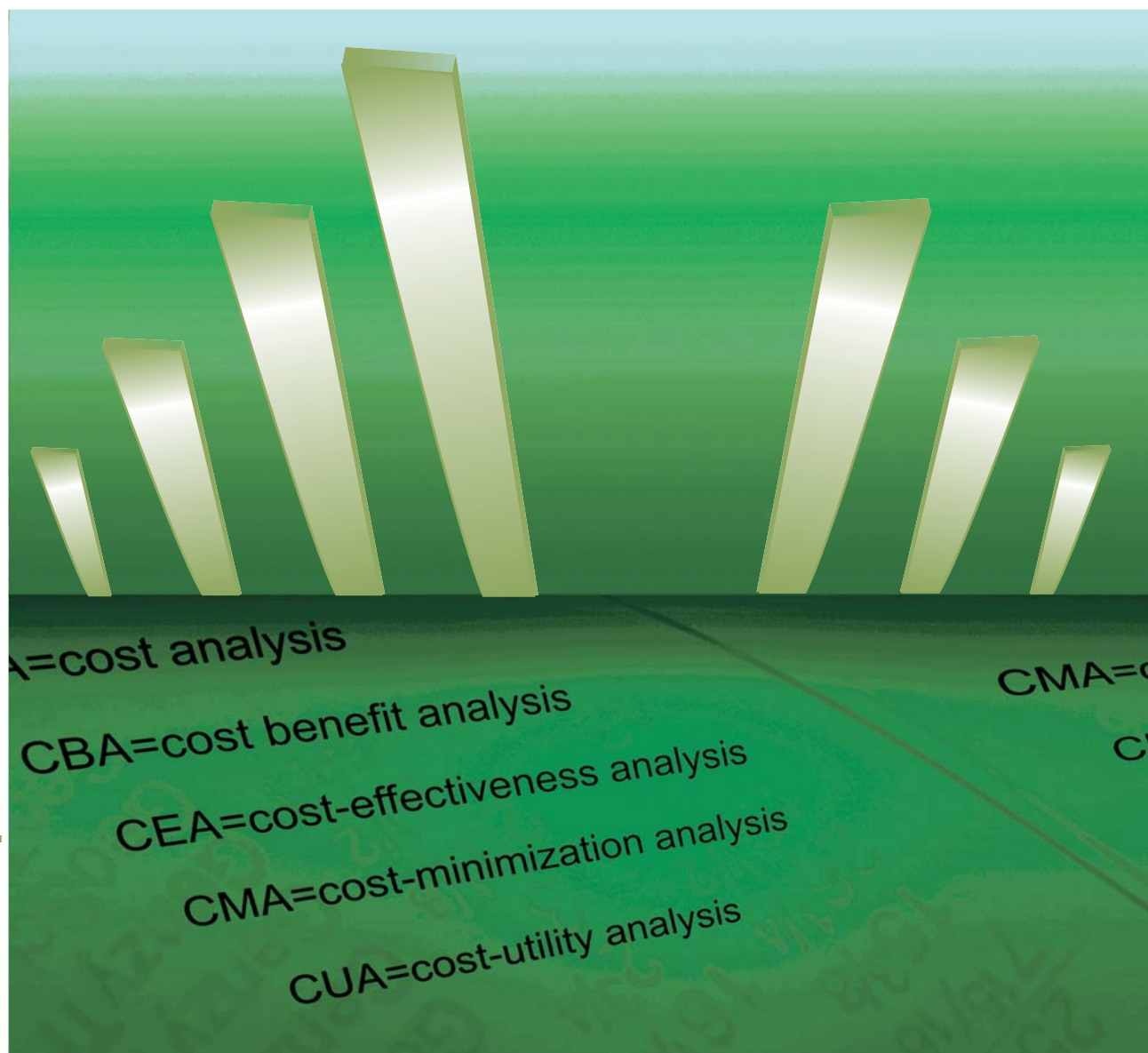


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

www.pharmacoeconomics.ru



- Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни для использования при оценке технологий здравоохранения
- Фармакоэкономический анализ применения оксалиплатина в химиотерапии колоректального рака. Данные реальной клинической практики

№3

Том

2014

Клинико-экономическое моделирование результатов использования T-SPOT.TB у иммуносупрессированных детей

Игнатъева В.И.^{1,2}, Авксентьева М.В.^{1,2}, Омеляновский В.В.¹, Хачатрян Г.Р.¹

¹ Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме: снижение иммунного статуса организма под влиянием ряда заболеваний или используемых методов лечения может привести к активации имеющейся у данного пациента латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ). В последнее время для диагностики ЛТБИ предлагается использовать иммуноферментные гамма-интерфероновые тесты, одним из которых является T-SPOT.TB, однако их стоимость значительно выше стоимости традиционно использовавшейся ранее реакции Манту, что определяет необходимость оценки экономической целесообразности их применения. **Цель** – провести клинико-экономическую оценку использования T-SPOT.TB для диагностики ЛТБИ у иммуносупрессированных детей. **Материалы и методы:** построена модель, позволяющая прогнозировать результаты тестирования, вероятные случаи активации туберкулезного процесса и ассоциированные с ними затраты в случае альтернативного использования T-SPOT.TB и реакции Манту для диагностики ЛТБИ у иммуносупрессированных детей. Моделирование проводилось на основании опубликованных данных о чувствительности и специфичности сравниваемых тестов, а также распространенности ЛТБИ в РФ. С позиции государства оценивались затраты на тестирование, дополнительное обследование для исключения активного туберкулезного процесса и превентивную терапию у всех детей с положительными результатами тестов, а также затраты на лечение случаев активации туберкулезного процесса. **Результаты:** у 100 обследованных при распространенности ЛТБИ 20% и использовании идеального теста со 100%-ной чувствительностью и специфичностью было бы получено 20 истинно положительных и 80 истинно отрицательных результатов. При использовании реакции Манту для диагностики ЛТБИ у 100 иммуносупрессированных детей ожидается 40 положительных результатов (из них истинно положительных семь, то есть в исследуемой модели было выявлено семь случаев ЛТБИ из имеющихся 20), а активация туберкулезного процесса может произойти в трех случаях. При использовании T-SPOT.TB в этой же когорте положительные результаты в исследуемой модели были получены у 19 детей (выявлено 14 случаев ЛТБИ из 20), активация туберкулезного процесса вероятна в двух случаях. Итоговые затраты на всю когорту составят 1,71 млн руб. при использовании реакции Манту (в т.ч. затраты на тестирование – 7,9 тыс. руб.) и 1,07 млн руб. при использовании T-SPOT.TB (в т.ч. затраты на тестирование – 250 тыс. руб.). **Заключение:**

использование T-SPOT.TB для диагностики ЛТБИ у иммуносупрессированных детей является экономически целесообразным, так как дополнительные затраты на тестирование могут быть компенсированы последующим сокращением затрат на дополнительные обследования и превентивную химиотерапию.

