

Ю.І. Феценко, академік НАМН України, д.м.н., професор, С.О. Черенько, д.м.н., професор, ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Латентна туберкульозна інфекція: перебіг, діагностика та лікування

Мікобактерія туберкульозу (МБТ) потрапляє в організм людини при вдиханні повітря, у якому міститься дрібнодисперсний аерозоль мокротиння хворого на туберкульоз. Для потрапляння в легені розміри краплин цього аерозолю мають не перевищувати 5 мікронів. Такі краплини містять до трьох МБТ. Більш крупні краплини осідають на підлозі або виводяться з дихальних шляхів вийчастим епітелієм бронхів і трахеї. Вважають, що для інфікування в альвеоли мають потрапити від 10 до 200 краплинок інфекційного аерозолю. Інфікування більш імовірно при потрапленні аерозолю у верхні відділи легень, які краще вентилуються, що створює для мікобактерій більш сприятливі умови для розмноження, для якого збуднику потрібен кисень.

Мікобактерія туберкульозу починає розмножуватися при потрапленні в альвеоли, і подальший розвиток інфекції залежить від здатності імунної системи обмежити та припинити її розмноження. Особливостями цього збудника є те, що за тисячі років існування він набув властивості в несприятливих умовах змінювати свою життєдіяльність до утворення форм, які можуть тривалий час перебувати у стані анабіозу, не розмножуючись. У свою чергу, організм людини за тисячі років існування хвороби набув здатності в більшості випадків (90-95%) контролювати інфекцію завдяки набутому імунітету, який за допомогою антигенспецифічних Т-клітин і макрофагів зупиняє розмноження *M. tuberculosis* і підтримує контроль над бактеріями. За таких умов МБТ може знаходитися в організмі людини протягом її життя, не викликаючи захворювання, — це латентна (прихована) туберкульозна інфекція.

У протитуберкульозному захисті беруть участь 3 види імунних клітин: альвеолярні макрофаги на поверхні альвеол, природні кілери та імунокомпетентні клітини, які є головними учасниками протитуберкульозного захисту, формуючи специфічну гранулому, яка є насамперед ізолятором збудника інфекції і наслідків його дії. У туберкульозній гранулومی з казеозом у центрі і двома клітинними шарами, утвореними епітеліоїдними клітинами, моноцитами, гістіоцитами, гігантськими багатоядерними клітинами Пірогова-Лангганса, Т-і В-лімфоцитами, плазмодитами і фібробластами, збудник туберкульозу у вигляді класичної паличкової форми, L-форм і ультрамалих форм (до 30-50 мікробів в одному макрофагу) може зберігатися багато років, зумовлюючи протитуберкульозний імунітет.

У більшості людей місцевий вроджений імунітет спочатку опосередкований альвеолярними макрофагами, які не здатні контролювати повільне розмноження бактерій. Як наслідок, збільшується мікобактеріальне антигенне навантаження на імунну систему, що призводить до розвитку набутого імунітету. У більшості людей набутий імунітет опосередкований Т-лімфоцитами, які контролюють, але повністю не знищують *M. tuberculosis*. Таким чином, захисний імунітет полягає у підтримці контролю над персистуючими бацилами, щодо яких вважають, що вони присутні в 1/3 частини населення земної кулі. Набутий імунітет захищає від повторного інфікування.

Інфікування МБТ виявляють за допомогою позитивного шкірного тесту або, що набуло поширення останнім часом, на підставі позитивного результату імунологічного тесту крові (гамма-інтерфероновий тест — ГІТ) виявляють імунологічну реакцію уповільненого типу при сенсibiliзації лімфоцитів до антигенів мікобактерій. Осіб з значно вираженим позитивним шкірним тестом вважають інфікованими туберкульозом. Для цих людей, які вважаються інфікованими, вірогідність розвитку клінічного захворювання впродовж їхнього життя становить 10-15%. Якщо розвивається супутнє захворювання, яке ослаблює імунну систему, то сплячі мікобактерії, що залишаються в легенях або в інших органах і тканинах, можуть «регенеруватися» й почати розмножуватися, що може призвести до активного захворювання. Ризик розвитку туберкульозу при інфікуванні мікобактеріями збільшується у разі потраплення ве-

ликої кількості мікроорганізмів, що відбувається при близькому контакті з хворою людиною.

