

© Е.В. Истомина, 2017  
УДК 616.24-002.5-078-053.2

## ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Истомина Е.В.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт  
фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, Санкт-Петербург

**Резюме:** За последние годы диагностике латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) уделяется большое внимание. Одна треть населения планеты инфицирована микобактериями туберкулеза, при этом риск развития туберкулеза после инфицирования высок и достигает 10%. В 2014 году ВОЗ утвердила клинические рекомендации по диагностике и лечению ЛТИ, что стало возможным благодаря внедрению новых иммунологических тестов, а также были определены группы высокого риска, которым необходимо диагностировать ЛТИ в самые ранние сроки для предотвращения развития активного туберкулеза. В обзоре представлены данные по исследованиям ЛТИ за последние годы и применяемым в настоящее время иммунологическим методам.

**Ключевые слова:** латентная туберкулезная инфекция, иммунологические методы, группы риска

## LATENT TUBERCULOSIS INFECTION: POTENTIAL FOR IDENTIFICATION AND DIAGNOSIS (OVERVIEW)

Istomina E.V.

Federal State Budgetary Institution «St. Petersburg Scientific Research Institute of  
Phthiopolmonology» Ministry of Health of the Russian Federation, 191036,  
Russia, Saint Petersburg

**Abstract:** Within recent years diagnosis of latent tuberculosis infection (LTI) is in focus of specialists' attention. One third of population worldwide is infected by *Mycobacterium tuberculosis*, while risk of active tuberculosis development after infection is high and achieves 10%. In 2014 WHO endorsed clinical recommendations on diagnosis and treatment of LTI, that became feasible due to implementation of new immunologic tests. Groups of high risk, where early diagnosis of LTI is essential to prevent development of active tuberculosis, were defined. In the Overview data on LTI researches performed during last years and immunologic tests in use is presented.

**Key words:** latent tuberculosis infection, immunologic methods, groups of risk

На рубеже XX-XXI веков туберкулез остается важной международной и национальной проблемой, по-прежнему представляя серьезную угрозу для здоровья общества во многих странах мира, нанося человечеству колоссальный медицинский и экономический ущерб, являясь одной из ведущих причин смертности от инфекционных заболеваний [23; 48].

Несмотря на многолетние разноплановые исследования, направленные на искоренение этого заболевания, на программы мирового сообщества, направленные на борьбу с ним (программа ДОТС, Стратегия «Остановить ТБ» и Глобального плана «Остановить ТБ» на 2006-2015 гг.), справиться с инфекцией не удастся [23].

По данным ВОЗ, примерно треть населения Земли инфицирована *M. tuberculosis* и примерно каждую секунду возникает новый случай заболевания туберкулезом. В 2015 году туберкулезом заболели 9,6 миллионов человек и 1,5 млн. умерли от болезни (в том числе 360 000 человек среди ВИЧ - положительных людей). У ВИЧ-позитивных лиц показатель заболеваемости туберкулезом любой формы составил 7,5 миллионов (от 7,4 до 7,7 миллионов), распространенность заболевания составила 11,9 миллионов случаев (от 11,6 до 12,2 миллионов), а количество

смертей в 2013 году составило 1,4 миллионов (от 1,3 до 1,5 миллионов) человек. Число смертей от туберкулеза является недопустимо большим, учитывая, что большинство из них можно было предотвратить [48].

В Российской Федерации первые десять лет XXI века показатели распространенности туберкулеза в отдельных регионах характеризуются некоторой стабилизацией, однако в целом ситуация продолжает оставаться весьма напряженной, что связано с низким уровнем профилактических мероприятий у взрослых, утяжелением структуры клинических форм заболевания, увеличением числа бактериовыделителей, в том числе со множественной лекарственной устойчивостью [19; 31].

Сегодня всем мировым сообществом выделены четыре основных направления в борьбе с туберкулезом, которые отражены в документе «Проект глобальной стратегии и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 года» от 14 марта 2014, а именно [48]:

- А. Ранняя диагностика туберкулеза, включающая всеобщее тестирование на лекарственную чувствительность, и систематический скрининг лиц, находившихся в контакте, и групп повышенного риска.
- В. Лечение всех лиц с туберкулезом, включая туберкулез с лекарственной устойчивостью, и поддержка пациентов.
- С. Совместные меры борьбы с туберкулезом/ВИЧ и ведение сопутствующих заболеваний.
- D. Профилактическое лечение лиц, подвергающихся повышенному риску, и вакцинация против туберкулеза.

Ранняя диагностика туберкулезной инфекции подразумевает выявление латентной инфекции, интерес к которой возрос в конце 20 века. Это объясняется пониманием того, что ЛТИ – резервуар будущего туберкулеза (ТБ). При отсутствии контроля за ЛТИ все усилия по борьбе с туберкулезом становятся бессмысленными [32].