Ключевые слова: ЛТБИ, T-SPOT.TB, реакция Манту, иммуносупрессированные дети.

Введение

Туберкулез (ТБ) является важной медико-социальной проблемой в Российской Федерации. Заболеваемость и смертность от туберкулеза в России на протяжении нескольких последних лет снижаются, но все еще остаются на высоком уровне: согласно отчету ВОЗ по ТБ 2013 г. Россия входит в число стран с высоким бременем ТБ [11].

Неблагоприятной тенденцией является отмеченный в последние годы рост детской заболеваемости ТБ; так, заболеваемость детей в возрасте 0-14 лет выросла в 2012 г. в сравнении с 2011 г. на 3,1% (с 16,1 до 16,6 на 100 000 детей), а в сравнении с 2009 г. (14,6 на 100 000 населения) – на 13,7%¹. Продолжается рост числа больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Каждый десятый (10,7%) впервые выявленный и вставший на учет больной туберкулезом в 2012 г. был также больным ВИЧ-инфекцией, на конец года – 9,0% больных туберкулезом имели ВИЧ-инфекцию [4].

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТБИ) – это состояние, характеризующееся наличием в организме микобактерий туберкулеза, находящихся в дремлющем состоянии, при отсутствии клинических и рентгенологических признаков активного туберкулезного процесса. При снижении иммунной защиты организма,

¹ Рост заболеваемости детей в условиях падения данного показателя в целом для всего населения может быть связан не только с эпидемиологическими причинами, но и с изменением в стране тактики ранней диагностики туберкулезной инфекции. Так, в отчете «Ситуация по туберкулезу и работе противотуберкулезной службы Российской Федерации в 2012 году» (http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/2012_tvs_rossiya.pdf) отмечено, что рост показателей заболеваемости туберкулезом детей обусловлен гипердиагностикой первичных случаев заболевания туберкулеза после внедрения компьютерной томографии.

например, при проведении лечения с использованием иммуносупрессивных препаратов, при наличии ВИЧ-инфекции, злокачественных новообразований, хронической почечной недостаточности риск активации заболевания у носителей ЛТБИ резко увеличивается [8].

Традиционно для диагностики ЛТБИ используется туберкулинодиагностика – в Российской Федерации проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л². Значительный объем данных, собранных в течение длительного периода времени, подтверждает, что у лиц с положительной реакцией значительно выше риск заболевания туберкулезом. Однако известно, что чувствительность реакции Манту у детей моложе 3 мес. и у иммунокомпрометированных пациентов невысока. При этом специфичность данного теста у БЦЖ-вакцинированных индивидумов также страдает из-за перекрестной реакции с антигенами микобактерий, используемых для вакцинации [12].

В последнее время для диагностики ЛТБИ предлагается использовать иммуноферментные гамма-интерфероновые тесты, одним из которых является T-SPOT.TB. Исходя из механизма действия T-SPOT.TB должен давать меньше ложноположительных (в т.ч. в популяции вакцинированных БЦЖ) и ложноотрицательных (в т.ч. у пациентов с иммунодефицитными состояниями) реакций, что определяет целесообразность его применения по сравнению с традиционно используемой туберкулинодиагностикой.

Различия в цене альтернативных вариантов тестирования на ЛТБИ обуславливают необходимость проведения их клинико-экономического анализа для выбора оптимального подхода к выявлению ЛТБИ. Клиническая и экономическая целесообразность диагностических тестов определяется их чувствительностью, специфичностью и прогностической ценностью полученных результатов, последняя характеристика, в свою очередь, зависит как от свойств самих тестов, так и от распространенности болезни, для диагностики которой эти тесты предназначены. Идеальных тестов со 100%-ной чувствительностью и специфичностью не существует, в результате чего решения о целесообразности диагностических методов должны основываться на рассмотрении всех вероятных исходов их применения: ожидаемой частоты истинных и ложных положительных и отрицательных результатов обследования, возможности уточнения диагноза путем параллельного или последовательного применения нескольких различных диагностических тестов, а также вероятных последствий неверной тактики ведения пациентов с ложными результатами тестирования – отсутствия лечения больных и ненужного лечения здоровых. Очевидно, что все вероятные исходы должны рассматриваться не только с клинической, но и с экономической точки зрения, поскольку рациональное распределение ресурсов здравоохранения является залогом справедливого обеспечения населения доступной медицинской помощью.

Комплексной клинико-экономической оценки применения гамма-интерфероновых тестов для диагностики ЛТБИ в условиях российского здравоохранения до сих пор не проводилось, что является предпосылкой для нашей работы.

Целью настоящей работы было проведение клинико-экономической оценки использования T-SPOT.TB для диагностики ЛТБИ у иммунокомпрометированных детей.

Материалы и методы

В рамках исследования было проведено изучение двух альтернативных сценариев выявления ЛТБИ у иммунокомпрометированных детей: с использованием реакции Манту и с использованием T-SPOT.TB. Для сравнения сценариев была построена модель, позволяющая оценить число истинных и ложных положи-

тельных/отрицательных результатов тестирования и результирующее число случаев активации туберкулеза, а также затраты на проведение диагностики, превентивной химиотерапии и лечения случаев активации туберкулеза для каждого сценария. Структура модели показана на рисунке 1. Моделирование проводилось для гипотетической когорты, состоящей из 100 иммунокомпрометированных детей.