Донедавна для отримання доказу інфікування МБТ була доступна тільки шкірна проба Манту з 2 одиницями очищеного туберкуліну у стандартному розведенні (алергену туберкульозного очищеного рідкого в стандартному розведенні для внутрішньошкірного застосування). Туберкулін — це неповний антиген (гаптен) МБТ. Туберкулін містить не МБТ, а тільки їх елементи й певну кількість живильного середовища та стабілізуючого розчинника. Після внутрішньошкірного введення 2 ТО туберкуліну у місці ін'єкції розвивається імунологічна реакція уповільненого типу, яка проявляється формуванням інфільтрату (папули) у разі інфікування мікобактеріями (туберкульозного) і нетуберкульозного комплексу) або після вакцинації БЦЖ.

Переваги туберкулінового тесту полягають у його дешевизні та відносній простоті проведення, але він має багато недоліків. Результати тесту необхідно тлумачити в певні строки (через 48-72 год), і у пацієнтів, які у визначені терміни не відвідують лікаря, не вдається визначити результат узагалі або вони, можливо, матимуть неточний результат через вплив людського фактора при вимірюванні папули та його інтерпретації (рис. 1, 2).

Результати проби Манту з 2 ТО у першу чергу надають інформацію про інфікованість і стан протитуберкульозного імунітету. Негативний і сумнівний результати проби (при розмірі папули <5 мм) можуть свідчити про відсутність зараження туберкульозом або про тяжке пригнічення імунітету хворого з наявністю або відсутністю туберкульозу. Хибнонегативні результати можуть бути зумовлені будь-яким чинником, який знижує імунітет, особливо через коінфікування ВІЛ або прийом певних препаратів, наприклад цитотоксичних або імуносупресорів. У пацієнтів зі СНІДом або при кількості CD4-клітин <200/мл чутливість тесту становить лише 0-20%. Тяжкі та поширені форми туберкульозу (легеневий або міліарний) також можуть тимчасово знижувати імунітет і спричиняти парадоксально негативні результати проби Манту.

Хибнопозитивні результати можуть бути зумовлені сенсibiliзуючим ефектом на імунну систему або вакцинацію БЦЖ, або інфікування іншими мікобактеріями не туберкульозного комплексу, які наявні в навколишньому середовищі. Основним недоліком тесту є неможливість розрізнити інфікування МБТ та вакцинальну алергію після вакцинації БЦЖ. Тому у країнах, де проводиться суцільна вакцинація БЦЖ, проба Манту має суттєві обмеження щодо її інтерпретації.

Нещодавно було розроблено селективні імунологічні тести (ГІТ) для діагностики латентної туберкульозної інфекції. Вони засновані на вимірюванні імунної відповіді Т-лімфоцитів на мікобактеріальні антигени, яка проявляється продукцією гамма-інтерферону у 24-годинній культурі шийної крові. Ці тест-системи з'явилися, коли були встановлені гени, які відсутні у мікобактерій вакцинного штаму *M. bovis* (БЦЖ). Ці гени, специфічні відносно МБТ, були клоновані, і отримано відповідні білки, зокрема ESAT-6 (ранній секреторний антиген-мішень 6) і CFP-10 (білок культурального фільтрату), які потім були використані в тест-системах у якості специфічних індукторів.



