

Ю.П. Чугаев¹, А.И. Цветков¹, И.А. Черняев², Н.Г. Камаева², Д.А. Кудлай^{3,4}

ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ КАК ПРЕДПОСЫЛКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВЗРОСЛЫХ ЛИЦ

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ²ГБУЗ Свердловской области «Противотуберкулезный диспансер», г. Екатеринбург, ³Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, ⁴ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, Москва, РФ



Аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР, Диаскинест), внедренный в клиническую практику для проведения с высокой эффективностью скрининга и диагностики туберкулезной инфекции (ТИ), позволяет не только выделить контингенты лиц, сенсibilизированных антигенами вирулентных микобактерий туберкулеза, но и мониторировать течение ТИ от латентного состояния до клинически выраженного. Положительные результаты пробы с АТР свидетельствуют о наличии туберкулезного патогена в организме, что чревато риском развития заболевания у подростков и взрослых без заражения извне, т.е. по эндогенному сценарию. Учитывая недостаточно глубокое знание проблемы ЛТИ, нужно продолжать проведение научных исследований и накапливать фактический материал.

Ключевые слова: аллерген туберкулезный рекомбинантный, Диаскинест, латентная туберкулезная инфекция, выявление туберкулеза.

Цит.: Ю.П. Чугаев, А.И. Цветков, И.А. Черняев, Н.Г. Камаева, Д.А. Кудлай. Латентная туберкулезная инфекция у детей как предпосылка развития туберкулеза у взрослых лиц. *Педиатрия*. 2019; 98 (5): 179–181.

Yu.P. Chugaev¹, A.I. Tsvetkov¹, I.A. Chernyaev², N.G. Kamaeva², D.A. Kudlay^{3,4}

LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN AS A PREREQUISITE FOR THE TUBERCULOSIS DEVELOPMENT IN ADULTS

¹Ural State Medical University; ²Tuberculosis Dispensary, Yekaterinburg, ³Academy of Postgraduate Education, Federal Biomedical Agency of Russia; ⁴Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

Recombinant tuberculosis allergen (RTA), which has been introduced into clinical practice for screening and diagnosing tuberculosis infection (TI) with high efficiency, allows not only to reveal persons sensitized by antigens of virulent mycobacterium tuberculosis, but also to monitor TI course from latent to clinically expressed. Positive results of RTA test indicate the presence of a tuberculous pathogen in the body, which cause the risk of disease development in adolescents and adults without infection from the outside, i.e. according to the endogenous scenario. Considering the insufficient knowledge of the LTI problem, it is necessary to continue performing research and accumulate factual material.

Keywords: recombinant tuberculosis allergen, Diaskintest, latent tuberculosis infection, detection of tuberculosis.

Quote: Yu.P. Chugaev, A.I. Tsvetkov, I.A. Chernyaev, N.G. Kamaeva, D.A. Kudlay. Latent tuberculosis infection in children as a prerequisite for the tuberculosis development in adults. *Pediatrics*. 2019; 98 (5): 179–181.

Контактная информация:

Чугаев Юрий Петрович – д.м.н., проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ
Адрес: Россия, 620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 50
Тел.: (343) 333-44-67, E-mail: doctorchygaev@mail.ru
Статья поступила 1.08.19, принята к печати 20.09.19.

Contact Information:

Chugaev Yuriy Petrovich – MD., prof. of Phthiology and Pulmonology Department, Ural State Medical University
Address: Russia, 620039, Ekaterinburg, 22th Partsyezda str., 50
Tel.: (343) 333-44-67, E-mail: doctorchygaev@mail.ru
Received on Aug. 1, 2019, submitted for publication on Sep. 20, 2019.

Инновационные достижения в медицине, внедренные в работу практического здравоохранения, всегда связаны с изменением ресурсного обеспечения. Подобные позитивные сдвиги позволяют более глубоко понять настоящую ситуацию, а также задают импульс дальнейшего развития. В области фтизиатрической науки и практики мощным прорывом явились создание и применение аллерегена туберкулезного рекомбинантного (АТР, торговое наименование «Диаскинтест®»), что способствует получению новых знаний о процессах, происходящих при развитии туберкулезной инфекции (ТИ). Исследованиями, проведенными российскими учеными и специалистами практического здравоохранения под руководством проф. В.А. Аксеновой, доказано, что АТР обладает высокой специфичностью, позволяющей с максимальной степенью вероятности выявлять у лиц с положительным результатом теста с АТР наличие в организме жизнеспособных микобактерий туберкулеза (МКБ) [1–8].

Таким образом, научная и практическая фтизиатрия получила АТР в качестве точного инструмента для идентификации у лиц, положительно реагирующих на пробу с АТР, иммунологической реакции, вызванной патогенными МКБ. Лица, реагирующие на введение аллерегена, являются обладателями не только жизнеспособного патогена, но и морфологических структур, которые в большинстве случаев недоступны для лучевой диагностики [9, 10]. Мультивариантность локализации поражений туберкулезного генеза усложняет диагностику и, если определение внутригрудного ее типа отработано достаточно хорошо, то о внелегочных процессах подобного не скажешь.

