

К ДИСКУССИИ О ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

П. Н. ФИЛИМОНОВ

ON THE DISCUSSION OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION

P. N. FILIMONOV

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

Латентную туберкулезную инфекцию (ЛТИ) изучают около 60 лет. Рост интереса к ней (количество и качество публикаций в базе Medline) пришелся на 2000 г., после ухудшения эпидемической ситуации в 1990-е годы, а с 2009 г. вышло почти столько же статей, сколько за предыдущие 55 лет. Это объясняется пониманием того, что ЛТИ – резервуар будущего туберкулеза (ТБ), а без контроля над ним все усилия по борьбе с ТБ будут сведены к минимуму.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, треть всего человечества имеет ЛТИ. У 5-20% инфицированных существует риск развития активного ТБ в течение жизни, и в большинстве этих случаев ТБ развивается через 2-5 лет после инфицирования [15]. Контроль над инфекцией (меры по уменьшению заболеваемости, ранняя диагностика и лечение) стал важнейшим направлением стратегии борьбы с ТБ, следующая ступень – снижение заболеваемости (преваленса), что, в свою очередь, должно основываться на превентивной терапии латентно инфицированных. Эта последняя мера направлена на уменьшение пула инфицированных и предотвращение новых случаев заболеваемости [24]. Лечение ЛТИ, кроме эпидемического и медицинского, имеет также экономическое обоснование. Сравнительная стоимость лечения ЛТИ и активного ТБ составляет порядка 300 и 13 000 долларов США [16], и это только прямые затраты на лечение. Существует единственное исследование национального уровня (из США) распространенности ЛТИ [12]. Например, распространенность ЛТИ в 1970-х годах составляла 14,3%, в 1999 г. – 4,2% (в том числе у иммигрантов – 18,7%). Ежегодное соотношение активный ТБ/ЛТИ примерно 1 : 1 000, и превентивное лечение получили 13,2% всех лиц с ЛТИ.

Определение Центра по контролю и предотвращению заболеваний (CDC, США): «ЛТИ – это наличие в организме *M. tuberculosis*, выявленное с помощью положительного теста Манту или положительного теста на высвобождение интерферона-гамма (ТВИ-Г). Человек с ЛТИ не является больным и не заразен для окружающих». ЛТИ не счи-

тается «случаем» ТБ, и с точки зрения восприятия врачом и пациентом вызывает известные затруднения: пациент здоров, не опасен для окружающих, риск активации низок (или неизвестен). Ситуация нередкая, сходна, например, с артериальной гипертензией или с курением. Даже врачу сложно оценить риски и решиться на лечение, которое может быть небезопасным, нередко, как любое длительное лечение, сопровождается перерывами и его досрочным прекращением. Еще сложнее принять правильное решение пациенту (или его родителям), а от этого зависит приверженность к лечению. В этой связи возрастает роль однозначного восприятия данного состояния, правильной оценки связанных с ним рисков, наличия взвешенных рекомендаций по принятию решения о начале превентивной терапии.

Для диагностики ЛТИ существуют 2 вида тестов – Манту и ТВИ-Г. Оба теста приемлемы, но несовершенны: не позволяют дифференцировать ЛТИ от активного ТБ, реактивацию от реинфекции или определить стадию инфекции. Оба теста у иммунокомпрометированных пациентов имеют сниженную чувствительность и прогностичность (positive predictive value, PPV) прогрессии в активный ТБ. ТВИ-Г имеет некоторое преимущество перед пробой Манту, но скорее количественное, чем качественное. Существуют ситуации, в которых оба теста бесполезны (например, диагностика активного ТБ у взрослых), или когда должны применяться оба теста (например, при иммунодефицитах), или когда один тест имеет преимущество перед вторым. Например, ТВИ-Г предпочтителен в популяциях вакцинированных БЦЖ позже периода новорожденности или вакцинированных неоднократно. Проба Манту предпочтительнее при серийном тестировании работников здравоохранения. Оба теста имеют проблемы с воспроизводимостью, и дихотомичное оценивание их результатов недостаточно для интерпретации [21]. Например, пробу Манту в значениях 5, 10 и 15 мм CDC рекомендует по-разному интерпретировать в различных группах риска [13]. Первая цель ТВИ-Г – выявлять тех, кто будет иметь поль-

