

У.Д.К.:616-002.5-053.2-07(479.24)

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.02>

ДИАГНОСТИКА ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИАСКИНТЕСТА В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Рафик Идрис оглы БАЙРАМОВ, доцент,
Джейхун Мохуббат оглы ИСМАИЛЗАДЕ, доцент,
Арзу Эльдар кызы ИРЗАЕВА, ассистент кафедры

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра Легочных болезней,
Баку, Азербайджанская Республика,

e-mail: rafiq-bayramov@mail.ru

Резюме.

Целью исследования явилось определение распространённости латентной и активной туберкулёзной инфекции среди детей в возрасте до 17 лет, проживающих в городе Баку, с использованием современных методов диагностики.

Обследование проведено у 300 клинически здоровых детей. В диагностический алгоритм были включены проба Манту с 2 ТЕ PPD-Л, Диаскинтест и интерферон-γ-релизинг тест (QuantiFERON-TB Gold Plus). В случае положительных результатов и клинических показаний применялись рентгенография органов грудной клетки и бактериологическое исследование.

Латентная туберкулёзная инфекция выявлена у 28% обследованных, активный туберкулёз – у 2%. У 4% детей диагностированы изменения, требующие динамического наблюдения. Наибольшую диагностическую ценность в выявлении латентной инфекции показали IGRA и Диаскинтест.

Полученные результаты подтверждают высокую распространённость латентной туберкулёзной инфекции среди детского населения и обосновывают необходимость активного скрининга с использованием высокоспецифичных методов диагностики.

Ключевые слова: латентная туберкулёзная инфекция, Диаскинтест, проба Манту, IGRA, диагностика, скрининг.

Summary. Diagnostics of latent tuberculosis infection in children and adolescents using diaskintest in the Republic of Azerbaijan.

Objective: To determine the prevalence of latent and active tuberculosis infection among children under 17 years of age living in Baku using modern diagnostic methods. **Materials and Methods:** A total of 300 clinically healthy children were examined. The diagnostic algorithm included the Mantoux test with 2 TU PPD-L, Diaskintest, and the interferon-γ release assay (QuantiFERON-TB Gold Plus). In cases of positive results or clinical indications chest radiography and bacteriological studies were performed.

Results: Latent tuberculosis infection was detected in 28% of the examined children, while active tuberculosis was diagnosed in 2%. In 4% of cases, changes were identified that require follow-up observation. The most diagnostically valuable methods for detecting latent infection were IGRA and Diaskintest.

Conclusion: The study confirms the high prevalence of latent tuberculosis infection among children and highlights the need for active screening using highly specific diagnostic tools.

Keywords: tuberculosis, latent tuberculosis infection, children, IGRA, Diaskintest, diagnosis.

Rezumat. Diagnosticul infecției tuberculoase latente la copii și adolescenți utilizând Diaskintest în Republica Azerbaidjan

Obiectiv: Determinarea prevalenței infecției tuberculoase latente și active în rândul copiilor sub 17 ani care locuiesc în Baku, utilizând metode moderne de diagnostic.

Materiale și metode: Au fost examinați în total 300 de copii clinic sănătoși. Algoritmul de diagnostic a inclus testul Mantoux cu 2 TU PPD-L, Diaskintest și testul de eliberare a interferonului-γ (QuantiFERON-TB Gold Plus). În cazurile de rezultate pozitive sau indicații clinice, s-au efectuat radiografiile toracice și examene bacteriologice.

Rezultate: Infecția tuberculoasă latentă a fost detectată la 28% dintre copiii examinați, în timp ce tuberculoza activă a fost diagnosticată la 2%. În 4% din cazuri, au fost identificate modificări care necesită observație ulterioară. Cele mai valoroase metode de diagnostic pentru detectarea infecției latente au fost IGRA și Diaskintest.

Concluzie: Studiul confirmă prevalența ridicată a infecției tuberculoase latente în rândul copiilor și subliniază necesitatea unui screening activ utilizând instrumente de diagnostic extrem de specifice.

Cuvinte cheie: tuberculoză, infecție tuberculoasă latentă, copii, IGRA, Diaskintest, diagnostic.

Аннотация.

