

МОНИТОРИНГ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

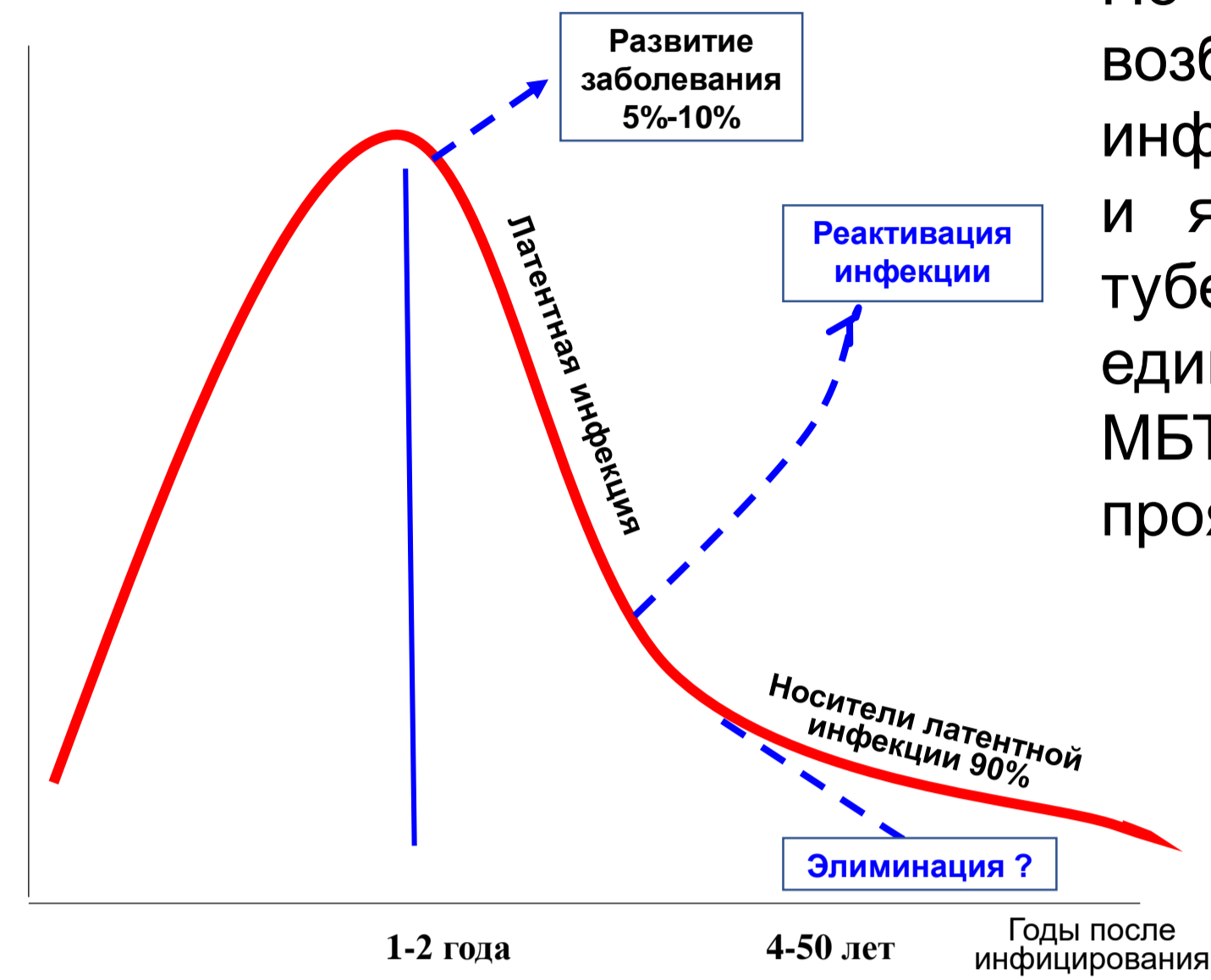
Суркова Л.К.¹, Иванова А.Л.¹, Бабченко И.В.², Будник О.А.¹, Путрик Т.В.¹

¹ Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, г. Минск, Республика Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

