единственным показателем состояния инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ), определяемое как латентная туберкулезная инфекция (ЛТБИ), является стойкое развитие иммунного ответа на стимуляцию антигенами МБТ при отсутствии клинических проявлений активного туберкулеза [1, 2]. Считается, что четверть населения планеты инфицирована возбудителем туберкулеза. Без профилактического лечения от 5 до 10% инфицированных лиц в какой-то момент своей жизни заболевают активным туберкулезом и становятся резервуаром инфекции.

На протяжении многих лет в Республике Беларусь отмечается положительная динамика основных эпидемиологических показателей по туберкулезу. Отмечается снижение заболеваемости туберкулезом среди взрослого и детского населения, однако остается высокой распространенность сочетанной ВИЧ/ТБ инфекции и туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (М/ШЛУ-ТБ), что ведет к сохранению угрозы инфицирования микобактериями туберкулеза как взрослого, так и детского населения. Ранняя диагностика и профилактическое лечение ЛТБИ является крайне важными для снижения заболеваемости и предотвращения дальнейшего распространения туберкулезной инфекции [1,2].

Наиболее точно диагностировать ЛТБИ позволяют диагностические тесты, основанные на высвобождении гамма-интерферона (INF γ) в ответ на стимуляцию специфическими антигенами МБТ (ESAT-6 и CFP-10) – IGRA-тесты (Interferon-Gamma Release Assays). В последнее время появились альтернативные тесты, основанные на технологии IGRA, диагностическая возможность которых требует уточнения.

Оценка распространенности ЛТБИ среди детского населения имеет важное значение при расчете потребности в иммунодиагностических тестах и в организации проведения профилактического лечения.

Цель исследования: определить диагностические возможности в тестировании на инфицирование микобактериями туберкулеза автоматизированного флуоресцентного иммунологического анализа определения INF γ в ответ на стимуляцию специфическими антигенами МБТ и оценить распространенность латентной туберкулезной инфекции и эффективность профилактических мероприятий среди групп риска детского населения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов тестирования на инфицирование микобактериями туберкулеза у 175

пациентов в возрасте от 1,5 до 89 лет (мужчины – 66, женщины – 109), проходивших обследование в течение 2023 г. в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии с применением автоматизированной диагностической технологии *ichroma* IGRA-TB-25 (Boditech Med Inc, Корея) для подтверждения/исключения туберкулезной инфекции.

Тест система *ichroma* IGRA-TB-25 является системой иммунохроматографического анализа на тест-полосках. Результаты теста интерпретировались в автоматическом режиме согласно стандартных параметров для данного типа анализа. Тест позволяет количественно охарактеризовать продукцию INF γ в МЕ/мл.

Для оценки распространенности ЛТБИ проведен анализ данных статистической ведомственной отчетности числа лиц (дети 0-17 лет) с латентной туберкулезной инфекцией, состоящих на диспансерном наблюдении по VIA и VIB группам за 2023 год и дополнительно ретроспективный анализ данных амбулаторных медицинских карт по обследованию и профилактическому лечению детей (0-17 лет) с ЛТБИ, находящихся на диспансерном наблюдении в консультативно-поликлиническом отделении РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии и в Минском клиническом центре фтизиопульмонологии.

В исследование включено 75 детей (0-17 лет), мальчиков – 41 (54,66%), девочек – 34 (45,33%). Уровень туберкулезного инфицирования определяли на основании применения туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ в сочетании с пробой с аллергическим рекомбинантным туберкулином (АРТ) – диаскинтестом и/или IGRA-тестом (квантифероновый тест, QuantiFERON TB Gold).

Диагностика ЛТБИ проводилась в соответствии с алгоритмом диагностики, рекомендованным ВОЗ [1]. Наряду с комплексным клиникорентгенологическим обследованием дополнительно по клиническим показаниям выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) у 36,0% (27/75) детей и УЗИ периферических лимфатических узлов и лимфатических узлов брюшной полости – у 9,33% (7/75) детей. У 13 детей получена дополнительная информация при МСКТ (в т.ч. у 9 – выявлены кальцинаты и у 4 – фиброзные изменения в легких) и у 7 детей при УЗИ выявлена лимфаденопатия. Все дети были ВИЧ отрицательными.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Statistica 10.0. Использовали 95% ДИ и критерий χ^2 Пирсона. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При тестировании на инфицирование микобактериями туберкулеза с применением автоматизированной флуоресцентной диагностической системы *ichroma* IGRA-TB-25 положительные результаты

были получены у 25,71% (45/175, 95% ДИ – 19,2-32,2) пациентов. Неопределенные результаты теста *ichroma* IGRA-TB-25 не регистрировались.

