

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У СОТРУДНИКОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

М. М. ЗОРИНА, П. Н. ФИЛИМОНОВ, И. Г. ФЕЛЬКЕР, А. В. МАЛЫЦЕВ

ESTIMATION OF THE SPREAD OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN TUBERCULOSIS FACILITY EMPLOYEES

M. M. ZORINA, P. N. FILIMONOV, I. G. FELKER, A. V. MALTSEV

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

Представлены результаты обследования 180 сотрудников ННИИТ с использованием теста QuantiFERON-TB и диаскин-теста. Латентную туберкулезную инфекцию выявили почти у $1/3$ персонала. Важными факторами инфицирования для сотрудников являются максимальная приближенность к больному (фтизиатры и средний медицинский персонал) и длительный (более 10 лет) стаж работы. Диаскинтест и QuantiFERON-TB имеют лишь умеренный уровень согласия между собой, при этом больше – по негативному результату. Полученные данные о конверсии и реверсии QuantiFERON-TB-теста при повторном тестировании неоднозначны и согласуются с имеющимися зарубежными публикациями.

Ключевые слова: латентный туберкулез, QuantiFERON-TB, диаскинтест.

The paper gives the results of examination using QuantiFERON-TB and diaskintest in 180 employees of the Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis. Latent tuberculosis infection was detected in almost one-third of the employees. The closest proximity to the patient (phthisiatricians and middle-level medical personnel) and a long (more than 10-year) service are important infection factors for the employees. Diaskintest and QuantiFERON-TB show a moderate agreement, more on a negative result. The obtained data on the conversion and reversion of QuantiFERON-TB during retesting are ambiguous and agree with those of available foreign publications.

Key words: latent tuberculosis, QuantiFERON-TB, diaskintest.

При анализе многолетней динамики заболеваемости туберкулезом сотрудников противотуберкулезных учреждений (ПТУ) Сибирского федерального округа в последние годы отмечается тенденция к снижению с 632,2 в 2003 г. до 200,0 случаев на 100 тыс. в 2012 г. С 2002 г. в противотуберкулезной службе проводится работа по внедрению программ инфекционного контроля в регионах с участием различных фондов, что не могло не сказаться на результатах. Тем не менее уровень заболеваемости среди сотрудников ПТУ в настоящее время в 2 раза превышает заболеваемость среди населения. Профилактические мероприятия среди сотрудников по 4-й группе диспансерного наблюдения проводятся по единой схеме и носят несколько формальный характер, так как направлены на раннее выявление туберкулеза (рентгенологическое обследование 2 раза в год), при этом совершенно не учитывается наличие факторов риска развития заболевания. В связи с этим совершенствование профилактических противотуберкулезных мероприятий, направленных на предупреждение, раннее выявление туберкулеза и реабилитацию сотрудников ПТУ, является важной задачей фтизиатрии.

Развитию активного туберкулезного процесса предшествует латентная фаза, и особое внимание в научных исследованиях в настоящее время уделяется диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) – состоянию, характери-

зующемуся наличием *M. tuberculosis* в организме, что выявляется с помощью положительной реакции на пробу Манту или положительного теста на высвобождение интерферона-гамма. Согласно имеющимся данным, обнаружение и лечение ЛТИ может снизить риск развития активного заболевания более чем на 90% [5], тем самым уменьшая число потенциальных источников инфекции [11, 14].

В нашей стране, входящей в список 22 государств с самым высоким бременем туберкулезной инфекции [16], взрослое население (старше 15 лет) почти полностью лишено диагностики инфицированности микобактериями туберкулеза. Туберкулинодиагностику практически не проводят, отсутствуют статистические формы учета инфицированных лиц, качество превентивных мер оценить невозможно, как и масштаб проблемы. Обзор более чем полутора тысяч статей по применению пробы Манту у взрослых показывает, что взрослое население из стран с умеренной и высокой заболеваемостью туберкулезом имеет высокий риск наличия ЛТИ [2, 15]. Соответственно, и результаты кожного теста у обследуемых этой категории должны интерпретироваться так же, как и у всех остальных, независимо от вакцинации в детстве [7]. В мире с целью выявления ЛТИ используют два диагностических теста: кожную пробу Манту и определение уровня высвобождения интерферо-

на-гамма (IGRA). Оба теста достаточно точны для диагностики ЛТИ, но оба плохо предсказывают активацию туберкулезного процесса в будущем [8]. Согласно уже имеющемуся мировому опыту, существуют ограничения использования IGRA, так как не ясны причины конверсии и реверсии теста, затруднена интерпретация результатов в динамике. В настоящий момент отсутствуют данные о развитии заболевания в зависимости от результатов (конверсии/реверсии) при последовательном тестировании IGRA у медицинских работников. Согласно данным зарубежной литературы, конверсия теста IGRA среди медицинских сотрудников в странах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом (> 100 на 100 тыс. населения) составила 10,1% (при повторном тестировании через 18 мес.) [10, 17]. Применение теста IGRA в России с целью диагностики ЛТИ не получило столь широкого применения, как за рубежом, а имеющиеся публикации немногочисленны и не отличаются репрезентативностью. С учетом высокой степени риска, имеющейся у работников ПТУ [11], цель исследования – оценка распространенности ЛТИ у сотрудников противотуберкулезного стационара в зависимости от профессиональной принадлежности, стажа работы и условий труда.