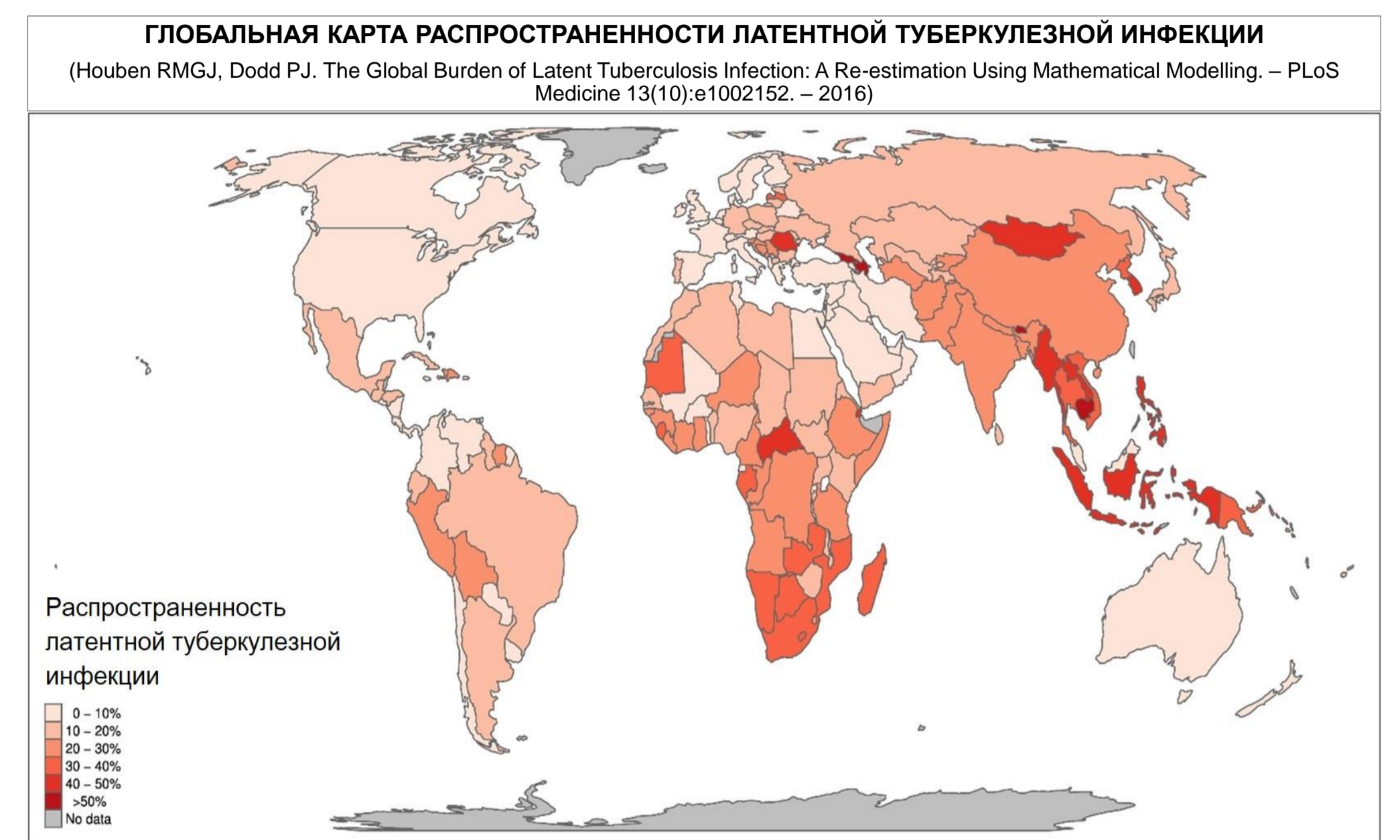
ВВЕДЕНИЕ

Контакт с микобактериями туберкулеза (МБТ) может привести к инфицированию макроорганизма человека. Единственным показателем состояния инфицирования МБТ является развитие стойкого иммунного ответа на стимуляцию антигенами МБТ при отсутствии клинико-рентгенологических проявлений активного туберкулеза, определяемое в настоящее время как латентная туберкулезная инфекция (ЛТБИ). При латентной форме инфекции МБТ персистируют в организме хозяина в дормантном состоянии с сохранением потенциала возврата к репликационной активности с риском развития активного туберкулеза.



