

УДК 616.24-002.5-036.3

DOI: 10.56834/26631504_2022_2_20

А.С. Ракишева¹, <https://orcid.org/ORCID-0000-0002-1349-464X>К.С. Серикбаева², <https://orcid.org/0000-0002-6516-1142>Ж.Т. Жандаулетова³, <https://orcid.org/0000-0002-5232-765X>С.Н. Ауезова⁴, <https://orcid.org/0000-0001-8780-7242>М.М. Тастайбекова⁴, <https://orcid.org/0000-0003-3258-9553>Д.Н. Ахметкалиева⁴, <https://orcid.org/0000-0001-7822-0722>¹НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»,²Национальный научный центр фтизиопульмонологии МЗ РК,³Общественный фонд МАД,⁴Центр фтизиопульмонологии г. Алматы**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ
СРЕДИ ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА**

Резюме: Лица с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТБИ) являются резервуаром для появления новых случаев активного туберкулеза, поэтому своевременное выявление и эффективная терапия лиц с ЛТБИ могут стать эффективной мерой профилактики туберкулеза. Проведенным исследованием установлено, что риск развития латентной инфекции наиболее высокий у детей из туберкулезного контакта, которые составляют особую группу высокого риска, так как уровень ЛТБИ у них достоверно выше в сравнении с социальной и клинической группами риска, при этом в случае контакта с больным с множественной лекарственной устойчивостью риск развития латентной инфекции значительно выше.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, проба Манту 2 ТЕ, аллерген туберкулезный рекомбинантный, IGRA-тесты, группы риска по туберкулезу.

А.С. Ракишева¹, К.С. Серикбаева², Ж.Т. Жандаулетова², С.Н. Ауезова³,М.М. Тастайбекова М.М.³, Д.Н. Ахметкалиева³¹С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті²Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы ДСМ РК,³МАД қоғамдық қоры⁴Алматы қ. Фтизиопульмонология орталығы**ЖАСЫРЫН ТУБЕРКУЛЕЗ ИНФЕКЦИЯСЫ ҚАУПЫ БАР ТОБЫНДАҒЫ БАЛАЛАР**

Түйін: Жасырын туберкулез инфекциясы (ЛТБИ) бар адамдар белсенді туберкулездің жаңа жағдайларының пайда болуы үшін резервуар болып табылады, сондықтан ЛТБИ бар адамдарды уақтылы анықтау және тиімді емдеу туберкулездің алдын алудың тиімді шарасы болып табылар. Зерттеу көрсеткендей, жасырын инфекцияның даму қаупі жоғары қауіпті арнайы топты құрайтын туберкулез ауырымен байланыста болған балаларда анағұрлым жоғары, өйткені оларда ЛТБИ деңгейі әлеуметтік және клиникалық қауіп топтарымен салыстырғанда едәуір жоғары, ал көптеген дәрілерге төзімді науқаспен байланыста болған жағдайда жасырын инфекцияның даму қаупі едәуір жоғары.

Түйінді сөздер: жасырын туберкулез инфекциясы, 2 ТЕ Манту сынамасы, рекомбинантты туберкулез аллергені, IGRA тестілері, туберкулез бойынша қауіп топтары.

A.S. Rakisheva¹, K.S. Serikbayeva², F. T. Zhandauletova², S.N.Auezova³, M.M. Tastaibekova M.M.³, D.N. Akhmetkaliyeva³¹S.D. Asfendiyarov Kazakh National medical university,²National Scientific Center for Phthysiology, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan,³MAD Public Foundation⁴Center of Phthysiology, Almaty**PREVALENCE OF LATENT TB INFECTION
AMONG HIGH RISK CHILDREN**

Resume. Persons with latent tuberculosis infection (LTBI) are a reservoir for the emergence of new cases of active tuberculosis, so timely detection and effective treatment of persons with LTBI can be an effective measure for preventing tuberculosis. The study found that the risk of developing a latent infection is highest in children from tuberculosis contact, who constitute a special high-risk group, since their level of LTBI is significantly higher in comparison with social and clinical risk groups, while in case of contact with a patient with multiple medicinal

Key words: latent tuberculosis infection, Mantoux test 2 TU, recombinant tuberculosis allergen, IGRA tests, tuberculosis risk groups.

Актуальность. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении туберкулез продолжает

оставаться серьезной проблемой общественного здравоохранения не только в Казахстане, а также во

многих странах мира. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 значительно подорвала успехи, достигнутые в борьбе с туберкулезом во всем мире – впервые более чем за десять лет показатели смертности от этой инфекции возросли (Доклад ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом 2021 г.) и по данным Европейского бюро ВОЗ (2021 г.), туберкулез является второй по масштабам причиной смертности в регионе, уступая только COVID-19 [1,2].

