

ность плазминогена нормализовалась (см. рис. 2). Уровень ПрС на всем протяжении исследования превышал не только исходную величину, но и норму ($p < 0,05$); медиана АТ III снизилась по отношению к исходным показателям на 16–21-й день ($p < 0,05$), но тем не менее находилась в пределах нормальных значений. Вероятно, это снижение связано в большей степени с угнетением его синтеза при гепатотоксичности, нежели с потреблением. Изменения антикоагулянтной системы на всем протяжении терапии были разнонаправленными.

Заключение. При манифестации заболевания установлен высокий уровень активности АСТ, что вызвано лейкозным процессом; это подтверждает значимая положительная корреляция количества фермента с числом лейкоцитов ($r_s = 0,401$) и blasts ($r_s = 0,406$). Гепатотоксичность, проявившаяся повышением уровня аминотрансфераз и/или общего билирубина в это время у 40% больных, максимально увеличилась на 9–14-е сутки терапии. С 16–21-х суток содержание билирубина снизилось, но концентрация АЛТ осталась на прежнем высоком уровне. Повышение содержания АТ III более чем у 1/3 больных и снижение уровня ПрС у 1/5 из них, высокий уровень D-димеров, положительная корреляционная зависимость АТ III с таковой плазминогена и РФМК подтверждают компенсаторное напряжение в системе физиологических антикоагулянтов и активацию фибринолиза. Это связано с опасностью микротромбирования еще до начала терапии.

Максимально выраженная гепатотоксичность установлена на 9–14-е сутки терапии, а снижение компонентов гемостаза, синтезируемых в печени, — на 16–21-й день. В это время был нарушен не только синтез факторов протромбинового комплекса, но также АТ III и плазминогена. Последний был снижен и за

счет его усиленной трансформации в плазмин в связи с активацией внутрисосудистого свертывания, что подтверждено повышенным количеством D-димеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Чуданова Т.В. Вестник гематологии. 2005; 3: 5–13.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. 2-е изд. М.: Ньюдиамед; 2001.
3. Мамаев Н.Н., Рябов С.И., ред. Гематология: Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2008.
4. Долгов В.В., Авдеева Н.А., Щетникович К.А. Методы исследования гемостаза: Пособие для врачей клинической лабораторной диагностики. М.; 1996: 20–1.
5. Долгов В.В., Свириг П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Тверь: Трида-Х; 2005.
6. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн; 2000.
7. Каргин В.Д., Папаян Л.П. Гематология и трансфузиология. 2008; 1: 35–7.
8. Моисеев С.В. Клиническая фармакология и терапия. 2005; 1: 10–4.
9. Папаян Л.П., Барышев Б.А. Трансфузиология. 2001; 1: 52–71.
10. Паровичникова Е.Н., Давидян Ю.Р., Исаев В.Г. Терапевтический архив. 2009; 7: 8–15.
11. Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А., Исаев В.Г. и др. Терапевтический архив. 2011; 7: 11–7.
12. Черепанова В.В., Андрюхин В.И., Муравьева Л.П. и др. Неотложные состояния в онкогематологии: Учебное пособие. Н. Новгород: Издательство Нижегородской госмедицинской академии; 2009.
13. Heeb M.J., Mesters R.M., Tans G. et al. J. Biol. Chem. 1993; 268: 2872–7.
14. King P., Perry M. Oncologist. 2001; 6: 162–76.
15. Kwaan H.C. Hematology. 2007; 1: 151–8.
16. Pui C.H., Relling M.V., Downing J.R. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 1535–48.

