



В.І. Петренко, М.Г. Долинська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Нові підходи до виявлення і лікування латентної туберкульозної інфекції

Представлено огляд підходів ВООЗ до ведення латентної туберкульозної інфекції (ЛТІ). Описано перспективи різних методів виявлення ЛТІ в Україні, з огляду на значний тягар туберкульозу і недостатність місцевих ресурсів. Позаяк епідеміологічні дані про поширення ЛТІ в Україні датовані 80-ми роками ХХ століття, наголошено на потребі нових досліджень поширення ЛТІ серед різних вікових груп і груп ризику.

Ключові слова

Туберкульоз, латентна туберкульозна інфекція, лікування латентної туберкульозної інфекції, туберкулінова шкірна проба, реакція гальмування вивільнення гамма-інтерферону.

У 2018 р. ВООЗ видала оновлене керівництво з лікування латентної туберкульозної інфекції (ЛТІ) [3]. Воно замінює попередні документи, зокрема ті, що стосуються ведення ЛТІ у людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), людей, які мають осередкові контакти з хворими на туберкульоз, та решти груп ризику.

Як і в попередніх керівництвах, ЛТІ визначають як стан стійкої імунної відповіді на стимуляцію антигеном *M. tuberculosis* за відсутності переконливих даних про клінічну маніфестацію активного туберкульозу. У документі ще раз наголошено, що наразі немає золотого стандарту діагностики ЛТІ.

Важливо, що в документі подано рекомендації відповідно до логічного каскаду ведення випадку ЛТІ: визначення груп ризику (дорослі і діти, які живуть з ВІЛ, ВІЛ-негативні дорослі і діти, які перебували в контакті з хворим, тощо), виключення активного захворювання на туберкульоз, тестування на ЛТІ, моніторинг побічних реакцій, прихильність і закінчення курсу лікування, моніторинг і оцінка. Особливо помічені раніше оприлюднені, але актуальні рекомендації і ті, що були оновлені. Загалом

наведено 10 оприлюднених, 7 оновлених і 7 нових рекомендацій.

Як завжди, перед публікацією робоча група ВООЗ ознайомила з доказовою базою з систематичних оглядів і обговорила особливості кожної групи ризику, вивчила дані про поширеність ЛТІ, ризик прогресії ЛТІ у латентний туберкульоз і захворюваність на активний туберкульоз у людей з ЛТІ порівняно із загальним населенням. За головний принцип формулювання рекомендацій з виявлення і лікування ЛТІ прийняте переважання потенційної користі над потенційним ризиком. Наприклад, знайдено переконливі докази щодо користі систематичного тестування на ЛТІ і профілактичного лікування для ЛЖВ і дітей до 5 років, які перебували в контакті з хворим на туберкульоз у будь-яких місцях, незалежно від локальної епідеміології туберкульозу. Також доведено, що ВІЛ-негативні люди, які наражаються на ризик у зв'язку з початком терапії фактором некрозу пухлини- α (ФНП- α), гемодіалізом, підготовкою до трансплантації органів чи кісткового мозку, хворі на силікоз матимуть користь від лікування ЛТІ за будь-якого рівня поширеності захворювання, адже ризик прогресії ЛТІ у активний туберкульоз у них підвищений.

Точні рекомендації з цього керівництва наведено нижче.

А. Визначення груп ризику для тестування і лікування ЛТГ

Дорослі, підлітки і діти, які живуть з ВІЛ

- Дорослі і підлітки, які живуть з ВІЛ, з невідомим або позитивним результатом туберкулінової шкірної проби і в яких не виявлено активного туберкульозу, повинні отримувати лікування ЛТГ як частину комплексного ведення випадку ВІЛ-інфекції. Лікування призначають незважаючи на тяжкість імуносупресії, зокрема пацієнтам, які отримують антиретровірусну терапію, вже лікувалися від туберкульозу і вагітним.

(Наполеглива рекомендація, заснована на високій якості доказів, раніше оприлюднена)

- ВІЛ-позитивні діти першого року життя, які мали контакт з хворим на туберкульоз, повинні отримувати 6-місячний курс лікування ЛТГ після обстеження, яке виключило активний туберкульоз.