Для определения значений параметров моделирования (вероятностей наступления событий, включая истинные и ложные результаты³) был произведен поиск опубликованных данных о распространенности ЛТБИ среди детей в Российской Федерации, а также чувствительности и специфичности тестов Манту и T-SPOT.TB. Расчет вероятности положительных и отрицательных результатов тестирования на ЛТБИ схематично приведен в таблице ниже (см. табл. 1).

Ответ на диагностический тест		Формула расчета
Положительный (указывает на наличие ЛТБИ)	Истинный (есть ЛТБИ)	$Sens \times Prev$
	Ложный (ЛТБИ нет)	$(1 - Spec) \times (1 - Prev)$
Отрицательный (указывает на отсутствие ЛТБИ)	Истинный (ЛТБИ нет)	$Spec \times (1 - Prev)$
	Ложный (есть ЛТБИ)	$(1 - Sens) \times Prev$

Таблица 1. Методика расчета вероятности положительных и отрицательных ответов на тестирование на наличие латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ).

Примечание. Sens – чувствительность теста, Spec – специфичность теста, Prev – распространенность ЛТБИ.

Распространенность ЛТБИ в РФ была принята равной 20% на основании опубликованных данных [1, 20].

Данные о чувствительности реакции Манту и T-SPOT.TB при иммунокомпрометирующих состояниях были взяты из исследования, включавшего ВИЧ-инфицированных детей – 36% и 73% соответственно [13]. Так как сведений о специфичности рассматриваемых тестов у иммунокомпрометированных детей найдено не было, данный параметр для моделирования определялся на основании систематического обзора исследований, изучавших использование реакции Манту и иммуноферментных тестов для диагностики ЛТБИ – специфичность реакции Манту для БЦЖ-вакцинированных равна 59%, специфичность T-SPOT.TB – 93% [16].

В исследованиях, изучавших эффективность T-SPOT.TB, наблюдалось наличие некоторой доли неопределенных результатов. Чтобы отразить эту вероятность в модели, было использовано значение объединенной доли неопределенных результатов исследований, проводившихся в странах с высоким уровнем доходов⁴, полученное в результате проведения систематического обзора и мета-анализа использования T-SPOT.TB для диагностики ЛТБИ у ВИЧ-инфицированных пациентов – 5% [7].

Было принято допущение, что у всех детей с положительными результатами тестирования будет проводиться дополнительное обследование для выявления активного туберкулезного процесса, в случае отрицательных результатов этого обследования будет проведен курс превентивной химиотерапии, эффективность которой была принята равной 59% на основании опубли-

³ Истинный положительный результат – у обследуемого с положительным результатом диагностического теста действительно есть заболевание, ложный положительный результат – при положительном результате теста у обследуемого нет заболевания, истинный отрицательный результат – отрицательный результат тестирования при отсутствии заболевания, ложный отрицательный результат – отрицательный результат теста при наличии заболевания.

⁴ Объединенное значение этого показателя для исследований, проводившихся в странах со средним и низким уровнем дохода – 2%.

² ППД-Л – готовая форма очищенного туберкулина в стандартном разведении (PPD – первые три буквы слов «очищенный белковый дериват» на английском языке, Л – туберкулин Линникова).

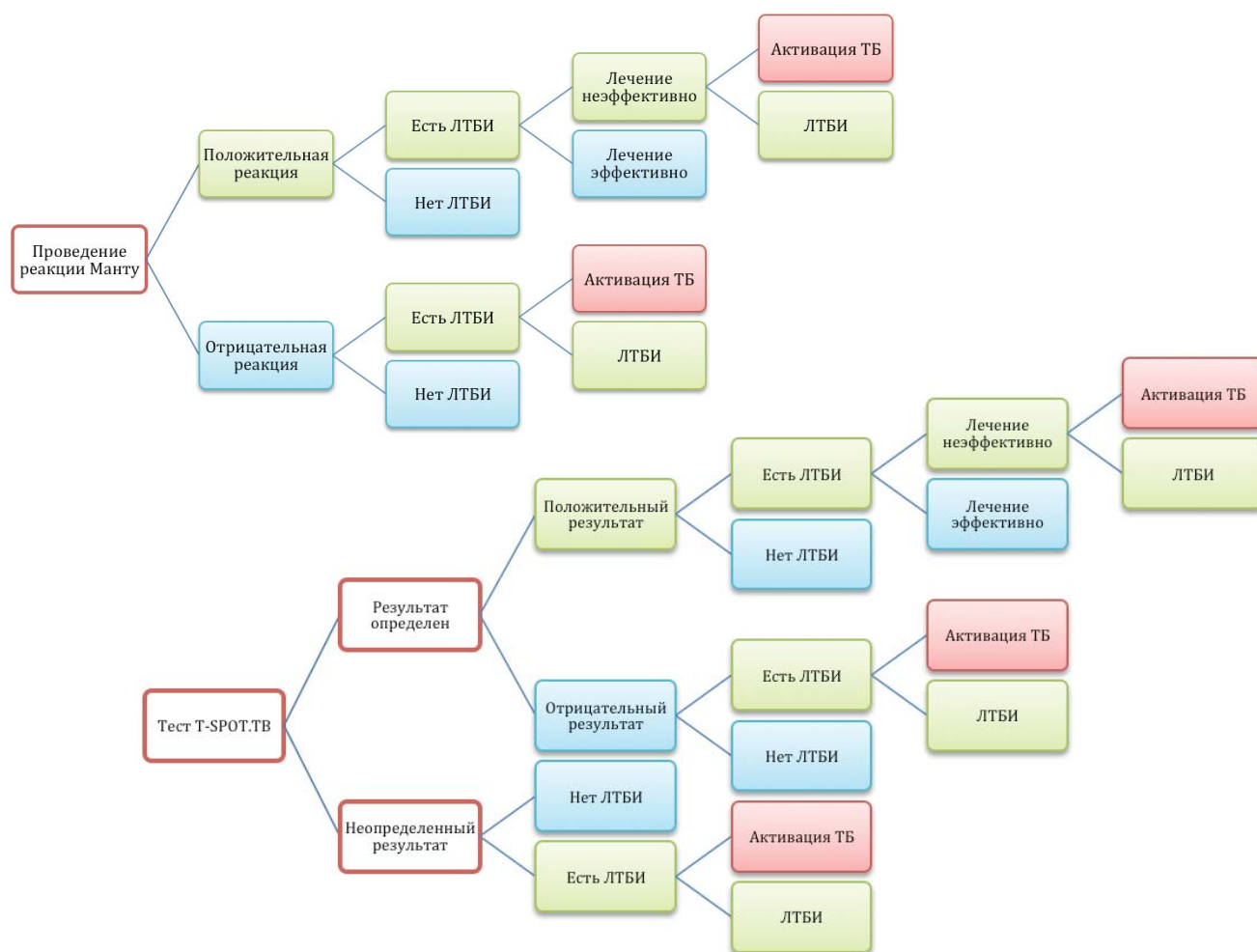


Рисунок 1. Структура модели для сравнения сценариев выявления латентной туберкулезной инфекции у иммунокомпрометированных детей.