Термин LTBI (*latent tuberculosis infection*) рекомендовано употреблять в отношении пациентов, инфицированных микобактериями туберкулеза без клинических и других симптомов активной болезни [23; 35].

В 2014 году в документе ВОЗ «Руководство по ведению пациентов с ЛТИ» дано определение ЛТИ как состояния иммунного ответа, развивающееся в ответ на стимуляцию *M. tuberculosis*, при отсутствии признаков активного туберкулеза. В настоящее время нет прямого метода измерения *M.tuberculosis* в организме человека. Подавляющее большинство лиц с ЛТИ не имеют никаких признаков или симптомов туберкулеза, но подвержены риску развития активного туберкулеза (ТБ), что может быть предотвращено путем своевременного выявления и профилактического лечения заболевания [10; 23].

По оценкам ВОЗ, треть населения планеты инфицирована микобактериями туберкулеза. У подавляющего большинства инфицированных лиц отсутствуют признаки или симптомы туберкулеза, и эти лица не являются заразными, но у них есть риск развития активной формы туберкулеза (ТБ). Риск реактивации туберкулеза в течение жизни для лиц с ЛТИ составляет 5–10%, причем у большинства из них туберкулез развивается в течение первых пяти лет с момента первичного инфицирования микобактериями. Ежегодное соотношение активный ТБ/ ЛТИ составляет примерно 1:1000. Тем не менее риск развития туберкулеза после инфицирования микобактериями зависит от нескольких факторов, наиболее важным из которых является иммунный статус организма [48].

Высокий риск развития туберкулеза имеют лица, живущие с ВИЧ-инфекцией, имеющие контакт с больным туберкулезом, получающие иммуносупрессивную терапию и т.д. Именно этой категории лиц необходимо проходить обследование на наличие ЛТИ [4]. К группам риска относятся и медицинские работники, особенно противотуберкулезных учреждений, так как имеют длительный контакт с больными туберкулезом, нередко с бактериовыделением. Уровень заболеваемости туберкулезом в данной группе

риска в последние годы вырос и составил в 2013 г. – 113,0, а 2014 год – 135,1 на 100 000 сотрудников [3; 7].

До недавнего времени кожный тест с туберкулином (TST) был единственным методом диагностики ЛТИ. Этот тест известен с конца XIX в. и позволяет оценить клеточный иммунитет по реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на воздействие специфических белков возбудителя. Туберкулин содержит в своем составе более 200 антигенов, которые широко распространены среди микобактерий. В результате положительный отклик на его введение наблюдается у лиц, сенсibilизированных нетуберкулезными микобактериями (НТМ) или вакцинированных БЦЖ. За этим часто следует неоправданное назначение лечения. Кроме того, тест зачастую трудно интерпретировать из-за ошибок при применении туберкулина и субъективного считывания результатов теста. Тем не менее, основным недостатком туберкулинодиагностики является её низкая чувствительность при выявлении ЛТВИ среди лиц с высоким риском развития активного туберкулеза: пациентов с иммуносупрессией (особенно с дефицитом клеточного иммунитета, лиц с ВИЧ-инфекцией) и детей [15; 16].

Открытие генома *M.tuberculosis*, *M.bovis* и *M.bovis BCG* привело к разработке современных высокоспецифичных (87% - 94%) тестов *in vitro* (IGRA –тесты: QuantiFERON (QFT)-TB и T-SPOT.TB теста) и *in vivo* (пробы на туберкулин с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®), которые позволяют на ином уровне проводить диагностику туберкулеза и отказаться от применения пробы Манту 2 ТЕ [2; 5].

Многочисленные исследования показали, что пептиды смеси антигенов в QuantiFERON®-TB Gold стимулируют IFN- $\gamma$  Т-клеточный ответ у людей, инфицированных *M. tuberculosis*, но в общем случае не вызывают ответа у людей неинфицированных или прошедших BCG вакцинацию, небольших или с низким риском ЛТИ. Этот тест имеет особую ценность для педиатрии, пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, пациентов с

иммуносупрессией (хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями и т.п.), пациентов с ВИЧ-инфекцией и *M. tuberculosis* и т.п. [4].

Тесты предназначены для оценки клеточного иммунитета в ответ на стимуляцию пептидными антигенами – микобактериальными белками: пептидами, кодируемыми регионом RD1 (region of difference) – ESAT-9 (early-secreted antigenic target), CFP-10 (culture filtrate protein), пептидом, кодируемым RD-11 – TB 7.7 (p4). Эти антигены присутствуют у *M. tuberculosis*, но при этом отсутствуют у всех штаммов BCG и большинства нетуберкулезных микобактерий (кроме *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*). Доказан высокий уровень выработки интерферона  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), секретируемого клетками крови инфицированного МБТ человека, при контакте с антигенами ESAT-6 и CFP-10 [23].