Поступила 28.07.12

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.24-002.5-074-078.33

Е.В. Васильева¹, С.В. Лапин², Т.В. Блинова², И.Ю. Никитина³, И.В. Лядова³, В.Н. Вербов¹, А.А. Тотолян¹

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЦЕННОСТЬ КВАНТИФЕРОНОВОГО ТЕСТА, НЕОПТЕРИНА И СПЕЦИФИЧЕСКИХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ АНТИТЕЛ ДЛЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

¹ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, ²СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, ³Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН, Москва

Целью работы было сравнение клинико-диагностической ценности лабораторных методов диагностики туберкулеза (ТБ). Обследованы 63 больных ТБ легких, лица, имеющие длительный контакт с больными ТБ ($n = 49$) и здоровые доноры ($n = 28$). Всем включенным в исследование был выполнен тест QuantiFERON-TB Gold In-Tube® (КФТ) и определено содержание неоптерина (НПТ) и специфических противотуберкулезных антител (ПТА) в плазме крови. Согласно полученным данным, тест КФТ наиболее информативен для выявления инфицирования ТБ (чувствительность 64%, специфичность 89%). Очевидным недостатком данного метода, однако, является то, что он не позволяет дифференцировать активную и латентную ТБ-инфекцию. В отличие от теста КФТ определение ПТА (чувствительность 54%, специфичность 94%) и НПТ (чувствительность 51%, специфичность 92%) позволяет разделять эти две группы пациентов.

Ключевые слова: туберкулез легких, интерферон γ , неоптерин, противотуберкулезные антитела, QuantiFERON-TB Gold In-Tube

Ye.V. Vasiliyeva, S.V. Lapin, T.V. Blinova, I.Yu. Nikitina, I.V. Liyadova, V.N. Verbov, A.A. Totolijan

THE COMPARATIVE VALUE OF QUANTIFERONIC TEST, NEOPTERIN AND SPECIFIC ANTI-TUBERCULOSIS ANTIBODIES IN CLINICAL DIAGNOSTIC OF TUBERCULOSIS OF LUNGS

The article deals with comparison of clinical diagnostic value of laboratory techniques of tuberculosis. The sample included 63 patients with tuberculosis of lungs, 49 persons of long-time contact with patients with tuberculosis and 28 healthy donors. The QuantiFERON-TB Gold In-Tube test was applied to total sampling. The content of neopterin and specific anti-tuberculosis antibodies in blood plasma was determined. According study data, the mentioned test is mostly informative for detection of tuberculosis contamination (sensitivity 64%, specificity 89%). However, the obvious shortcoming of this technique is the fact that it can't provide the differentiation between active and latent tuberculosis infection. As opposed to QuantiFERON-TB Gold In-Tube test, the detection of specific anti-tuberculosis antibodies (sensitivity 54%, specificity 94%) and neopterin (sensitivity 51%, specificity 92%) makes it possible to differentiate these two groups of patients.

Key words: tuberculosis of lungs, γ -interferon, neopterin, anti-tuberculosis antibodies, QuantiFERON-TB Gold In-Tube test

Введение. В последние годы во многих странах независимо от уровня их экономического развития отмечается увеличение заболеваемости и распространения туберкулеза (ТБ), который все чаще упоминается среди так называемых «возрождающихся» инфекций [10]. В Российской Федерации ситуация с ТБ также остается весьма напряженной, а в некоторых регионах страны ТБ как непосредственная причина смерти вышел на первое место среди других инфекционных заболеваний. По данным Росстата, в 2010 г. в Российской Федерации заболеваемость ТБ составила 76,9 на 100 000 населения [9].

Для предупреждения распространения ТБ большое значение имеет своевременная и достоверная диагностика этого заболевания. Основными методами диагностики и мониторинга ТБ, используемыми в настоящее время, являются клинические, микробиологические, молекулярно-генетические и лучевые исследования. Однако каждый из этих подходов имеет свои ограничения. Перспективное направление для совершенствования методов клинической диагностики ТБ – идентификация маркеров данного заболевания. При этом особая роль отводится идентификации биомаркеров в крови. Преимуществом их использования является сокращение времени для получения окончательного результата диагностики, большая безопасность для больного по сравнению с радиологическими методами, снижение инфекционной опасности для персонала, работающего с биологическим материалом (использование крови вместо мокроты).