кованных результатов систематического обзора, изучавшего эффективность химиопрофилактики туберкулеза изониазидом у детей [6].

При моделировании мы не учитывали возможное токсическое влияние на организм ребенка препаратов, используемых для проведения химиопрофилактики, а также определяемые им затраты в силу ограниченности данных для подобных детских популяций.

В модели ожидалось, что у иммунокомпрометированных детей с невыявленной ЛТБИ или неэффективной превентивной терапией вероятна активация туберкулезного процесса. Риск активации был принят равным 20% на основании исторических данных периода до начала использования антибиотикотерапии о частоте развития активного туберкулеза после первичного инфицирования у детей в возрасте до двух лет, состояние иммунитета которых, по мнению авторов данного исследования, соответствует таковому у иммунокомпрометированных детей [15].

Затраты на проведение реакции Манту (постановка и чтение реакции) были оценены на основании тарифов системы ОМС г. Москвы – 78,81 руб. [5]. Затраты на тестирование с использованием T-SPOT.TB были приняты равными 2500 руб. (информация компании-производителя). Затраты на дополнительное обследование в случае положительных результатов тестов включали два визита к фтизиатру, которые оценивались на основании стоимости одного посещения по базовой программе государственных гарантий (ПГГ) [3]. Итоговая стоимость одного обследования для исключения активного туберкулезного процесса для моделирования составила 720 руб.

В национальном руководстве по педиатрии указывается, что превентивную химиотерапию у детей, инфицированных туберку-

лезом, при наличии факторов риска активации процесса необходимо проводить в условиях детских специализированных учреждений. Минимальная длительность химиопрофилактики составляет 3 мес. [2]. Основываясь на этих данных, мы рассчитали затраты на превентивную терапию, как затраты на пребывание в дневном стационаре в течение 64 дней (предполагалось, что на выходные дни госпитализация прерывается) – 35 801,6 руб. (стоимость одного пациенто-дня при финансировании из средств бюджетов субъектов Федерации по ПГГ в РФ в 2014 г. составляет 559,4 руб.) [3].

Затраты на лечение одного случая активации туберкулезного процесса были приняты равными стоимости одной госпитализации по ПГГ при финансировании из средств бюджетов субъектов Федерации – 61 732,8 руб. [3].

Значения параметров, использованных для моделирования, приведены в таблице 2.

Чтобы проверить чувствительность полученных результатов к величине затрат на превентивную терапию, нами было рассчитано значение затрат в случае, если превентивная терапия проводится в амбулаторных условиях. В этом случае затраты на превентивную терапию были признаны равными затратам на 64 посещения (ежедневные посещения в течение 3 мес. превентивной терапии за исключением выходных дней) в рамках ПГГ – 23 040 руб. Затратами на лекарственные препараты в данном случае решено было пренебречь, исходя из их невысокой стоимости⁵.

⁵ Затраты на день приема изониазида, рассчитанные на основании средней цены за 1 мг изониазида по Государственному реестру предельных отпускных цен (ГРПОЦ), с учетом предельной торговой надбавки 10% и НДС – 10%, дозы 10 мг/кг и веса ребенка 30 кг, составят 70 копеек.

Параметр	Значение	Источник информации
Распространенность ЛТБИ в РФ, %	20%	Допущение на основании [1, 20]
Чувствительность T-SPOT.TB, %	73%	[13]
Чувствительность Манту, %	36%	[13]
Специфичность T-SPOT.TB, %	93%	[16]
Специфичность Манту, %	59%	[16]
Доля неопределенных результатов T-SPOT.TB, %	5%	[7]
Эффективность превентивной терапии, %	59%	[6]
Вероятность активации туберкулезного процесса, %	20	[15]
Затраты на проведение реакции Манту, руб.	78,81	[5]
Затраты на проведение T-SPOT.TB, руб.	2 500	По данным компании-производителя
Затраты на проведение дополнительного обследования для исключения активного туберкулезного процесса, руб.	720	Допущение на основании [3]
Затраты на проведение превентивной терапии в условиях дневного стационара, руб.	35 801,6	Допущение на основании [2, 3]
Затраты на проведение превентивной терапии в амбулаторных условиях, руб.	23 040	Допущение на основании [2, 3]
Затраты на лечение одного случая активации туберкулезного процесса, руб.	61 732,8	Допущение на основании [3]

Таблица 2. Значение параметров, использованных для моделирования (ЛТБИ – латентная туберкулезная инфекция).

Результаты

При распространенности ЛТБИ в 20% идеальный тест со 100%-ной чувствительностью и специфичностью показал бы 20 истинно положительных и 80 истинно отрицательных результатов у 100 обследованных. Однако в исследуемой модели при использовании реакции Манту с 36%-ной чувствительностью и 59%-ной специфичностью положительный результат был получен у 40 детей из 100 проходящих обследование, при этом только у семи из них действительно присутствовала ЛТБИ. Соответственно в данной модели у 60 детей результаты были отрицательными, в т.ч. ЛТБИ была пропущена в 13 случаях.

При использовании в данной модели T-SPOT.TB с 73%-ной чувствительностью и 93%-ной специфичностью положительные результаты были получены у 19 детей, при этом:

- были выявлены 14 детей с ЛТБИ (из 20 реально инфицированных);
- у пяти детей были получены неопределенные результаты (в т.ч. пропущен один случай ЛТБИ);

- у 75 детей результаты были отрицательными (в т.ч. пропущено пять случаев ЛТБИ). Результаты тестирования показаны на рисунке 2.