IGRA –тесты лишены недостатков кожной пробы. Они основаны на определении *in vitro* продукции гамма-интерферона сенсibilизированными специфическими пептидами лимфоцитов крови пациента. В качестве индукторов синтеза интерферона используются антигены ESAT-6 и CFP-10 *M. tuberculosis*. Таким образом, достигается высокая специфичность показаний теста. Проведенные многочисленные исследования показали, что специфичность и чувствительность IGRA –тестов составляют 98,1 и 89,0% соответственно [5]. Однако тесты являются дорогостоящими и требуют специального лабораторного оснащения.

По мнению ряда авторов, лабораторные тесты QuantiFERON-TB Gold/ QuantiFERON-TB Gold In-Tube и ELISPOT/T-SPOT.TB должны дополнять туберкулинодиагностику в первую очередь для идентификации ложноотрицательных результатов выявления латентной туберкулезной инфекции, активного туберкулеза и новых случаев туберкулеза у больных при проведении терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  особенно в странах с умеренной и высокой распространенностью туберкулеза [37; 38].

В России на основе белков, кодируемых в зоне RDI, в 2006 году был разработан новый диагностический препарат Диаскинтест<sup>®</sup>, который представляет собой рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, продуцируемый *Escherichia coli*. Основным механизмом действия теста также является формирование реакции гиперчувствительности замедленного типа. При этом белок CFP-10-ESAT-6 не обладает сенсibiliзирующей активностью и не токсичен. Методика проведения теста схожа с постановкой пробы Манту с 2ТЕ. Результат также оценивается через 72 часа [24; 26; 30].

Высокая диагностическая ценность пробы с Диаскинтестом (ДСТ) подтверждена также в исследованиях у больных с различными изменениями в легких (при комплексном обследовании туберкулез был подтвержден у 36 пациентов). При этом диагностическая чувствительность метода составила – 94,4%, специфичность – 83,3%, диагностическая эффективность – 88,9%, прогностическая ценность положительного результата – 91,9%, прогностическая ценность отрицательного результата – 88,2% [27; 29; 34].

Особую трудность представляет собой диагностика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. Наличие ВИЧ-инфекции более чем в 20 раз увеличивает риск туберкулеза, при этом развитие туберкулезного процесса может приобретать атипичные формы. Диагностическая ценность пробы Манту в условиях иммуносупрессии значительно снижена. Использование в этих условиях ДСТ также показывает снижение диагностической чувствительности (до 43%, тогда как у пробы Манту с 2 ТЕ чувствительность снизилась лишь до 56%). При этом степень диагностической ошибки коррелирует с уровнем иммуносупрессии [25].

Сегодня данные иммунологические методы широко применяются в практике на этапе скрининга для определения латентной туберкулезной инфекции в группах риска и активного туберкулеза, в дифференциальной диагностике, при назначении кортикостероидной терапии, для определения скрытой туберкулезной инфекции [2, 4].

Инфекция, вызванная туберкулезными микобактериями, сопровождается выработкой иммунной системой организма человека большого количества специфических гетерогенных антител, что диктует необходимость применения "коктейля" антигенов туберкулезных микобактерий для серологической диагностики [33].

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТВИ) - неконтагиозное бессимптомное состояние, и туберкулез может развиваться лишь спустя месяцы или годы. Следовательно, для организации адекватного контроля за распространением туберкулеза в первую очередь необходимо своевременно выявлять и лечить инфицированных МБТ, то есть делать это еще до того, как они станут заразными вследствие развития активного туберкулеза. Данное положение особенно актуально в группах риска.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией и *M. tuberculosis* риск перехода латентного туберкулеза в активный повышается в 50-200 раз. Этот риск также растет у пациентов, получающих антиретровирусную терапию. Туберкулез является основной причиной смерти среди пациентов, страдающих ВИЧ/СПИД. В регионах с большой распространенностью ВИЧ количество случаев туберкулеза растет [20; 23].

По данным литературы, латентная инфекция выявляется в 10% случаев даже у доноров [36]. На базе Московского городского Научно-практического центра борьбы с туберкулезом с 2009-2011 гг было проведено исследование – скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генноинженерные биологические препараты (всего было обследовано 286 больных: с анкилозирующим спондилитом - 159, ревматоидным артритом - 94, псориатическим артритом - 25, болезнью Бехчета - 8). В порядке скрининга перед назначением генноинженерных биологических препаратов (ГИБП) были обследованы 177 пациентов, а на фоне лечения – 152 человека. Проводился сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, рентгенография грудной клетки (по показаниям - КТ), проба Манту с 2 ТЕ. У 79 больных в ходе скрининга и у 87 на фоне



лечения ГИБП был поставлен ДСТ, у 38 и 50 больных соответственно - проба QuantiFERON-TB Gold. Их специфичность в отношении выявления латентной туберкулёзной инфекции позволила воздержаться от превентивного противотуберкулёзного лечения у 33,8% больных с положительными результатами пробы Манту с 2 ТЕ перед началом лечения и более чем у 80% больных - в ходе терапии ГИБП. Был сделан вывод о необходимости регулярного обследования пациентов, получающих лечение ГИБП, что направлено на исключение развития активного туберкулёза и мониторинг латентной туберкулёзной инфекции [4].