Массовое применение пробы с АТР позволяет выделять в потоке пациентов группу лиц с латентной ТИ (ЛТИ), которым в свою очередь требуется иной объем лечебно-диагностических мероприятий.

Однако вопрос о том, почему в результате заражения одни лица только инфицируются, а другие заболевают, до настоящего времени не решен, хотя проведены молекулярно-генетические исследования, частично объясняющие механизмы развития ЛТИ [11].

Изучение ЛТИ началось на заре ХХ в. В нашей стране развитие исследований ЛТИ целесообразно связать с именем проф. А.И. Каграманова [12], первым обозначившего инфицирование МБТ без клинических проявлений туберкулеза (ТБ) термином «латентная туберкулезная инфекция». Он рассматривал ее как фазу инфекционного процесса, характеризующуюся «длительным сохранением возбудителя в организме без клинических признаков болезни». Идентичное определение дают и авторы федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ЛТИ у детей [13].

По сведениям мировых публикаций, $\frac{1}{3}$ населения планеты инфицирована МБТ, что подпадает под понятие ЛТИ [14, 15]. По данным В.А. Аксеновой, 456 102 ребенка состоят в I, IIIA и VI группах учета противотуберкулезных диспансеров, причем ТБ в активных и неактивных фазах диагностирован менее чем у 3% наблюдаемых, большинство – это дети с ЛТИ.

Нами проведен анализ результатов иммунодиагностики ТБ за 5 последних лет при среднегодовом контингенте детского населения около 800 тыс.

Конверсия иммунологических проб, по данным обследования с АТР, установлена на уровне 0,3%, что составляет показатель риска ежегодного инфицирования МБТ. Клинико-рентгенологический скрининг, включающий мультисрезовую спиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки, бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование биологического материала методом ПЦР, позволил исключить локальный ТБ у 96,3% обследованных. Таким образом, подавляющее большинство детей вошло в большую жизнь с диагнозами «вираж иммунологических проб», «инфицирование МБТ», «нарастание чувствительности к специфическим аллерегенам», что укладывается в понятие ЛТИ.

Казалось бы, показатель риска ежегодного инфицирования невелик, однако биологическое излечение ТИ – редкое явление, поэтому среди лиц зрелого возраста все больше тех, в организме которых персистируют патогенные МБТ [16].

Сопоставляя федеральные и полученные нами региональные данные, напрашивается вывод: в современных условиях, когда подавляющее большинство детей вакцинируется БЦЖ, лица из групп риска получают химиопрофилактику ТБ, наиболее частым проявлением грозной инфекции становится ЛТИ.

Специалисты учреждений первичной медико-санитарной помощи недооценивали и продолжают недооценивать опасность ЛТИ, хотя у части инфицированных МБТ в течение жизни ЛТИ трансформируется в клинически выраженный ТБ со всеми эпидемиологическими и клиническими последствиями [17]. Отношение к феномену ЛТИ резко изменилось со стороны организаторов здравоохранения, ученых эпидемиологов и специалистов в связи с развивающейся пандемией ВИЧ-инфекции, в которую вовлечены практически все страны мира. Мишенью ее являются Т-лимфоциты CD4 – ключевое звено клеточного иммунитета человека, обеспечивающее резистентность ко многим вирусам, бактериям и грибам. Изменяющийся иммунологический потенциал человека позволил латентным инфекциям, в частности туберкулезной, приводить к ВИЧ-ассоциированным заболеваниям вирусной, грибковой и бактериальной этиологии.

Наиболее сложная ситуация по распространенности ВИЧ-инфекции сложилась на Среднем Урале, где абсолютное число ВИЧ-инфицированных, равно как и относительные коэффициенты, существенно превысили средние показатели по России. Рост распространенности ВИЧ-инфекции немедленно отразился на основных эпидемиологических показателях, характеризующих ситуацию по ТБ. По отчетной документации Свердловского областного противотуберкулезного диспансера, до 39% впервые выявленных пациентов с ТБ в активных фазах это лица, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), причем большинство из них имеют III–IV стадию ВИЧ-инфекции со снижением уровня содержания в крови Т-лимфоцитов CD4 до 350 и менее клеток в 1 мкл. На отдельных территориях ЛЖВ составляют до 80% от числа впервые выявленных больных ТБ. Показатель заболеваемости ТБ (ф.33) по региону составил 57,8 на 100 000 населения, а без ВИЧ – 35,1. Доказательством того, что вышеозначенные проблемы в своей основе имеют ЛТИ, служит

эффективность проводимой превентивной химиотерапии (химиопрофилактики), снижающей вероятность развития клинически выраженного ТБ в 4 раза.

Всестороннее изучение ко-инфекции ВИЧ и ТБ показало, что клинически выраженный ТБ развивается у молодых людей в возрасте 20–34 года и течение заболевания осуществляется по эндогенному сценарию [5].

