

# Туберкулинодиагностика и новые тесты для выявления инфекции

В «Медицинском вестнике», номерах 7 и 9, были опубликованы 2 статьи: профессор А.М. Королюк, В.Н. Кривожица «Диаскин-тест и туберкулиновая проба: вместо или вместе» и профессора И.В. Красильникова «Прошлое и настоящее туберкулинодиагностики». Автор настоящего материала дискутирует с авторами статьи относительно эффективности туберкулинодиагностики и новых иммунологических тестов со специфическими белками, применяемыми как в тестах *in vitro*, так и *in vivo* (кожный тест с препаратом Диаскин-тест R (ДСТ) для выявления туберкулезной инфекции. Курсивом приводятся ссылки на вышеназванные статьи.



**Л.В. СЛОГОЦКАЯ,**  
заведующая научно-клиническим отделом  
ГКУЗ «Московский городской научно-  
практический центр борьбы с туберкуле-  
зом ДЗ г. Москвы»,  
доктор медицинских наук

◀ *Продолжение. Начало в «МВ» № 16 (629), стр. 14—15*

**А.М. Королюк и В.Н. Кривожица пишут, что без туберкулинодиагностики невозможно выявить детей, нуждающихся в превентивной терапии.**

По заключению консенсуса ведущих экспертов (TbNET) (Tuberculosis Network European Trials Group), положительная туберкулиновая проба имеет слабую прогностическую ценность (вероятность развития туберкулеза в ближайшие 2 года), тогда как отрицательная туберкулиновая проба имеет высокую отрицательную прогностическую ценность (не разовьется туберкулез). В целом ряде национальных руководств Центра по профилактике и контролю заболеваемости в США, Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи (NICE) в Великобритании, и национальном клиническом руководстве Швейцарии рекомендуется использовать тесты IGRA для скрининга латентной инфекции *M. tuberculosis*. Тесты IGRA имеют более высокую положительную прогностическую ценность по развитию туберкулеза, чем туберкулиновая проба, из-за высокой специфичности при аналогичной или более высокой чувствительности.

В крупномасштабном исследовании описывалась скорость прогрессирования туберкулеза в течение 2 лет с момента скрининга лиц, имевших близкие контакты с больными туберкулезом. В этом исследовании общее число положительных результатов IGRA было в четыре раза ниже

по сравнению с туберкулиновой пробой (с минимальными предельными значениями  $\geq 5$  мм для определения положительной пробы). Среди 41 пациента с положительными результатами IGRA, которые отказались от превентивной химиотерапии, у шести развился активный легочный туберкулез. Положительная прогностическая ценность тестов IGRA по развитию туберкулеза была достоверно выше по сравнению с туберкулиновой пробой.

Так как минимальное число людей с положительной туберкулиновой реакцией имеет риск развития туберкулеза, нежелательные явления, связанные с приемом лекарственных препаратов, остаются серьезной проблемой при назначении превентивной терапии. В странах, в которых проводят IGRA (Канада, Великобритания, Италия, Германия, Швейцария, Нидерланды, Корея и Норвегия), показано, что этот метод диагностики является наиболее рекомендуемым. Его применение позволит снизить число контактов, которые ошибочно расцениваются как инфицированные лица, и число лиц, которым назначена превентивная терапия.

Интересы пациентов соблюдаются при осуществлении тех режимов лечения латентной инфекции *M. tuberculosis*, которые имеют низкую токсичность и предполагают высокую эффективность. Но не существует единых рекомендаций со стороны влиятельных национальных органов по соответствующим режимам превентивной химиотерапии, что свидетельствует о неопределенности данных. По данным крупнейшего исследования по изучению изониазида, четко обозначена наибольшая эффективность лечения на протяжении 12

исследования и 4-месячную монотерапию рифампицином. Предполагается, что при монотерапии более низкий риск развития нежелательных явлений, так как токсичность изониазида и рифампицина имеет кумулятивный характер.

Консенсус TbNET пришел к заключению: детям (особенно до 5 лет), имевшим кон-

лезом на протяжении более 5 лет проводится большая работа по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у наиболее уязвимой по туберкулезу группы лиц с ревматоидными заболеваниями, принимающими терапию антагонистами фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) (Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогодская Л.В.,

## В Москве с 2010 года приняты методические рекомендации Департамента здравоохранения города Москвы, в которых назначение превентивной терапии проводится детям с положительной реакцией на пробу с ДСТ

такты с больным туберкулезом с бактериовыделением и с отрицательной реакцией на пробу Манту на скрининге, следует предложить превентивную химиотерапию изониазидом и пройти повторную туберкулиновую пробу и/или IGRA через 3 месяца. Если результат теста останется отрицательным, ребенок имеет крайне низкую вероятность инфекции и лечение можно прекратить. Если любая проба становится положительной, следует продолжить превентивную терапию. У детей старше 5 лет положительную туберкулиновую реакцию необходимо подтверждать методом IGRA. Если лечащий врач-педиатр решает не проводить превентивную терапию у детей с положительной туберкулиновой реакцией, но отрицательной реакцией IGRA, следует проводить контроль как минимум на про-