После клинико-рентгенологического обследования лиц с положительными результатами теста *ichroma* IGRA-TB-25 ЛТБИ была установлена у 37,77% (17/45, 95% ДИ 23,6-51,9) пациентов, активный туберкулез – у 42,22% (19/45, 95% ДИ 27,8-56,6), посттуберкулезные изменения после перенесенного туберкулеза – у 2,22% (1/45, 95% ДИ -2,1-6,5). У 17,77% (8/45, 95% ДИ 23,6-51,9) пациентов были выявлены другие заболевания (табл. 1).

Таблица 1. Результаты тестирования на инфицирование МБТ и выявления ЛТБИ с использованием иммунологического анализа *ichroma* IGRA-TB

Показатель	Всего	Положительные результаты <i>ichroma</i> IGRA-TB	В т.ч.			
			ЛТБИ	Туберкулез активный	Посттуберкулезные изменения	Другие заболевания
Абс.	175	45	17	19	1	8
%, (95% ДИ)	100	25,71 (19,2-32,2)	37,77 (23,6-51,9)	42,22 (27,8-56,6)	2,22 (-2,1-6,5)	17,77 (6,6-28,9)

При сравнении результатов диаскинтеста и *ichroma* IGRA-TB-25 совпадение результатов двух тестов было выявлено у 96% пациентов, чувствительность теста *ichroma* IGRA-TB-25 при активном туберкулезе легких с выделением МБТ составила 86,4%.

По данным ведомственной статистической отчетности за 2023 год распространённость ЛТБИ среди детей (0-17 лет) составила 111,7 на 100 тысяч детского населения.

При ретроспективном анализе клинических наблюдений (n=75) наибольшее число детей с ЛТБИ было выявлено в возрастных группах 8-14 и 15-17 лет, соответственно – 40,0% (30/75, 95% ДИ 28,9-51,1), (p=0,023, $\chi^2=5,237$) и 37,33% (28/75, 95% ДИ 26,4-48,2), (p=0,051, $\chi^2=3,841$) в сравнении с уровнем ЛТБИ у детей в возрасте 0-7 лет – 22,66% (17/75, 95% ДИ 13,1-32,1) (табл. 2), при этом дети в возрасте младше 5 лет составили 8,0% (6/75).

Латентная туберкулезная инфекция чаще развивалась у детей, контактируемых с пациентами с легочным туберкулезом и у детей из групп социального риска.

Таблица 2. Группы риска развития ЛТБИ у детей (0-17 лет) и профилактическое лечение

Показатель	Всего	Возраст, годы			Факторы риска									Профилактическое лечение	
		0-7	8-14	15-17	Контакт ТБ	в т.ч.		Социальные факторы	Сопутствующие заболевания	Психоневрологический статус	Пороки развития	Отсутствие вакцины БЦЖ	Назначено	В	
						Контакт МБТ+	Контакт МБТ-							т.ч.	
Абс	75	17	30	28	37	35	2	22	6	1	6	3	11	8	
% , (95%)	100	22,66 (13,1-32,1)	40,0 (28,9-51,1)	37,33 (26,4-48,2)	49,33 (38,0-60,4)	94,59 (87,3-101,9)	5,40 (-1,9-12,7)	29,33 (19,0-39,6)	8,0 (1,9-14,1)	1,33 (-1,3-3,9)	8,0 (1,9-14,1)	4,0 (-0,4-8,4)	14,66 (6,7-22,7)	72,72 (46,4-99,0)	

Удельный вес контактов среди всех случаев ЛТБИ составил 49,33% (37/75, 95% ДИ 38,0-60,4), ($p < 0,001$, $\chi^2 = 12,867$), доля детей с ЛТБИ из групп социального риска – 29,33% (22/75, 95% ДИ 19,0-39,6), ($p = 0,260$, $\chi^2 = 1,269$), что свидетельствует о необходимости ранней диагностики туберкулезной инфекции в данных группах риска.