При наличии неблагоприятных условий 5–10% лиц, живущих с ЛТИ, могут заболеть клинически выраженным ТБ. При ко-инфекции риск развития ТБ приближается к 50% в течение жизни и основной причиной танатогенеза становится именно ТБ.

Таким образом, ЛТИ является связующим звеном между первичным контактом с возбудителем инфекции и выявленным специфическим процессом в активной фазе, при этом суперинфекция может не иметь решающего значения в «дуэли» макроорганизм–микроорганизм. Начавшийся в детском возрасте ТБ в варианте латентного, как клинически выраженное заболевание, реализуется во взрослом или подростковом периоде жизни.

Сегодня уровень знаний по проблеме ЛТИ недостаточно высок, и четко ответить на вопрос о том, как предотвратить крайне нежелательную трансформацию латентного ТБ в клинически выраженный, не представляется возможным. Изданными федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ЛТИ у детей рекомендуются курсы превентивной противотуберкулезной химиотерапии в случае, если пациент относится к определенным группам риска по ТБ. Но этого, очевидно, мало – должен быть более высокий уровень качества жизни, что лежит за пределами возможностей медицинских служб.

Учитывая недостаточно глубокое знание проблемы ЛТИ, нужно продолжать проведение научных исследований и накапливать фактический материал. Требуются управленческие решения и изменения в группировке диспансерных контингентов как детей, так и взрослых. Необходима переоценка подходов к массовым проверочным осмотрам на ТБ взрослых лиц; помимо плановой цифровой флюорографии органов грудной клетки, должны проводиться пробы с АТР. При положительном результате – диагностика посредством МСКТ, по данным компьютерной томографии – превентивная химиотерапия либо лечение. Целесообразна организация пилотных территорий с анализом эффективности проводимых мероприятий и ориентацией пациентов с ЛТИ на здоровый образ жизни.


Учитывая, что пациенты с ЛТИ, развившейся в результате первичного инфицирования, являются стабильно пополняющими контингент заболевших ТБ, следует повышать ресурсные возможности детской фтизиатрической службы за счет создания современных комфортных санаторных мест для маленьких пациентов, где возможны их изоляция от источников ТИ, проведение контролируемой химиопрофилактики и превентивной химиотерапии с оздоровлением при наличии сопутствующей патологии.

Источник финансирования: не указан.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Chugaev Yu.P.  0000-0003-0030-674X

Tsvetkov A.I.  0000-0002-8751-6872

Chernyaev I.A.  0000-0002-2439-7087

Kamaeva N.G.  0000-0003-2206-1518

Kudlay D.A.  0000-0003-1878-4467

Литература

1. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Долженко Е.Н., Кудлай Д.А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях. Доктор.ру. 2012; 76 (8): 27–29.

2. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Сокольская Е.А., Долженко Е.Н., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Кудлай Д.А., Николенько Н.Ю., Курилла А.А. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10 (4): 16–22.

3. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А., Кудлай Д.А., Николенько Н.Ю., Курилла А.А. Методические рекомендации: «Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллерегена – Диаскинтест®. М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2011: 12.

4. Блум Б.Р. Туберкулез: Патогенез, защита, контроль. М.: Медицина, 2002: 696.

5. Слогодская Л.И., Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Кудлай Д.А., Филиппов А.В., Кочетков Я.А. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией. Пульмонология. 2011; 1: 60–64.

6. Слогодская Л.В., Богородская Е.М., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Кудлай Д.А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения. Российский педиатрический журнал. 2017; 20 (4): 207–213.

7. Kudlay D, Slogotskaya L, Litvinov V, Ovsyankina E, Seltsovsky P, Ivanova D, Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. European Respiratory Journal. 2012; 40 (S56): 416.

8. Slogotskaya L, Bogorodskaya E, Ivanova D, Makarova

M, Guntupova L, Litvinov V, Seltsovsky P, Kudlay D, Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. European Respiratory Journal. 2013; 42 (S57): 1995.

9. Пучков К.Г., Климов Г.В., Севостьянова Т.А. Использование компьютерной томографии в диагностике туберкулеза у детей. Медицинский альянс. 2015; 1: 137.

10. Струков А.И. Патологическая анатомия туберкулеза. М.: Медицина, 1959; 1: 225–363.

11. Плеханова М.А. Персонифицированная ранняя диагностика и стратификация рисков прогрессирования туберкулезной инфекции у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2019: 46.

12. Каграманов А.И. Скрытая туберкулезная инфекция и ее значение в патогенезе и иммунитете: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1952: 52.

13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: РООИ Здоровье человека, 2015: 36.

14. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017; 17 (3): 145–151.

15. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. Женева: ВОЗ, 2015: 40.

16. Дорожкова И.Р. Латентная (скрытая) туберкулезная инфекция – закономерная фаза персистенции возбудителя в инфицированном организме. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2014; 4: 66–78.

17. Фролова О.П., Кравченко А.В., Мартынов А.А., Батыров Ф.А. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: пособие для врачей. М.–Тверь: Триада, 2006: 119.