Кочетков Я.А., Гунтупова Л.Д., Куликовская Н.В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты) (Туберкулез и болезни легких. 2011. № 6. С. 42—50). Как известно, этот цитокин является ключевым в противотуберкулезном иммунитете, и применение терапии антагонистами ФНО- $\alpha$  приводит к резкому повышению заболеваемости в этой группе. Проведение проб с использованием специфических туберкулезных протеинов (ESAT-6 и CFP-10) позволило сократить показания к превентивной противотуберкулезной терапии с 86% до 30—25% на этапе скрининга и с 80 до 21% на этапе мониторинга за счет исключения наличия в организме больного активно метаболизирующейся микобактериальной популяции. У ревматологических больных имеет место высокая частота положительных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ (до 86%), которая не коррелирует ни с проводимой иммуносупрессивной терапией, ни с наличием в анамнезе туберкулеза. Результаты пробы с препаратом ДСТ и теста QuantiFERON-TB Gold достоверно коррелируют между собой, но использование последнего затруднено вследствие высокой стоимости и необходимости специализированной лаборатории. Никто из наблюдаемых лиц, принимавших превентивную терапию на основе положительной реакции на пробу с ДСТ (или IGRA), не заболел туберкулезом.

**А.М. Королюк, В.Н. Кривожица пишут, что они не знают, как поступить, если после проведенного лечения в течение 3—6 месяцев превентивного лечения у ребенка сохраняется положительная реакция на ДСТ.**

Это не означает, что нужно продолжать лечение до полной негативации реакции, поскольку имеет место иммунологическая

## С 2012 года в 4 округах Москвы проводится массовый скрининг с помощью пробы с ДСТ всех детей и подростков, имеющих положительную реакцию на пробу Манту, что составит около 0,5 млн детей

месяцев среди «завершивших исследование — соблюдавших требования протокола» (93%) и меньшая эффективность на протяжении 6 месяцев (69%), но Американское торакальное общество рекомендует 9 месяцев, а Британское торакальное общество — 6 месяцев лечения. Режимы лечения на основании рифампицина имеют меньшую продолжительность и приводят к меньшему числу нежелательных явлений: 3 месяца рифампицином в комбинации с изониазидом на основании результатов рандомизированного клинического

исследования и сбора данных по исходу, пока не будут точно определены положительные и отрицательные значения IGRA в контексте туберкулеза у детей.

В Москве с 2010 года приняты методические рекомендации Департамента здравоохранения города Москвы, в которых назначение превентивной терапии проводится детям с положительной реакцией на пробу с ДСТ.

В Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберку-

память как на пробу с ДСТ, так и на пробу Манту. Имеются данные, что положительная реакция на пробу IGRA снижается быстрее, чем реакция на пробу Манту.

По нашим данным, у лиц из контакта с бактериовыделителями и виражом реак-

подростков.

*В обеих статьях приводятся следующие данные: «ДСТ значительно хуже выявлял инфицированных детей при неустановленном контакте, чем детей из установленных очагов туберкулеза,*

### **У лиц из контакта с бактериовыделителями и виражом реакций на пробу Манту частота положительных реакций на пробу с ДСТ достоверно ниже, если они получили контролируемую превентивную химиотерапию**

ций на пробу Манту частота положительных реакций на пробу с ДСТ достоверно ниже, если они получили контролируемую превентивную химиотерапию, чем у лиц, не получивших таковую: 60,0 и 94,5% соответственно ( $p < 0,0001$ ). Частота реакций на пробу Манту в этих группах не отличалась, так как была практически у всех положительной.

*Далее авторы пишут, что положительные тесты свидетельствуют об инфицировании, но необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, имеется ли латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) или туберкулез.*

Вряд ли кто-нибудь будет оспаривать это мнение, поскольку никто в мире не ставит диагноз «туберкулез» по этим тестам.

*Что касается сведений А.М. Королюка и В.Н. Кривожица о том, что в Москве, Рязани и Самаре обследовано всего 2177 детей,* то хотим отметить, что только в Москве прошли обследование с помощью пробы с ДСТ более 100 тысяч детей и

*22,6 и 53,1% соответственно».*

Удивительно, что у авторов вызывает недоумение тот факт, что среди детей при неустановленном контакте гораздо меньше лиц, положительно реагирующих на пробу с ДСТ, чем среди лиц из контакта. Распространенность инфекции *M. tuberculosis* убедительно связана с длительностью близких контактов и характеристиками предполагаемого источника инфекции. Лица, имевшие длительные контакты (например, семейные) с больным туберкулезом с бактериовыделением, особенно подвержены риску. Дети до 5 лет имеют исключительно высокий риск непосредственного прогрессирования заболевания и даже развития туберкулеза мозговых оболочек. Поэтому отслеживание контактов следует проводить в первую очередь в этих группах. Лица, контактировавшие с больными, не являвшимися бактериовыделителями, имеют более низкий риск инфицирования. Но в руководстве NICE Великобритании даны

рекомендации по скринингу близких контактов всех пациентов с активным туберкулезом, особенно у детей в семейной группе.