По оценкам ВОЗ 1/4 населения планеты инфицирована возбудителем туберкулеза. Без лечения от 5 до 10% инфицированных лиц в какой-то момент своей жизни заболевают и являются поставщиками пациентов с активными формами туберкулеза и резервуаром инфекции. До недавнего времени единственным убедительным свидетельством инфицирования МБТ являлась реакция гиперчувствительности замедленного типа, проявлением которой является реакция на туберкулин.

В последние годы для определения инфицирования МБТ стали применяться тесты «in vitro», основанные на высвобождении гамма-интерферона в ответ на стимуляцию специфическими антигенами МБТ (Interferon-Gamma Release Assay – IGRA-тесты), позволяющие более точно диагностировать ЛТБИ, особенно у вакцинированных людей. IGRA-тесты, в частности тест-система QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-plus), обеспечивают точную оценку клеточно-опосредованного иммунного ответа на туберкулезную инфекцию как CD4+, так и CD8+ Т-клетками на специфические антигены с количественной оценкой результатов и высокой чувствительностью (95%) и специфичностью (98%).



ЦЕЛЬ

Изучить распространенность инфицирования микобактериями туберкулеза и уровень выявления ЛТБИ среди детского и взрослого населения с помощью иммунологического теста, основанного на высвобождении гамма-интерферона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ



Проведен ретроспективный анализ результатов тестирования на инфицирование МБТ в различных выборках лиц с использованием теста QFT-plus (Qiagen, Германия), выполненных в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии в период 2019-2022 гг. Тестирование проводилось у лиц, направленных к фтизиатру для обследования и/или на консультацию и у пациентов, которым требовалась дифференциальная диагностика с легочной и внелегочной формами туберкулеза.

Результаты теста интерпретированы согласно критериям производителя тест-системы. Уровень гамма-интерферона определялся методом ELISA в международных единицах (IU/мл). Для исключения активного туберкулеза все лица с положительными результатами теста QFT-plus были обследованы клинически и рентгенологически (обзорная рентгенограмма или компьютерная томография органов грудной клетки).

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период 2019-2022 гг. проведено тестирование инфицирования МБТ 1815 пациентам в возрасте от 3 до 93 лет (соотношение мужчин и женщин 1:1,3). Положительные результаты теста QFT-plus были получены у 23,69% (430/1815; 95% ДИ 21,7-25,6) пациентов. Анализ результатов IGRA тестирования инфицирования МБТ в зависимости от возраста пациентов выявил значительную вариабельность частоты инфицирования в разных возрастных группах (рисунок 1). Высокий удельный вес инфицирования отмечен в возрастной группе до 20 лет, в возрасте от 21 до 30 лет инфицирование МБТ сохраняется, но на невысоких уровнях, однако к 61-70 годам число лиц, инфицированных МБТ достоверно возрастает до 18,37% (79/430) по сравнению с другими возрастными группами старше 20 лет, за исключением группы лиц в возрасте 31-40 лет. Среди лиц пожилого возраста старше 70 лет и вплоть до 80 лет инфицированность сохраняется, но на более низких уровнях. Самая низкая инфицированность МБТ отмечена в возрастной группе 81-90 лет и старше – 2,79% (12/430; 95% ДИ 1,2-4,4). В когорте пациентов с положительными результатами теста QFT-plus (n=195) после клинико-рентгенологического и лабораторного обследования латентная туберкулезная инфекция выявлялась у 58,46% пациентов (114/195; 95% ДИ 51,5-65,4) по сравнению с активным туберкулезом – 37,43% (73/195; 95% ДИ 30,6-44,2) ($\chi^2=17,270$; $p<0,001$), посттуберкулезные изменения установлены у 4,10% (8/195; 95% ДИ 1,3-6,9) обследованных лиц (рисунок 2). ЛТБИ чаще выявлялась у пациентов с различными хроническими соматическими заболеваниями по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний – 75,44% (86/114; 95% ДИ 67,5-83,3) против 24,56% (28/114; 95% ДИ 16,7-32,5) соответственно ($\chi^2=59,018$; $p<0,001$) (рисунок 3).