зу от лечения ЛТИ (не у всех лиц с ЛТИ превентивная терапия даст значимое снижение риска активации) [21]. Для увеличения прогностического значения позитивного результата (PPV) существующих тестов скрининг ЛТИ должны проводить только у лиц, имеющих достаточно высокий риск прогрессии в болезнь. Это общая рекомендация современных руководств.

Процесс принятия решения по результатам тестирования труден. При интерпретации пробы Манту мало оценить только размер индурации, важно определить претестовые шансы на наличие инфекции, риск развития активного ТБ при предположении истинного инфицирования [20]. Для использования этих мультивариантных моделей прогнозирования рисков создан онлайн-интерпретатор пробы Манту/ТВИ-Г у взрослых (<http://www.tstin3d.com>). Например, при введении следующих данных: положительный результат на пробу Манту (12 мм), возраст 60 лет, родился в РФ, вакцинирован БЦЖ в возрасте старше 2 лет, имеет контакт с больным активным ТБ, факторы риска – фиброзно-очаговые изменения на рентгенограмме грудной клетки (перенесенный давно ТБ), выдаются следующие результаты: вероятность истинно позитивного результата – 91,5%, риск развития активного ТБ в последующие 2 года – 57,2%, ежегодный риск развития активного ТБ после двухлетнего периода – 1,1%, кумулятивный риск развития активного ТБ до достижения 80 лет – 77,8%, в случае, если будет принято решение о превентивной терапии изониазидом, риск клинически значимого лекарственного гепатита составит 2,3%, а вероятность госпитализации по поводу этого гепатита – 0,6%. По этим результатам легко принять наиболее рациональное решение – превентивная терапия ЛТИ после исключения активного ТБ.

Существуют значительные различия в понимании сущности ЛТИ, ее учете, лечебных и организационных действиях в РФ и развитых странах. Россия входит в оба списка (ВОЗ) стран, неблагоприятных как по ТБ в целом, так и по ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Вместе с этим финансирование контроля за ТБ в РФ, по данным ВОЗ, по абсолютному значению – самое высокое в мире (1,5 млрд долларов США в 2013 г.). Для сравнения: Китай 360 млн долларов, Индия 182 млн, США 137 млн [17]. Поэтому если не рассматривать всерьез то, что «у них другой туберкулез/медицина/зарплаты», то можно предположить наличие у нас неэффективного управления (в том числе в здравоохранении).

Нельзя, конечно, сказать, что проблемы, связанные с ЛТИ, не осознаются фтизиатрами. В публикациях, особенно по проблемам ТБ у детей, отмечается, что качество выявления инфицированных детей из контактов значительно ниже необходимого [2]. По признанию ведущих отечественных специалистов: «В национальной программе Рос-

сийской Федерации по борьбе с туберкулезом превентивной терапии отводится весьма скромное место» [7]. Авторы обращают внимание на то, что основной документ фтизиатров (приказ МЗ РФ № 109) не содержит рекомендаций по организации превентивной химиотерапии, а национальное руководство по фтизиатрии предлагает режим химиопрофилактики, отличный от принятых в других странах, и заключают, что существующие подходы к превентивной химиотерапии у детей и подростков устарели и не обеспечивают защиты от заболевания ТБ.