Во фтизиатрии большое значение имеют задачи, для решения которых потенциально могут быть использованы биомаркеры: раннее выявление инфицирования *Mycobacterium tuberculosis* (МТВ) и больных с активной формой туберкулеза, а также дифференциальная диагностика активной и латентной ТБ инфекции. Анализ данных литературы позволяет предположить, что для быстрой диагностики ТБ могут иметь значение такие биомаркеры, как антигениндуцированный гамма-интерферон- (ИФН γ _{AG-NIL}), неоптерин и противотуберкулезные антитела.

ИФН γ является цитокином, продуцируемым активированными Т-лимфоцитами. Это один из ключевых факторов протективного иммунитета при туберкулезной инфекции (Strieter R.M. и др., 2002). Его продукция стимулируется при взаимодействии Т-лимфоцитов с антигеном. Антигеноспецифичность этой реакции используется в нескольких недавно разработанных и внедренных в практику интерфероновых тестах. Так, тест T-SPOT ("Oxford Immunotec", Великобритания) основан на определении количества клеток, продуцирующих ИФН γ , и тест QuantiFERON-TB Gold In-Tube ("Cellestis", Австралия) – на определении уровня продукции ИФН γ в цельной крови. Поскольку в данных тестах уровень продукции ИФН γ оценивается после стимуляции клеток антигенами микобактерий, данные методы могут считаться аналогами кожных реакций замедленного типа [3]. В качестве специфических индукторов в этих тестах используют белки МТВ, в частности ESAT-6 (ранний секретиремый антиген), CFP-10 (белок культурального фильтрата) и TB 7.7 (p4), которые отсутствуют у микобактерий вакцинного штамма *M. bovis* (BCG) и большинства нетуберкулезных микобактерий окружающей среды, за исключением *M. marinum* и *M. kansasii*. В связи с этим предварительная БЦЖ-вакцинация не оказывает значительного влияния на результаты интерфероновых тестов [4]. Обобщенные аналитические данные свидетельствуют о том, что при обследовании вакцинированных лиц интерфероновые тесты обладают высокой специфичностью, достигающей 99%, при этом чувствительность выявления больных ТБ составляет лишь 78% [1, 12, 15]. Другим биомаркером, который потенциально может использоваться в диагностике ТБ, является неоптерин (НПТ) [8, 14].

НПТ [2-амино-4-гидрокси-6-(D-эритро-1',2',3'-тригидроксипропил)-птеридин] представляет собой промежуточный продукт в синтезе биоптерина, участвующего в активации лимфоцитов [5]. Согласно данным большинства исследователей, НПТ продуцируется моноцитами и макрофагами при воздействии на них ИФН γ . Синтез индуцируют также НПТ ИФН α и ИФН β , но их действие значительно меньше выражено. Концентрация НПТ в норме не превышает 10 нмоль/л [22]. При различных патологических состояниях человека, связанных с активацией клеточного иммунитета, концентрация НПТ в крови может увеличиваться на 2–3 порядка [5]. НПТ является интегральным маркером активации клеточного иммунитета, поэтому его

Для корреспонденции:

Васильева Елена Викторовна, мл. науч. сотр. лаб. биопрепаратов
Адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14
Телефон: (812) 232-80-35
E-mail: ev_vasiliyeva@pasteurorg.ru