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТБИ) определяется как состояние стойкого иммунного ответа на попавшие ранее в организм антигены микобактерий туберкулеза (*M.tuberculosis*) (МБТ) при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза (ТВ) [3]. Состояние ЛТБИ возможно определить при отсутствии клинической симптоматики, бактериовыделения, характерных для туберкулеза рентгенологических изменений у лиц с положительными результатами иммунологических тестов. По оценкам экспертов ВОЗ, около одной четверти населения мира имеют латентный ТВ. Вероятность того, что люди, инфицированные туберкулезными бактериями, заболели туберкулезом на протяжении своей жизни, составляет 5-15%. Лица с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТБИ) являются резервуаром для появления новых случаев активного туберкулеза, поэтому своевременное выявление и эффективная терапия лиц с ЛТБИ могут стать эффективной мерой профилактики туберкулеза, направленной на предупреждение и распространности этого заболевания среди населения. Диагностика ЛТБИ основана на иммунологических тестах, выполняемых как *in vivo* (кожная туберкулиновая проба Манту 2 ТЕ и проба с АТР – Диаскинтест), так и *in vitro* – сегодня это тесты IGRA (QuantiFERON-TB Gold и T-SPOT.TB) [4]. В странах с высокой заболеваемостью туберкулезом проба Манту 2 ТЕ, до настоящего времени остается основным методом скринингового обследования с целью раннего выявления туберкулезной инфекции и отбора детей на ревакцинацию БЦЖ, однако этот тест может давать как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты (в случае вакцинации БЦЖ). Диаскинтест, в сравнении с пробой Манту имеет более высокую чувствительность и специфичность, так как содержит в своем составе 2 связанных между собой антигена (CFP10 и ESAT6), присутствующих в вирулентных штаммах МБТ и отсутствующих в вакцинном штамме БЦЖ [5]. Поскольку ESAT-6 и CFP-10 экспрессируются при размножении МБТ [3], иммунный ответ на эти антигены у восприимчивых людей коррелирует с прогрессированием инфекции, поэтому положительный результат теста является показанием к проведению профилактического лечения, так как вероятность развития активного туберкулеза у них высока [6]. ВОЗ, в 2022 году одобрила использование нового класса кожных тестов на основе антигенов микобактерий туберкулеза, к которым относится и Диаскинтест, отмечая их точность, приемлемость и экономичность. Как отметили специалисты ВОЗ, новые тесты обладают более высокой точностью, что поможет избежать негативных последствий от

ложноположительных результатов, характерных для пробы Манту. Ранее авторитетный международный медицинский журнал *The Lancet* опубликовал схожие выводы ученых о том, что новые кожные тесты могут стать хорошей заменой нынешнему способу скрининга туберкулеза. IGRA-тесты (QuantiFERON-TB Gold и T-SPOT.TB) доступны в стране, но не входят в гарантированный объем бесплатной медицинской помощи. Диаскинтест может быть альтернативой туберкулиновой кожной пробе и анализу высвобождения гамма-интерферона IGRA.

Цель исследования – определить распространенность латентной туберкулезной инфекции среди детей из групп риска по туберкулезу.

Материалы и методы исследования. Для оценки распространенности ЛТБИ среди детей и подростков проведен ретроспективный сплошной анализ за 2018 и 2019 годы и проспективное исследование (2020-2021 гг.) результатов кожных тестов: проба Манту 2 ТЕ и АТР (Диаскинтест). Первоначально, для определения инфицированности микобактериями туберкулеза (МБТ) детям и подросткам из групп риска проводилась проба Манту 2 ТЕ, после оценки туберкулинодиагностики, всем с положительным результатом на другой руке выполнялся тест АТР, для определения лиц, нуждающихся в проведении профилактического лечения. Были использованы данные Национального регистра больных туберкулезом (НРБТ) и отчеты координаторов по туберкулезу в городе Алматы. Группу риска составили находящиеся в контакте с больным туберкулезом, при этом оценивался контакт с выделителем чувствительных микобактерий туберкулеза (МБТ) и устойчивых (множественная лекарственная устойчивость – МЛУ-ТБ). Кроме контактных, согласно действующего Приказа №214 от 30.1.2020 года «Об утверждении правил проведения мероприятий по профилактике туберкулеза» [7], в социальную группу риска вошли дети из семей, где родители инфицированы ВИЧ, из мест лишения свободы, злоупотребляющие алкоголем, страдающие наркоманией, с низким прожиточным уровнем жизни, мигранты и клиническую группу риска составили состоящие на диспансерном учете по поводу сахарного диабета, неспецифических заболеваний бронхолегочной системы, нарушения питания (дефицит массы тела), ВИЧ-инфекции, получающие иммуносупрессивную терапию (глюкокортикоиды, цитостатики, генно-инженерные биологические препараты и другие), инвалиды.