Материалы и методы

Обследованы 180 сотрудников ННИИТ с использованием теста QuantiFERON-TB, из них 120 сотрудникам был также проведен диаскинтест. Для оценки распространенности ЛТИ в зависимости от профессиональной деятельности сотрудников распределили на 4 группы: врачи-фтизиатры, прочие врачи и провизоры, средний медицинский персонал, все остальные. Для оценки значения условий труда все сотрудники были разделены на 2 группы: с минимальными (случайными) контактами с пациентами и все остальные сотрудники. В рамках статистической обработки данных вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ).

Результаты и обсуждение

Уровень инфицирования всех сотрудников, согласно результатам теста QuantiFERON-TB, составил 30,6% (55 человек из 180). Диаскинтест был положителен у 29 (24,2%) из 120 человек. Оба теста были выполнены 120 сотрудникам, совпадение по положительному результату – у 21 (55,3%) из 38 положительных как минимум по одному тесту (совпадение по отрицательному результату – 82 (82,8%) из 99, значение критерия согласия каппа между двумя тестами – 0,62). Установлено, что для обоих тестов согласие по негативному результату (прогностическое значение 0,9) было существенно выше, чем по позитивному (прогностическое значение 0,72). Однако эти данные необходимо рассматривать с точки зрения относи-

тельной достоверности обоих тестов, так как ни один тест не является «золотым стандартом», а данных об активации туберкулеза в нашем исследовании еще нет. При анализе результатов тестов определено, что наибольшая доля положительных результатов QuantiFERON-TB-теста наблюдается среди врачей-фтизиатров (43%), затем – среднего медицинского персонала (36%), остальных сотрудников (27%) и прочих врачей, провизоров (18%). Фтизиатры и средний медицинский персонал совместно имели в 1,8 раза выше риск позитивного результата QuantiFERON-TB-теста в сравнении со всеми остальными (ОШ 1,8; 95%-ный ДИ 0,94-3,4). Для более подробного изучения профессиональных рисков расширили перечень до 9 групп: врачи-фтизиатры, другие врачи, медицинские сестры фтизиатрические, другие медицинские сестры, санитарки фтизиатрические, другие санитарки, лаборанты, врачи лабораторий и административно-хозяйственные сотрудники. В результате выделили 2 группы: благополучная по риску инфицирования (инфицирован 1 из 5 сотрудников) и неблагополучная (инфицирован 1 из 1-3 сотрудников). В 1-ю группу включены лаборанты, врачи лабораторий, другие врачи и сотрудники административно-хозяйственной части, во 2-ю – врачи-фтизиатры, медицинские сестры как фтизиатрические, так и другие, санитарки всех подразделений. Сотрудники неблагополучной группы имеют в 2,3 раза выше шанс на наличие положительного результата QuantiFERON-TB (ОШ 2,26; 95%-ный ДИ 1,17-4,36).

Изучили связь между стажем работы в ПТУ и долей инфицированных сотрудников. Наибольшие различия по долям сотрудников с ЛТИ были выявлены при разделении их по стажу на 3 группы: 0-9 лет, 10-19 лет, 20 и выше. Сотрудники со стажем работы более 10 лет имели в 3 раза больше шансов на положительный результат QuantiFERON-TB, чем работники с меньшим стажем (ОШ 3,1; 95%-ный ДИ 1,6-6). У сотрудников со стажем работы более 19 лет шансы на наличие ЛТИ повышались в 8 раз (ОШ 8,9, 95%-ный ДИ 3,3-24,1) в сравнении с имеющими стаж до 10 лет.

Официальные рекомендации относительно пороговой зоны при интерпретации результатов для QuantiFERON-TB отсутствуют. В связи с этим установили «серую зону» в пределах 0,35-1 МЕ/мл, так как при значении IGRA > 1 МЕ/мл реверсия наблюдается не более чем в 9,7% случаев [4, 6, 9, 12, 13]. По результатам уровня интерферона-гамма все сотрудники с положительными результатами были распределены на 2 группы: 1-я – уровень интерферона-гамма менее 1,0 МЕ/мл; 2-я – уровень интерферона-гамма равен и более 1,0 МЕ/мл. Сотрудники с уровнем интерферона-гамма менее 1,0 составили 32,7% (18 человек) и в рамках диспансерного наблюдения подлежали повторному тестированию через 3 мес. Сотрудники с уровнем интерферона-гамма более 1,0 составили 67,3% (37 человек) и были направлены на дополнительное обследование для исключения активного туберкулеза. Объем до-

полнительного обследования включал общий анализ крови, общий анализ мочи, компьютерную томографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы (почки, мочевого пузыря). На момент проведения дополнительного обследования данных за активный туберкулезный процесс не выявлено.