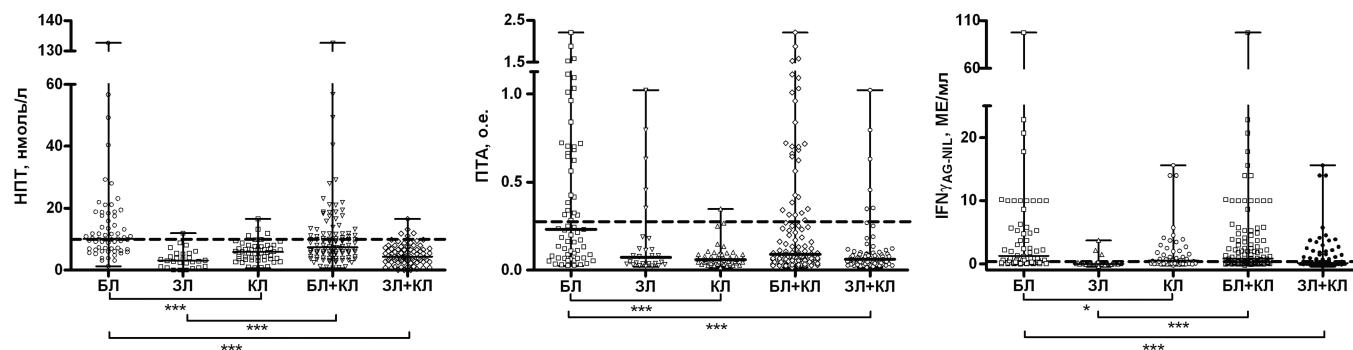


Рис. 1. Уровень НПТ, ПТА и ИФН γ AG-NIL в группах обследованных.

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,005$; *** – $p < 0,0005$. Диапазонами показаны медиана и максимальное/минимальное значение; пунктирной линией обозначена верхняя граница нормы; о.е. – оптические единицы.

значение особенно важно при инфекционных болезнях, опухолях, хронических воспалительных и системных ревматических заболеваниях, сопровождающихся активацией клеточного иммунитета. С момента его открытия в 1967 г. [21] НПТ широко используется как биомаркер активации клеточного иммунного ответа, в частности при диагностике различных аутоиммунных и инфекционных заболеваний. При ТБ показано, что НПТ может применяться в качестве маркера активности туберкулезного процесса [12, 14, 20].

В отличие от клеточного иммунного ответа, роль которого в диагностике ТБ подтверждена многочисленными исследованиями, имеющиеся в литературе данные о диагностической значимости определения специфических противотуберкулезных антител (ПТА) в биологических жидкостях организма противоречивы.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение сравнительной ценности квантиферонового теста, определение концентрации НПТ и ПТА для решения задач лабораторной диагностики туберкулеза.

Материалы и методы. Было обследовано 63 больных (БЛ) с впервые выявленным диагнозом туберкулеза легких в возрасте от 18 до 76 лет (средний возраст 38 лет (30–48)), из них 54% мужчин и 46% женщин, до начала специфической противотуберкулезной терапии. Обследовано также 28 здоровых доноров (ЗЛ) и группа ($n = 49$) контактных лиц (КЛ), имеющих длительный контакт с больными ТБ. В эту группу были включены сотрудники стационаров противотуберкулезных учреждений со стажем работы более 1 года в возрасте от 25 до 73 лет (18% мужчин, 82% женщин), средний возраст составил 48 лет (37,5–57). У 64% больных имел место инфильтративный ТБ легких, у 16% – фиброзно-кавернозный ТБ. Остальные 20% составили больные с казеозной пневмонией, очаговым ТБ, диссеминированным ТБ и туберкулемой. У 86% больных диагноз ТБ был подтвержден микробиологическим методом (посев мокроты).

У всех лиц, включенных в исследование ($n = 140$), был выполнен тест QuantiFERON-TB Gold In-Tube (КФТ) и определено содержание НПТ и ПТА в плазме крови.

Содержание НПТ определяли иммуноферментным методом с использованием набора реагентов IBL (Гамбург, Германия), уровень ПТА класса IgG – с использованием набора реагентов ИФА-анти-ТУБ (ФБУН НИИЭМ