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) представляет собой бессимптомное персистирование *Micobacterium tuberculosis* в организме без клинических признаков активного туберкулеза. Ранняя диагностика ЛТИ играет ключевую роль в профилактике развития заболевания, особенно среди групп риска [5]. Более 100 лет кожная туберкулиновая проба Манту считается методом выявления ЛТИ. Однако из-за низкой специфичности пробы, высокой частоты ложноположительных реакций, которые объясняются перекрестной сенсибилизацией с вакцинным штаммом БЦЖ (*Micobacterium bovis* BCG), возникают трудности в её интерпретации. Реакции на туберкулин не отличаются у впервые инфицированных лиц и перенесших в прошлом туберкулезную инфекцию или заболевшими локальными формами, поскольку положительная реакция Манту сохраняется долгие годы [16].

В статье рассматриваются современные методы диагностики ЛТИ, включая туберкулиновую пробу, Диаскинтест и интерферон-γ-тесты, а также их диагностическая ценность, чувствительность и специфичность.

Отдельное внимание уделено возможностям скрининга и особенностям диагностики в городе Баку.

Туберкулез остаётся актуальной проблемой здравоохранения в Азербайджане и во всем мире. Особое внимание уделяется выявлению ЛТИ у детей, поскольку ранняя диагностика позволяет предотвратить развитие активной формы заболевания. Недавно инфицированные лица с виражом туберкулиновой пробы подвержены повышенному риску развития заболевания. При отсутствии лечения у 2-5% лиц развивается заболевание, причём у 80% заболевших в течение 1-2 лет после инфицирования, после чего риск быстро снижается. [17]. Одним из современных методов, внедренных в клиническую практику в городе Баку стал Диаскинтест, применяемый для диагностики ЛТИ и активного туберкулеза [20,21].

Введение.

По данным ВОЗ, около четверти населения мира инфицировано *Micobacterium tuberculosis*, при этом большинство из них имеют ЛТИ. Своевременное выявление ЛТИ позволяет снизить риск развития активного туберкулеза, особенно среди лиц с ослабленным иммунитетом, ВИЧ-инфицированных, контактных и работников здравоохранения [18,19]. Несмотря на успехи в

выявлении и лечении больных, ТБ продолжает сохранять свою актуальность.

Согласно данным, полученным за прошедшее столетие, наиболее уязвимыми (ТБ) для заболевания туберкулезом являются лица раннего детского возраста и подростки. Исследования, проведенные в начале 20 века, показали высокую заболеваемость смертельно опасными формами туберкулеза детей первых двух лет жизни [17,16]. Амбициозные планы тысячелетия по искоренению туберкулеза тормозит появление новых форм туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя и сочетание туберкулеза с ВИЧ-инфекцией, а также обнаруживаются пределы возможности лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза [1].

По данным исследований, проведённых в Иранских провинциях, граничащих с Азербайджаном, распространённость ЛТИ среди лиц, имевших контакт с больными туберкулезом, составляет от 28% до 45% [6,7,8,15]. В Азербайджане распространённость ЛТИ не изучено официально, однако учитывая близость эпидемиологической ситуации с регионами Ирана и устойчивое течение активного туберкулеза, уровень скрытой инфекции можно оценить как высокий.

Туберкулез остаётся угрозой для здоровья населения Азербайджана. По данным ВОЗ, в последние годы наблюдается нестабильная динамика заболеваемости, в том числе рост случаев заболевания с лекарственно-устойчивыми формами [14].

Особую тревогу вызывает ЛТИ у детей. Каждый инфицированный ребёнок находится в зоне риска перехода в активную форму заболевания. В систематическом обзоре о ЛТИ указано, что у детей и подростков риск развития активного ТБ после инфицирования значительно выше: до 15% в течение 5 лет и до 30% в первый год в зависимости от возраста, бытовых и социальных условий [24]. В крупном исследовании в Лаосе отмечено, что у младенцев до 50% развивается активное заболевание в течение 3-9 месяцев, у детей 1-5 лет – до 25% после инфицирования [25].

Высокая значимость влияния социальных факторов на заболеваемость туберкулезом органов дыхания у детей и подростков подчеркивается многими современными авторами [2]. Под социальными факторами заболевания в детской фтизиатрии традиционно подразумевается неблагоприятный социальный статус семьи. В неблагоприятных семьях возможность для создания необходимых условий для воспитания

ребёнка существенно снижены вследствие низкого экономического статуса, неблагоприятного психологического климата, сниженного социокультурного уровня членов семьи. Основными социальными характеристиками семьи являются её состав, финансовое положение, жилищно-бытовые условия проживания, а также возраст и род занятий родителей [3].

