

# Информативность иммунологических методов диагностики туберкулеза в выявлении латентной туберкулезной инфекции у сотрудников противотуберкулезного учреждения

Е.В. Истомина, А.А. Старшинова, В.Ю. Журавлев,  
М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова, И.В. Чернохаева, Л.И. Арчакова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

**Введение.** В течение века во всем мире для диагностики туберкулеза и выявления скрытой туберкулезной инфекции используется туберкулин (von Pirquet С., 1907; Mantoux М., 1912). Основным недостатком туберкулиновой пробы является большое число ложноположительных реакций в связи с перекрестными реакциями антигенов PPD, содержащихся во многих видах микобактерий и в штаммах бациллы Кальметта-Герена (BCG) (Похитонова М.П., 1965; Митинская Л.А., 2003; Farhat М. et al., 2006). В связи с появлением новых методов оценки клеточного и гуморального иммунного ответа при ТБ легких требуется, с одной стороны, углубленное изучение их диагностической значимости, а с другой стороны, их дальнейшее совершенствование в целях повышения эффективности латентной туберкулезной инфекции (Васильева Е.В., Тотолян А.А., 2013), что особенно актуально у лиц, имеющих контакт с большим туберкулезом.

**Цель.** Определить информативность и диагностическую значимость иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции у сотрудников противотуберкулезного учреждения.

**Материалы и методы.** За период 2013–2014 гг. проведено исследование по типу группа–контроль на базе ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России с углубленным иммунологическим и рентгенологическим обследованием 14 сотрудников противотуберкулезного учреждения (I группа — основная) и 16 пациентов с туберкулезом органов дыхания (II группа — сравнения). Комплекс диагностики включал оценку клини-

ческой симптоматики, проведение иммунологических тестов: QuantiFERON®-TB Gold (QFT) (Cellestis Limited, Australia), T-Spot (Oxford Immunotec Ltd, UK), диаскинтест (Генериум), проба Манту 2 ТЕ (СПб НИИ вакцин и сывороток), которые применяются с целью определения активности туберкулезной инфекции. Всем проведено рентгенологическое обследование [обзорная рентгенограмма грудной клетки, при необходимости — многосрезовая компьютерная томография (МСКТ)], исследование респираторного материала на наличие МБТ с применением бактериологических и молекулярно-биологических методов. Обработка материала проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Применялся критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Проводился расчет показателей диагностической значимости (%): диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), диагностической информативности (ДИ).

**Результаты.** Достоверно часто отрицательные результаты по всем иммунологическим тестам (T-spot, QFT, ДСТ) определялись в I группе в сравнении с результатами пробы Манту 2 ТЕ (см. табл.). У 2 сотрудников при рентгенологическом обследовании были выявлены остаточные посттуберкулезные изменения в виде кальцинатов. Практически не отличалась частота положительных результатов среди всех тестов, в том числе и по пробе Манту 2 ТЕ во II группе.

Выявление латентной туберкулезной инфекции в I группе варьировало в зависимости от инфор-

## Результаты иммунологических тестов в группах сравнения

Пациенты	T-spot (%/n)			QuantiFERON®-TB Gold (QFT) (%/n)			Диаскинтест (ДСТ) (%/n)			Проба Манту 2 ТЕ (%/n)		
	+	+/-	-	+	+/-	-	+	+/-	-	+	+/-	-
I группа (основная), n=14	21,4 3	0	78,6* 11	14,3 2	0	85,7* 12	7,1 1	0	92,9* 13	85,7 12	7,1 1	7,1 1
II группа (сравнения), n=16	81,3 13	0	18,7 3	87,5 14	0	12,5 2	81,3 3	0	18,7 3	87,5 14	-	12,5 2

**Примечание.** \* —  $p < 0,001$  — при сравнении положительных результатов иммунологических тестов (T-spot, QFT, ДСТ) с пробой Манту 2 ТЕ в группах.

мативности теста, где T-spot выявлял ЛТБИ в 3 раза чаще, чем ДСТ, и в 2 раза чаще, чем QFT. Показатели диагностической значимости T-spot (ДЧ=81,2; ДС=78,6; ДИ=79,9), QFT (ДЧ=87,5; ДС=85,7; ДИ=86,6), ДСТ (ДЧ=81,2; ДС=92,2; ДИ=87,1) в 2 раза выше, чем пробы Манту 2 ТЕ (ДЧ=87,5; ДС=7,7; ДИ=47,6).