Основные, на наш взгляд, дискуссионные положения:

1. В то время как во многих странах понимают важность «стерилизации» пула латентно инфицированных в предупреждении распространения ТБ и пересматривают стратегию контроля над инфекцией в плане перехода от мер индивидуального влияния (диагностика, лечение) к популяционным (превентивная терапия при ЛТИ), в отечественной литературе продолжается дискуссия, существует ли вообще ЛТИ [5]. Ответ на этот вопрос зависит от того, рассматриваем ли мы ЛТИ как некую независимую от нас сущность или соглашаемся формализовать эту точку в континууме «здоров – болен ТБ» по рациональным причинам: а) у носителей существуют риски для здоровья, б) диагностика и лечение ЛТИ и активного ТБ различны. Если принять вторую точку зрения (договариваемся некое состояние назвать ЛТИ), то вопрос снимается.

2. Отечественные фтизиатры нередко привержены устаревшим терминам «тубинтоксикация», «вираж», «тубинфицирование», «химиопрофилактика», но проблема глубже, в устаревших воззрениях, сопровождающихся принятием решений, которые традиционны, но их эффективность сегодня в мире считается недоказанной – наложение пневмоперитонеума, расширение показаний к торакопластике, применение «патогенетической» терапии и физиотерапии. Обоснование тех или иных рекомендаций и решений во фтизиатрии нередко лишено рациональной базы, в основе имеет ложные представления или консерватизм (или то и другое вместе): громоздкие запутанные формулировки, классификации и формы статистической отчетности, применение которых скорее мешает, чем помогает борьбе с ТБ. Рациональное основание, например, для классифицирования, состоит в том, что выделяют состояния, требующие различных подходов (к диагностике, лечению). Как только новые убедительные данные покажут, что эти состояния требуют различного лечения, классификацию пересматривают. В отечественной же классификации, например, легочного ТБ выделяют 14 форм, тогда как все они по современным стандартам должны лечиться одинаково. В итоге много сил специалиста тратится впустую. Эти же

соображения можно отнести и к ЛТИ. Например, устоявшиеся воззрения, что ситуация с ТБ в России значительно отличается от мировой, поэтому зарубежный опыт нам бесполезен. Это не так. В России такой же способ вакцинации, как и в 87% других стран (www.bcgatlas.org), есть страны с теми же цифрами распространенности ТБ и ЛТИ, со сходным устройством системы здравоохранения, и единственное препятствие в использовании международного опыта – наши представления. Прямое следствие такой картины мира – коммуникация с зарубежными коллегами значительно затруднена, как и понимание современной литературы, приверженность международным рекомендациям, умение выбирать медицинскую информацию, критически оценивать и ранжировать качество публикаций. Эти важнейшие врачебные навыки до настоящего времени практически нельзя приобрести ни за время обучения в вузе, ни на курсах повышения квалификации, так как преподаватели сами редко владеют данной методологией [4]. Ситуация усугубляется тем, что ТБ – заболевание инфекционное, вследствие чего, кроме лечения пациентов, требуются противоэпидемические меры на популяционном уровне. Казалось бы, каждый фтизиатр – это эпидемиолог, но на самом деле, по признанию В. В. Власова, отечественная эпидемиология радикально отличается от того, что в мире называют «общественное здравоохранение», *public health* [3]. В этой связи мы имеем смешение понятий «лечение пациента» и «инфекционный контроль», нередко даже в докторских диссертациях по фтизиатрии. Заниматься же контролем над инфекцией должны не фтизиатры, а специалисты по «здоровью населения», получившие современное конвертируемое образование, владеющие методиками управления инфекционным процессом и ясно понимающие различия между лечением пациента и лечением общества.

