

На правах рукописи

Зорина Марина Михайловна

**ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У СОТРУДНИКОВ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ:
ДИАГНОСТИКА, ФАКТОРЫ РИСКА, ПРОФИЛАКТИКА**

14.01.16 – фтизиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2015

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении
«Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Петренко Татьяна Игоревна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Зоркальцева Елена Юльевна

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования,
заведующий кафедрой туберкулеза)

доктор медицинских наук, доцент

Мордык Анна Владимировна

(Омский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой фтизиатрии и
фтизиохирургии)

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский
государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2015 года в _____ часов
на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 на базе Новосибирского
государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск,
Красный проспект, д. 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского
государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск,
Красный проспект, 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/372>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2015 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

Н. Г. Патурина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Туберкулез (ТБ) представляет серьезную медико-социальную проблему для России. Работники противотуберкулезных медицинских организаций (ПМО) – группа риска в отношении туберкулеза. Профессиональная заболеваемость среди медицинского персонала в Российской Федерации, по данным Роспотребнадзора, в 2006–2010 гг. продолжает оставаться на стабильно высоком уровне (Федорова Л. С., 2013). По мнению российских и зарубежных авторов, в настоящее время требуется разработка новых организационных принципов выявления и профилактики туберкулеза у медицинских работников с учетом ведущих факторов риска его развития в условиях создавшейся эпидемической ситуации (Королева Е. П., 2012; He G. X. et al., 2010; Pollock N. R. et al., 2008).

В нашей стране для населения старше 18 лет не предусмотрена скрининговая система выявления ЛТИ: туберкулинодиагностика не проводится, отсутствуют статистические формы учёта инфицированных лиц, качество превентивных мер оценить невозможно, как и масштаб проблемы (Филимонов П. Н., 2014). Имеются лишь отдельные исследования, свидетельствующие, что одной из самых уязвимых по ЛТИ социальных групп в России являются сотрудники противотуберкулёзных стационаров: доля ЛТИ среди них в регионе с высокими значениями болезненности по ТБ составляет 49,3 % (Drobniewski F. et al., 2007). Аналогичные данные получены в странах со схожей эпидемической ситуацией, тактикой вакцинации БЦЖ и уровнем доходов граждан (Chee C. B. E. et al., 2009; Pollock N. R. et al., 2008; Yoshiyama T. et al., 2009). С появлением новых методов диагностики остаются неизученными частота ЛТИ у медицинского персонала, факторы, способствующие активации туберкулёза, и меры профилактики (Pai M. et al., 2008; Schablon A. et al., 2009; Winqvist N. et al., 2011).

В этой связи представляют интерес новые знания о латентной туберкулёзной инфекции у сотрудников противотуберкулёзных медицинских организаций, позволяющие разработать адекватные эпидемическим условиям эффективные профилактические мероприятия.

Цель исследования. Совершенствование диагностики латентной туберкулёзной инфекции у сотрудников противотуберкулезной медицинской организации для оптимизации профилактических мероприятий.

Задачи исследования

1. Изучить уровень и динамику заболеваемости туберкулезом у персонала противотуберкулёзных медицинских организаций в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Оценить влияние мер эпидемиологического надзора и контроля на уровень заболеваемости туберкулезом сотрудников противотуберкулёзных медицинских организаций.

2. Сравнить результаты диагностики латентной туберкулезной инфекции с использованием QuantiFERON-TB и Диаскинтеста у работников противотуберкулёзных медицинских организаций. Изучить клинико-лабораторные данные сотрудников с латентной туберкулезной инфекцией.

3. Выявить факторы риска латентной туберкулезной инфекции у работников противотуберкулёзной медицинской организации и оценить расчетные риски активации туберкулезного процесса у сотрудников с латентной туберкулезной инфекцией в зависимости от условий труда и медико-социальных характеристик.

4. На основании полученных данных усовершенствовать тактику диспансерного наблюдения сотрудников противотуберкулёзных медицинских организаций.

Научная новизна и теоретическая значимость работы. Проведена оценка влияния мер эпидемиологического надзора и контроля на уровень заболеваемости туберкулезом сотрудников ПМО в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах за 10-летний период.

Представлена сравнительная характеристика результатов QuantiFERON-TB теста и Диаскинтеста при обследовании сотрудников противотуберкулёзной медицинской организации на наличие ЛТИ и дана клинико-лабораторная характеристика сотрудников с ЛТИ.

Выявлена частота ЛТИ и установлены факторы риска инфицирования сотрудников противотуберкулёзной медицинской организации.

Выявлены риски активации туберкулезного процесса у сотрудников с ЛТИ в зависимости от условий труда и медико-социальных характеристик.

Практическая значимость. Установлена приоритетность введения административных мероприятий как наименее затратных и наиболее эффективных в системе эпидемиологического надзора и контроля для противотуберкулёзных медицинских организаций.

Решены вопросы скрининга ЛТИ у сотрудников противотуберкулёзной медицинской организации.

На основании применения новых методов диагностики определена частота, выявлены факторы риска инфицирования и активации латентной туберкулёзной инфекции у сотрудников ПМО и усовершенствована система организации диспансерного наблюдения.

Разработаны алгоритмы обследования сотрудников на наличие ЛТИ и последующего наблюдения с учётом применения новых методов диагностики при приёме на работу и в процессе работы в ПМО.

Данные по обследованию сотрудников на ЛТИ применены для оценки эффективности мер эпидемиологического надзора и контроля в отдельных подразделениях противотуберкулёзной медицинской организации.

Результаты исследования позволяют расширить существующие представления о латентной туберкулёзной инфекции и влиянии на неё профилактических мероприятий.

Положения, выносимые на защиту

1. Уровень заболеваемости туберкулёзом сотрудников противотуберкулёзной медицинской организации имеет тесную взаимосвязь со сроками введения противоэпидемических мероприятий и их объёмом.