(Наполеглива рекомендація, заснована на помірній якості доказів, оновлена)

- ВІЛ-позитивним дітям, старшим за 12 міс, у яких за результатами скринінгу не виявлено активного туберкульозу і контакту з хворим, потрібно запропонувати лікування ЛТГ як частину комплексного ведення випадку ВІЛ-інфекції, якщо вони живуть у регіоні зі значною поширеністю туберкульозу

(Наполеглива рекомендація, заснована на низькій якості доказів, раніше оприлюднена)

- Усі ВІЛ-позитивні діти, які успішно закінчили лікування від активного туберкульозу, повинні додатково отримувати ізоніазид протягом 6 міс.

(Умовна рекомендація, заснована на низькій якості доказів, раніше оприлюднена)

ВІЛ-негативні осередкові контакти

- ВІЛ-негативні діти віком до 5 років, які перебували в контакті з хворим на бактеріологічно підтверджений туберкульоз легень і в яких під час належного обстеження не виявлено активного туберкульозу, повинні отримати лікування ЛТГ відповідно до чинного в країні порядку.

(Наполеглива рекомендація, заснована на високій якості доказів, оновлена)

- У країнах із низьким рівнем поширеності туберкульозу дорослі, підлітки і діти з сімейних контактів повинні систематично проходити тестування і лікування ЛТГ.

(Наполеглива рекомендація, заснована на високій або помірній якості доказів, раніше оприлюднена)

- У країнах з високою захворюваністю на туберкульоз дорослі, підлітки і діти віком понад 5 років із сімейних контактів, у яких під час належного обстеження не виявлено активного

туберкульозу, повинні отримати лікування ЛТГ відповідно до чинного в країні порядку.

(Умовна рекомендація, заснована на низькій якості доказів, нова)

Інші ВІЛ-негативні групи ризику

- Пацієнтів, яких починають лікувати інгібітором ФНП-α, отримують гемодіаліз, готують до трансплантації органів чи кісткового мозку, хворі на силікоз повинні систематично проходити тестування і лікування ЛТГ.

(Наполеглива рекомендація, заснована на низькій або дуже низькій якості доказів, оновлена)

- У країнах з низькою захворюваністю на туберкульоз систематично проходити тестування і лікування ЛТГ рекомендують ув'язненим, медичним працівникам, іммігрантам з країн з високою захворюваністю, безпритульним і людям, які вживають наркотичні речовини.

(Умовна рекомендація, заснована на низькій або дуже низькій якості доказів, раніше оприлюднена)

- Систематичне тестування і лікування ЛТГ не рекомендують хворим на цукровий діабет, людям, які зловживають алкоголем, курцям, з дефіцитом маси, якщо вони не входять до груп, названих вище.

(Умовна рекомендація, заснована на низькій або дуже низькій якості доказів, раніше оприлюднена)

В. Алгоритми вилучення активного туберкульозу

- Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, повинні проходити скринінг на туберкульоз згідно з чиним клінічним алгоритмом. Особи, у яких не виявлено кашлю, підвищення температури тіла, схуднення та пітливості вночі, скоріше за все не є хворими на активний туберкульоз. Їм потрібно запропонувати профілактичне лікування, незважаючи на те, чи отримують вони антиретровірусну терапію.

(Наполеглива рекомендація, заснована на помірній якості доказів, оновлена)

- ЛЖВ, які отримують АРТ, перед призначенням профілактичного лікування можна проводити оглядове радіологічне дослідження грудної клітки і призначати лікування, якщо немає патологічних змін.

(Умовна рекомендація, заснована на дуже низькій якості доказів, нова)

- У дорослих і підлітків, які живуть з ВІЛ і які під час скринінгу повідомили про кашель, підвищення температури, схуднення або пітливість уночі, можливий активний туберкульоз. Їх слід обстежити з метою виявлення туберкульозу або інших захворювань, які мають такі симптоми.

(Наполеглива рекомендація, заснована на помірній якості доказів, оновлена)

- Діти, які живуть з ВІЛ, у разі недостатнього набору маси тіла, підвищення температури тіла або кашлю, а також виявленого контакту з хворими на туберкульоз повинні бути обстежені з метою виявлення туберкульозу або інших захворювань, які мають такі самі симптоми. За умови виключення туберкульозу, їм належить призначити профілактичне лікування, не зважаючи на вік.