им. Пастера, Россия). Постановку КФТ проводили строго согласно инструкции. Образцы цельной крови (1000 мкл), стабилизированной гепарином (50 Ед/мл), культивировали при 37°C в течение 18–24 ч в присутствии антигенов микобактерий (антигениндуцированная продукция, AG) в нулевой контрольной пробирке (отрицательный контроль, NIL) и в пробирке с митогеном (положительный контроль, MIT). После окончания культивирования отбирали плазму и определяли в ней количество ИФН γ методом ИФА. Результаты оценивали с помощью программного обеспечения QFT 2.62, предоставленного производителем.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакеты программ MS Excel, SPSS (версия 13.0), Prism 5.0 ("GraphPad Software Inc."). Данные представлены в виде медианы с указанием первого и третьего квартиля Me [Q1; Q3]. Для сравнения парных количественных значений использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Гипотезы рассматривались как статистически достоверные при $p < 0,05$. Для оценки диагностической ценности тестов прибегали к анализу характеристической кривой (receiver-operating-characteristic curve – ROC) с вычислением площади под характеристической кривой операционной характеристики (ППК), рассчитывали значение отношения правдоподобия положительного результата (ОПП = чувствительность/(1 – специфичность) и отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПО = 1 – чувствительность/специфичность). Данные показатели определяют риск заболевания в случае положительного (или отрицательного) результата теста соответственно. Показатель ОПП имеет важное значение в определении полезности диагностического теста, поскольку при ОПП в диапазоне от 2 до 5 диагностическая ценность теста низка, в диапазоне 6–10 тест может рассматриваться как полезный, а при ОПП более 10 тест крайне ценен для лабораторной диагностики.

Результаты и обсуждение. В настоящей работе мы определяли уровень НПТ, ПТА и ИФН γ AG-NIL (квантиферон – КФН) у БЛ, ЗЛ и КЛ. Графическое представление данных и обнаруженные достоверные различия приведены на рис. 1.

У БЛ по сравнению с группой ЗЛ выявлены достоверно повышенные уровни НПТ (10,09 [Q6,8; 17,6] нмоль/л против 3,08 [Q1,15; 5,36] нмоль/л, $p < 0,0001$), ИФН γ AG-NIL (1,3 [Q0,17; 5,8] МЕ/мл против 0,02

Таблица 1

Частота положительных результатов тестов в группах обследованных при использовании пороговых значений производителей тест-систем

Пороговое значение согласно инструкции производителя	Группы обследованных				
	БЛ (n = 63)	БЛ МБТ+ (n = 54)	БЛ МБТ- (n = 9)	КЛ (n = 49)	ЗЛ (n = 28)
НПТ 10 нмоль/л	54% (34)	63% (34)	0% (0)	8% (4)	4% (1)
КФН 0, 35 МЕ/мл IFN γ _{AG-NIL}	68% (43)	65% (35)	89% (8)	57% (28)	11% (3)
ПТА 0, 2 о.е.	54% (34)	62% (33)	11% (1)	6% (3)	18% (5)

Примечание. БЛ МБТ+ – больные с бактериовыделением; БЛ МБТ- – больные без бактериовыделения.

[Q-0,02; 0,11] МЕ/мл; $p < 0,0005$) и ПТА (0,23 [0,08; 0,68] против 0,07 [0,04; 0,17] нмоль/л; $p < 0,0001$).

Как отмечалось выше, при диагностике ТБ могут стоять три разные задачи: выявление инфицирования, т.е. разделение инфицированных (ИФЛ) и здоровых, неинфицированных лиц; выявление лиц с активным ТБ, т.е. выявление больных ТБ и разделение их и здоровых независимо от того, инфицированы здоровые МТВ или нет; дифференциальная диагностика активной и латентной инфекции среди лиц, инфицированных микобактериями (разграничение БЛ и КЛ).

Мы оценили значимость трех исследуемых тестов для решения каждой из этих задач. В первом случае сравнивали чувствительность и специфичность методов при сравнении группы (БЛ+КЛ) с группой ЗЛ. Во втором случае сравнивали чувствительность и специфичность методов при сравнении БЛ и (КЛ+ЗЛ) и определяли диагностические параметры при сравнении БЛ и КЛ.