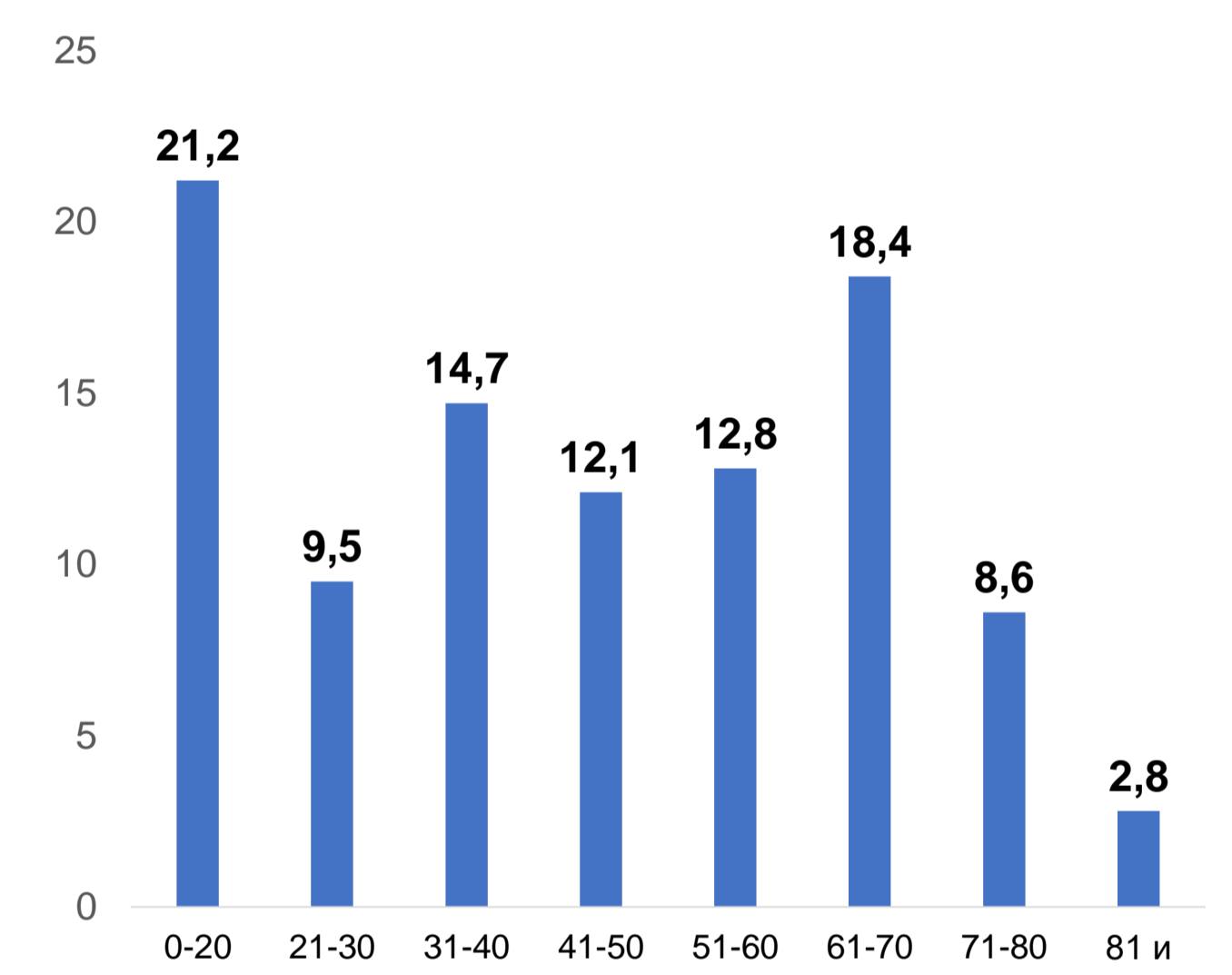


Рисунок 1 - Возрастная характеристика лиц с положительным результатом QFT-plus теста за период 2019-2022 гг. (n=1815)