(Наполеглива рекомендація, заснована на низькій якості доказів, оновлена)

- Відсутність жодних симптомів туберкульозу та радіологічних змін грудної клітки можуть бути критеріями виключення активного туберкульозу перед призначенням профілактичного лікування ВІЛ-негативним сімейним контактам з хворими на туберкульоз віком ≥ 5 , а також представникам інших груп ризику.

(Умовна рекомендація, заснована на дуже низькій якості доказів, нова)

С. Виявлення ЛТІ

- Для виявлення ЛТІ можна застосовувати або туберкулінову шкірну пробу (ТШП), або тест вивільнення інтерферону-гамма (ТВГІ).

(Наполеглива рекомендація, заснована на дуже низькій якості доказів, нова)

- ЛЖВ отримують більше користі від профілактичного лікування за позитивних, ніж за негативних тестів на ЛТІ. Ці тести, за доступності, можна застосовувати для виявлення таких осіб.

(Наполеглива рекомендація, заснована на високій якості доказів, раніше оприлюднена)

- Тестування на ЛТІ ані за допомогою ТШП, ані ТВГІ не є обов'язковою передумовою початку профілактичного лікування ЛЖВ або дітей до 5 років із сімейних контактів.

(Наполеглива рекомендація, заснована на помірній якості доказів, оновлена)

Д. Можливі режими лікування ЛТІ

- Монотерапія ізоніазидом протягом 6 міс рекомендована для лікування ЛТІ у дорослих і дітей, у країнах і з високою, і низькою захворюваністю на туберкульоз.

(Наполеглива рекомендація, заснована на високій якості доказів, раніше оприлюднена)

- У якості альтернативи монотерапії ізоніазидом дітям і підліткам до 15 років у країнах з високою захворюваністю на туберкульоз може бути запропоновано 3-місячний курс рифампіцину і ізоніазиду із щоденним прийомом.

(Наполеглива рекомендація, заснована на дуже низькій якості доказів, нова)

- У якості альтернативи монотерапії ізоніазидом дорослим і підліткам у країнах з високою захворюваністю на туберкульоз може бути запропоновано 3-місячний курс рифапентину і ізоніазиду з прийомом раз на тиждень.

(Умовна рекомендація, заснована на помірній або високій якості доказів, нова)

- Для лікування ЛТІ в країнах з низькою захворюваністю на туберкульоз у якості альтернативи монотерапії ізоніазидом рекомендують такі схеми: 9-місячний прийом ізоніазиду, або 3-місячний прийом рифапентину і ізоніазиду раз на тиждень, або 3–4 міс ізоніазиду і рифампіцину, або 3–4 міс лише рифампіцину.

(Наполеглива рекомендація, заснована на помірній або високій якості доказів, раніше оприлюднена)

- В умовах високої захворюваності і поширення туберкульозу серед дорослих і підлітків, які живуть з ВІЛ і мають невідомий або позитивний результат ТШП, в яких захворювання на туберкульоз є малоімовірним, має бути призначене профілактичне лікування ізоніазидом протягом щонайменше 36 міс, не зважаючи на те, чи отримують вони АРТ, тяжкість імуносупресії, лікування туберкульозу в минулому та вагітність.

(Умовна рекомендація, заснована на низькій якості доказів, раніше оприлюднена)

Е. Профілактичне лікування за контакту з хворим на мультирезистентний туберкульоз

- В окремих випадках сімейних контактів високого ризику з хворим на мультирезистентний туберкульоз профілактичне лікування може ґрунтуватися на індивідуальній оцінці ризику і переконливих клінічних показаннях.

(Умовна рекомендація, заснована на дуже низькій якості доказів, нова)

Важливі додаткові міркування Моніторинг побічних реакцій

Ризик побічних реакцій протягом профілактичного лікування повинен бути зведений до мінімуму. Осіб, які отримують лікування, мають регулярно обстежуватися під час щомісячних візитів до медичних працівників. Медичний працівник повинен пояснити процес розвитку захворювання і потребу в лікуванні, наголосивши на необхідності провести повний курс. Людям, які отримують лікування, слід рекомендувати звертатися до медичного працівника між призначених візитів за розвитку таких симптомів, як анорексія, нудота, блювання, абдомінальний дискомфорт, постійна втома або слабкість, темне забарвлення сечі, знебарвлення випорож-