Цель.

Определение распространённости латентной и активной туберкулёзной инфекции среди детей в возрасте до 17 лет, проживающих в городе Баку, с использованием современных методов диагностики.

Материалы и методы.

Исследование проводилось в 2024 году на базе учреждений первичного звена здравоохранения и специализированных фтизиатрических кабинетов г. Баку. В выборку были включены 300 детей в возрасте от 2 до 17 лет, не имеющих клинических признаков острого инфекционного заболевания на момент обследования. Все участники были предварительно вакцинированы БЦЖ согласно национальному календарю.

Результаты и обсуждение.

Проведённое обследование 300 детей в возрасте до 17 лет, проживающих в г. Баку, позволило выявить, что распространённость ЛТИ среди данной популяции составляет 28%, а активный туберкулёз диагностирован у 2% детей. Ещё у 4% выявлены изменения, требующие дополнительного наблюдения.

Диагностический алгоритм включал:

Пробу Манту с 2 ТЕ PPD-Л – внутрикожное введение и оценка диаметра инфильтрата через 72 часа;

Диаскинтест – кожная проба с рекомбинантными белками CFP10 и ESAT6, проводимая по стандартной методике;

QuantiFERON-TB Gold Plus (IGRA) – определение продукции интерферона- γ в ответ на специфические туберкулёзные антигены *in vitro* (анализ крови);

Рентгенография органов грудной клетки – у детей с подозрением на активный туберкулёз;

Микробиологические и молекулярные методы (ПЦР) – применялись в случае положительных IGRA, клинических и рентгенологических признаков, указывающих на активный туберкулёз.

Для оценки распространённости ЛТИ использовались положительные результаты IGRA и Диаскинтеста в отсутствии клинических и рентгенологических проявлений. Диагноз активного туберкулёза устанавливался на основании совокупности клинических, рентгенологических и лабораторных данных в соответствии с критериями ВОЗ.

Результаты подтверждают актуальность проблемы ЛТИ у детей даже в условиях стабильной эпидемиологической обстановки. Они подчёркивают необходимость раннего выявления инфицированных детей, особенно среди контактных групп, а также необходимость расширения применения высокоспецифичных методов таких как IGRA и Диаскинтест в клинической практике.

Таблица 1.

Распределение детей по результатам обследования на туберкулёзную инфекцию (n=300)

Категория	Кол-во детей	% от всех
Всего обследованных	300	100%
Неинфицированные (отрицательные все тесты)	198	66%
Латентная туберкулёзная инфекция (ЛТИ)	84	28%
— выявлены по IGRA	62	20.7%
— выявлены по Диаскинтесту	70	23.3%
— выявлены по TST	80	26.7%
Активный туберкулёз	6	2%
— подтверждены микробиологически	3	1%
— клинически/рентгенологически	3	1%
Подозрение на активный ТБ, наблюдение	12	4%