В модели предполагалось, что все дети, у которых будут получены положительные результаты тестирования, пройдут дополнительное обследование и в дальнейшем им будет проведена превентивная химиотерапия. При этом для детей, у которых ЛТБИ будет пропущена или превентивное лечение окажется неэффективным, существует повышенный риск активации туберкулезного процесса.

Таким образом, применение T-SPOT.TB для диагностики ЛТБИ у иммунокомпрометированных детей (включая детей с ВИЧ-инфекцией) позволит почти в шесть раз снизить число случаев неоправданного назначения дополнительных обследований и курсов превентивной химиотерапии по сравнению с использованием реакции Манту: с 33 до пяти случаев на 100 обследованных, при этом будет выявлено 70% случаев ЛТБИ по сравнению с 35% при реакции Манту.

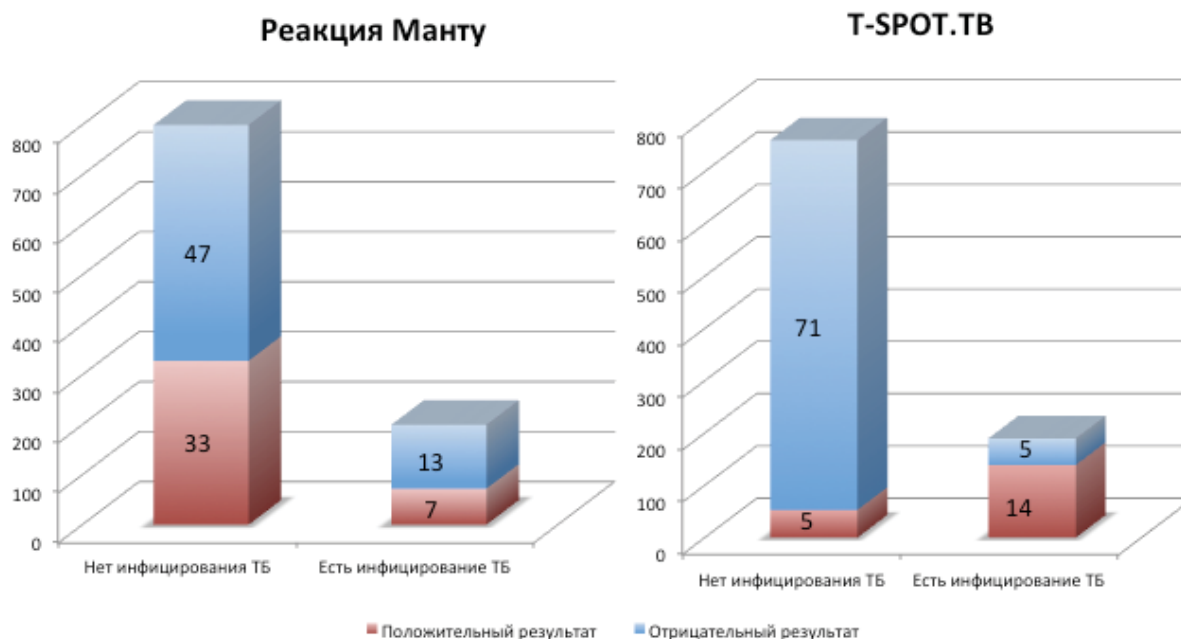


Рисунок 2. Ожидаемые результаты тестирования на наличие латентной туберкулезной инфекции у 100 иммунокомпрометированных детей.

Также использование T-SPOT.TB в группе из 100 иммуноскомпрометированных детей позволит предотвратить один дополнительный случай активации туберкулезного процесса (при условии, что всем детям с положительными результатами тестирования проводится превентивная терапия).

Ожидаемые результаты по исходам тестирования показаны в таблице 3.

Показатель	Реакция Манту	T-SPOT.TB
Число детей с положительными результатами (будет проведено дополнительное обследование и превентивная терапия)	40	19
<i>Из них действительно есть ЛТБИ</i>	7	14
Число детей с отрицательными результатами	60	76
<i>Из них пропущено случаев ЛТБИ</i>	13	5
Неопределенные результаты тестирования	-	5
<i>Из них пропущено случаев ЛТБИ</i>	-	1
Ожидаемое число случаев активации туберкулезного процесса	4	2

Таблица 3. Ожидаемые исходы проведения тестирования на наличие латентной туберкулезной инфекции у иммуноскомпрометированных детей.

Использование T-SPOT.TB вместо реакции Манту для диагностики ЛТБИ за счет более высокой цены теста потребует исходно дополнительного расходования 242,1 тыс. рублей в расчете на 100 детей, или 2 421,19 руб. на одного ребенка. Однако затраты на дополнительные обследования для выявления активного туберкулезного процесса сократятся благодаря меньшему числу ложно положительных результатов на 15,1 тыс. руб. (с 28,8 до 13,7 тыс. руб.), а на превентивную химиотерапию – на 751,8 тыс. руб. (с 1 432,0 до 680,2 тыс. руб.), при условии проведения ее в условиях дневного стационара. Затраты на лечение случаев активации туберкулезного процесса сократятся на 61,7 тыс. руб., и в итоге общие затраты при применении T-SPOT.TB будут меньше в сравнении с реакцией Манту на 586,6 тыс. руб. (см. табл. 3).

Вид затрат	T-SPOT.TB	Реакция Манту	Разница
Проведение диагностического теста	250 000	7 881	242 119
Проведение дополнительного обследования детей с положительным результатом тестирования	13 680	28 800	-15 120
Проведение превентивной химиотерапии	680 230	1 432 064	-751 834
Лечение в случае активации туберкулеза	123 466	246 931	-123 465
Итого	1 067 376	1 715 676	-648 300

Таблица 4. Затраты, ассоциированные с использованием T-SPOT.TB и реакции Манту для диагностики латентной туберкулезной инфекции у 100 иммуноскомпрометированных детей, руб.

Если проводить превентивную терапию в амбулаторных условиях, общие затраты на когорту в 100 больных при использовании T-SPOT.TB составят 824,9 тыс. руб., а при использовании реакции Манту – 1 205,2 тыс. руб. Таким образом, даже в случае проведения превентивной терапии в амбулаторных условиях у всех детей с положительными результатами тестов, при использовании T-SPOT.TB можно ожидать сокращения итоговых затрат на 380,3 тыс. руб.