Л.И. Слогоцкая, В.И. Литвинов и соавторы в исследованиях пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом выявили зависимость между уровнем CD4+ лимфоцитов в периферической крови и частотой положительной реакции на пробу с ДСТ. Авторами доказана зависимость между распространенностью туберкулезного процесса и частотой положительной реакции на пробу с ДСТ (доля положительных реакций на препарат была меньшей среди больных с распространенными процессами). Представленные данные обосновывают применение кожной пробы с препаратом Диаскинтест® для диагностики туберкулеза у больных с ВИЧ особенно на ранних стадиях [25].

Были проведены исследования по поводу эффективного применения QuantiFERON TB-Gold и IP-10 теста. На базе научно-исследовательского центра туберкулеза Индии в период с января 2008 по февраль 2009 г. было проведено исследование, целью которого явилось сравнение уровней TB-антигенспецифического гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ) и IFN- $\gamma$  индуцибельного белка (IP) -10 в культуре цельной крови от здоровых пациентов и здоровых семейных контактов. Испытуемым были проведены туберкулиновые пробы, QuantiFERON TB-Gold, IP-10. Результаты исследования показали, что риск инфицирования туберкулезом после контакта со взрослыми с положительной реакцией на туберкулез был 64% и 68%, как было определено QuantiFERON TB-Gold -IT и IP-10 соответственно. Тем не менее TST определялся более низкий уровень заражения (51%), и это значит, что

TST может недооценивать риск инфицирования для контактов со взрослыми, больных легочным туберкулезом. По QuantiFERON TB-Gold и IP-10 в 80% случаев были получены положительные результаты, что свидетельствует о высоком уровне заболеваемости ТБ в регионе. Это объясняет причину большого числа положительных результатов QuantiFERON TB-Gold и IP-10 [43].

Предыдущее исследование проводилось с использованием ESAT-6 и CFP-10 на основе ELISPOTa и показало, что в 80% (31) случаев здоровые взрослые (возрастной диапазон 18-70, средний - 47 лет) оказались положительными на туберкулезную инфекцию. В целом результаты исследования доказали, что QuantiFERON TB-Gold и IP-10 могут служить лучшей альтернативой пробы Манту с 2ТЕ для идентификации ЛТБИ [41].

Другой группой риска являются медицинские работники. При обследовании 190 работников здравоохранения в период с января 2005 по июнь 2006 года проводилось сравнение между tuberculin skin test (TST) и QFT, при котором высокую эффективность в определении ЛТИ по сравнению с пробой Манту с 2 ТЕ показал QFT, что делает его выгодной альтернативой пробе Манту с 2 ТЕ [40].

Помимо вышеперечисленных исследований, зарубежные авторы поднимают и другие немаловажные проблемы.

Некоторые авторы затрагивают проблему диагностики ЛТИ у пациентов, находящихся на гемодиализе, которым предстоит трансплантация, поскольку они являются группой повышенного риска реактивации латентной туберкулезной инфекции и развития активного туберкулеза [46; 47].

Были исследованы 100 пациентов и выполнены TST и QFT. Результаты QFT были в прямой корреляционной зависимости с факторами риска заболевания туберкулезом, в отличие от положительных результатов TST. Кроме того, тест QFT-G не зависит от вакцинации БЦЖ. Авторы пришли к выводу, что QFT-G тест является более полезным, чем TST, диагностическим методом для обнаружения ЛТБИ у пациентов, находящихся на гемодиализе [45].

Некоторые авторы сравнивали эффективность пробы Манту с 2ТЕ и QuantiFERON®-TB (QFT) в диагностике латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) при ревматоидном артрите (РА) у пациентов, получавших инфликсимаб (IFX). Результаты данных исследований свидетельствуют о том, что QFT-G может обнаружить ЛТИ у пациентов с РА, пропускаемых при проведении TST. Авторами был сделан вывод, что туберкулиновые кожные пробы и QFT-G должны быть использованы параллельно, а ЛТИ следует считать подтвержденной, когда одна из методик дает положительный результат [46].