У 13 сотрудников с уровнем интерферона-гамма менее 1,0 МЕ/мл при повторном исследовании методом QuantiFERON-TB через 3 мес. получили весьма неоднозначные результаты. У 6 (46,1%) сотрудников отмечена тенденция к конверсии теста, у 5 (38,5%) – реверсия и у 2 (15,4%) – динамика отсутствовала. У всех при дополнительном обследовании данных за активный туберкулезный процесс не обнаружено. Из 55 сотрудников с положительным QuantiFERON-TB-тестом дополнительное обследование прошли 39 (70,9%), из них 9 (23%) – согласились на проведение превентивного лечения.

Единственным индикатором качества мер инфекционного контроля в ПГУ является показатель зарегистрированной заболеваемости туберкулезом среди сотрудников. Необходимо иметь в виду, что официальный показатель заболеваемости среди персонала занижен вследствие стигматизации туберкулеза, несовершенной системы учета, высокой текучести кадров и т. д. [3]. Кроме того, число сотрудников учреждения (подразделения) невелико, и число зарегистрированных случаев в течение года может варьироваться из года в год вне зависимости от качества инфекционного контроля. Это затрудняет возможность проведения оперативного эпидемиологического анализа, качество же ретроспективного анализа повышается только при мониторинговании от 10 до 15 лет [1]. Предлагаем для оценки мер инфекционного контроля использовать показатель уровня латентного туберкулеза у персонала в подразделениях учреждения.

Заключение

В крупном ПГУ на 200 коек ЛТИ выявлена почти у 1/3 персонала путем применения QuantiFERON-TB-теста. Важным фактором наличия ЛТИ являются максимальная приближенность к больному туберкулезом (фтизиатры и средний медицинский персонал) и длительный (более 10 лет) стаж работы. Показатель уровня ЛТИ у персонала в подразделениях учреждения может использоваться в качестве индикатора оценки мер инфекционного контроля. Существующие диагностические тесты (с диаскинтестом и QuantiFERON-TB) имеют умеренный уровень согласия между собой, при этом большее сходство было зарегистрировано по негативному результату.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волченков Г. В. Национальное руководство по противотуберкулезному инфекционному контролю республики Таджикистан // Минздрав Республики Таджикистан. – Душанбе, 2011.

2. Arshad S., Bavan L., Gajari K. et al. Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and meta-analysis // *Europ. Respir. J.* – 2010. – Vol. 35, № 6. – P. 1336-1345.
3. Baussano I., Nunn P., Williams B. et al. Tuberculosis among health care workers // *Emerging Infectious Disease journal.* – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 488-494.
4. Catanzaro A., Daley C. A summary of the Third Global Interferon- γ Release Assay Symposium // *Infection Control and Hospital Epidemiology.* – 2013. – Vol. 34, № 6. – P. 619-624.
5. Comstock G. W. How much isoniazid is needed for the prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? // *Intern. J. Tub. Lung Dis.* – 1999. – Vol. 3, № 10. – P. 847-850.
6. Daley C. L., Reves R. R., Beard M. A. et al. A summary of meeting proceedings on addressing variability around the cutpoint in serial interferon- γ release assay testing // *Inf. Contr. Hospit. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 34, № 6. – P. 625-630.
7. Horsburgh C. R. Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 20. – P. 2060.
8. Joos T. J., Miller W. C., Murdoch D. M. Tuberculin reactivity in bacilli Calmette-Guérin vaccinated populations: a compilation of international data // *Int. J. Tub. Lung Dis.* – 2006. – Vol. 10, № 8. – P. 883-891.
9. Nienhaus A., Costa J. T. Screening for tuberculosis and the use of a borderline zone for the interpretation of the interferon- γ release assay (IGRA) in Portuguese healthcare workers // *J. Occupat. Med. Toxicol.* – 2013. – Vol. 8, № 1.
10. Pai M., Joshi R., Dogra S., Mendiratta D. K. et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174, № 3. – P. 349-355.
11. Rieder H. L. Interventions for tuberculosis control and elimination // *Int. Union Against Tub. Lung Dis.* – Paris, 2002.
12. Ringshausen F. C., Schablon A., Nienhaus A. Interferon-gamma release assays for the tuberculosis serial testing of health care workers: a systematic review // *J. Occupat. Med. Toxicol.* – 2012. – Vol. 7, № 4.
13. Shu C. C., Wu V. C., Yang F. J. et al. Dynamic changes in positive interferon-gamma release assay in a dialysis population: An observational cohort study // *J. Infect.* – 2013. – Vol. 67, № 6. – P. 529-535.
14. Trajman A., Steffen R. E., Menzies D. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin Testing for the diagnosis of latent tuberculosis infection: An overview of the evidence // *Pulmon. Med.* – 2013. – Article ID 601737.
15. Walter N. D., Painter J., Parker M. et al. Persistent latent tuberculosis reactivation risk in United States immigrants // *Am. J. Respirat. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 189, № 1. – P. 88-95.
16. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Accessed: January 10, 2014.
17. Zwerling A., van den Hof S., Scholten J. et al. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67, № 1. – P. 62-70.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Зорина Марина Михайловна
ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,
заведующая эпидемиологическим отделением,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел.: 8 (383) 203-66-94.
E-mail: zmm1109@yandex.ru

Поступила 10.02.2014