2. Диагностика латентной туберкулёзной инфекции в профильном противотуберкулёжном учреждении позволила выявить латентную туберкулёзную инфекцию у 1/3 сотрудников и показала, что уровень интерферона-гамма при QuantiFERON-TB тесте согласуется с результатом ответной кожной реакции при Диаскинтесте и выявлением множественных очаговых изменений в лёгочной ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки.

3. Факторами риска инфицирования сотрудников противотуберкулёзной медицинской организации являются максимальная приближённость к больному туберкулёзом (фтизиатры, средний и младший медицинский персонал) и длительный (более 10 лет) стаж работы. У 62 % сотрудников с латентной туберкулёзной инфекцией расчётный риск активации туберкулёзного процесса в течение 2-х лет составил свыше 60 %. Главным фактором риска активации туберкулёзной инфекции является наличие фиброза и очагов, выявленное при мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки.

4. Обследование сотрудников в противотуберкулёзной медицинской организации на наличие латентной туберкулёзной инфекции способствует совершенствованию системы диспансерного наблюдения в связи с учётом факторов риска инфицирования в зависимости от профессиональной принадлежности, рисков активации туберкулёзного процесса и обеспечивает своевременное проведение профилактических мероприятий.

Апробация работы. Диссертационная работа апробирована на совместном заседании кафедр фтизиопульмонологии и туберкулёза Новосибирского государственного медицинского университета, членов Учёного совета Новосибирского НИИ туберкулёза (Новосибирск, 2014). Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 1-м, 2-м, 3-м конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2012; 2013; 2014), на областном семинаре «Сестринское дело во фтизиатрии: практические шаги к улучшению качества оказания медицинской помощи больным туберкулёзом» (Новосибирск, 2013), на научной конференции, посвящённой Дню Российской науки (Новосибирск, 2013; 2014), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиология в 21-м веке: новые горизонты профилактики» (Кемерово, 2013), на конгрессе European Respiratory Society (Мюнхен, 2014), на 45-й Всемирной конференции International Union against Tuberculosis and Lung Disease (Барселона, 2014).

Внедрение результатов исследования. Разработаны методические рекомендации «Выявление латентной туберкулёзной инфекции и тактика диспансерного наблюдения сотрудников противотуберкулёзных медицинских организаций». Результаты исследования внедрены в практику Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза (г. Новосибирск), Забайкальского краевого клинического противотуберкулёзного диспансера (г. Чита), Республиканского клинического противотуберкулёзного диспансера им. Г. Д. Дугаровой (г. Улан-Удэ), Туберкулёзной больницы (г. Омск), Клинического противотуберкулёзного диспансера № 4 (г. Омск), Специализированной детской туберкулёзной клинической больницы (г. Омск), Приморского краевого противотуберкулёзного диспансера (г. Владивосток), в учебный процесс Омской государственной медицинской академии.

Публикации. Результаты данного исследования опубликованы в 14 печатных работах, в том числе 3 статьи в журналах и изданиях, которые

включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций основных результатов материалов диссертации, и 1 монография.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 23 таблиц и 10 рисунков. Указатель литературы представлен 163 источниками, из которых 106 – зарубежных авторов.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Новосибирского научно-исследовательского института туберкулёза (номер гос. регистрации 01201361711).

Личный вклад. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан, проанализирован и интерпретирован лично автором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского научно-исследовательского института туберкулёза. Работа выполнена в Новосибирском научно-исследовательском институте туберкулёза. Объектом исследования были сотрудники этого учреждения; данные ежегодных отчётных форм федерального государственного статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулёзом» (ф. №33) с 2002 по 2012гг. в СФО и ДФО.

Для изучения уровня и динамики заболеваемости туберкулезом у персонала противотуберкулёзных медицинских организаций в СФО и ДФО проведено открытое поперечное одномоментное ретроспективное когортное исследование. Работа проводилась в 2 этапа. На первом этапе были проанализированы данные ежегодных форм статистической отчётности (ф.33) с 2002 по 2012 гг. по СФО (12 территорий) и ДФО (9 территорий) по уровню заболеваемости туберкулёзом среди работников противотуберкулёзных медицинских организаций и населения на этих территориях (всего 210 отчётных форм). На 2-м этапе была проведена оценка влияния мер эпидемиологического надзора и контроля на уровень заболеваемости ТБ у медицинского персонала ПМО на территории СФО и ДФО. Были проанкетированы руководители противотуберкулёзных медицинских

организаций с использованием специально разработанного «Протокола оценки риска внутрибольничного пути передачи возбудителей туберкулёза» (всего 20 по количеству регионов). Протоколы включали такие эпидемиологические параметры, как год введения мер эпидемиологического надзора и контроля; участие субъекта в международных проектах, предусматривающих соблюдение профилактических и противоэпидемических мероприятий, а также наличие и год внедрения мер, направленных на предотвращение воздушного (аэрогенного) распространения туберкулёзной инфекции через стабильные аэрозоли. Всего оценили 24 параметра, которые разделили на 3 группы мероприятий: административные – 14 параметров (организация разделения потока пациентов в зависимости от результата микроскопии мазка при госпитализации; организация изолированных отделений (палат) для больных с МБТ (+), МЛУ МБТ (+), ВИЧ/туберкулёз; исключение появления контагиозных больных в «чистых» зонах для персонала и т.д.); средства респираторной защиты – 6 параметров (наличие кабин для сбора мокроты, хирургических масок для пациентов и респираторов для персонала); инженерные – 4 (введение в эксплуатацию механических вентиляционных систем, современных очистителей воздуха и т. д.).