**Обсуждение и выводы.** Проба Манту 2 ТЕ обладает низкой информативностью при выявлении латентной туберкулезной инфекции у лиц, находящихся в контакте с больными туберкулезом. Наряду с высокой информативностью всех иммунологических тестов наиболее значимым является T-spot, который среди контактных лиц позволяет выявить ЛТБИ в 21,4% случаев.

## Роль эозинофильной реакции крови в иммунопатогенезе туберкулеза легких

Ю.В. Колобовникова

Сибирский государственный медицинский университет

**Введение.** Эозинофилия крови при туберкулезе легких (ТЛ) в большинстве случаев возникает на фоне проводимой противотуберкулезной терапии. Вместе с тем врачи-фтизиатры констатируют случаи возникновения эозинофилии у впервые выявленных больных ТЛ до начала лечения. На моделях лабораторных животных продемонстрировано присутствие эозинофилов в очаге гранулематозного воспаления. До настоящего времени остается актуальным вопрос: способствуют эозинофильные гранулоциты иммунной защите макроорганизма от *Mycobacterium tuberculosis* или, напротив, обуславливают развитие деструктивных изменений в легких? В связи с этим целью исследования явилось охарактеризовать механизмы формирования эозинофильной реакции крови и ее роль в патогенезе иммунного дисбаланса при ТЛ.

**Материалы и методы.** В основу настоящей работы положены результаты комплексного клиничко-лабораторного обследования 217 пациентов (149 мужчин и 68 женщин) в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст  $41,94 \pm 10,63$  года) с впервые выявленным ТЛ, проживающих на территории г. Томска и Томской области. Все пациенты с ТЛ были разделены на 2 группы в зависимости от количества эозинофилов в периферической крови. 1-ю группу составили 102 пациента с ТЛ, сопровождающимся эозинофилией [абсолютное и относительное количество эозинофилов оказалось равным  $(0,966 \pm 0,110) \times 10^9/\text{л}$  и  $8,790 \pm 0,250\%$ ], во 2-ю группу вошли 115 больных ТЛ без эозинофилии [количество эозинофилов в периферической крови соответствовало  $(0,249 \pm 0,010) \times 10^9/\text{л}$  и  $2,572 \pm 1,190\%$ ]. В контрольную группу были включены 120 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу. Материалом исследования являлась венозная кровь больных ТЛ (до назначения специфической химиотерапии) и

здоровых доноров. Эозинофильные гранулоциты и мононуклеарные лейкоциты выделяли из крови методом градиентного центрифугирования. Для определения содержания эозинофилов, экспрессирующих CD9, CD18, IL-5RA и CCR3, а также лимфоцитов, несущих CD4, CD25 и *Foxp3*, применяли метод лазерной проточной цитометрии. Для оценки фагоцитарной функции эозинофилов использовали тест-систему PHAGOTEST. Активность пероксидазы в лизате эозинофилов оценивали по методу E. Sato в модификации D. Quaglino. Концентрацию цитокинов в супернатантах культуральных суспензий определяли с применением иммуноферментного анализа (ELISA). ДНК из периферической крови выделяли сорбентным методом. Исследование полиморфных участков генов цитокинов и их рецепторов проводили с использованием ПДРФ-анализа. Результаты исследования обрабатывали с применением стандартного пакета программ Statistica 6.0.

**Результаты.** В результате проведенного исследования раскрыты молекулярно-генетические механизмы формирования эозинофилии крови при ТЛ, идентифицированы «высокопродуктивные генотипы» *CC (C-703T)* гена *IL5* и *GG (A-384G)* гена *CCL11/эотаксина*, обуславливающие избыточные концентрации соответствующих эозинофил-активирующих факторов в крови у больных ТЛ. Установлено повышение функциональной активности эозинофильных гранулоцитов крови у больных ТЛ, проявляющееся увеличением количества клеток, экспрессирующих поверхностные молекулы IL-5RA, CD18 и CCR3, их фагоцитарной, цитотоксической и цитокин-секреторной активности. Показана ассоциация эозинофилии крови с деструктивными изменениями в легких и замедлением темпов восстановления легочной тка-