Обсуждение

В результате моделирования исходов альтернативных вариантов выявления ЛТБИ у иммуноскомпрометированных детей было показано, что дополнительные затраты на использование T-SPOT.TB по сравнению с реакцией Манту, составившие 242,1 тыс. руб. на 100 человек, могут быть компенсированы за счет сокращения расходов на дополнительное обследование и проведение превентивной химиотерапии пациентам с ложноположительными тестами.

Также необходимо принять во внимание, что при использовании T-SPOT.TB превентивная химиотерапия должна будет проводиться только у 19 детей по сравнению с 40 детьми, у которых будет получена положительная реакция Манту. Так как в данном случае речь идет об иммуноскомпрометированных детях, ослабленных первичным заболеванием и, вероятно, уже получающих значительную лекарственную терапию, необходимо учитывать возможное увеличение риска развития токсических эффектов, которое мы не моделировали в настоящем исследовании из-за отсутствия объективных данных о частоте и видах неблагоприятных явлений на фоне противотуберкулезной химиотерапии в рассматриваемой популяции детей.

Наше исследование строилось на сведениях о более высокой чувствительности и специфичности T-SPOT.TB в сравнении с реакцией Манту, полученных из различных исследований. Ограниченность информации о диагностической ценности гамма-интерфероновых тестов при ЛТБИ обусловлена отсутствием «золотого стандарта» диагностики ЛТБИ. В связи с этим многие исследователи вынуждены пользоваться «косвенным» показателем чувствительности – чувствительностью изучаемого теста у больных с подтвержденным диагнозом активного туберкулеза [7]. Мы применили этот же подход и использовали данные исследования, проводившегося среди ВИЧ-инфицированных детей с активным туберкулезом, хотя некоторые исследователи предполагают, что реактивность иммунной системы при наличии активного заболевания и латентной инфекции могут существенно отличаться [14]. Так как данных о специфичности в данном исследовании не собиралось, мы вынуждены были использовать данные, полученные для взрослой популяции, в результате систематического обзора и мета-анализа нескольких исследований, что позволяет нам считать их максимально достоверной оценкой.

Клинико-экономических исследований, изучавших использование T-SPOT.TB у детей или иммуноскомпрометированных пациентов, найдено не было, поэтому у нас нет возможности сравнить свои результаты с полученными другими исследователями. Но исследование, моделировавшее использование T-SPOT.TB у здоровых взрослых контактов, продемонстрировало, что вариант с использованием T-SPOT.TB характеризовался более высокой затратной эффективностью, чем использование реакции Манту (показатели прироста затратной эффективности по сравнению с отсутствием скрининга составили 39 712 и 47 840 фунтов стерлингов за один предотвращенный случай активного туберкулеза, соответственно) [17].

В экономически развитых странах гамма-интерфероновые тесты, к которым относится T-SPOT.TB, рекомендуются к использованию. Так, Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC)⁶ США они рекомендованы для лиц с высоким риском инфицирования микобактериями туберкулеза или активацией ЛТБИ, при этом гамма-интерфероновым тестам должно отдаваться предпочтение перед реакцией Манту у БЦЖ-вакцинированных [9]. Также данный вид диагностических тестов рекомендован к использованию Американской ассоциацией педиатров [18]. Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (NICE) Великобритании рекомендует использование гамма-интерфероновых тестов и у иммуноскомпрометированных больных они могут быть использованы без дополнительного проведе-

⁶ Centers for Disease Control and Prevention.

ния реакции Манту [10]. Использование T-SPOT.TB в качестве второй линии в случае отрицательной реакции Манту у иммунокомпromетированных детей рекомендуется Канадским комитетом по туберкулезу [12].

Следует отметить, что ВОЗ не рекомендовала использование гамма-интерфероновых тестов для диагностики ЛТБИ или активного туберкулеза в странах с низким и средним уровнем дохода из-за высокой распространенности там активного ТБ и ВИЧ и малого числа исследований, выполненных в таких популяциях. Для выявления активного ТБ преимущества традиционного туберкулинового кожного теста (пробы Манту) или гамма-интерфероновых тестов до конца не ясны, а разница в цене существенна, что и обусловило приведенное выше заключение [19]. Однако экономическая целесообразность применения технологий, влияющих на здоровье, должна оцениваться в каждой стране отдельно в связи с существенными вариациями в организации медицинской помощи и расценках на медицинские услуги.

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что использование T-SPOT.TB для диагностики ЛТБИ у иммунокомпromетированных детей является в РФ экономически оправданным, так как возникающие дополнительные затраты могут быть компенсированы последующим сокращением затрат на дополнительное обследование и превентивную терапию. Однако, поскольку при моделировании были использованы зарубежные данные и многочисленные допущения, было бы рационально проведение отечественных исследований, которые позволят получить необходимую информацию и уточнить результаты клинико-экономического моделирования.

Выводы

1. Ожидается, что при использовании T-SPOT.TB по сравнению с реакцией Манту для диагностики ЛТБИ у 100 иммунокомпromетированных детей удастся выявить в два раза больше случаев реального инфицирования ЛТБИ, сократив при этом почти в шесть раз число случаев неоправданного назначения дополнительных обследований и курсов превентивной химиотерапии у пациентов, давших ложно положительные результаты.

2. Дополнительные расходы на проведение тестирования с использованием T-SPOT.TB могут быть компенсированы в результате сокращения затрат на проведение дополнительного обследования и превентивной химиотерапии.