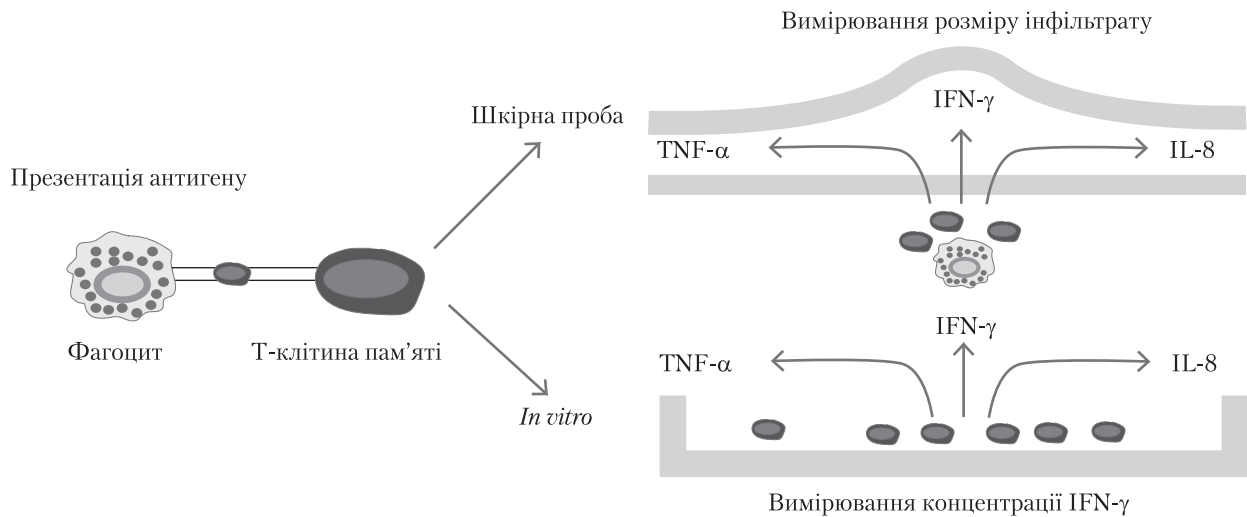


Рисунок. Біологічні основи ТШП і ТВГІ [3]

нень або жовтяниця. Якщо неможливо організувати консультацію одразу після появи симптомів, прийом препаратів слід негайно припинити.

Прихильність і отримання повного курсу профілактичного лікування

Прихильність і отримання повного курсу профілактичного лікування є важливими передумовами як клінічного, так і програмного результату. Втручання для їхнього забезпечення повинні бути пристосовані до особливостей потреб груп ризику і місцевого контексту.

Тож оновлені рекомендації ВООЗ додають нові групи ризику, які потребують лікування латентної туберкульозної інфекції, і ще раз підтверджують, що за високого ризику (наприклад, контакт з хворим у дитини віком до 5 років або ВІЛ-інфекція) лікування ЛТІ має сенс, незважаючи на те, чи інфікована людина туберкульозною інфекцією. Проте, як і раніше, ВООЗ зазначає, що не існує «золотого стандарту» діагностики ЛТІ.

Наразі є доведені дані про ефективність лише двох методів діагностики ЛТІ — це ТШП і ТВГІ. Реакція Манту, або ТШП, яку застосовують вже майже 100 років, добре вивчена, її недоліки стають усе більш очевидними в епоху технологізації і автоматизації медичних досліджень. Зокрема, вимірювання розміру інфільтрації шкіри за допомогою звичайної лінійки з ціною поділки у 1 мм не можна серйозно розглядати як точний метод діагностики, навіть не беручи до уваги різну товщину і тургор шкіри у людей, що також може впливати на утворення папули. До того ж за суцільної вакцинації БЦЖ слід очікувати позитивної реакції, особливо у дітей до 5 років —

вікової групи, найбільш сприйнятливої до туберкульозу, і яка нібито більше за всіх потребує діагностики ЛТІ. Таке явище традиційно і неправильно називають «поствакциною алергією», але слід пам'ятати, що під алергією розуміють захворювання, яке виявляється чутливістю до антигенів, котрі в нормі не викликають реакції. Проте поствакцинна реакція у ТШП не є захворюванням, це цілком нормальний результат сенсibiлізації Т-лімфоцитів до туберкульозної інфекції, який суто і є показником ефективності вакцинації. Тим паче непереконливий вигляд мають успадковані від радянських часів без змін диференціально-діагностичні критерії поствакцивної і інфекційної «алергії», засновані на розмірах папули і поствакцинного рубця. Такі критерії ніде, крім СРСР, не застосовували.