Важно, что тесты IGRA в большей степени коррелируют с наличием и длительностью контакта с источником инфекции, чем туберкулиновая проба.

*И.В. Красильников приводит данные о том, что в С.-Петербурге из 88 детей, больных туберкулезом, у 1/3 детей были отрицательные реакции на ДСТ, и это необъяснимо.*

Результаты обследования детей, выявленных с туберкулезом в Москве в 2012 году, показали следующее: среди 511 детей, которым была сделана проба с ДСТ, положительные реакции отмечены в 96,5% (493 из 511) даже у лиц с ВИЧ-инфекцией. Среди детей, у которых реакции на пробу были отрицательными, в большинстве случаев процессы были выявлены уже в фазе кальцинации. У 2 детей, которые сразу после рождения попали в очаг массивной туберкулезной инфекции в семье, развился туберкулез на фоне анергии (реакции и на пробу с ДСТ, и на пробу Манту были отрицательными).

*И.В. Красильников пишет, что обращает на себя внимание низкий процент положительных реакций на ДСТ у лиц с первичным инфицированием (19,8%).*

Это вполне объяснимо, поскольку не у всех впервые инфицированных будет происходить развитие инфекции — только у 5—10% в дальнейшем разовьется туберкулез, причем у 80% в течение первых 2-х лет. При этом большинство этих исследований проводилось с участием невакцинированных лиц, в противном случае BCG оказала бы влияние на результаты.

Поскольку ESAT-6, CFP-10 экспресси-

руются при размножении микобактерий, иммунный ответ на эти антигены коррелирует с прогрессированием инфекции.

Подавляющее число инфицированных справится с инфекцией самостоятельно, и у них не появится положительная реакция на пробу с ДСТ. Появление у ребенка положительной реакции на ДСТ говорит о развивающейся инфекции, а не о латентном микробизме, что гораздо важнее с практической точки зрения, поскольку требует углубленного рентгенологического обследования с применением компьютерной томографии, и при отсутствии локальных форм туберкулеза — обязательной превентивной терапии.

Динамика реакций на пробу с ДСТ позволяет судить о развитии туберкулезной инфекции. Уменьшение интенсивности, вплоть до отрицательной реакции, произошло у 52,0% детей и подростков, получивших полный курс контролируемой химиотерапии, в то время как среди детей и подростков из контакта с первоначально отрицательной реакцией на пробу с ДСТ у 2,5% произошла конверсия (вираж) реакций на пробу с ДСТ — у не разобщенных контактов с бактериовыделителями, не принимавших химиопрофилактику.

Консенсус ведущих европейских экспертов TBNET сделал заключение, что тесты IGRA могут иметь более высокую эффективность по сравнению с туберкулиновой пробой по идентификации риска развития туберкулеза (доказательство высокой степени — С). С 2012 года в 4 округах Москвы проводится массовый скрининг с помощью пробы с ДСТ всех детей и подростков, имеющих положительную реакцию на пробу Манту, что предположительно составит около полумиллиона детей и подростков. О результатах исследования мы доложим в ближайшее время.

(Список используемой литературы находится в редакции)

## ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ — 2013

### В июне—августе 2013 года газета «Медицинский вестник» примет участие:

XI Всемирный конгресс по перинатальной медицине	19—22 июня	Москва, 65-66 км МКАД, МВЦ «Крокус Экспо», 20 зал (4 этаж)	Меди Экспо, тел.: (499) 721-88-66, www.mediexpo.ru, www.mother-child.ru
VI конференция «Обеспечение качества лекарственных средств 2013»	17—20 июня	Украина, Севастополь, отель «BEST», пр. Нахимова, д. 8	Группа компаний ВИАЛЕК, тел.: (495) 941-47-98, edu@vialek.ru
X Конгресс российского общества ринологов	27—29 июня	Москва, ГК «Измайлово», Измайловское ш., д.71, корп. 1А	ООО Медзнания, тел.: (495) 614-40-61, medicinet@mail.ru
XI Научно-практическая конференция «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии»	27—28 июня	Москва, здание мэрии правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36	Инфомедфарм Диалог, тел.: (495) 797-62-92, www.infomedfarmdialog.ru
Конференция «МедФармСочи»	30 июня—2 июля	Сочи, ГК «Жемчужина», ул. Черноморская, д. 3	ООО «Конгресс Сервис», тел.: (495) 359-06-42, fru@fru.ru
IX Конгресс «Мужское здоровье»	1—3 июля	Санкт-Петербург, гостиница Холидей Инн Московские ворота, Московский пр., д. 97А	Оргкомитет, тел.: (499) 432-96-22, marina.lal@mail.ru
Всемирный день борьбы с гепатитом 2013 г.	28 июля	Мероприятия Всемирного дня борьбы с гепатитом проходят в нескольких районах Москвы	Межрегиональная общественная организация «Вместе против гепатита», www.protivgepatita.ru
III специализированная выставка «Современный ребенок»	17—25 августа	Всероссийский выставочный центр (ВДНХ), Москва, пр. Мира, владение 119	ГУП «Московский центр внедрения достижений науки и техники «МОСКВА», тел.: (495) 683-55-33