Литература:

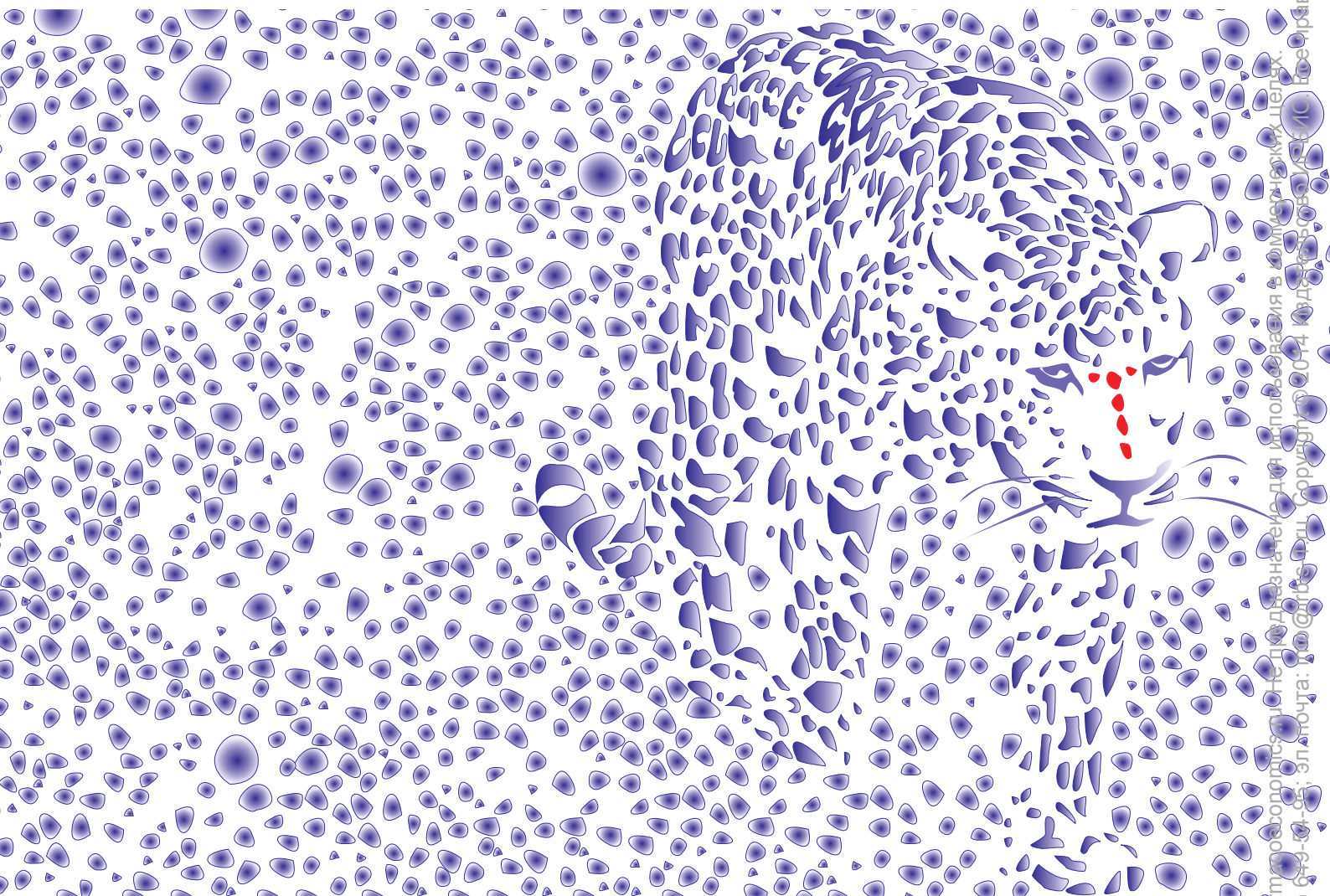
1. Александрова Е.Н. и др. Интерпретация комплексной когортной оценки результатов туберкулинодиагностики. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008; 7: 23-26.
2. Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. М. 2009; 2: 1024 с.
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 18 октября 2013 г. N 932 г. Москва «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов». <http://www.rg.ru/2013/10/22/medpomosch-site-dok.html>.
4. Ситуация по туберкулезу и работе противотуберкулезной службы Российской Федерации в 2012 году. http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/2012_tvs_rossiya.pdf
5. Тарифы на услуги. http://www.mgfoms.ru/?page_id=5198. 15.02.2014.
6. Ayieko J., Abuogi L., Simchowitz B., Bukusi E.A., Smith A.H., Reingold A. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014 Feb 20; 14: 91. doi: 10.1186/1471-2334-14-91. PubMed PMID: 24555539; PubMed Central PMCID: PMC3936889.
7. Cattamanchi et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals – A systematic review and meta-analysis. *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 March; 56 (3): 230-238.

8. Centers for Disease Control and Prevention. [Title]. *MMWR*. 2010; 59 (No. RR-5).
9. Centers for Disease Control and Prevention. [Title]. *MMWR*. 2010; 59 (No. RR-5).
10. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. *Clinical guidelines, CG117* – Issued: March 2011. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=13422>.
11. Global tuberculosis Report 2013. WHO. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1.
12. Kakkar F., Allen U.D., Ling D., Pai M., Kitai I.C. Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Tuberculosis in children: New diagnostic blood tests. *Paediatr Child Health*. 2010; 15 (8): 529-533.
13. Liebeschuetz S., Bamber S., Ewer K., Deeks J., Pathan A.A., Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell- based assay: a prospective cohort study. *Lancet*. 2004; 364: 2196-203.
14. Mandalakas A.M., Detjen A.K., Hesselning A.C., Benedetti A., Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 15 (8): 1018-1032.
15. Marais B.J., Gie R.P., Schaaf H.S. et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004; 8 (4): 535-539.
16. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection – an update. *Ann Intern Med*. 2008; 149:177-184.
17. Pooran et al. Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2010; 10: 7.
18. Red book. Report of the committee on infectious diseases. <http://aapredbook.aappublications.org> 15.02.2014.
19. Report of the Tenth Meeting WHO STRATEGIC AND TECHNICAL ADVISORY GROUP FOR TUBERCULOSIS (STAG-TB). 27-29 September 2010.
20. Trehan I., Meinzen-Derr J.K., Jamison L., Staat M.A. Tuberculosis Screening in Internationally Adopted Children: The Need for Initial and Repeat Testing *Pediatrics* 2008; 122; e7.