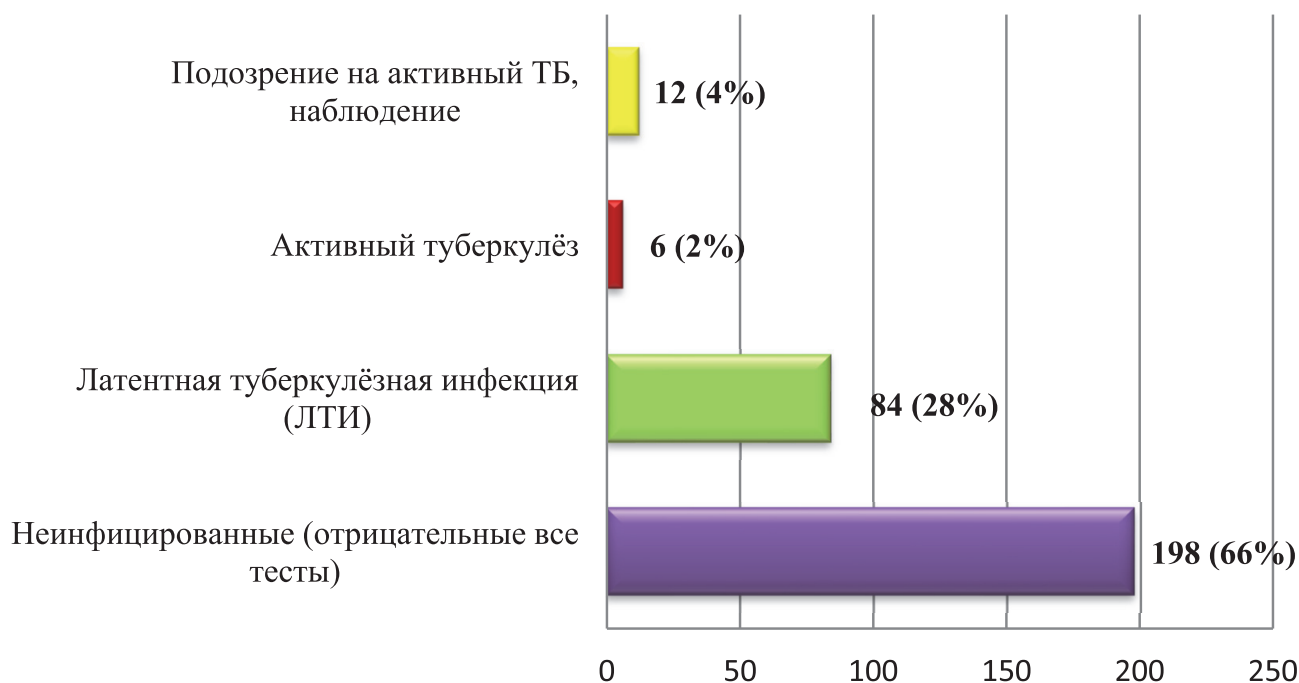


Рис. 1. Распределение детей по статусу туберкулезной инфекции n=300

Полученные данные могут служить основанием для планирования профилактических мероприятий, оценки потребностей в химиопрофилактике и повышения настороженности в отношении детского туберкулёза в Азербайджане.

Методы диагностики ЛТИ.

1. Туберкулиновая проба (проба Манту) – это классический скрининговый тест, основанный на внутрикожном введении очищенного туберкулина (ППД-Л) [10].

Достоинства: доступность, простота проведения. **Недостатки:** низкая специфичность, ложноположительные реакции при БЦЖ-вакцинации и воздействии нетуберкулезных микобактерий.

2. Диаскинтест содержит рекомбинантные белки CFP-10 и ESAT-6, которые отсутствуют у БЦЖ-штаммов и нетуберкулезных микобактерий [11].

Преимущества: высокая специфичность, особенно у вакцинированных. Диаскинтест обладает чувствительностью 78-89% и специфичностью более 95% [6,26,27].

3. Интерферон-гамма-релизинг тесты (IGRA) кровяные тесты (например, QuantiFERON - TB GOLD), определяющие уровень интерферона – γ после стимуляции Т-клеток антигенами *M.tuberculosis*.

Преимущества: высокая чувствительность и специфичность, отсутствие перекрестных реакций с БЦЖ.

Недостатки: высокая стоимость, необходимость специального лабораторного оборудования [22, 23].

Появление в последние годы иммунологических тестов нового поколения (Диаскинтест, QuantiFERON - TB GOLD), информативность которых в дифференциальной диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии, а также в диагностике туберкулеза доказана многочисленными отечественными и зарубежными авторами, позволит изменить и улучшить выявление ЛТИ [4].

В большинстве стран с недостаточными ресурсами тесты IGRA не используются в связи с дороговизной. Таким образом, кожные пробы являются наиболее перспективными с точки зрения стоимости, доступности, простоты исполнения для диагностики латентной и активной туберкулезной инфекции [28].

В 2022 году в журнале Lancet был опубликован обзор литературы с метаанализом сравнительной эффективности лабораторных тестов IGRA и кожных тестов с этими же антигенами (ESAT6, CFP10), а также туберкулиновой пробы Манту. Было показано, что чувствительность пробы с препаратом Диаскинтест составила 91,18% (95% ДИ 81,72-95,98) по сравнению с 88,24% (78,20-94,01) у пробы Манту (при размере папулы ≥ 5 мм); 89,66% (78,83-95,28) для QuantiFERON и 90,91% (79,95-96,16) для T-SPOT [29].

Актуальным остаётся поиск дополнительных критериев в оценке состояния ребёнка с ЛТИ

при назначении профилактических мероприятий. Получение таких знаний позволит улучшить раннее выявление и профилактику туберкулеза [4].