Для оценки динамики заболеваемости туберкулёзом сотрудников противотуберкулёзных медицинских организаций и оценки влияния внедрённых эпидемиологических мер на уровень заболеваемости ТБ у персонала была разработана балльная система с трёхранговым шкалированием, учитывающая характер и год внедрения в учреждениях региона мер эпидемиологического надзора. Если мера была внедрена до 2005 г., то ей присваивался 1 балл, введение в период с 2006 по 2009 г. оценивалось в 0,6 балла и с 2010–2011 гг. – в 0,3 балла.

Для сравнения результатов диагностики латентной туберкулезной инфекции с использованием QuantiFERON-TB и Диаскинтеста у работников противотуберкулезных медицинских организаций проведено обсервационное одномоментное (поперечное) сплошное исследование результатов теста QuantiFERON-TB у 180 сотрудников противотуберкулёзного стационара, находившихся на рабочем месте в момент тестирования. Из них 120 сотрудникам был проведён Диаскинтест (группа сравнения). Для оценки осведомлённости о проблеме латентной туберкулёзной инфекции и выяснения предпочтений к методам обследования проведено закрытое анкетирование с

использованием шкалы ответов с ограниченным числом альтернатив без интервьюера 185 сотрудникам.

Сотрудникам с ЛТИ ($n = 39$) проведено дополнительное клинико-лабораторное обследование с целью определения клинических и лабораторных параметров, а также выявления активного туберкулёзного процесса. Объем обследования включал сбор анамнеза, клинический осмотр, бактериологическое исследование мокроты на МБТ и люминесцентную микроскопию (при наличии мокроты), общий анализ крови, общий анализ мочи, МСКТ органов грудной клетки, УЗИ органов мочевыделительной системы (почки, мочевого пузыря). Сотрудникам без ЛТИ ($n = 16$) проведено МСКТ органов грудной клетки.

Для изучения факторов риска ЛТИ у сотрудников ПМО проведено наблюдательное одномоментное (поперечное) сплошное исследование результатов теста QuantiFERON-TB. В зависимости от профессиональной деятельности персонал был распределён на 9 групп: врачи-фтизиатры; врачи других специальностей; медицинские сестры и санитарки, работающие в туберкулёзных отделениях; медицинские сестры и санитарки, работающие в других подразделениях; лаборанты; врачи лабораторий; административно-хозяйственные сотрудники. В результате такого распределения выделили 2 группы: с наименьшим риском инфицирования (инфицирован 1 из 5 сотрудников) и с наибольшим (инфицирован 1 из 1–3 работников). Для оценки значения условий труда выделено 2 группы: лица, имеющие минимальные контакты с пациентами или опасным биологическим материалом, и все остальные. Для ранжирования времени контакта была разработана балльная система. Расчёт времени контакта проводился по формуле:

$$t(k) = t(c) \times n,$$

где $t(k)$ – часы контакта;

$t(c)$ – время среднесуточного контакта;

n – количество рабочих дней в месяц.

По количественному признаку «часы контакта» были распределены по 3-бальной шкале (до 42 часов в месяц – 1 балл, от 42 до 126 часов – 2 балла, свыше 126 часов – 3 балла).

Расчёт рисков активации ТБ у сотрудников с ЛТИ проводили с использованием мультивариантной модели прогнозирования рисков,

предложенной Menzies D. и соавт., создавшими онлайн-интерпретатор пробы Манту/ ТВИ-Г у взрослых «Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results» (<http://www.tstin3d.com>). В исследование были включены 45 из 55 сотрудников с ЛТИ, согласившихся на предоставление результатов МСКТ органов грудной клетки за предыдущие 6 месяцев, и данных анкетирования.

Полученные значения вероятности активации ТБ сопоставляли с возрастом (группы: 30–39 лет, 40–49 лет, 50–59 лет, 60 и более), профессиональной деятельностью (группы: врачи, медицинские сестры, санитарки и администрация), стажем работы (группы: 0–9 лет, 10–19 лет, 20 и выше). Также изучали связи между полученными расчётными значениями рисков и различными медико-биологическими (пол, возраст, наличие фиброза и очагов при МСКТ исследовании грудной клетки, курение, перенесённый туберкулёз в анамнезе, сахарный диабет и др.) и социальными факторами (условия проживания, размер дохода на одного члена семьи, профессия, стаж работы).

Для оценки эпидемической ситуации проведён ретроспективный эпидемиологический анализ, в рамках эпидемиологического наблюдения использовались описательно-оценочный и аналитический приёмы. Метод анкетирования включал закрытое анкетирование с использованием шкалы ответов с ограниченным числом альтернатив без интервьюера.

Иммунологические методы включали обследование с применением QuantiFERON®-TB Gold IT и Диаскинтеста. Результат квантиферонового теста считался положительным, если разница между концентрацией IFN- γ в Nil-пробирке и концентрацией IFN- γ в пробирке с «ТВ-антигеном» была более 0,35 МЕ/мл. Ответная реакция на пробу Диаскинтест оценивалась как: отрицательная – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии «уколочной реакции»; сомнительная – при наличии гиперемии без инфильтрата; положительная – при наличии инфильтрата (папулы), которую условно разделяли на выраженную (при размере инфильтрата 5-14 мм) и гиперергическую (при размере инфильтрата 15 мм и более).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного обеспечения SPSS 12.0. Определяли среднюю арифметическую и стандартное отклонение. При выполнении условия нормальности распределения (тест Колмогорова – Смирнова) статистическую значимость различий (p) определяли с помощью t-критерия Стьюдента, в

остальных случаях применяли непараметрические тесты Манна – Уитни. Номинальные величины оценивали с помощью теста χ^2 Пирсона, точного теста Фишера. Влияние факторов на распределение сотрудников в 2-х группах оценивали с применением логистической регрессии. Для оценки связи между динамикой показателей использовали линейную регрессию. Различия между результатами двух типов тестирования латентной туберкулёзной инфекции оценивали с помощью критерия согласия каппа (κ). Отношение шансов (ОШ) определяли, как отношение частот событий в одной группе к частотам в другой группе. Статистическую точность оценки наблюдаемой величины эффекта выражали с помощью 95 % доверительного интервала (ДИ 95 %). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Активная работа по внедрению программ эпидемиологического надзора и контроля с учётом преимущественно аэрогенного пути передачи возбудителей туберкулёза за десятилетний период наблюдения позволила снизить заболеваемость туберкулёзом сотрудников ПМО в 2 раза по СФО, тогда как за тот же период времени среди всего населения снижение произошло всего на 12 % (рисунок 1).