Число детей из уязвимых к туберкулезу групп риска, охватываемых диагностикой ЛТБИ посредством кожных проб, остается высоким от 164 132 чел в 2018 году до 147759 человек в 2020 году, при этом, из контакта с больными туберкулезом - 3309 человек, в социальной группе – 86065, в клинической – 58385.

Результаты и обсуждение.

Проведенным исследованием установлено, что ЛТБИ в группах риска, оцениваемая по кожным иммунологическим тестам, составила от 48,20% до 21,1% - по пробе Манту 2 ТЕ и от 1,0% до 9,30% по Диаскинтесту (АТР) (Таблица 1, Рисунок 1).

Таблица 1 - Охват кожными тестами детей и подростков для выявления ЛТБИ

№	Дети и подростки	Туберкулиновая кожная проба Манту 2 ТЕ				АТР - Диаскинтест®		
		Всего	Отр.	Сомн	Положит.и Гипер. пробы	Всего	Пол.	Отр иц
1	Социальная группа риска	86065	50059	17881	18125- 21,1%	4301	148- 3,5%	4155
2	Клиническая группа риска	58385	29192	11958	17235- 29,5%	3929	37- 0,9%	3882
3	Контактные с больным ТБ	3309	1085	648	1576 - 48,2%	1012	94- 9,3%	910
3.1	Чувствительным ТБ	2430	758	500	1172 - 48,4%	623	29- 4,7%	592
3.2	МЛУ- ТБ	879	327	148	404 - 47,7%	389	65- 16,7%	319
	Всего	147759			38552- 26,1%	9242	279 - 3,0%	

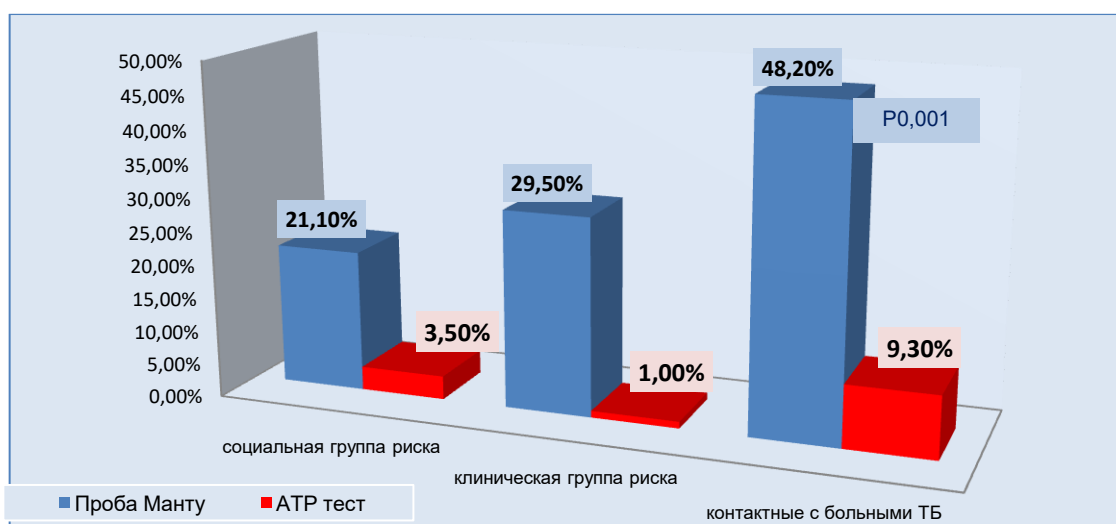


Рисунок 1 - Результаты кожных тестов для определения ЛТБИ у лиц из групп риска по заболеванию туберкулезом

Как видно из представленных данных, лица из контакта составляют самую высокую группу риска, так как уровень ЛТБИ у них достоверно выше, чем в социальной и клинической группах риска (48,2% и 29,5-21,1% по пробе Манту 2 ТЕ и 9,3% и 3,5-1,0% по данным теста АТР), $P < 0,001$. Среди детей из туберкулезного контакта положительные и резко-положительные туберкулиновые пробы были у каждого второго ребенка, при этом в проведении профилактического лечения нуждался каждый десятый, у которого был одновременно положительный АТР-тест, что свидетельствует о

высоком риске заболевания туберкулезом. При сравнении социальной и клинической групп риска, следует отметить, что более уязвимой была социальная группа, так как положительные результаты АТР-теста встречались в этой группе в 3 раза чаще (3,5% и 1,0%).