Проводилась сравнительная оценка QuantiFERON®-TB и пробы Манту с 2ТЕ в диагностике LTBI у пациентов с циррозом печени (ЦП) - кандидатов для трансплантации. В период с января 2006 года по май 2007 года было проведено обследование 43 пациентов с циррозом печени различной этиологии. Авторами были сделаны выводы о том, что QuantiFERON®-TB является более эффективным, чем *tuberculin skin test* (TST), для обнаружения LTBI у больных ЦП независимо от этиологии цирроза и наличия ГЦК. Поэтому интерферон-γ анализ может быть важным методом для выявления кандидатов на трансплантацию по риску развития туберкулеза [47].

IGRA-тесты также позволяют проводить дифференциальную диагностику между поствакциной и инфекционной аллергией, так как их результат не зависит от вакцинации БЦЖ. Специфичность туберкулиновой пробы высокая у невакцинированного населения, но низкая и переменная - у БЦЖ-вакцинированного населения. Исследование показало, что T-SPOT.TB в данном случае является более чувствительным, чем QuantiFERON и проба Манту с 2ТЕ [28; 29; 30].

Также была доказана эффективность IGRA-тестов в выявлении ЛТИ у иммунокомпроментированных лиц [44]. Применение в диагностике QuantiFERON-TB Gold In-Tube и T-SPOT.TB дает преимущества по сравнению с туберкулиновой кожной пробой у лиц с ослабленным иммунитетом, в том числе лиц, инфицированных ВИЧ, больных с

воспалительными нарушениями иммунной системы, кандидатов для лечения ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$ , больных, получающих гемодиализ, реципиентов и пациентов с раком. Однако авторы указывают на необходимость дальнейших исследований, чтобы более точно определить пользу и эффективность IGRA-тестов у пациентов с ослабленным иммунитетом.

Особую группу риска составляют медицинские работники противотуберкулезных учреждений, так как имеют длительный контакт с больными туберкулезом, нередко с бактериовыделителями.

Среди зарубежных источников мало исследований, посвященных диагностике ЛТИ у сотрудников противотуберкулезных учреждений. В то же время в проведенных исследованиях авторы указывают на особую актуальность выявления ЛТИ среди контактных лиц и на необходимость проведения профилактических мероприятий при ее выявлении.

В 2010 году исследователи провели мета-анализ исследований, в которых оценивалась целесообразность обследования лиц, имевших бытовой домашний контакт с больными туберкулезом [42]. Туберкулез, бактериологически подтвержденный и клинически диагностированный, был выявлен у 4,5% (95% ДИ 4,3–4,8;  $I^2 = 95,5\%$ ) обследованных контактных лиц; бактериологическое подтверждение имело место в 2,3% случаев (95% ДИ 2,1–2,5;  $I^2 = 96,6\%$ ). Латентная туберкулезная инфекция была обнаружена у 51,4% (95% ДИ 50,6–52,2;  $I^2 = 99,4\%$ ) всех обследованных контактных лиц. Данные результаты свидетельствуют о том, что отслеживание контактных лиц заслуживает серьезного рассмотрения в качестве способа повышения эффективности ранней диагностики и уменьшения распространения туберкулеза в регионах с высокой заболеваемостью.

Так, например, в Китае распространенность латентной туберкулезной инфекции и профилактические мероприятия против этой болезни не были систематически изучены. В период с 1 июля по 30 сентября 2013 года было

проведено многоцентровое проспективное когортное исследование зарегистрированных жителей ( $\geq 5$  лет) в четырех исследовательских центрах в сельских районах Китая. Авторы стремились оценить распространенность латентного туберкулеза и связанных с ним факторов риска среди сельского населения в Китае. Использовался QuantiFERON-TB Gold In-Tube параллельно с туберкулиновой кожной пробой. Исследователи пришли к выводу, что на положительные результаты кожной туберкулиновой пробы, проводимой ранее, могут влиять различные факторы, включающие вакцинацию БЦЖ, возраст, пол, массу тела, длительность курения и тесный контакт с больными туберкулезом. Количество положительных результатов QuantiFERON-TB Gold In-Tube значительно отличалось от данных туберкулиновой кожной пробы [40].

Группой учёных во главе с Dr. Johnson R. Andrews было проведено исследование исторических когорт врачей, медицинских сестёр и студентов с 1920 по 1950 гг., работавших в медицинских учреждениях с широким распространением туберкулёза [41]. С целью оценки частоты встречаемости туберкулёза среди неинфицированных индивидуумов провели анализ проспективных когортных исследований, проведённых и опубликованных до момента широкого распространения практики лечения латентного туберкулёза, с участием субъектов, контактировавших с больными туберкулёзом. До сих пор чётко не определена вероятность того, насколько латентное течение туберкулёза в случае повторного контакта с микроорганизмом или в случае реинфицирования МБТ способствует снижению риска прогрессирования заболевания. Проведённые ранее исследования с использованием популяционных моделей привели к спорным результатам.

В отечественной литературе неоднократно поднимался вопрос о заболеваемости контактных лиц в очагах туберкулезной инфекции [17; 22; 29], который требует разработки адекватных по сравнению с

представленными в нормативных документах индивидуальных профилактических мероприятий [21].