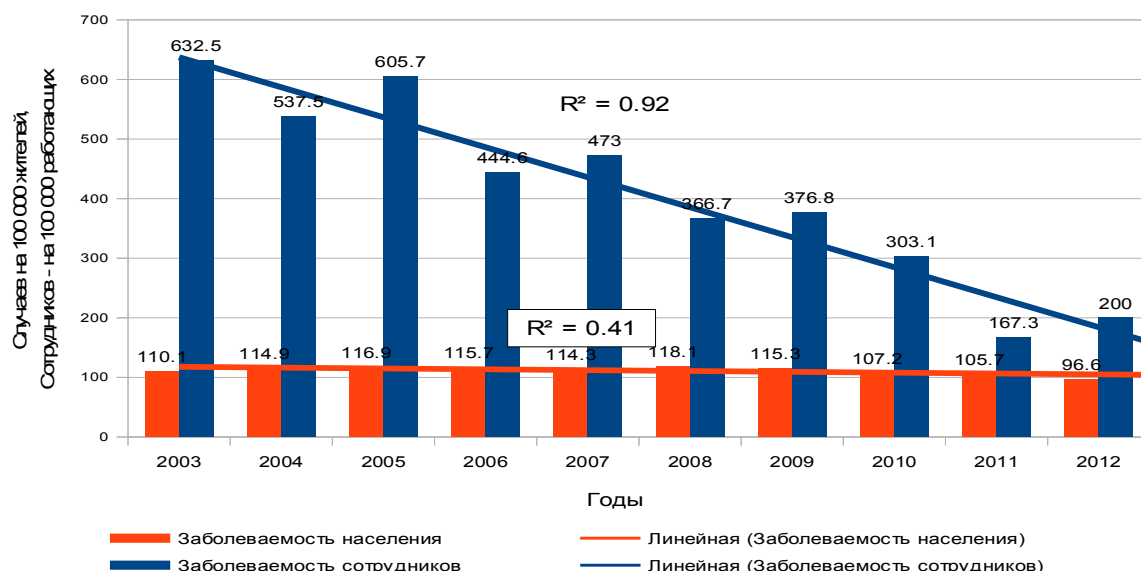


Рисунок 1 – Заболеваемость туберкулёзом сотрудников противотуберкулёзных медицинских организаций и заболеваемость населения в Сибирском федеральном округе (2003–2012 гг.) (ф. 33)

Несмотря на то, что в ДФО уровень заболеваемости медицинских работников в начале наблюдения был ниже, чем в СФО, за период наблюдения заболеваемость среди сотрудников ПМО снизилась только в 1,2 раза, а показатель заболеваемости среди всего населения даже увеличился на 2,6 % (рисунок 2).

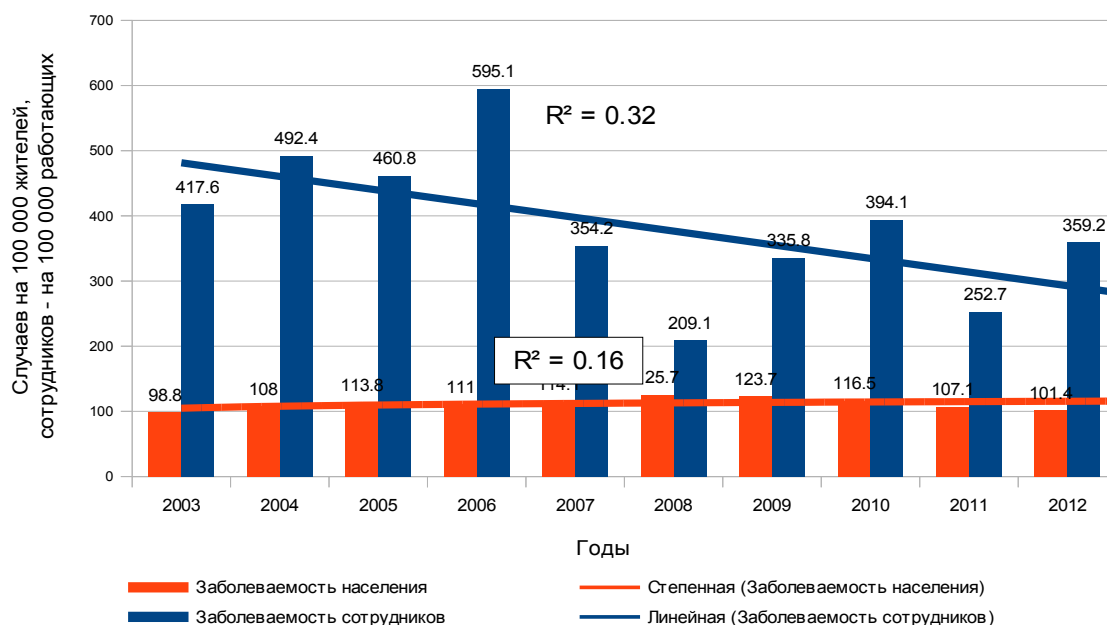


Рисунок 2 – Заболеваемость туберкулёзом сотрудников противотуберкулёзных медицинских организаций и заболеваемость населения в Дальневосточном федеральном округе (2003–2012 гг.) (ф. 33)

Установлена связь между годом внедрения эпидемиологических мер, их объёмом и уровнем заболеваемости сотрудников ПМО. Так, в регионах СФО противоэпидемические мероприятия были введены раньше на 4 года (2004 г.), чем в ДФО (2008 г.). Объем введенных интервенций в противотуберкулёзных медицинских организациях СФО был выше, чем в ДФО. Средний балл введенных мероприятий по СФО составил $12,3 \pm 3,3$, по ДФО $9,9 \pm 2,9$ ($p = 0,17$). В связи с этим, у сотрудников противотуберкулёзных организаций, работающих в СФО, вероятность снижения заболеваемости ТБ в 14 раз выше, чем у медицинских работников, проживающих в ДФО (ОШ 14,3 ДИ 95 % 2,36–86,3).