Оскільки ці антигени відсутні не тільки у мікобактерій вакцинного штаму, а й у більшості нетуберкульозних мікобактерій навколишнього середовища, за винятком *Mycobacterium marinum* і *Mycobacterium kansasii*, їх застосування підвищує специфічність отримуваних результатів. У цьому випадку попередня БЦЖ-вакцинація не має значного впливу на результати ГІТ. Низка дослідників наголошують на важливих перевагах цього методу перед шкірною туберкуліновою пробою. Зокрема, цей метод дозволяє проводити повторні дослідження за короткий час і не вимагає повторного (через 48-72 год) відвідування для отримання результатів шкірного тесту. Специфічність методу становить 100%, чутливість для імунокомпетентних осіб — 99,7-99,9%.

Ці тести виконують на клітинах або клітинних продуктах, отриманих шляхом проведення аналізів цільної крові. Вони забезпечують більшу конкретність завдяки вилученню хибнопозитивних результатів, а також кращу кореляцію з латентною інфекцією.

На сьогодні доступні три імунологічні ГІТ: QuantiFERON-TB Gold, QuantiFERON-TB Gold In tube та T-SPOT.TB.

QuantiFERON-TB Gold визначає вивільнення гамма-інтерферону у цільній крові як реакцію на стимулювання антигенами ESAT-6 і CFP-10. **Variant in tube** («у пробірці») дозволяє вимірювати ESAT-6, CFP-10 та tb7.7. У тесті T-SPOT.TB окремі активовані Т-лімфоцити, специфічні до ESAT-6 і CFP-10, визначаються шляхом імуноферментного спот-аналізу (ELISPOT). Обидва тести схвалені для діагностики латентної туберкульозної інфекції для ВІЛ-негативних осіб. Ці методи не ліцензовані для діагностики активного туберкульозу, хоча вони також можуть бути позитивними в цих випадках (оскільки визначають імунну відповідь господаря на мікобактеріальну інфекцію). Тести з визначенням γ -інтерферону in vitro в Україні поки що не проводяться (не зареєстровані і не закуповуються).

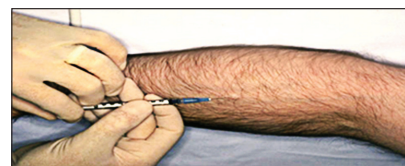


Рис. 1. Проведення шкірної проби Манту



Рис. 2. Вимірювання розміру шкірної папули за допомогою прозорих лінійки

Через недорозвиненість імунної системи у дітей молодшого віку ефективність ГП нижча, ніж у дорослих, і можуть бути отримані хибнонегативні результати. Крім того, для проведення цього тесту необхідна достатня кількість крові (1 мл), що складно забезпечити у дітей віком до 5 років, а особливо у дітей віком до 2 років. Невизначені результати ГП отримують у людей з ослабленим імунітетом, особливо у разі вираженої імуносупресії. В осіб з ВІЛ-інфекцією кількість CD4 <200 клітин/мм³ істотно пов'язана з хибнонегативними результатами ГП. У людей з ВІЛ-інфекцією, у яких кількість CD4 дорівнює ≥500 клітин/мм³, результати ГП мають таку саму точність, як і в імункомпетентних осіб. Ці тести також показали, що їх чутливість більш надійна при низькій кількості CD4 клітин порівняно з туберкулінодіагностикою, хоча нижня межа досі не встановлена.

До переваг ГП також належить одноразове дослідження крові, що не потребує повторного візиту пацієнта для зчитування результатів і не вимагає зберігання в умовах холодового ланцюга. Однак зразки крові потребують обробки за визначений час, і невизначені результати більш характерні для ВІЛ-позитивних пацієнтів, ніж для ВІЛ-негативних. Вони також мають більш високу вартість порівняно з туберкуліновими тестами, хоча можуть зекономити робочий час працівників. Т-spot тест може мати переваги над quantiFERON, оскільки кількість лімфоцитів, що використовуються у тесті, є стандартизованою.