В 1919 году в России смертность врачей в 9 раз превышала смертность населения в целом (гибель во время военных действий, смерть от сыпного тифа и других инфекционных заболеваний).

Исследования по выявлению риска развития заболевания туберкулезом среди медицинских работников проводятся с момента организации противотуберкулезной службы Советского Союза, с 1922 года, когда по постановлению правительства при профсоюзе «Медсантруд» было организовано научно-консультативное бюро по изучению профессиональных вредностей медицинского труда. Уже тогда было установлено, что показатели заболеваемости медицинских работников зависят от характера и выраженности профессиональных вредностей. Имеющаяся в то время статистика указывала на относительно высокую смертность врачей во всем мире. В статье «О положении врачей в России и об исследовании врачебного труда» В.М. Бехтерев (1924) писал: «Вопрос об охране здоровья медицинских работников в интересах охраны народного здоровья важен подобно тому, как охрана материнства и детства важна в интересах здоровья будущего поколения».

Так, в частности С.М. Богословский (1925) установил, что заболеваемость туберкулезом врачей противотуберкулезных учреждений в 5–10 раз выше заболеваемости их коллег других специальностей. Он же обратил внимание на то, что часто медицинские работники, особенно врачи, занимаются самолечением или получают медицинскую помощь по месту работы, в результате чего статистические данные о заболеваемости оказываются ниже истинных. Согласно сообщениям А.М. Ефмана и др. (1928), наибольшие показатели заболеваемости медработников обусловлены инфекционными болезнями, в том числе и туберкулезом, что связано с профессиональной опасностью заражения [11; 12].

В исследованиях многих авторов было показано, что заражение туберкулезом медицинских работников возможно как в противотуберкулезных учреждениях (диспансеры, больницы, санатории, в том числе специализированные противотуберкулезные ИТУ), так и в учреждениях общемедицинского профиля (отделения торакальной хирургии, патологоанатомические отделения и судебно-медицинские бюро), то есть там, где возможен контакт с больными туберкулезом или зараженным материалом.

По степени риска заражения туберкулезом медицинские работники распределяются следующим образом: на первом месте — персонал бактериологических лабораторий (контакт с больными туберкулезом и живой патогенной культурой); затем — работники стационаров противотуберкулезных учреждений (контакт с больными с лекарственной устойчивостью микобактерий, что подтверждает внутрибольничный путь заражения); работники поликлинических подразделений противотуберкулезных диспансеров, работники патологоморфологических отделений (их заболеваемость в 6–8 раз выше средней); персонал терапевтических отделений крупных больниц, работники скорой медицинской помощи и аптек [7; 8].

Проводился анализ заболеваемости, которая с 2006 г. по 2009 г. увеличилась на 74,3%, контактных лиц в очагах туберкулеза в Омской области [17]. В последующие годы наблюдалось снижение заболеваемости с уровнем в 2012 г. - 390,7 на 100 тыс. контактных. В г. Омске этот показатель с 2006 г. по 2009 г. увеличился на 344,2%. В дальнейшем наблюдалось снижение заболеваемости контактных лиц в очагах туберкулеза до 457,1 на 100 тыс. контактных лиц в 2012 г. Все заболевшие в Омске из очагов туберкулезной инфекции в 2006-2012 гг. имели семейный контакт с больными хроническими формами туберкулеза.

Также, по данным литературы, в России темой скрытой туберкулезной инфекции у медицинских работников противотуберкулезной службы

заинтересовались ученые Новосибирского НИИ туберкулеза. Исследование проводилось с применением QuantiFERON-TB Gold - QFT® [9]. Авторы считают, что расчетный риск активации туберкулеза при выявлении ЛТИ у сотрудников крупного противотуберкулезного стационара в течение 2 лет составляет 60 %. Главным фактором риска активации ТБ является наличие фиброзных и нодулярных изменений в легких при КТ грудной клетки.

Помимо выше перечисленных исследований, в зарубежной литературе некоторые авторы сравнивают экономические затраты при использовании иммунологических методов. В частности, в некоторых исследованиях сравнивают экономическую выгоду при использовании иммунологических методов (QuantiFERON TB Gold и TST) в диагностике ЛТИ. В результате всех подсчетов авторами был сделан вывод, что использование одного QuantiFERON TB Gold анализа производит меньше затрат и приводит к большему снижению случаев заболевания туберкулезом, чем другие стратегии [37; 39].

Также проводились исследования по расчету экономической целесообразности применения IGRA-тестов. Так исследователи Lina B.P., Wong A.Y. сделали вывод об экономической эффективности IGRA-тестов по сравнению с пробой Манту с 2ТЕ особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями (например, сахарным диабетом). У дезадаптивных групп населения (например, бездомных, потребителей наркотиков и/или бывших заключенных) проведение IGRA-тестов нерентабельно, экономичнее исследование пробы Манту с 2ТЕ [39].