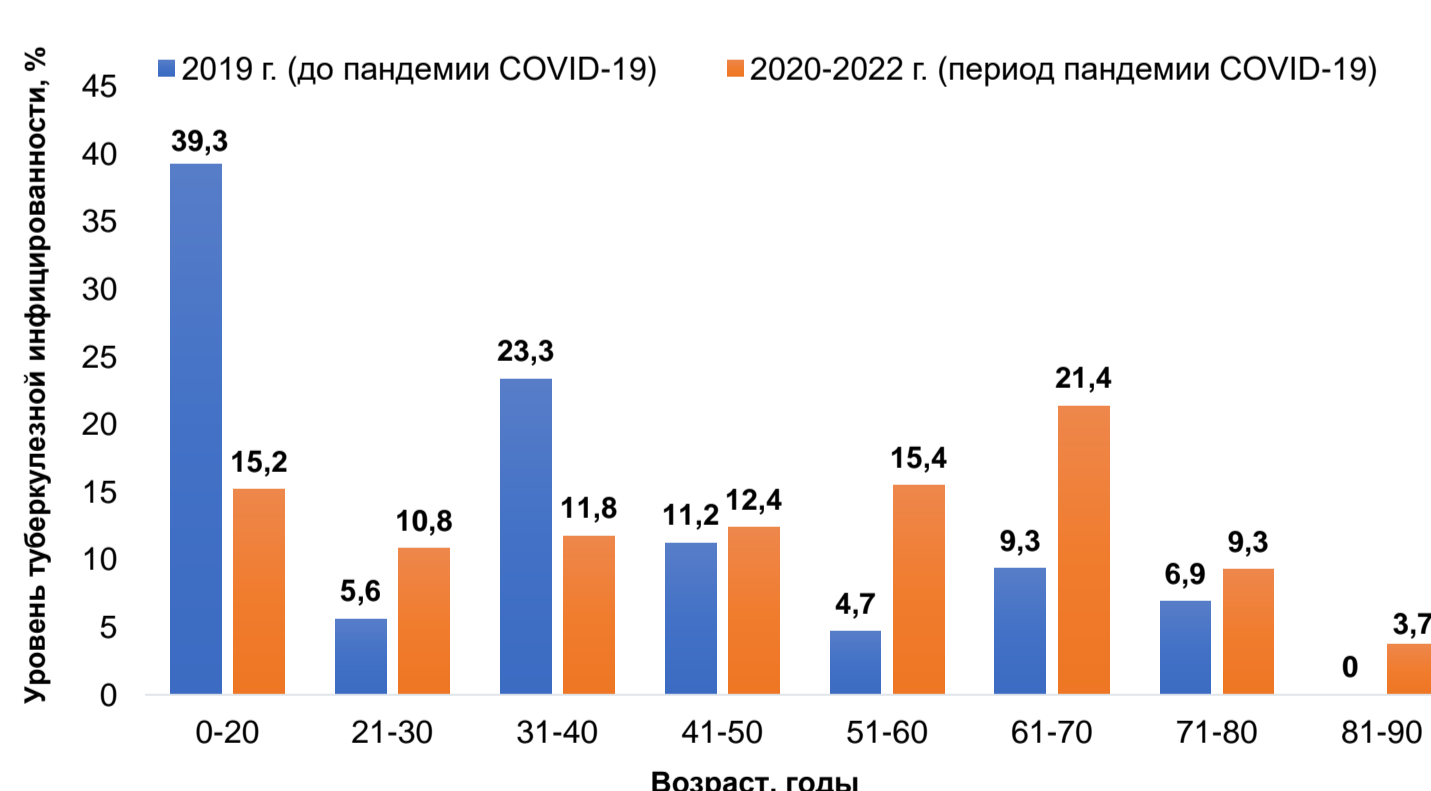


Рисунок 4 - Уровни туберкулезной инфицированности в разных возрастных группах пациентов до и в период пандемии COVID-19