В ранее проведенном исследовании было показано, что дети с ЛТБИ, которые имели контакт с больными туберкулезом и сопутствующую патологию, а также не получавшие профилактического курса терапии составляют группу высокого риска развития туберкулеза (соответственно до 80%, 74,3% и 71,5%) [3].

Число детей с ЛТБИ с другими факторами риска было невелико, в целом, суммарно составило 21,33% (16/75), из них – 6 детей имели сопутствующие заболевания, в т.ч. один ребенок с ювенильным ревматоидным артритом получал лечение метотрексатом, 1 ребенок имел особенности психоневрологического статуса и 6 детей – различные врожденные пороки развития. Трое детей не были вакцинированы.

ЛТБИ не регистрировалась в других группах риска, в частности, у пациентов с хронической почечной недостаточностью, нуждающихся в гемодиализе, у готовящихся к трансплантации органов или тканей и у начинающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ингибиторы фактора некроза опухолей альфа) и у детей с иммуносупрессией.

Профилактическое лечение было назначено 11 (14,66%, 95% ДИ ,7-22,7) пациентам с ЛТБИ, завершили полный курс лечения в течение текущего года – 8 (72,72%, 95% ДИ 46,4-99,0) детей, 2 ребенка продолжали лечение. Не завершено лечение у одного ребенка из-за развития нежелательных явлений.

Дети получали стандартные ежедневные схемы профилактического лечения: монотерапия изониазидом в течение 6 месяцев (4 ребенка) или рифампицином в течение 4 месяцев (4 ребенка) и одновременно изониазидом и рифампицином в течение 3 месяцев (3 ребенка).

Новые короткие схемы профилактического лечения ЛТБИ (3 месяца еженедельного или 1 месяц ежедневного приема изониазида и рифапентина), рекомендуемые ВОЗ [4] и клиническим протоколом по диагностике и лечению пациентов с туберкулезом [5] не применялись. Профилактическое лечение детей с ЛТБИ из очагов с М/ШЛУ-ТБ не проводилось, дети находились только под наблюдением.

В течение первого года наблюдения детей с ЛТБИ активный туберкулез не развился ни у одного ребенка, как среди детей, получавших, так и не получавших профилактическое лечение, что требует увеличения периода наблюдения, учитывая данные о развитии заболевания в более поздние сроки с момента первичного инфицирования [6].

Выводы. 1. Автоматизированный флуоресцентный иммунологический анализ определения интерферона гамма в ответ на стимуляцию специфическими антигенами МБТ Т-лимфоцитов крови «*in vitro*» позволяет выявить инфицированность микобактериями туберкулеза в различных клинических ситуациях. Применение автоматизированной флуоресцентной диагностической системы позволило установить ЛТБИ у 37,77% детей, активный туберкулез – у 42,22% обследованных лиц.

2. Развитие ЛТБИ среди групп риска детского населения достоверно чаще ассоциировалась с возрастом детей 8-14 лет и определялось у детей, имеющих контакт с пациентами с легочным туберкулезом.

3. Выявление ЛТБИ в условиях массовой вакцинации против туберкулеза необходимо проводить с применением иммунологических тестов нового поколения.

4. Для профилактического лечения ЛТБИ следует использовать новые схемы комбинированной терапии изониазидом и рифапентином.

5. Вопросы организации, выявления, дообследования и проведения профилактического лечения ЛТБИ среди групп риска детского населения требуют совершенствования, углубленного изучения и анализа.

Список литературы

1. Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. Geneva: World Health Organization. – 2015. [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

<https://www.who.int/publications/i/item/9789241548908>. – Дата обращения: 10.04.2024.

2. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции. – Женева: Всемирная организация здравоохранения. – 2018. – Режим доступа: <https://iris.who.int/handle/10665/312059>. – Дата обращения: 10.04.2024.

3. Ананьев, С.М. Диагностика латентной туберкулезной инфекции у детей с применением иммунологических тестов нового поколения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб. – 2017. – 24 с.

4. Sterling, T.R. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. – 2020 / T.R. Sterling [et al] // Recommendations and Reports. – 2020. – №69(1). – С.1–11.

5. Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое и детское население): клинический протокол, утв. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь №118 от 16.XII.2022г.

6. Аксенова, В.А. Латентная туберкулезная инфекция у детей. Клинические рекомендации / В.А. Аксенова [и др.] – М.: РООИ «Здоровье человека», 2024. – 76 с.