Выявлено, что наибольшей силой отрицательной ассоциации с фактом заболеваемости туберкулёзом медицинских работников обладали такие меры, как определение сроков для перевода больного в соответствующее отделение

или выписки для амбулаторного лечения при получении результата микроскопии мазка, закреплённое внутренним нормативным документом ($p = 0,012$), разделение потоков больных в зависимости от результата микроскопии мазка мокроты в лечебно-диагностических кабинетах ($p = 0,021$) и наличие наглядных материалов ($p = 0,038$) по профилактике ТБ для пациентов и персонала.

Инфицированность всех сотрудников составила 30,6 % (55 человек из 180) по результатам теста QuantiFERON-TB. Диаскинтест был положителен у 29 из 120 человек (24,2 %). Оба теста были выполнены 120 сотрудникам, совпадение по положительному результату – у 21 из 38 положительных как минимум по 1 тесту (55,3 %), совпадение по отрицательному результату – 82 из 99 (82,8 %), 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). Дополнительное обследование сотрудников противотуберкулёзного учреждения с ЛТИ показало, что чем выше был уровень интерферона-гамма при QuantiFERON-TB тесте, тем чаще наблюдали увеличение СОЭ (коэффициент корреляции Спирмена 0,4, $p = 0,014$) и тем чаще встречали множественные очаговые изменения в лёгких по данным МСКТ органов грудной клетки ($p = 0,052$). Получена отчётливая тенденция роста частоты множественных очагов у лиц с положительной ответной кожной реакцией при Диаскинтесте ($p = 0,066$). Сравнительные результаты МСКТ органов грудной клетки сотрудников с ЛТИ и без ЛТИ показали, что у первых очаговые изменения в лёгочной ткани встречались значимо чаще, чем у вторых ($p = 0,007$, χ^2).

Наибольшая доля инфицированности (тест QuantiFERON-TB) выявлена у врачей-фтизиатров (43 %), затем у среднего медицинского персонала (36 %), остальных сотрудников (27 %), врачей других специальностей, провизоров (18 %). Фтизиатры и средний медицинский персонал совместно имели в 1,8 раза выше вероятность позитивного результата теста в сравнении со всеми остальными (ОШ 1,8,95 % ДИ 0,94–3,4). При разделении сотрудников на группы с наибольшим (врачи-фтизиатры, медицинские сестры как фтизиатрические, так и других специальностей, санитарки всех подразделений) и наименьшим риском инфицирования (лаборанты, врачи лабораторий, врачи

других специальностей, сотрудники административно-хозяйственной части) установлено, что сотрудники с наибольшим риском имели в 2,5 раза выше шанс на наличие положительного результата QuantiFERON-TB (ОШ 2,26, 95 % ДИ 1,17–4,36).

Сотрудники, имеющие минимальные (1 балл) контакты с больными туберкулёзом, имели в 3 раза меньше шансов на инфицирование, чем все остальные (ОШ 3,95, 95 % ДИ 1,22–7,3). 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 % ДИ 1,6–6). У сотрудников со стажем работы более 19 лет шансы на наличие ЛТИ повышались в 8 раз (ОШ 8,9, 95 % ДИ 3,3–24) в сравнении с лицами, имеющими стаж до 10 лет.

Рассчитанные с помощью онлайн-интерпретатора риски активации ТБ на срок 2 года после диагностики привели к разделению сотрудников на 2 группы: с относительно низким (до 26,2 %, у 17 из 45) и высоким (свыше 60 %, у 28 из 45 сотрудников) риском, при отсутствии промежуточных значений. При анализе возрастной структуры наибольшая доля имеющих ЛТИ пришлась на возраст 50–59 лет (40 %). При проведении сравнительного анализа групп с низким (до 26,2 %) и высоким (более 60 %) риском активации туберкулёзной инфекции у сотрудников с ЛТИ не было обнаружено связи с возрастом, наличием перенесённого туберкулёза в анамнезе, условиями проживания и уровнем доходов. Значимым из медико-биологических факторов риска явилось наличие фиброза и очагов при МСКТ органов грудной клетки ($p = 0,0015$). Этот же результат был подтверждён с помощью многомерного анализа (бинарная логистическая мультивариантная регрессия) (ОШ 21,4, 95 % ДИ 5,2–88,2, $p < 0,001$).

На основании использования рекомендаций ECDC, Приказа МЗ РФ от 21 марта 2003 года №109, Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению латентной туберкулёзной инфекции у детей и опыта проведённого исследования разработана система организации диспансерного наблюдения сотрудников противотуберкулёзных медицинских организаций, обеспеченная комплексным подходом, характеризующимся согласованностью и преемственностью действий доверенного врача, врача фтизиатра и эпидемиолога (в условиях противотуберкулёзного диспансера или туберкулёзной больницы).

Алгоритм выявления ЛТИ и последующего наблюдения складывается из двух этапов (рисунок 3).