Нами проведен анализ результатов кожных проб среди лиц из контакта, в зависимости от чувствительности и устойчивости возбудителя, выделенного у источника инфекции (Таблица 1, Рисунок 2).

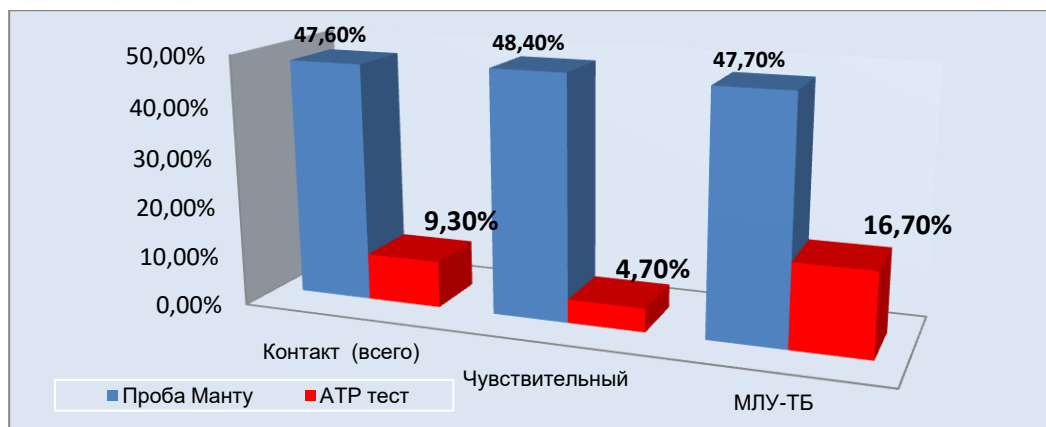


Рисунок 2 – Результаты кожных тестов у контактных лиц в зависимости от чувствительности МБТ у источника инфекции

Как показали результаты исследования, в случае контакта с больным с множественной лекарственной устойчивостью (устойчивость к изониазиду и рифампицину), риск развития латентной туберкулезной инфекции возрастает в 3,6 раз по результатам АТР-теста (4,7% при контакте с больным, выделяющим чувствительные штаммы и 16,7% - устойчивые МЛУ-ТБ).

Таким образом, ранняя диагностика туберкулеза остается крайне важной для своевременного выявления туберкулеза и контроля за его распространением. Диагностика ЛТБИ у детей в большинстве стран, в том числе в РК, основывается на истории контакта, конверсии кожного теста и исключения клинических симптомов и рентгенологических проявлений, характерных для активного туберкулеза. В настоящее время диагностика латентной туберкулезной инфекции в стране проводится на основе кожных тестов – Манту 2 ТЕ, а при положительном результате туберкулиновой пробы проводится АТР-тест (Диаскинтест). Существующая новая парадигма направлена на профилактику, при этом обращается внимание на наличие резервуара ЛТБИ, что важно для снижения заболеваемости туберкулезом, а в сочетании с лечением всех случаев инфекции должно привести к ликвидации туберкулеза к 2050 году [8]. Результаты проведенного исследования по распространенности ЛТБИ в группах риска показали, что дети из туберкулезного контакта с больным туберкулезом, в том числе МЛУ-ТБ, составляют особую группу высокого риска, так как уровень ЛТБИ у них достоверно выше (в 2,7 и 9 раз) в сравнении с социальной и клинической группами (9,3% и 3,5-1,0% по результатам АТР-теста), при этом в случае контакта с больным МЛУ-ТБ риск развития латентной инфекции возрастает в 3,6 раз (16,7% и 4,7%).

Выводы.

1. Дети из очагов туберкулезной инфекции составляют самую высокую группу риска по заболеванию туберкулезом, так как уровень латентной туберкулезной инфекции у них выше, чем в социальной и клинической группах (9,3% в сравнении с 3,5% и 1,0%) по результатам АТР теста.
2. Выявлена зависимость развития ЛТБИ от чувствительности микобактерий туберкулеза у источника инфекции, в случае контакта с больным с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), риск развития латентной туберкулезной