3. В основном документе, регламентирующем противотуберкулезную деятельность в РФ (приказ № 109 МЗ РФ), отсутствует упоминание ЛТИ. В докладе ЦНИИОИЗ «Ситуация по туберкулезу и работе противотуберкулезной службы Российской Федерации в 2012 г.» [6] есть только краткие сведения о «первичном инфицировании» и «гиперергических реакциях» у детей, из чего затруднительно сделать вывод о распространенности в стране ЛТИ (в общепринятом в мире смысле), а по взрослым с ЛТИ вообще нет информации, как и по предпринятым мерам по превентивной терапии и ее эффективности. Оценка ЛТИ не отражена в действующих в РФ формах статистической отчетности. В приказе МЗ РФ № 855, посвященном внедрению диаскинтеста, также отсутствует слово «латентный». Единственное исключение – Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЛТИ у детей [8]. Но и этот документ вызывает вопросы: не указана степень объек-

тивности и надежности рекомендаций, не приведен критический разбор альтернативных мнений и подходов, нет списка литературы, многие положения расходятся с принятыми в мире, общая высокая степень неопределенности положений и рекомендаций, отсутствуют схемы превентивной терапии, нет обсуждения их эффективности. Российские схемы и режимы химиопрофилактики (=превентивной терапии?) значительно отличаются от рекомендованных ВОЗ и CDC как по содержанию, так и по форме. Предлагаются режимы, от которых уже отказались из-за высокой токсичности (с пиразинамидом) и неэффективности (монотерапия 3 мес.), или нигде, кроме России, неизвестные и не апробированные в клинических испытаниях с адекватным дизайном. Лечение дополняется «иммуномодуляторами», вакцинами [1] также с минимальной доказательной базой. Отдельного внимания заслуживает продвигаемый в России диаскинтест. Основная проблема, на наш взгляд, отличия реальных российских правил внедрения диагностических тестов от международных – без опубликования в международных реестрах протоколов клинических и диагностических испытаний, выполнение их с крупными дефектами дизайна: суррогатные исходы, чаще всего без последующего проспективного наблюдения (или с очень коротким в 1 год). Многие статьи по диаскинтесту (<http://www.diaskintest.ru>) напоминают рекламу: журналы невысокого качества (низкий импакт-фактор), слабый критический анализ, стабильное «ядро» авторов, нет характеристики конфликта интересов или есть конфликт интересов, поспешное внедрение методики тестирования в приказы. В этой связи стоит напомнить, что диаскинтест – копия ТВИ-Г, только с введением антигенов в кожу. ВОЗ в 2011 г. опубликовала предостерегающий доклад [23] о том, что интенсивное изучение результатов использования ТВИ-Г различными исследовательскими группами по всему миру показало несовершенство этих тестов, даже в сравнении с «древней» пробой Манту, и рекомендовала сохранить тестирование туберкулином. Кроме того, это предостережение относится к «чистым» тестам по крови, а диаскинтест внутрикожный, поэтому добавляются риски разнообразных кожных реакций, меняющие информативность результата. И мы, не имея в стране практически никакого опыта массовой диагностики с использованием ТВИ-Г, не учитывая предостережений ВОЗ, не изучив на приличном уровне эффективность диаскинтеста, пытаемся в ускоренном темпе заменить им пробу Манту.

4. Российские публикации по ЛТИ практически отсутствуют в международных базах данных. Например, в базе Medline по данной теме по запросу «latent tuberculosis infection» на 01.2014 найдено 839 публикаций, из них статей отечественных авторов в русско- и англоязычных журналах 13 (1,5%), причем большинство из них (8, или 61,5%)

были опубликованы более 25 лет назад (в 1945-1988 гг.), а из оставшихся пяти одна статья переводная. Отечественных диссертаций, обсуждающих ЛТИ, за 10 последних лет – меньше 10, из них половина в ветеринарии. В базе ISI web of science за 1990-2010 гг. из 3 417 статей по проблеме ТБ у детей было всего 5 (0,15%) русскоязычных статей [9]. Качество наших публикаций низкое, и статья в низкоимпактном журнале по определению имеет мало шансов привести к важному для отрасли изменению. А ведь существует большая потребность в исследованиях по диагностике и лечению ЛТИ именно в странах с высоким уровнем заболеваемости вследствие наибольшей неопределенности в них оценки преваленса ЛТИ, сравнительной эффективности программ его превентивной терапии.