Установлены различные уровни туберкулезной инфицированности до и в период пандемии COVID-19 (рисунок 4). До пандемии COVID-19 уровень туберкулезной инфицированности составил 21,02% (107/509; 95% ДИ 13,4 – 28,7) с наиболее высокими показателями в возрастных группах 0-20 лет – 39,25% (42/107; 95% ДИ 29,9 – 48,5) и 31-40 лет – 23,36% (25/107; 95% ДИ 15,3 – 31,4). В условиях пандемии COVID-19 (2020-2022 гг.) отмечено повышение уровня туберкулезной инфицированности до 24,73% (323/1306; 95% ДИ 22,4 – 27,1) ($\chi^2=256,45$; $p<0,001$) со смещением инфицирования на более старшие возрастные группы 51-60 лет – 15,47% (50/323; 95% ДИ 11,5 – 19,4) ($p=0,004$), 61-70 лет – 21,36% (69/323; 95% ДИ 16,9 – 25,8) ($p=0,006$), 71-80 лет – 9,28% (30/323; 95% ДИ 6,1 – 12,4; $p=0,38$) по сравнению с результатами до пандемии COVID-19.

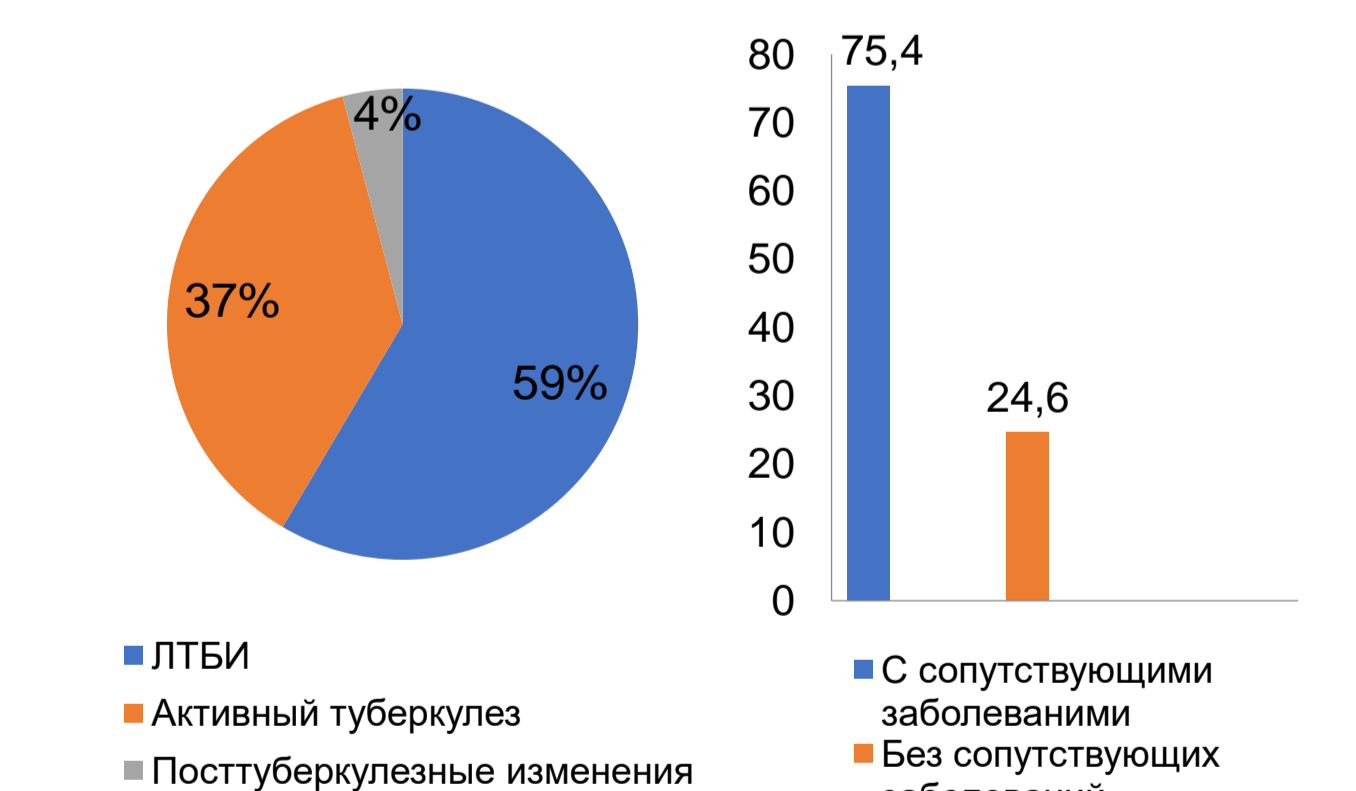


Рисунок 2 - Характеристика пациентов с положительным результатом теста QFT-plus (n=195), %