Алгоритм диспансерного наблюдения сотрудников доверенным врачом с учётом результатов тестирования, выполненного при приёме на работу и в процессе работы, представлен в таблице.

Предложенная схема диспансерного наблюдения сотрудников противотуберкулёзных медицинских организаций учитывает факторы риска инфицирования в зависимости от профессиональной принадлежности, риски активации туберкулёзного процесса у сотрудников с латентной туберкулёзной инфекцией, что позволяет осуществлять раннюю диагностику туберкулёза в комплексе с другими диагностическими методами и своевременно проводить лечение.

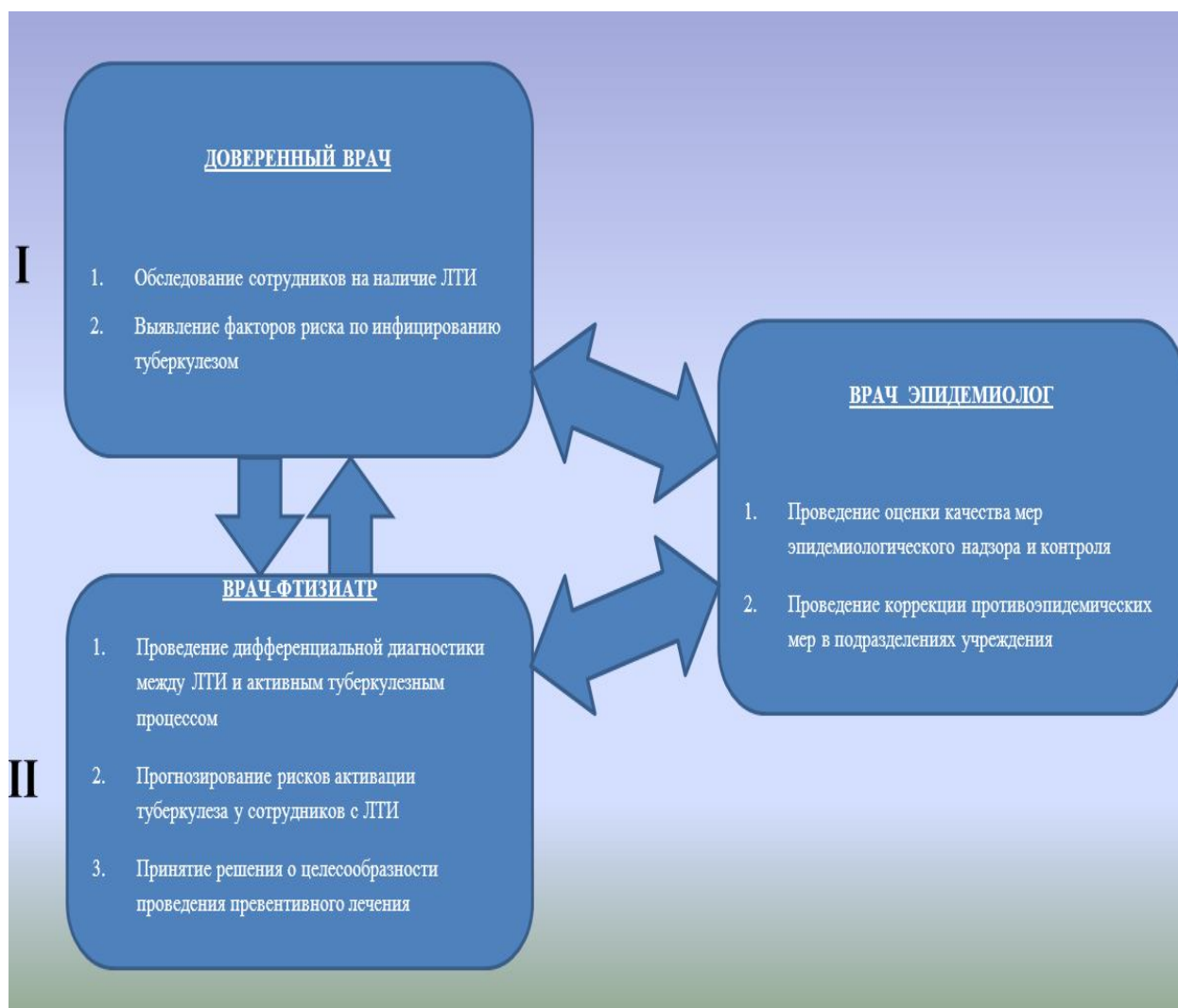


Рисунок 3 – Этапы выявления и наблюдения за сотрудниками противотуберкулёзных медицинских организаций с латентной туберкулёзной инфекцией

Таблица – Алгоритм наблюдения сотрудников с учётом результатов тестирования (IVБ группа диспансерного учёта)