Обмеженням до широкого застосування ГП з метою скринінгу латентної туберкульозної інфекції є вартість дослідження, яка в десятки разів перевищує вартість туберкулінодіагностики. Тому загальноприйнятною стала така стратегія діагностики латентної туберкульозної інфекції:

1. Проводити шкірну пробу Манту в осіб, які:
 - мають вік ≥5 років і перебувають у побутовому контакті з хворими на активну форму туберкульозу;
 - перебувають у побутовому контакті (в іншому близькому контакті, наприклад, на підприємствах і в школах);
 - перед призначенням імуносупресивної терапії (інгібіторів фактора некрозу пухлин альфа).

2. Проводити ГП для осіб, у яких проба Манту демонструє позитивні результати і які вакциновані БЦЖ. З метою діагностики латентної туберкульозної інфекції для скринінгу ВІЛ-позитивних осіб інтерферонові тести слід використовувати частіше, ніж туберкулінодіагностику.

Якщо у пацієнтів підозрюють активний туберкульоз, інтерферонові тести не слід застосовувати як для підтвердження діагнозу, так і для його скасування. Якщо тест було виконано, результат необхідно інтерпретувати, керуючись клінічною картиною, мікробіологічними даними і розумними обмеженнями цих проб у певній популяції пацієнтів.

Нещодавно в Росії з'явився новий шкірний тест (аналог проби Манту) для діагностики латентної туберкульозної інфекції – проба з АТР (алергеном туберкульозним рекомбінантним у стандартному розведенні/розчином для внутрішньокірного введення). Проба так само, як і туберкулінодіагностика й ГП, виявляє імунологічну реакцію уповільненого типу при сенсibiliзації Т-лімфоцитів антигенами мікобактерій. Проте, на відміну від проби Манту, цей алерген містить такі самі білки, які використовуються в ГП – ESAT-6, CFP-10, і має високу специфічність до МБТ. Тому проба з АТР призначена для підвищення якості діагностики туберкульозної інфекції. В Україні АТР зареєстровано і рекомендовано Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Туберкульоз» для діагностики латентної туберкульозної інфекції та туберкульозу у дітей. Його не застосовують для скринінгу у дітей для виявлення інфікування МБТ, а так само, як і ГП, проводять у дітей з позитивним результатом проби Манту для диференційної діагностики інфікування МБТ та вакцинальної алергії на БЦЖ. Оскільки проба з АТР – це імунологічна проба, її результат залежить від стану імунної системи. Вона може бути негативною у хворих на туберкульоз з вираженими імунопатологічними станами, зумовленими тяжким перебігом туберкульозного процесу, в осіб на ранніх стадіях інфікування МБТ, на ранніх стадіях туберкульозного процесу, у пацієнтів, що мають супутні захворювання, які супроводжуються імунodefіцітним станом. Постановка тесту

Таблиця. Категорії населення з підвищеним ризиком захворювання на туберкульоз згідно з наказом МОЗ України від 17.05.2008 р. № 254, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України від 12.06. 2008 р. № 524/15215 «Про затвердження інструкції про періодичність рентгеніських обстежень органів грудної порожнини певних категорій населення»

Соціальні групи ризику	Медичні групи ризику
Особі без визначеного місця проживання	Хворі на цукровий діабет
Особі, які утримуються або звільнилися з установ пенітенціарної системи	Хворі, які постійно приймають системні глюкокортикоїди, цитостатики
Особі, які перебувають на обліку в органах внутрішніх справ як раніше засуджені та піднаглядні. Затримані та заарештовані особи при відправленні їх до ізоляторів тимчасового тримання	Пацієнти з професійними захворюваннями легень ВІЛ-інфіковані
Мігранти, біженці, переселенці	Пацієнти з обструктивними захворюваннями легень Хворі з пневмоніями, що багаторазово повторюються Пацієнти, які перенесли ексудативний плеврит протягом року
Особі, які реєструються в державній службі зайнятості як такі, що шукають роботу й безробітні Члени малозабезпечених сімей, які перебувають на обліку в управліннях праці та соціального захисту	Особі, які перебувають під наглядом наркологічних закладів Особі, які перебувають на обліку в протитуберкульозних закладах Особі, які контактують з хворими на туберкульоз (контакти сімейні, професійні, соціально-побутові, пенітенціарні, сіЗО)

ідентична постановці проби Манту і не потребує додаткових матеріальних ресурсів. Результат реакції оцінюють через 72 год. Тест з АТР слід рекомендувати для діагностики різних проявів туберкульозної інфекції, диференційної діагностики туберкульозу у всіх вікових категоріях, особливо у дітей. Такий підхід дозволить значно зменшити кількість дітей, які направляються до дитячого фтизіатра (в десятки разів), та значно скоротити кількість осіб, які отримують профілактичне лікування та проходять поєднане з ним систематичне обстеження.