Влияние латентной туберкулезной инфекции на тяжесть течения COVID-19 изучено в группе пациентов с установленной ЛТИ в 2021 году (рисунок 5). Из 38 пациентов у 15,79% (6/38; 95% ДИ 4,2 – 27,4) пациентов был диагностирован COVID-19 со среднетяжелым течением, у 2,63% (1/38; 95% ДИ -2,5 – 7,7) – с легким течением и 10,52% (4/38; 95% ДИ 0,8 – 20,3) пациентов являлись реконвалесцентами COVID-19, тогда как у 71,05% (27/38; 95% ДИ 56,6 – 85,5) ($\chi^2=13,47$; $p<0,001$) пациентов установлена ЛТИ без COVID-19. Ни у одного пациента с ЛТИ не обнаружено COVID-19 с тяжелым течением. При наблюдении в течение года реактивации туберкулеза не отмечено ни в одном случае.

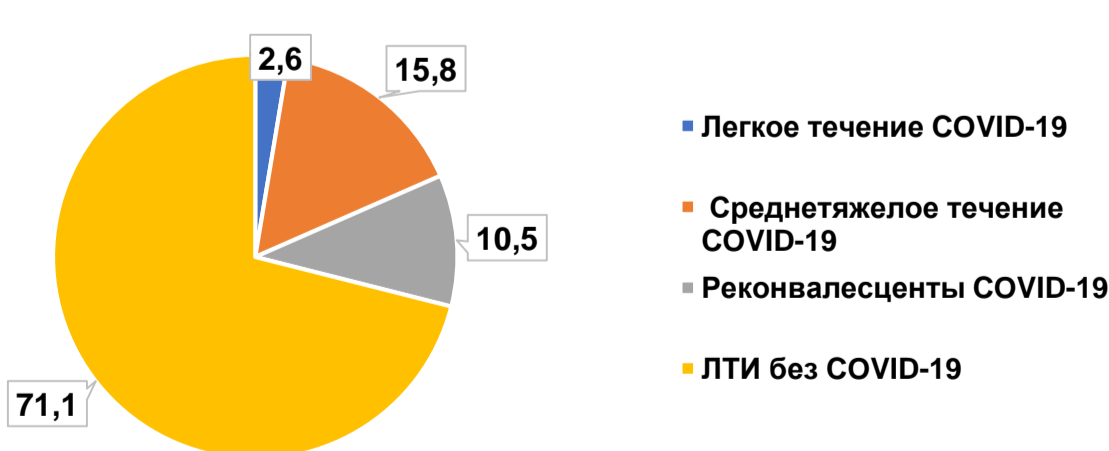


Рисунок 5 - Результаты обследования пациентов с латентной туберкулезной инфекцией на COVID-19

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тестирование инфицирования МБТ группы лиц, стратифицированных по возрасту, на основе теста количественного измерения иммунного Т-клеточного ответа на стимуляцию специфическими антигенами выявило инфицирование МБТ у 23,69% лиц. Наиболее высокая частота инфицирования отмечена в возрастных группах 0-20 (21,16%) и 61-70 лет (18,37%). Уровень инфицирования МБТ на фоне пандемии COVID-19 достоверно увеличился со смещением инфицирования на более старшие возрастные группы, по сравнению с результатами до пандемии COVID-19 (21,02% и 24,73% соответственно, $p<0,001$). Тест QFT-plus не позволяет дифференцировать латентный и активный туберкулез. Постановка или исключение диагноза активного туберкулеза возможно только в совокупности с рентгенологическими и другими клинико-лабораторными данными. В то же время применение теста позволяет идентифицировать пациентов для углубленного обследования с целью выявления латентного туберкулеза и проведения терапии ЛТБИ в группах высокого риска, что делает целесообразным включение QFT-теста в диагностический комплекс фтизиатрического обследования.