Таким образом, диагностика латентной туберкулезной инфекции является не только обязательной, но стратегически необходимой в борьбе с туберкулезом. Сегодня благодаря внедрению новых иммунологических тестов (пробы с Диаскинтестом и IGRA-тестов) есть возможность изменить представления об уровне ЛТИ, а также выделить группы особого риска по развитию активного туберкулеза. На протяжении последнего десятилетия проводится сравнение информативности новых тестов, которые показали



необходимость применения тестов с учетом иммунологического статуса пациентов, в том числе наличия ВИЧ-инфекции и т.д. Изменение подходов в выявлении ЛТИ, в пересмотре вопросов профилактических осмотров и мероприятий в группах риска является необходимым в условиях высокого бремени туберкулеза в России и появления новых высокоинформативных методов ранней диагностики туберкулеза.

### Список литературы

1. Аксенова В.А. и соавт. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. Научно-практический журнал Союза педиатров России 2011; 10 (4): 2-7.
2. Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. и соавт. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания. Журнал инфектологии 2015; 7 (2): 98-104.
3. Бородулин Б.Е., Бердникова О.Е., Бородулина Е.А. Особенности заболевания туберкулезом женщин — медицинских работников в крупном промышленном городе. Материалы Всероссийской конференции «Современные проблемы охраны труда и здоровья работающих женщин» 2005: 47-53.
4. Борисов С.Е. и соавт. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. Туберкулез и болезни легких 2011; 6: 2-10.
5. Васильева Е.В. и соавт. Возможности и ограничения теста QuantiFERON-TB GOLD IN-TUBE в лабораторной диагностике туберкулеза легких. Туберкулез и болезни легких 2013; 2: 13-17.
6. Довгалюк И.Ф., Корнева Н.В., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Ананьев С.М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей на территориях Северо-Западного региона России при внедрении в

- диагностику туберкулеза кожной пробы с Диаскинтестом и компьютерной томографии. Туберкулез и болезни легких 2015; 1: 4-9.
7. Лысов А.В. Диаскинтест в работе врача-фтизиатра. Сибирское медицинское обозрение 2011; 6: 110-113.
  8. Зорина М.М. Оценка распространенности латентной туберкулезной инфекции у сотрудников противотуберкулезного учреждения. Туберкулез и болезни легких 2014; 5: 66-69.
  9. Клинико-иммунологическая характеристика детей групп риска по развитию локального туберкулеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ Тюлькова Татьяна Евгеньевна. Тюмень. 2004; 29.
  10. Корнева Н.В., Старшинова А.А., Ананьев С.М., Овчинникова Ю.Э., Довгальок И.Ф. Прогностические факторы развития туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2016; 6 (94):14-19.
  11. Косарев В.В., Васюкова Г.Ф., Бабанов С.А. Профессиональная заболеваемость медицинских работников в Самарской области. Медицина труда и промышленная экология 2007; 9: 40-47.
  12. Корецкая Н.М., Большакова И.А. Особенности впервые выявленного туберкулеза у медицинских работников Красноярского края. Проблемы туберкулеза и болезни легких 2008; 1: 24-27.
  13. Корецкая, Н.М. Диаскинтест - инновационный метод диагностики туберкулеза у студентов медицинского ВУЗа. Инновации в общественном здоровье и здравоохранении: экономика, менеджмент, право 2012: 97-101.
  14. Корецкая, Н.М. Диаскинтест: новые возможности в диагностике туберкулеза. Медицина в Кузбассе 2013; 4: 3-8.
  15. Литвинов, В.И. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции. Русский Медицинский Журнал 2009; 1: 1-4.
  16. Медников, Б.Л. Применение аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтест®) для идентификации туберкулезной инфекции. Пульмонология 2010; 4: 6670-16.

17. Мордык А. В. и соавт. Заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах туберкулезной инфекции на территории Омской области. Сибирское медицинское обозрение 2013; 5: 52-55.
18. Мотанова Л. Н. и соавт. Опыт применения Диаскинтеста на территории с неблагоприятной эпидемической ситуацией. Туберкулез и болезни легких 2013; 9: 37-42.
19. Нечаева, О.Б. Целевые индикаторы и показатели государственной программы развития здравоохранения России до 2020 г. Туберкулез и болезни легких 2014; 12: 25-34.
20. Подвербецкая Е.В., Подвербецкий О.Я. Эффективность туберкулинодиагностики у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом легких. Бюллетень медицинских Интернет-конференций 2012; 2 (11): 868
21. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 N 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (в ред. Приказа Минздравсоцразвития РФ от 29.10.2009 N 855).
22. Расчетный риск активации туберкулеза у сотрудников крупного противотуберкулезного стационара / Зорина М.М. [и др.]//Человек и наука.-2014.-N3.-С.1-8
23. Руководство по управлению латентной туберкулезной инфекцией (ВОЗ, 2014г.) <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682ru/s21682ru.pdf>
24. Салина, Т.Ю. Иммунологические методы в диагностике и оценке течения туберкулезной инфекции: автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.26 - М.-2007. - 279с.
25. Слогоцкая Л. В. и соавт. Чувствительность и специфичность Диаскинтеста при внелегочной локализации туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией и без нее. Иммунология 2011; 3: 116-118.
26. Слогоцкая, Л.В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность. Туберкулез и болезни легких 2013; 5: 39-46.

