

нию ко всем используемым антигенам, выраженный в долях от среднего уровня иммунореактивности контрольной сыворотки с теми же антигенами. Также определяется отклонение (в долях от индивидуального среднего нормализованного уровня реакции) сыворотки исследуемого пациента с каждым из используемых антигенов. Статистический анализ проводили с использованием непараметрических методов.

**Результаты.** Множество естественных ауто-АТ, специфичных для самых разных аутоантигенов, постоянно присутствуют в сыворотке крови здорового человека. Оценивали результаты исходя из предположения, что повышение сывороточного содержания ауто-АТ определенной тканевой специфичности непременно следует за тканевыми повреждениями и является универсальным ранним признаком формирующихся органных нарушений (Полетаев А.Б., 2013). Во всех группах больных (при туберкулезе и саркоидозе) отмечалось снижение средней индивидуальной иммунореактивности, свидетельствующее о поликлональной иммуносупрессии. Также во всех группах наблюдалось избирательное повышение уровня ауто-АТ к двуспиральной ДНК — по отношению к среднему индивидуальному уровню иммунореактивности, что может отражать усиление апоптоза и некроза клеток, в том числе иммунной системы. Известно, что микро-

бактерии туберкулеза способны вызвать запрограммированную гибель зрелых иммунокомпетентных клеток, возможен и их активационный апоптоз. У 60% больных туберкулезом в обеих группах повышалась продукция ауто-АТ к мембранному антигену кардиомиоцитов, что указывает на дегенеративные изменения в миокарде. Значительная деструкция легочной ткани влечет за собой развитие эмфиземы, далее — легочной гипертензии и гипертрофии правого желудочка. У 30% больных повышался уровень ауто-АТ к почечному антигену KiS-07. Неожиданным оказалось повышение уровня ауто-АТ к инсулину и рецептору ТТГ — почти у половины больных, что отражает, по-видимому, системные нарушения эндокринной регуляции. В группе больных с саркоидозом не наблюдалось подобных типичных повышений уровня ауто-АТ. Лишь у отдельных больных повышался уровень ауто-АТ к разным антигенам. Метод ЭЛИ-пульмотест оказался менее информативным, выявляя лишь признаки деструкции в иммунной системе практически у всех больных.

**Вывод.** Мультипараметрический иммуноферментный анализ спектра аутоиммунитета позволяет выявлять патологические изменения до клинической манифестации органных поражений. Саркоидоз и туберкулез отличаются по спектру аутоиммунитета.

## Иммунологические методы в дифференциальной диагностике активного туберкулеза легких и латентной туберкулезной инфекции

Е.В. Васильева, В.Н. Вербов, А.А. Тотолян

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, г. Санкт-Петербург

**Введение.** Для предупреждения распространения туберкулеза (ТБ) большое значение имеет своевременная и достоверная диагностика. Перспективным направлением для совершенствования методов клинической диагностики туберкулеза является идентификация биомаркеров в венозной крови.

**Цель.** Поиск информативных иммунологических маркеров и разработка алгоритма, позволяющего дифференцировать активный ТБ легких от латентной туберкулезной инфекции.

**Материалы и методы.** В исследование были включены больные (n=47) туберкулезом легких, сотрудники противотуберкулезных учреждений (n=30),

не имеющие клинических и радиографических признаков активного туберкулеза легких, и 85 условно здоровых людей. Группу сравнения составили лица (n=20) с заболеваниями легких нетуберкулезной этиологии (НЗЛ). Всем лицам, включенным в исследование, определяли содержание в плазме крови неоптерина и выполняли QuantiFERON-TB Gold In-Tube (КФТ). Помимо IFN $\gamma$  мы определяли спонтанную (NIL) и антиген-индуцированную (AG) продукцию 12 анализов (EGF, MIP-1 $\beta$ , VEGF, IL-2, IL-4, IL-6, IL-1 $\alpha$ , IFN $\alpha$ 2, TGF $\alpha$ , TNF $\alpha$ , sIL-2R $\alpha$ , sCD40L) с помощью технологии xMap и IP-10 иммуноферментным методом. Уровень специфических антител класса IgG (ПТА) к природному ли-

затному антигену PPDN-3 (ИФА-анти-ТУБ, Россия) и к рекомбинантным химерным антигенам CBD-CFP10, CBD-ESAT6, ESAT6-CFP10 и CBD-P38 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Результаты обрабатывали с использованием пакетов MS Excel, Prizm 5.0 (GraphPad Software Inc.), JMP 9.0., критериев Манна-Уитни (сравнение независимых параметров), Вилкоксона (зависимые параметры), построения ROC-кривых и других методов.