Исследования среди подростков находящихся в контакте с больными туберкулезом положительная реакция на пробу Манту выявлена у 77,9% обследованных, тогда как положительный результат Диаскинтеста зарегистрирован лишь у 5,6%, что подчеркивает более высокую специфичность последнего метода [12].

В крупном международном исследовании (2710 детей, 97,5% вакцинированных БЦЖ), Диаскинтест оказался положительным в 11,7% случаев, а Манту-в 63,1%. Каппа-коэффициент соответствия между тестами составил лишь 0,08 [13].

В Азербайджане Диаскинтест пока применяется ограниченно, несмотря на высокую диагностическую эффективность.

Преимущества применения в Баку Диаскинтеста следующие:

- Точность диагностики: снижение числа ложноположительных случаев (Манту), требующих ненужной профилактики.

- Экономическая выгода: снижение нецелевых расходов и нагрузки на систему. Удобство: амбулаторная процедура, минимальная травма, отсутствие серьёзных побочных случаев

Рекомендации:

- Увеличение широкой доступности Диаскинтеста во всех детских поликлиниках, а также противотуберкулезных диспансерах и использование его как для профилактического скрининга, так и для обследования контактных лиц с целью своевременного выявления ЛТИ.

- Повышение квалификации медперсонала по технике проведения и интерпретации.

- Информирование родителей о преимуществах точной диагностики.

- Введение долгосрочного наблюдения за детьми, выявленными с помощью Диаскинтеста, представляется важным направлением для оценки эффективностью проводимых профилактических мероприятий. Увеличение внедрения Диаскинтеста позволит успешно выявлять ЛТИ, уменьшить число необоснованных химиопрофилактик, улучшит эпидемиологический контроль.

Проблемы и особенности диагностики:

- Отсутствие «золотого стандарта» для верификации ЛТИ затрудняет интерпретацию результатов.

- У детей, пожилых и лиц с ослабленным иммунитетом возможны ложноположительные результаты.

Перспективы:

- Повышение доступности IGRA тестов
- Внедрение комбинированных алгоритмов диагностики (Манту+Диаскинтест).
- Создание региональных регистров лиц с ЛТИ.
- Разработка тестов, дифференцирующих активный и латентный туберкулез.

Заключение.

Таким образом, диагностика ЛТИ – важнейшее звено в борьбе с туберкулезом. Оптимальный подход включает сочетание клинико-эпидемиологических данных и современных диагностических методов. Расширение применения Диаскинтеста и IGRA тестов позволит повысить точность выявления инфицированных лиц и своевременно проводить превентивное лечение.

Литература.

1. World Health Organization. Global tuberculosis Report, Switzerland: WHO, 2021.57p.
2. Михайлова С.В., Кривохин В.Н. *Влияние социальных факторов на инфицирование МБТ у детей из семейных очагов туберкулеза // Туберкулез и болезни легких-2015-№7-с.89*
3. Золтова Н.В., Ахтямова А.А., Овсянкина Е.С., Петракова И.Ю., Хитева А.Ю. *Социальный портрет семей детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания. Туберкулез и болезни легких. 2018., т.96. №10, с. 23-29.*
4. Ананьев С.М. *Диагностики латентной туберкулезной инфекции у детей с применением иммунологических тестов нового поколения: автореферат диссертации кандидата медицинских наук: 14.01.16/Ананьев Семён Михайлович; [Санкт-Петербург.НИИ Фтизиопульмонологии Минздрава РФ]- Санкт-Петербург, 2017. 24с.*
5. Jastin Denholm, Ann-Maria Baker, Maks Timlin. *Latent tuberculosis in the general practice context// Volume 49, Issue 3, March 2020*
6. Khalilzadeh S., Masjedi M.R., Seifi S., Tabarsi P., et al. *Prevalence of latent tuberculosis infection among household contacts of patients with active tuberculosis. Tanaffos. 2015; 14(1): 42-47.*
7. Khalilzadeh S., Hashemian S.M., Ebrahimzadeh A., et al. *Diagnosis of latent tuberculosis infection among pediatric household contacts of Iranian tuberculosis cases: Using tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold Plus // BMC Pediatrics. 2021; 21:156.*
8. Riahi S.M., Riahi S.M., Yousefi M., et al. *Prevalence of latent tuberculosis infection among household contacts using the tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold Plus assay // Iranian Journal of Microbiology. 2022;14(1):59-66.*
9. Беляева Т.В. *Современные подходы к диагностике латентной туберкулезной инфекции. Проблемы туберкулеза и болезней легких-2022-№9 с.25-30.*