5. В исследовании, выполненном Ф. Дробниевским и др. [14] в Самарской области, определена (с помощью ТВИ-Г) распространенность ЛТИ среди медицинских работников. Доля ЛТИ у сотрудников всех противотуберкулезных стационаров Самары составила 49,3% (95%-ный ДИ 41,1-57,5). Среди сотрудников крупной общелечебной поликлиники ЛТИ обнаружили у 31,1% (95%-ный ДИ 23,4-39,8), а среди студентов (медики и немедики) – у 8,7% (95%-ный ДИ 6,1-11,9). Таким образом, первое и пока единственное в России качественное исследование по ЛТИ показало, что доля ЛТИ в регионе с высокими уровнем заболеваемости ТБ составила менее 50% в одной из самых уязвимых групп – сотрудников противотуберкулезных стационаров. Доля ЛТИ нарастает с возрастом, и, с учетом полученных значений для молодежи (около 9%), можно примерно экстраполировать на всю взрослую популяцию региона и предположить долю в нем лиц с ЛТИ в 20-30%. Эти данные подтверждаются результатами, например, из Малайзии – страны, имеющей сходство с Россией по заболеваемости ТБ, вакцинации БЦЖ, доходам жителей. Здесь преваленс ЛТИ (по Манту) у заключенных (мужчины до 40 лет, половина ВИЧ-инфицирована) составил 88,8% [10], а у медработников крупного многопрофильного госпиталя ЛТИ выявлена в 52,1% случаев [22]. Таким образом, принятый у фтизиатров миф о 90-100% инфицировании взрослых оказывается несостоятельным. Необоснованное завышение доли инфицированных приводит к принятию неверных решений в отношении взрослых: незачем вести статистику (и она не ведется), незачем применять тестирование (и оно выполняется редко), нет смысла в превентивной терапии (также редкие случаи у взрослых), большие затруднения у врачей в интерпретации тестов. Большой массив лиц с ЛТИ оказался без внимания фтизиатрии. Обзор 1 500 статей по применению пробы Манту у взрослых [18] позволил авторам сделать вывод: в странах с умеренной и высокой заболеваемостью ТБ имеется высокий риск наличия ЛТИ, но результаты кожного теста

должны интерпретироваться независимо от статуса вакцинации. В когортном исследовании из Италии [11] у 27 000 иммигрантов из неблагополучных по ТБ стран с помощью кожного теста в течение 20 лет отслеживали уровень инфицированности, долю лиц с ЛТИ. Заболеваемость составила 2,7%, ЛТИ 35%, ежегодная конверсия теста 1,7%. Таким образом, у взрослых тестирование инфицированности в условиях, близких к российским, отлично работает.

6. CDC рекомендует [19] не проводить тотальный скрининг на ЛТИ, а ограничиться правилом: тестировать только в том случае, если тест-положительного пациента будут лечить. В нашей стране, в сравнении с мировыми рекомендациями, два перекоса: а) в детском возрасте скрининг тотальный, трудоемкий и затратный, сопровождающийся очень сложным процессом принятия решений: есть/нет инфицирование, есть/нет активный ТБ. При таком скрининге, с учетом несовершенства тестов и нечеткости рекомендаций, значительно повышается вероятность принятия неправильных решений, и статистика это подтверждает; б) взрослые почти лишены диагностики доклинических фаз инфекции. Разумным выходом было бы прислушаться к международным рекомендациям и перейти к целенаправленному скринингу в группах риска, что значительно упростит интерпретацию результатов тестов, процесс принятия решений, повысит качество инфекционного контроля, а заодно позволит сэкономить средства, которые во фтизиатрии найдется куда использовать.