**Результаты.** Положительные результаты КФТ наблюдались: в группе больных ТБ — у 36 из 47 обследованных (77%), в группе здоровых доноров — у 12 из 85 обследованных (14%), в группе контактных — у 21 из 30 обследованных (70%). Чувствительность (Ч) теста составила 77%. Специфичность (С) теста зависела от группы сравнения и составила 86% при сравнении больных и здоровых доноров, а при сравнении больных и контактных — 30%. В группе больных НЗЛ было получено 30% ложноположительных результатов. При выполнении КФТ в динамике после 2-месячного курса проведенной терапии было установлено значимое снижение уровня IFN $\gamma$ AG-NIL ( $p=0,002$ ), что коррелировало с положительной динамикой рентгенологических изменений в легких. В результате проведения мультиплексного анализа было установлено, что IP-10AG-NIL (пороговое значение 1087 пг/мл) и IL-2AG-NIL (пороговое значение 36 пг/мл) являются

биомаркерами, альтернативными IFN $\gamma$ AG-NIL, которые позволяют работать в более широком диапазоне определяемых концентраций. Построение дерева решений в программе JMP 9.0 позволило выбрать три наиболее значимых маркера: IFN $\gamma$ AG-NIL, TGF $\alpha$ NIL и IL-6AG, комбинированное определение которых позволило выявить 96,3% (26 из 27) случаев активного туберкулеза и 80,7% (21 из 26) случаев ЛТБИ. Также было установлено, что комбинация двух антигенов PPDN-3 и CBD-P38 наименее снижает специфичность выявления ЗЛ (76%), при этом чувствительность в разных группах возрастает, достигая 90% в группе БЛ хроническим ТБ процессом (МБТ+), 74% — у БЛ впервые выявленным ТБ (МБТ+) и 60% — у БЛ (МБТ-) вне зависимости от характера процесса.

**Обсуждение и выводы.** В докладе обсуждается значимость иммунологических методов в диагностике ТБ. На основании полученных результатов нами предложен двухступенчатый алгоритм иммунологической диагностики ТБ. На первом этапе предлагается проводить количественное измерение специфической продукции IFN $\gamma$ , IP-10 или IL-2, тем самым выявляя контингент лиц, инфицированных микобактериями. На втором этапе для определения активности ТБ процесса применять комбинацию IFN $\gamma$ , TGF $\alpha$  и IL-6 или определять содержание НПТ и ПТА в сыворотке крови.

## Диагностический путь больных саркоидозом

А.А. Визель, И.Ю. Визель

Казанский государственный медицинский университет

**Введение.** Саркоидоз — полиорганный эпителиоидно-клеточный гранулематоз неизвестной природы. После отмены в 2003 г. в России VIII группы диспансерного учета во фтизиатрических учреждениях наблюдение этих больных было передано в общую сеть и в пульмонологические учреждения. В Республике Татарстан наблюдение этих больных в противотуберкулезных учреждениях прекратилось в 2010 году. В течение последних 20 лет саркоидоз является предметом научно-практических исследований, что позволило проанализировать диагностический путь этих пациентов.

**Материал и методы.** Для анализа была использована база данных больных из 35 регионов России, созданная и пополняемая на кафедре фтизиопульмонологии Казанского медицинского университета (КГМУ). 78,5% составляли больные из Татарстана, 5,4% — из Республики Марий-Эл, 2,3% — из Чувашии, 2,3% —

из Мордовии, 2,2% — из Удмуртии, 1,6% — из Башкортостана, 1,5% — из Ульяновской области, 1% — из Нижнего Новгорода (остальные — менее 1%).

**Результаты.** Было проанализировано 1156 пациентов (61,1% женщин), направленных в период с 1995 г. по настоящее время на консультацию к пульмонологу кафедры фтизиопульмонологии КГМУ, ведущему прием больных саркоидозом. Средний возраст пациентов был  $42,4 \pm 0,4$  года (от 15 до 76 лет). Наиболее частыми причинами направления к специалисту были впервые выявленные изменения на флюорограммах или рентгенограммах (50,1%), респираторные жалобы (22,1%), изменения кожи (8,5%), увеличение периферических лимфатических узлов (2,2%), снижение зрения (0,8%). Вопрос о необходимости дифференциального диагноза с саркоидозом в 45,8% случаев поставил фтизиатр, в 22,4% — терапевт, в 13,4% — пульмонолог,