З появою ГП втратили значення серологічні тести для визначення антитіл до МБТ, які також були розроблені для діагностики латентної туберкульозної інфекції. Серологічні методи діагностики туберкульозної інфекції є альтернативними до туберкулінодіагностики, а за деякими показниками перевищують її ефективність. Перевага серологічних методів полягає в тому, що вони не потребують дворазового відвідування медичного закладу (для постановки проби і врахування її результатів), не залежать від технічних навичок медичних сестер.

Специфічність і чутливість цих тестів забезпечується, якщо вони містять декілька специфічних для МБТ антигенів – мананове похідне ліпідопарабінозиду – Lipoarabinomannan (LAM), антиген 38 Кда, 19 Кда, 14 Кда, 17 Кда, A60, антиген-85-комплекс, які визнані діагностично корисними. Ефективним є використання декількох антигенів у вигляді мультиантигенного коктейлю. Недоліками методу є висока вартість (за цим показником наближається до ГП) та недостатня чутливість (не перевищує 73%). Низька чутливість цих тестів зумовлена тим, що вони спрямовані на виявлення антитіл до МБТ. Антитіла при туберкульозі не відіграють важливої захисної ролі, і у процесі імунологічної відповіді їх участь недостатня. Концентрація антитіл не відображає ані форми захворювання, ані його активності, ані напруженості імунітету. За даними різних авторів, значущий титр антитіл з'являється тільки у 50-70% пацієнтів з явним активним туберкульозом. Навіть наявність бактеріовиділення не є гарантом позитивного аналізу. Незважаючи на те що існує безліч тестів на наявність антитіл до збудника туберкульозу російського та європейського виробництва, застосування цих тестів для ранньої діагностики, скринінгу туберкульозної інфекції не має ніякого сенсу з появою ГП, які забезпечують 99% чутливості в імункомпетентних осіб.

Діагностику латентної туберкульозної інфекції здійснюють з метою виявлення осіб, яким необхідно призначити профілактичне лікування, перед вакцинацією і ревакцинацією БЦЖ для визначення контингентів дітей або дорослих, яким не слід проводити вакцинацію у разі інфікування МБТ. В Україні вакцинацію БЦЖ проводять усім дітям, які народжені ВІЛ-негативними матерями. Вакцинацію БЦЖ не проводять дітям, які народжені або перебували в контакт з матір'ю, хворою на туберкульоз або ВІЛ-інфікованою. Питання про вакцинацію вирішується

через певний час за результатами проби Манту.

Зважаючи на те, що в осіб з латентною туберкульозною інфекцією рідко розвивається туберкульоз, профілактичне лікування застосовують тільки окремим контингентам населення з підвищеним ризиком розвитку активного туберкульозу.

Профілактику ізоніазидом проводять:

- усім ВІЛ-позитивним пацієнтам за наявності контакту з хворим на туберкульоз легень (при контакті з хворим на мультирезистентний туберкульоз профілактику не проводять, хворий спостерігається у фтизіатра з проведенням рентгенологічного обстеження 1 раз на 6 міс);
- у разі позитивного тесту на туберкулін або інтерферонового тесту протягом двох років після виявлення в осіб з груп ризику (табл.);
- у ВІЛ-інфікованих осіб при рівні CD4 <500 клітин незалежно від показника туберкулінового або інтерферонового тесту;
- в осіб, які спостерігаються у кат. 5.1 після перенесеного туберкульозу у разі виявлення ВІЛ-інфекції;
- в осіб, яким призначають імуносупресивну терапію (інгібітори фактора некрозу пухлин альфа).