Тести гальмування вивільнення інтерферону-γ починають свою історію з комерційного впровадження у 2001 р. першого квантиферонового тесту (QuantiFERON-TB test, QFT) [4]. Метод, як і реакція Манту, заснований на реакції гіперчутливості сповільненого типу, тобто активації сенсibiлізованих до Т-лімфоцитів, які мають імунну пам'ять, у відповідь на штучне введення антигену. На відміну від реакції Манту, ці події при ТВГІ відбуваються *in vitro* (рисунок).

З цього часу квантиферонові тести регулярно оновлювалися, і сьогодні у більшості країн застосовують четверту версію тесту, QuantiFERON-TB Gold Plus. Загальним для всіх версій тесту є застосування у якості тригерів реакцій синтетичних пептидів, які відтворюють специфічні білки *M. tuberculosis* ESAT-6 (early secretory antigenic target-6) і CFP-10 (culture filtrate protein 10). Ці білки стимулюють значний викид інтерферону-γ в інфікованій туберкульозом

Таблиця. Дані про точність методів діагностики ЛТІ [4—5]

| Показник | Quantiferon Gold Plus | Туберкулінова шкірна проба |
|----------------------|---|---|
| Чутливість | 95 % | 70 % |
| Специфічність | 98 % | У вакцинованих людей — 59 % |
| Об'єктивність | Повністю об'єктивний лабораторний метод з внутрішнім контролем якості | Суб'єктивне замірювання розмірів інфільтрації |
| Вплив вакцинації БЦЖ | Немає | Є |

людини, проте їх немає у вакцині БЦЖ і більшості нетуберкульозних мікобактерій.

Інший ТВГІ, T-SPOT (2008) застосовує технологію уловлювання інтерферону- γ безпосередньо навколо секретуючої клітини. Метод заснований на підрахунку ефекторних клітин, що відповідають на стимуляцію тими ж самими специфічними для *M. tuberculosis* антигенами ESAT-6 і CFP-10 за кількістю «цятки» активованих клітин та інтерферону- γ навколо (*англ.* spot — цятка).

В Україні більшого поширення набула остання модифікація квантиферонового тесту QuantiFERON-TB Gold Plus. На відміну від попередніх, стандартний діагностикум QuantiFERON-TB Gold Plus містить дві пробірки для виявлення реакцій для інкубації з туберкульозним антигеном, TB1 і TB2: TB1 містить довгі пептиди з ESAT-6 і CFP-10, у неї ідентифікується відповідь субпопуляції CD4. TB2 має як ті ж самі довгі пептиди, так і нові короткі, які індують продукцію інтерферону- γ клітинами CD4 і CD8.

Порівняння основних показників ефективності ТШП і тесту QuantiFERON-TB Gold Plus наведено в таблиці.

Дані останніх років свідчать про те, що навіть ВІЛ-інфекція — потужний чинник зниження реактивності CD4 і CD8, унаслідок чого ідентифікацію ЛТІ у ЛЖВ раніше вважали недостовірною, — не впливає на чутливість QuantiFERON Gold Plus [6].

Між тим, слід зазначити, що оцінка чутливості і специфічності методів діагностики ЛТІ має досить умовний характер, адже, як вже зазначалося, немає єдиного «золотого стандарту», відносно якого таку оцінку можна проводити. Тому в якості замітника (сурогатного маркера) застосовують наявність активного туберкульозу у людини. Водночас це не означає, що за яким-небудь з наведених тестів можна розрізнити активний і латентний туберкульоз. Спроби пов'язати ризик розвитку або наявність активного

туберкульозу з розміром інфільтрації та гіперергічними реакціями у пробі Манту не мають доказового підґрунтя. Також не доведено зв'язок між концентрацією виділеного у відповідь на стимуляцію інтерферону- γ і напруженістю імунної відповіді або наявністю активного туберкульозу. Проте, оскільки чутливість і специфічність проб оцінюють у хворих на активний туберкульоз, було проведено спостереження, які в подальшому можуть бути корисними для удосконалення діагностики. Наприклад, є дані, що позитивна реакція TB2 за негативної TB1, яку логічно пояснити селективною активацією CD8 за відсутності активації CD4, частіше спостерігається в разі активного туберкульозу, хоча буває і за латентної інфекції [6]. Однак наразі бракує даних для доказово обґрунтованого судження з цього приводу, і навіть на сайті виробника є попередження для клініцистів про неприпустимість висновків про наявність активного туберкульозу за позитивного результату QuantiFERON Gold Plus [8].