10. Шестоपालова С. Г., Чучалин А. И. *Туберкулез: руководство для врачей*// М: МИА,2019.-448с.
11. Суханов А. А., Кисилева И. В. «Клиническое значение применения Диаскинтеста // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких.2021; №3; с.15-21.
12. Скакун А.В., Матвиенко Ю.А. *Интерферон-гамма тесты в диагностике ЛТИ*//Фтизиопульмонология 2021, №5, с.34-39.
13. Fritschi N., Gureva T., Eliseev P., Jackson C. *Diagnosis of tuberculosis infection in children with a novel skin test and the traditional tuberculin skin test: An observational study.* // PLOS ONE 19(8):e0293272, August 27,2024.
14. Министерство здравоохранения Азербайджанской Республики. Состояние заболеваемости туберкулезом в 2024 году// Баку, 2024 Электронный ресурс.
15. Ding Y., et al. *Prevalence trends of latent tuberculosis infection at the global, regional and country levels from 1990-2019.*// International Journal of Infectious Diseases//DOI:10.1016/j.ijid.2022.03.021.
16. Слогодкая Л.В., Кочетков., Сенчихина О.Ю. Эффективность кожного теста (Диаскинтест) при выявлении инфицированных и заболевших подростков среди контактных больных туберкулезом. Вопросы современной педиатрии .2011;10(3):70-75.
17. Слогодкая Л.В. *Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность. Туберкулез и болезни легких*, 2013;№5:с.39-46.
18. WHO *consolidated guidelines on tuberculosis. Modul 1:Prevention - tuberculosis preventive treatment* .Geneva:World Health Organization; 2020.
19. Русских О.Е. *Латентная туберкулезная инфекция:возможности диагностики и лечения у больных с ВИЧ-инфекцией.*Эпидемиология и инфекционные болезни, 2019, №2, с.99-104.
20. Tuberculosis diagnostics in Eastern Europe:the role of Diaskintest in national TB programs//European Respiratory Journal. 2021. Т.58, №5, ст. 2100167-:https://publications.ersnet.org/content/58/5/2100167
21. Генериум будет экспортировать биотехнологические препараты в Азербайджан //Сайт компании»-Генериум».-2020. <https://www.generium.ru>.
22. *Interferon-gamma release assay (IGRA):blood tests measuring IFN-gamma levels in T-cells stimulated with M.tuberculosis antigens ESAT-6 and CPF-10.*QuantifERON-TB Gold//Enciclopedia;https://en.wikipedia.org/wiki/Interferon_gamma_releasr_assay
23. Jur M. *Interferon-gamma Release Assaus for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection:an Update Review.* Ann Clin Lab.Sci.-2013;43(2):221-231.- [электронный ресурс]: <https://www.annclinlabsci.org/content/43/2/221.long>
24. *Managment of childhood and adolescent latent tuberculous infection(LTBI)inGermany,Austria and Switzerland*//PMC.-2021.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nooks/NBK362124>
25. *Risk of latent tuberculosis infection in children living in households with tuberculosis patients:a cross sectional survey in remote northern Lao People's Democratic Republic*/BMC infection. Dis.-2009.<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/2334-9-96>.
26. Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В. и др., *Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтест) при туберкулезной инфекции у детей и подростков*//Проблемы туберкулеза. 2010-№1-с.10-15.
27. Литвинов В.И., Слогодкая Л.В., Сельцовский П.П. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции//Российский медицинский журнал-2009-№1-с.52-56
28. Слогодкая Л.В., Богороцкая Е.М., Шамуратова Л.Ф., Севостьянов Т.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю. *Особенности проявлений туберкулезной инфекции в разных возрастных группах у детей и подростков по результатам скрининга на основе применения 2 внутрикожных тестов(с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным(CFP10-ESAT6))в Москве в 2023 году*/Туберкулез и болезни легких/том102,№5,2024
29. Krutikov M., Faust L., Nikolayevsjiy V., Hamada Y., Gupta K., Carillo D.,S Mateelli A., Korobitsyn A., Derringer C.M., Bangka M.X. *The diagnostic performance of novel skin-based in -vivo test for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin test and blood based in vitro-interferon-gamma release assays:a systematicreview and meta-analysis.* Lancet Infect.Dis.,2022,no.2,pp.250-264.