References:

1. Aleksandrova E.N. i dr. *Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh*. 2008; 7: 23-26.
2. *Pediatrics: national leadership in 2 volumes [Pediatriya: natsional'noe rukovodstvo: v 2 t.]*. Moscow. 2009; 2: 1024 s.
3. Resolution of the Government of the Russian Federation dated October 18, 2013 N 932 Moscow «About the state guarantees the free provision of medical care to citizens in 2014 and the planned period 2015 and 2016» [*Postanovlenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 18 oktyabrya 2013 g. N 932 g. Moskva «O programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2014 god i na planovyi period 2015 i 2016 godov»*]. <http://www.rg.ru/2013/10/22/medpomosch-site-dok.html>.]
4. The situation of tuberculosis and TB service work of the Russian Federation in 2012 [*Situatsiya po tuberkulezu i rabote protivotuberkuleznoi sluzhby Rossiiskoi Federatsii v 2012 godu*]. http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/2012_tvs_rossiya.pdf
5. Fees for services [*Tarify na uslugi*]. http://www.mgfoms.ru/?page_id=5198. 15.02.2014.
6. Ayieko J., Abuogi L., Simchowitz B., Bukusi E.A., Smith A.H., Reingold A. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014 Feb 20; 14: 91. doi: 10.1186/1471-2334-14-91. PubMed PMID: 24555539; PubMed Central PMCID: PMC3936889.
7. Cattamanchi et al. Interferon-gamma release assays for the

Выявление скрытой угрозы



T-SPOT®.ТВ

- Наиболее точный из доступных тестов для диагностики латентной туберкулезной инфекции
- Превосходит по клинической эффективности р.Манту ^{1,2}
 - Высокая чувствительность даже у иммунокомпromетированных пациентов
 - Нет перекрестной реакции с вакциной БЦЖ и большинством микобактерий в окружающей среде
- Требуется только 8 спотов (активированных Т-клеток) для получения положительного результата
- T-SPOT.ТВ экономически эффективен (является эффективным с точки зрения затрат) и способствует сохранению ресурсов здравоохранения

1. Lee JY et al. Eur Respir J 2006; 28: 24-30
 2. Dominguez J et al. Clin and Vaccine Immunol Jan 2008; 15: 168-171
 3. Tanquay S, Killian JJ. Lymphokine Cytokine Res 1994; 13 (4): 259-63



ООО «ФармЛайн»
 тел/факс: +7 495 2340704
 e-mail: office@pharmline.ru
 www.pharmline.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.pharmline.ru> и предназначена для использования в оффлайн-режиме. Информация о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-34-06; Эл. почта: ph@pharmline.ru

diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals – A systematic review and meta-analysis. *J. Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 March; 56 (3): 230-238.

8. Centers for Disease Control and Prevention. [Title]. *MMWR.* 2010; 59 (No. RR-5).

9. Centers for Disease Control and Prevention. [Title]. *MMWR.* 2010; 59 (No. RR-5).

10. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Clinical guidelines, CG117 – Issued: March 2011. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=13422>.

11. Global tuberculosis Report 2013. WHO. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1.

12. Kakkar F., Allen U.D., Ling D., Pai M., Kitai I.C. Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Tuberculosis in children: New diagnostic blood tests. *Paediatr Child Health.* 2010; 15 (8): 529-533.

13. Liebeschuetz S., Bamber S., Ewer K., Deeks J., Pathan A.A., Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell- based assay: a prospective cohort study. *Lancet.* 2004; 364: 2196-203.

14. Mandalakas A.M., Detjen A.K., Hesselting A.C., Benedetti A., Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 15 (8): 1018-1032.

15. Marais B.J., Gie R.P., Schaaf H.S. et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2004; 8 (4): 535-539.

16. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection – an update. *Ann Intern Med.* 2008; 149:177-184.

17. Pooran et al. Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis. *BMC Pulmonary Medicine.* 2010; 10: 7.

18. Red book. Report of the committee on infectious diseases. <http://aapredbook.aappublications.org> 15.02.2014.

19. Report of the Tenth Meeting WHO Strategic and technical advisory group for tuberculosis (STAG-TB). 27-29 September 2010.

20. Trehan I., Meinzen-Derr J.K., Jamison L., Staat M.A. Tuberculosis Screening in Internationally Adopted Children: The Need for Initial and Repeat Testing Pediatrics 2008; 122; e7.

MODELING CLINICAL AND ECONOMIC OUTCOMES OF TESTING FOR LTBI WITH T-SPOT.TB IN IMMUNOCOMPROMISED CHILDREN

Ignatyeva V.I.^{1,2}, Avxentyeva M.V.^{1,2}, Omelyanovsky V.V.¹, Khachatryan G.R.¹

¹ *The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration*

² *The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation*

Abstract: weakening of immune status under the influence of some diseases or types of treatment could result in the activation of the present latent tuberculosis infection (LTBI). Recently it was suggested to use the immunoenzymometric interferon-gamma tests, T-SPOT.TB among them, but their costs are substantially higher than cost of the traditionally used tuberculin skin test (TST), thus the need for efficiency assessment arises. The aim of the study was to evaluate the clinical and economic outcomes of testing for LTBI with T-SPOT.TB in immunocompromised children. **Methods:** we developed a model, forecasting the testing results, probable cases of tuberculosis activation and related costs for scenarios with alternative use of T-SPOT.TB and TST for diagnosing LTBI in immunocompromised children. Parameters for modeling were derived from published data on sensitivity and specificity of tests and prevalence of LTBI in Russia. Costs were estimated from the position of overall government budget and included costs of primary LTBI testing, additional testing to exclude active tuberculosis in case of positive result, preventive chemotherapy and costs of treatment for cases of tuberculosis activation. **Results:** there would be 20 true positive and 80 true negative tests in the cohort of 100 patients if the test's sensitivity and specificity were 100% and prevalence of LTBI was 20%. When testing with TST 100 immunocompromised children we expected that there would be 40 positive tests (among them 7 true positive, meaning that only 7 out of 20 children with LTBI would be found in the developed model), and 3 cases of tuberculosis activation. When using T-SPOT.TB in the same cohort there were 19 positive tests in the developed model (14 out of 20 LTBI cases detected), tuberculosis activation was possible in 2 cases. The total costs per cohort were 1.71 mln RUR. in case of TST testing (including primary testing costs – 7,900 RUR) and 1.07 mln RUR for scenario with T-SPOT.TB testing (including primary testing costs – 250,000 RUR). **Conclusions:** The use of T-SPOT.TB for LTBI detection in immunocompromised children is efficient, as additional costs for primary testing could be compensated by the following decrease of costs related to additional testing and preventive chemotherapy.

Key words: LTBI, T-SPOT.TB, TST, immunocompromised children.