Таким чином, питання про вибір найдодільнішого тесту для діагностики ЛТІ і взагалі потребу в діагностиці ЛТІ для призначення профілактичного лікування ще остаточно не вирішено. Загальний підхід ВООЗ не рекомендує заміну ТШП на ТВГІ в країнах з високим тягарем і недостатнім фінансуванням національної системи охорони здоров'я [9]. Проте ситуація швидко змінюється. Тим складнішим є прийняття такого рішення в Україні. Хоча панує думка, що в Україні, як і в решті країн колишнього СРСР, до 90 % дорослого населення і 70 % підлітків мають латентну туберкульозну інфекцію і тому профілактичне лікування слід призначати без тестування на ЛТІ, ці дані ґрунтуються на застосуванні ТШП і датовані 80-ми роками минулого століття. Використання об'єктивнішого ТВГІ для отримання переконливих та об'єктивних даних з цього приводу могло би надати більше інформації для прийняття зважених рішень.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Chien J.Y., Chiang H.T., Lu M.C. et al. QuantiFERON-TB Gold Plus is a more sensitive screening tool than QuantiFERON-Tb Gold In-Tube for latent tuberculosis infection among older adults in long-term care facilities // J. Clin. Microbiol.— 2018.— N 56 (8).— pii: e00427-18.
2. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis // Chest.— 2010.— N 137 (4).— P. 952–968.
3. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management.— World Health Organization.— Geneva: WHO Press, 2018.
4. Moon H.-W., Hur M. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an updated review // Ann. Clin. Lab. Sci.— 2013.— N 43 (2).— P. 221–229.
5. Pai M., Riley L.W., Colford J.M. Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review // Lancet Infect. Dis.— 2004.— N 4 (12).— P. 761–776.
6. Petruccioli E., Vanini V., Chiacchio T. et al. Analytical evaluation of QuantiFERON Plus and QuantiFERON Gold In-tube assays in subjects with or without tuberculosis // Tuberculosis.— 2017.— N 106.— P. 38–43.
7. Telisinghe L., Amofa-Sekyi M., Maluzi K. et al. The sensitivity of the QuantiFERON®-TB Gold Plus assay in Zambian adults with active tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2017.— N 21 (6).— P. 690–696.
8. QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus). <https://www.quantiferon.com/products/quantiferon-tb-gold-plus-qft-plus/>
9. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement.— World Health Organization. Geneva: WHO Press, 2011.

В.И. Петренко, М.Г. Долинская

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ

Новые подходы к выявлению и лечению латентной туберкулезной инфекции

Представлен обзор подходов ВОЗ к ведению латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). Описаны перспективы различных методов выявления ЛТИ в Украине, учитывая значительное бремя туберкулеза и недостаточность местных ресурсов. Ввиду того что эпидемиологические данные о распространении ЛТИ в Украине датируются 80-ми годами XX века, отмечается необходимость в новых исследованиях распространения ЛТИ среди различных возрастных групп и групп риска.

Ключевые слова: туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, лечение латентной туберкулезной инфекции, туберкулиновая кожная проба, реакция торможения высвобождения гамма-интерферона.

V.I. Petrenko, M.G. Dolynska

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

New approaches in latent TB infection detection and management

The review of WHO approaches related to latent TB infection (LTI) is presented. Prospective of different methods of LTI testing in Ukraine given significant TB burden and insufficient domestic resources is discussed. Given that data on LTI epidemiology in Ukraine we obtained in the 1980s, the need in new researches of LTI prevalence among different risk and age groups is emphasized.

Key words: TB, latent TB infection, latent TB treatment, tuberculin skin test, Interferon-Gamma Release assay.

Контактна інформація:

Петренко Василь Іванович, д. мед. н., проф., зав. кафедри фтизіатрії та пульмонології
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
E-mail: vi.petrenko@ukr.net