инфекции возрастает в 3,6 раз по результатам (16,7% и 4,7%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Global tuberculosis report WHO, 2020: executive summary;
- 2 ВОЗ. Информационный бюллетень. Март 2021;
- 3 Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции, WHO/CDS/TB/2018.4;
- 4 Старшинова А.А. Латентная туберкулезная инфекция: возможности современной диагностики/Ж.Инфекционные болезни. – 2018. – Т.16. - №4. - С.79-87;
- 5 Истомина Е.В. Латентная туберкулезная инфекция: возможности выявления и диагностики (обзор литературы)//Фтизиатрия и пульмонология.- 2017.- № 3(16).- С.14-35;
- 6 Слогоцкая Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза/Туберкулез и болезни органов дыхания. – 2019. – Том 97. - №11. – С.46-58;
- 7 «Об утверждении правил проведения мероприятий по профилактике туберкулеза» Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан № 214 от 30.1.2020 года № ҚР ДСМ-214/2020 № 21695;
- 8 L.M.Kawamura. Too Little Too Late: Waiting for TB to Come // Indian J Tuberc. - 2018. - №74. – P. 287-294.

REFERENCES

- 1 Global tuberculosis report WHO, 2020: executive summary;
- 2 ВОЗ. Информационный бюллетень. Март 2021;
- 3 Obnovlennoye svodnoye rukovodstvo po programmnomu vedeniyu sluchayev latentnoy tuberkuleznoy infektsii, WHO/CDS/TB/2018.4;
- 4 Starshinova A.A. Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya: vozmozhnosti sovremennoy diagnostiki/ZH.Infektsionnyye bolezni. – 2018. – Т.16.- №4. – С.79-87;
- 5 Istomina E.V. Latent tuberculosis infection: possibilities for detection and diagnosis (literature review)//Phthisiology and pulmonology. – 2017.- No. 3(16). – P.14-35;
- 6 Slogotskaya L.V., Sinitsyn M.V., Kudlai D.A. Possibilities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis./Tuberculosis and respiratory diseases. - 2019. - Volume 97. - No. 11. – P.46-58;

7 "On approval of the rules for carrying out activities for the prevention of tuberculosis" Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan No. 214 dated January 30, 2020 No. ҚР ДСМ-214/2020 No. 21695;

8 L.M.Kawamura. Too Little Too Late: Waiting for TB to Come // Indian J Tuberc. - 2018. - №74. - P. 287-294.

Вклад авторов.

Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

Финансирование - Данная работа выполнена в рамках операционного исследования «Изучение распространенности латентной ТБ инфекции и эффективность ее профилактического лечения при чувствительном и М/ШЛУ-ТБ среди контактных и групп высокого риска», на средства гранта №KAZ-T-NCPT №1844 «Эффективные меры реагирования на лекарственно-устойчивый туберкулез в Казахстане»

Авторлардың үлесі

Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы - мәлімделген жоқ. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Қаржыландыру - Бұл жұмыс №KAZ-T-NCPT №1844 "Қазақстанда дәріге төзімді туберкулезге ден қоюдың тиімді шаралары" грантының қаражатына, "Жасырын ТБ инфекциясының таралуын және сезімтал және ҚДТ кезінде оның алдын алу емінің тиімділігін зерттеу" Операциялық зерттеу шеңберінде орындалды.

Contribution of the authors. All the authors took an equal part in writing this article.

Conflict of interest – not stated. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

Funding - This work was carried out within the framework of the operational study "Studying the prevalence of latent TB infection and the effectiveness of its preventive treatment for sensitive and M/XDR-TB among contact and high-risk groups", funded by grant no. KAZ-T-NCPT no. 1844 "Effective response measures to drug-resistant tuberculosis in Kazakhstan"

Сведения об авторах

№	ФИО	Должность, место работы	Телефон	Почта
1	Ракишева Анар Садуакасовна	доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, г.Алматы	8 777 237 6116	asr.kz@mail.ru
2	Серикбаева Кагаз Султангалиевна	кандидат медицинских наук, заведующая отделением лечения детей и подростков ТБ и МЛУ-ТБ ННЦФ МЗ РК	-----	kserikbaeva@list.ru
3	Жандаулетова Жанна Турсынбаевна	кандидат медицинских наук, директор общественного фонда МАД	-----	z.zhandauletova@mail.ru
4	Ауезова Саулеш Нуруллаевна	руководитель группы мониторинга и оценки Центра фтизиопульмонологии г. Алматы	-----	asn-1963@mail.ru
5	Тастайбекова Миуагуль Мешетбаевна	главный внештатный фтизиопедиатр г. Алматы	-----	tastaybekovam@mail.ru
6	Ахметкалиева Дарига Нургалиевна	специалист группы мониторинга и оценки Центра фтизиопульмонологии г.Алматы	-----	dariga.nurgalieva@mail.ru