Результат Диаскинтеста или QuantiFERON-TB теста	Мероприятия
Отрицательный (Диаскинтест, QuantiFERON-TB тест)	1. Обследование в рамках предварительного медицинского осмотра (при приёме на работу). 2. Обследование в рамках периодического медицинского осмотра (в процессе работы) 1 раз в год. 3. Рентгенологическое обследование (флюорография или обзорная рентгенография органов грудной клетки) 2 раза в год в соответствии с ФЗ «О предупреждении распространения туберкулёза в Российской Федерации» и согласно постановлению Правительства Российской Федерации №847 от 30.12.2005 года. 4. Повторять Диаскинтест или QuantiFERON-TB тест каждые 12 месяцев.
Сомнительный (Диаскинтест)	1. Повторить Диаскинтест или назначить QuantiFERON-TB тест через 3 месяца и через год наблюдения. 1.1 при отрицательном результате – снять с учёта по ЛТИ через 12 месяцев; 1.2 при появлении положительного результата – проведение дополнительного обследования для исключения активного ТБ: - МСКТ органов грудной клетки; - бактериоскопическое и бактериологическое исследование мокроты (при её наличии) и мочи (при воспалительных патологических изменениях со стороны мочевыделительной системы); - общеклинические исследования крови и мочи; - УЗИ органов мочевыделительной системы (почки, мочевого пузыря).
Положительный (Диаскинтест или QuantiFERON-TB тест)	1. Проведение дополнительного обследования для исключения активного туберкулёза: - МСКТ органов грудной клетки; - бактериоскопическое и бактериологическое исследование мокроты (при её наличии) и мочи (при патологических изменениях со стороны мочевыделительной системы); - общеклинические исследования крови и мочи; - УЗИ органов мочевыделительной системы (почки, мочевого пузыря). 2. Решение вопроса о проведении превентивной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Динамика снижения заболеваемости туберкулёзом у сотрудников противотуберкулёзных медицинских организаций зависит от сроков и объёма внедрения мер эпидемиологического надзора и контроля. Наибольшую силу ассоциации с динамикой показателя заболеваемости сотрудников имеют административные меры, такие как определение сроков для перевода больного ТБ в соответствующее отделение или выписки для амбулаторного лечения при получении результата микроскопии мазка, закреплённое внутренним нормативным документом ($p = 0,012$), разделение потоков больных в зависимости от результата микроскопии мазка мокроты в лечебно-диагностических кабинетах ($p = 0,021$) и наличие наглядных материалов ($p = 0,038$) по противоэпидемическим мерам для пациентов и персонала.

2. Латентная туберкулёзная инфекция обнаружена у 30,6 % по результатам QuantiFERON-TB и у 24,2 % по Диаскинтесту среди персонала противотуберкулёзной медицинской организации. Диаскинтест и QuantiFERON-TB тест имеют умеренный уровень согласия между собой, больше по негативному (82,8 %) результату.

3. При повышении уровня интерферона-гамма при QuantiFERON-TB тесте и выраженной или гиперергической ответной кожной реакции при Диаскинтесте чаще наблюдается увеличение СОЭ ($p = 0,014$) и встречаются множественные очаговые изменения в лёгочной ткани по данным МСКТ органов грудной клетки ($p = 0,052$). Очаговые изменения в лёгочной ткани по результатам МСКТ органов грудной клетки встречаются чаще у сотрудников с ЛТИ, чем у персонала без ЛТИ ($p = 0,007$).

4. Важными факторами инфицирования сотрудников являются максимальная приближённость к больному туберкулёзом (фтизиатры и средний медицинский персонал) (ОШ 2,26, ДИ 95 % 1,17-4,36) и длительный (более 10 лет) стаж работы (ОШ 3,1, ДИ 95 % 1,6-6,0).

5. Оценённый расчётный риск активации туберкулёза в течение 2-х лет свыше 60 % обнаружен у 62,2 % сотрудников противотуберкулёзного стационара с ЛТИ. Основными факторами риска активации туберкулёза у них являются рентгенологические признаки фиброза и очагов в лёгочной ткани (ОШ 21,4, 95 % ДИ 5,2-88,2). Не выявлено связи между расчётным риском

активации туберкулёза и такими факторами, как доход, профессия, условия жизни, стаж работы и возраст.

6. Обследование сотрудников ПМО на наличие латентной туберкулёзной инфекции в рамках диспансерного наблюдения позволяет оптимизировать систему профилактических мероприятий за счёт своевременного осуществления диагностики туберкулёза в комплексе с другими диагностическими методами, назначать превентивное лечение и контролировать эффективность проводимых противоэпидемических мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Работу по внедрению программ эпидемиологического надзора и контроля в противотуберкулёзных медицинских организациях следует начинать с введения изоляционно-ограничительных мероприятий как наименее затратных и наиболее эффективных. В первую очередь необходимо ввести следующие меры:

- определить сроки для перевода больного в соответствующее отделение или выписки для амбулаторного лечения при получении результата микроскопии мазка мокроты;
- разделить потоки больных в зависимости от результата микроскопии мазка в лечебно-диагностических кабинетах;
- организовать обучение и обеспечить наличие наглядных материалов по противоэпидемическим мерам для пациентов и персонала.

2. С целью оптимизации диагностики и повышения эффективности профилактических мероприятий среди сотрудников ПМО при приёме на работу и далее 1 раз в год необходимо проведение обследования на наличие латентной туберкулёзной инфекции с использованием QuantiFERON-TB или Диаскинтеста. Сотрудникам с сомнительным результатом Диаскинтеста проводить повторное тестирование через 3 месяца.

3. Для проведения дифференциальной диагностики между ЛТИ и активным туберкулёзным процессом сотрудникам с положительным результатом тестирования необходимо проводить дополнительное обследование, включающее МСКТ органов грудной клетки, общий анализ крови, бактериоскопическое и бактериологическое исследование мокроты и мочи, УЗИ органов мочевыделительной системы.

4. Для определения показаний к превентивному лечению у сотрудников с ЛТИ рекомендуется оценивать риски активации туберкулёзной инфекции с использованием мультивариантной модели прогнозирования рисков (www.tstin3d.com) и учитывать следующие факторы риска инфицирования МБТ:

- максимальная приближённость к больному туберкулёзом (фтизиатры, средний и младший медицинский персонал);
- длительный (более 10 лет) стаж работы в противотуберкулёзной медицинской организации;
- несоблюдение противоэпидемических мероприятий.

5. С целью оптимизации эпидемиологического надзора и контроля в противотуберкулёзной медицинской организации следует использовать показатель уровня ЛТИ у персонала для оценки качества противоэпидемических мероприятий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Зорина, М. М.** Латентная туберкулёзная инфекция у взрослых (на примере сотрудников противотуберкулёзного учреждения): **монография** / **М. М. Зорина**, П. Н. Филимонов. – Lap Lambert, Deutschland, 2014. – 72 с.