Перед призначенням профілактичного лікування з приводу латентної туберкульозної інфекції обов'язково виключають активний туберкульоз шляхом опитування пацієнта та рентгенологічного обстеження. У разі неможливості остаточно виключити активну форму туберкульозу і за наявності лихоманки профілактичне лікування не проводять.

Профілактичне лікування проводять ізоніазидом. Препарат призначають щоденно в дозі 0,3 г (або 5 мг/кг маси тіла) протягом 6 міс одноразово. Повторно препарат призначають через 12 міс лише у ВІЛ-інфікованих, якщо рівень CD4 клітин залишається <500 клітин/мкл. Ізоніазид діє на всі форми МБТ, що активно розмножуються та/або персистують внутрішньоклітинно.

Профілактичне лікування ізоніазидом не захищає від захворювання на туберкульоз на 100%. Перебіг туберкульозної інфекції на фоні профілактичного лікування залежить від чутливості мікобактерії до ізоніазиду, стану імунної системи та інших чинників (наявність тяжких супутніх захворювань, дотримання схеми лікування ізоніазидом тощо). Проте в численних дослідженнях доведено його ефективність, особливо в контингентах ВІЛ-інфікованих осіб та дітей, що перебували в контакт з хворими на туберкульоз. Встановлено, що особи, які отримували профілактичне лікування, хворіють на туберкульоз рідше, ніж ті, що не отримували.

Сьогодні ведуться активні наукові дискусії щодо доцільності проведення профілактичного лікування ізоніазидом у країнах, де поширений хіміорезистентний туберкульоз. Проте відсутні докази на користь його не проведення. І, зважаючи на протекторний ефект такої терапії, універсальною рекомендацією ВООЗ є її проведення незалежно від поширеності в країні резистентності МБТ до ізоніазиду в значних вище контингентах населення.

ЛУКАСТ®

Дихайте глибше!



- ЛУКАСТ покращує довгостроковий контроль астми.*
- ЛУКАСТ - ефективний вибір для лікування алергічного риніту і загострення інтермітуючої бронхіальної астми.*
- ЛУКАСТ добре переноситься та володіє високим профілем безпеки.*

* Ю.І. Феценко, Л.О. Яшина. Результати дослідження застосування модифікаторів лейкотриєнів у хворих на бронхіальну астму//Астма та алергія. - 2011, №4, с. 5-12.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Лукаст.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи лейкотриєнових рецепторів. Код АТХ R03D C03. Показання: профілактика та тривале лікування бронхіальної астми, включаючи запобігання денних та нічних симптомів заворувань; лікування бронхіальної астми у пацієнтів з підвищеною чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти; попередження бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням; зняття симптомів сезонного алергічного риніту. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 15 років призначають 1 таблетку 10 мг на добу. Побічні реакції. Побічні ефекти зазвичай незначні і, як правило, не потребують відміни лікування, при цьому частота побічних ефектів препарату порівнянна з такою для плацебо. Алергічні реакції: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, висип, свербіж, кропивниця; рідко – еозинофілії інфільтрати печінки; з боку

центральної нервової системи: патологічні сновидіння, галюцинації, сонливість, дратівливість, збудження, агресивна поведінка, втомлюваність, безсоння, парестезія; рідко – судомні напади; з боку травної системи: нудота, блювання, диспепсія, діарея, сухість у роті, підвищення АЛТ і АСТ і, дуже рідко, холестатичний гепатит; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, міалгія, м'язові судоми; інші: тенденція до посилення кровоточивості, утворення підшкірних крововиливів; прискорення серцебиття; набряки. Передозування. Симптоми: біль в абдомінальній ділянці, сонливість, спрага, головний біль, блювання та гіперактивність. Лікування: симптоматична терапія.

Р.л. №UA/10555/01/01

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.