27. Старшинова А.А., Корнева Н.В., Довгалюк И.Ф. Современные иммунологические тесты в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей. Туберкулез и болезни легких 2011; 88 (5): 170-171.
28. Старшинова А.А., Павлова М.В., Довгалюк И.Ф., Якунова О.А. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной инфекции у детей. Туберкулез и болезни легких 2012; 8: 40-43.
29. Старшинова, А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика): дис. ...д-ра мед. наук / Старшинова Анна Андреевна. СПб. 2013; 200.
30. Старшинова А.А., Ананьев С.М., Корнева Н.В. и соавт. Современные иммунологические тесты в диагностике латентной туберкулезной инфекции у детей. Медицинская иммунология 2015;17 (S): 210.
31. Туберкулез в Российской Федерации 2014г. Аналитический обзор 2015; 280с.
32. Филимонов П.Н. Оценка распространенности латентной туберкулезной инфекции у сотрудников противотуберкулезного учреждения. Туберкулез и болезни легких 2014; 5: 66-68.
33. Шилова Е.П., Поддубная Л.В., Степченко И.М. Динамика чувствительности к аллергену туберкулезному рекомбинантному у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких 2015; 5: 193-194.
34. Яблонский П.К., Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Якунова О.А. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей. Медицинская иммунология 2013; 15 (1): 37-44.
35. Bothamley G. H. Active case finding of tuberculosis in Europe: a Tuberculosis Network European Trials Group (TbNET) survey. ERJ 2008; 32 (4): 1023-1030.

36. Chakraborty N. A rapid immunochromatographic assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis antigens in pulmonary samples from HIV seropositive patients and its comparison with conventional methods. J. Microbiol Methods 2009; 76 (1): 12-17.
37. Cost-effectiveness of Quantiferon®-TB Gold-in-Tube versus tuberculin skin testing for contact screening and treatment of latent tuberculosis infection in Brazil./ R.E. Steffen [et al.]– PloS ONE - 2013; 8 (4); e59546.- [http://www.stoptb.org/news/stories/2015/ns15\\_011.asp](http://www.stoptb.org/news/stories/2015/ns15_011.asp).
38. Effect of isoniazid therapy for latent TB infection on QuantiFERON-TB gold in-tube responses in adults with positive tuberculin skin test results in a high TB incidence area: a controlled study/ J.L. Johnson [et al.] //Chest - 2014; 145 (3).-P. 612-7.
39. Enhanced cost-benefit analysis of strategies for LTBI screening and INH chemoprevention in Germany screening and INH chemoprevention in Germany / T. Schaberg [et al.]// Respiratory Medicine.- 2009.- Vol. 103.- Issue 12.- p. 1838-1853.
40. Kobashi Y. Usefulness of QuantiFERON TB-2G, a diagnostic method for latent tuberculosis infection, in a contact investigation of health care workers. Intern. Med. 2007; 46 (18); 1543-9.
41. Harada, N. Characteristics of a diagnostic method for tuberculosis infection based on whole blood interferon-gamma assay. Kekkaku 2006; 81(11): 681—686.
42. Interferon gamma and Interferon gamma inducible protein-10 in detecting tuberculosis/ Basirudeen Syed Ahamed Kabeer [et al.]// J Infect.- 2012.-64(6).- P.573-579.
43. IFN- $\gamma$  release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults./ G. Redelman-Sidi [et al.]// Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2013; 188 (4). –P. 422-31.

- 44.Seyhan E.C. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients. *Transpl. Infect Dis* 2010; 12 (2): 98-105.
- 45.Takahashi H. Interferon gamma assay for detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients during infliximab administration. *Rheumatol. Int.* - 2007; 27 (12).- P. 1143-8.
- 46.Pavoni M. Usefulness of the QuantiFERON ® -TB GOLD IN TUBE test for detecting latent tuberculosis infection in patients with cirrhosis candidate for orthotopic liver transplantation (OLT). *Digestive and Liver Disease* 2007; 39 (10): 39-40.
- 47.World Health Organization. tuberculosis report 2016.-p.10/  
<http://www.who.int/tb/en/>