2. Эпидемиологические аспекты инфицирования *M. tuberculosis*, связанные профессиональной деятельностью медицинских работников / **М. М. Зорина**, П. Н. Филимонов, Т. И. Петренко, А. В. Мальцев // **Эпидемиология и вакцинопрофилактика**. – 2014. – № 3. – С.4–9.

3. Оценка распространённости латентной туберкулёзной инфекции у сотрудников противотуберкулёзного учреждения / **М. М. Зорина**, П. Н. Филимонов, И. Г. Фелькер, А. В. Мальцев // **Туберкулёз и болезни лёгких**. – 2014. – № 5. – С. 66–68.

4. Расчётный риск активации туберкулёза у сотрудников крупного противотуберкулёзного стационара / **М. М. Зорина**, П. Н. Филимонов, Т. И. Петренко, А. В. Мальцев // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал)**. – 2014. – № 3. – Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1397.

5. Сравнительная характеристика инфицирования микобактерией туберкулёза детей сотрудников противотуберкулёзного и нетуберкулезного стационаров / **М. М. Зорина**, П. Н. Филимонов, Т. И. Петренко, Е. В. Чернова // **Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулёзной службы**

в Российской Федерации : материалы 1-го Конгр. нац. ассоц. фтизиатров. – Санкт-Петербург, 2012. – С.289–290.

6. Сравнительный уровень инфицирования *M. tuberculosis* детей сотрудников противотуберкулёзного и нетуберкулёзного стационаров / **М. М. Зорина**, П. Н. Филимонов, Т. И. Петренко, Е. В. Чернова // Эпидемиология в 21 веке: новые горизонты профилактики : материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Кемерово, 2013. – С.44–45.

7. **Зорина, М. М.** Оценка распространённости латентной туберкулёзной инфекции среди сотрудников противотуберкулёзного учреждения / **М. М. Зорина**, П. Н. Филимонов, Т. В. Пантелеева // 2-й Конгр. нац. ассоц. фтизиатров : сборник тезисов. – С-Петербург. – С. 32–33.

8. **Зорина, М. М.** Общая характеристика эпидемического процесса ТБ у медицинских работников противотуберкулёзных медицинских организаций в СФО и ДФО. Оценка влияния мер эпидемиологического надзора и контроля на уровень заболеваемости / **М. М. Зорина**, О. В. Ревякина, П. Н. Филимонов // 3-й Конгр. нац. ассоц. фтизиатров : сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2014. – № 0145.

9. **Зорина, М. М.** Латентная туберкулёзная инфекция у сотрудников противотуберкулёзных медицинских организаций / **М. М. Зорина**, П. Н. Филимонов, Т. И. Петренко // 3-й Конгр. нац. ассоц. фтизиатров : сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2014. – № 0146.

10. **Felker, I.** latent TB infection in health care TB workers / **I. Felker, M. Zorina** // International Congress, 2014, Munich // European Respiratory Journal. – 2014. – Vol. 44. – Supl. 58. – P. 1439.

Фелькер И. Латентная туберкулезная инфекция у сотрудников противотуберкулезных учреждений / И. Фелькер, **М. Зорина** // Международный конгресс, 2014, Мюнхен // Европейский респираторный Журнал. – 2014. – Том 44. – Выпуск 58. – С. 1439.

11. Settlement risk of LTBIactivation in employees of large TB hospital / **M. Zorina**, I. Felker, P. Filimonov, T. Petrenko // 45th World Congresses in Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), Barcelona, 2014 // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2014. – Vol. 18, № 11. – S. 466.

Расчётный риск активации латентной туберкулезной инфекции у сотрудников крупного противотуберкулезного учреждения / **М. Зорина**,

И. Фелькер, П. Филимонов, Т. Петренко // 45-й Всемирный Конгресс по здоровью легких Международного союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких (Союз), Барселона, 2014 // Международный журнал по туберкулезу и болезням легких. – 2014. – Том 18, № 11. – С. 466.

12. **Зорина, М. М.** Межгоспитальная трансмиссия внутрибольничных инфекций и меры её профилактики / **М. М. Зорина**, Л. А. Анисимова // Совершенствование организации противотуберкулёзных мероприятий в условиях Крайнего Севера и Дальнего Востока : сб. тр. межрег. науч.-практ. конф. – Якутск, 2013. – С. 61–62.

13. Круппа, Е. И. Дезинфекция и стерилизация как ключевой компонент в системе противотуберкулёзного стационара хирургического профиля / Е. И. Круппа, **М. М. Зорина**, Н. П. Устименко // Совершенствование организации противотуберкулёзных мероприятий в условиях Крайнего Севера и Дальнего Востока : сб. тр. межрег. науч.-практ. конф. – Якутск, 2013. – С. 70.

14. Гусева, Л. М. Система активного сестринского эпидемиологического наблюдения в противотуберкулёзных стационарах /Л. М. Гусева, **М. М. Зорина**, Т. А. Рейхруд // Совершенствование организации противотуберкулёзных мероприятий в условиях Крайнего Севера и Дальнего Востока : сб. тр. межрег. науч.-практ. конф.– Якутск, 2013. – С.107–108.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЦЖ	– живая вакцина противотуберкулезная штамм <i>Mycobacterium tuberculosis bovis</i> BCG
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДИ	– доверительный интервал
ДФО	– Дальневосточный федеральный округ
ЛТИ	– латентная туберкулёзная инфекция
МБТ	– микобактерии туберкулёза
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
ОШ	– отношение шансов
ПМО	– противотуберкулёзная медицинская организация
СФО	– Сибирский федеральный округ
ТБ	– туберкулёз
ТВИ-Г	– тест на высвобождение интерферона-гамма
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ECDC	– Европейский Центр по Контролю и Предотвращению заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control)
IFN- γ	– интерферон гамма