Дисклеймер. У автора нет конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Мейснер А. Ф., Медведев С. Ю. Способ лечения детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией. Патент RU 2224541. – 2002.
2. Аксенова В. А., Севостьянова Т. А., Клевню Н. И. Туберкулез у детей и подростков в России к началу XXI в. // Вестн. Росздрава. – 2013. – № 3. – С. 19-23.
3. Власов В. В. Эпидемиология в России: 2005 г. // Открытый сборник статей «Проблемы здоровья населения» / под ред. К. Д. Дашниевского. – М.: МедиаСфера, 2005. – С. 19-29.
4. Воробьев К. П. Формальные критерии качества и ценности клинической информации // Укр. мед. часопис. – 2013. – Т. 6, № 98. – С. 70-78.
5. Литвинов В. И. Латентная туберкулезная инфекция – миф или реальность // Туб. – 2011. – № 6. – С. 3-9.
6. Ситуация по туберкулезу и работе противотуберкулезной службы Российской Федерации в 2012 году. http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/2012_tvs_rossiya.pdf
7. Стерликов С. А., Аксенова В. А., Борогродская Е. М. и др. Эффективна ли химиопрофилактика и превентивная терапия латентной туберкулезной инфекции в России? Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». – 2008. – № 2. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/68/30/lang.ru/>

8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей, под ред. проф. В. А. Ахсеновой. – 2013. http://roftb.ru/netcat_files/userfiles/lti.pdf
9. Alavinia S. M., Khakshour A., Habibi G. et al. An overview and mapping of childhood tuberculosis: prevalence, scientific production and citation analysis // *Indian J. Tuberc.* – 2013. – Vol. 60, № 1. – P. 28-36.
10. Al-Darraj H. A., Kamarulzaman A., Altice F. L. Latent tuberculosis infection in a Malaysian prison: implications for a comprehensive integrated control program in prisons // *BMC Public Health.* – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 22.
11. Baussano I., Mercadante S., Pareek M. et al. High rates of *Mycobacterium tuberculosis* among socially marginalized immigrants in low-incidence area, 1991-2010, Italy // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19, № 9. – P. 1437-1445.
12. Bennett D. E., Courval J. M., Onorato I. et al. Prevalence of tuberculosis infection in the United States population: the national health and nutrition examination survey, 1999-2000 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 177, № 3. – P. 348-355.
13. Diagnosis of latent TB infection. <http://www.cdc.gov/tb/publications/LTBI/diagnosis.htm>
14. Drobniewski F., Balabanova Y., Zakamova E. et al. Rates of latent tuberculosis in health care staff in Russia // *PLoS Med.* – 2007. – Vol. 4, № 2. – P. e55.
15. Global tuberculosis report / WHO. – 2013. – 306 p.
16. Holland D. P., Sanders G. D., Hamilton C. D. et al. Potential economic viability of two proposed rifampentine-based regimens for treatment of latent tuberculosis infection // *PLoS ONE.* – 2011. – Vol. 6, № 7: e22276. doi:10.1371/journal.pone.0022276
17. <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/index.html>
18. Joos T. J., Miller W. C., Murdoch D. M. Tuberculin reactivity in bacille Calmette – Guérin vaccinated populations: a compilation of international data // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2006. – Vol. 10, № 8. – P. 883-891.
19. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. – 2013. <http://www.cdc.gov/tb/publications/lbti/pdf/TargetedLTBI.pdf>
20. Menzies D., Gardiner G., Farhat M. et al. Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2008. – № 12. – P. 498-505.
21. Pai M., Denkiner C. M., Kik S. V. et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2014. – Vol. 27, № 1. – P. 3.
22. Tan L. H., Kamarulzaman A., Liam C. K. et al. Tuberculin skin testing among healthcare workers in the University of Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 23, № 10. – P. 584-590.
23. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement. WHO. – 2011. – 61 p.
24. van der Werf M. J., Blasi F., Giesecke J. et al. Lessons learnt in Europe on tuberculosis surveillance, outbreaks and BCG vaccination in 2011 // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 41. – P. 767-771.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Филимонов Павел Николаевич

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, руководитель
лабораторно-экспериментального сектора,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел.: 8 (383) 203-78-25, доп. 317.
E-mail: pfilimonov@yandex.ru

Поступила 10.02.2014