Согласно полученным данным, при сравнении БЛ и КЛ с группой ЗЛ (задача 1) выявлены достоверно повышенные уровни НПТ (7,5 [5,3; 11,7] нмоль/л против 3,1 [1,1; 5,3] нмоль/л; $p < 0,0005$) и ИФН γ _{AG-NIL} (0,82 [0,08; 3,78] МЕ/мл против 0,02 [-0,02; 0,1] МЕ/мл; $p < 0,0005$), при этом по содержанию ПТА группы достоверно не различались ($p = 0,071$). БЛ также отличались от группы ЗЛ и КЛ (задача 2) по содержа-

нию НПТ (10,1 [6,8; 17,6] нмоль/л против 4,4 [2,7; 7,0] нмоль/л; $p < 0,0005$), ИФН γ _{AG-NIL} (1,3 [0,2; 5,8] МЕ/мл против 0,09 [0,01; 1,44] МЕ/мл; $p < 0,0005$) и ПТА (0,3 [0,1; 0,7] о.е. против 0,06 [0,04; 0,10] о.е.; $p < 0,0005$). При сравнении БЛ и КЛ (задача 3) наблюдались существенно более высокие значения НПТ (10,1 [6,8; 17,6] нмоль/л против 5,7 [3,5; 7,8] нмоль/л; $p < 0,0005$), ИФН γ _{AG-NIL} (1,3 [0,2; 5,8] МЕ/мл против 0,51 [0,1; 2,3] МЕ/мл; $p < 0,05$) и ПТА (0,3 [0,1; 0,7] о.е. против 0,06 [0,04; 0,09] о.е.; $p < 0,0005$).

Отдельно следует отметить, что у БЛ с бактериовыделением по сравнению с БЛ без бактериовыделения выявлены достоверно более высокие уровни НПТ и ПТА ($p = 0,011$ и $p = 0,0001$), при измерении ИФН γ _{AG-NIL} различия установлены не были ($p = 0,066$). Таким образом, КФН позволяет выявлять БЛ независимо от бактериовыделения.

Для оценки взаимосвязи между исследуемыми показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена. Была обнаружена положительная корреляционная зависимость между НПТ и содержанием ПТА в плазме крови ($r = 0,327$, $p < 0,01$). Зависимость между остальными показателями отсутствовала ($p > 0,05$).

Анализ частоты выявления патологических результатов при использовании пороговых значений производителей тест-систем представлен в табл. 1.

Для сопоставления тестов при сравнении различных групп были построены характеристические ROC-кривые (рис. 2) и рассчитаны основные диагностические показатели (табл. 2) исследуемых биомаркеров при использовании пороговых значений производителей: чувствительности, специфичности, ППК, ОПП и ОПО.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что при выявлении ИФЛ тест с ПТА дает наихудшие клинико-диагностические показатели, включая ОПП (1,83) и ППК (0,61), и значительно уступает как НПТ, так и КФН. Для выявления ИФЛ КФН и НПТ могут рассматриваться как полезные, так как оба обладают ОПП выше 5 и сопоставимой ППК около 0,8.

Для диагностики активного ТБ также наилучшим тестом является НПТ, поскольку дает максимальное ОПП (8,5). Тест с определением ПТА также имеет достаточно высокое ОПП (4,5), в то время как КФН обладает крайне низкой специфичностью (60%) для решения данной клинической задачи.

При дифференциальной диагностике латентной и активной ТБ-инфекции наибольшую значимость имеет выявление ПТА (ОПП 9,00), за которым следует НПТ (6,38). Специфичность КФН теста для решения этой задачи ничтожна (43%).

Таблица 2

Основные показатели диагностической информативности лабораторных тестов при использовании пороговых значений производителей тест-систем

Лабораторный тест	Показатели диагностической информативности				
	Чувствительность, %	Специфичность, %	ОПП	ОПО	ППК
1. Сопоставление (БЛ+КЛ) и ЗЛ					
НПТ	34	96	8,50	0,69	0,82
КФН	64	89	5,82	0,40	0,80
ПТА	33	82	1,83	0,82	0,61
2. Сопоставление БЛ и (ЗЛ+КЛ)					
НПТ	51	94	8,50	0,52	0,84
КФН	68	60	1,70	0,53	0,71
ПТА	54	88	4,50	0,52	0,78
3. Сопоставление БЛ и КЛ					
НПТ	51	92	6,38	0,53	0,80
КФН	68	43	1,02	0,98	0,63
ПТА	54	94	9,00	0,49	0,81

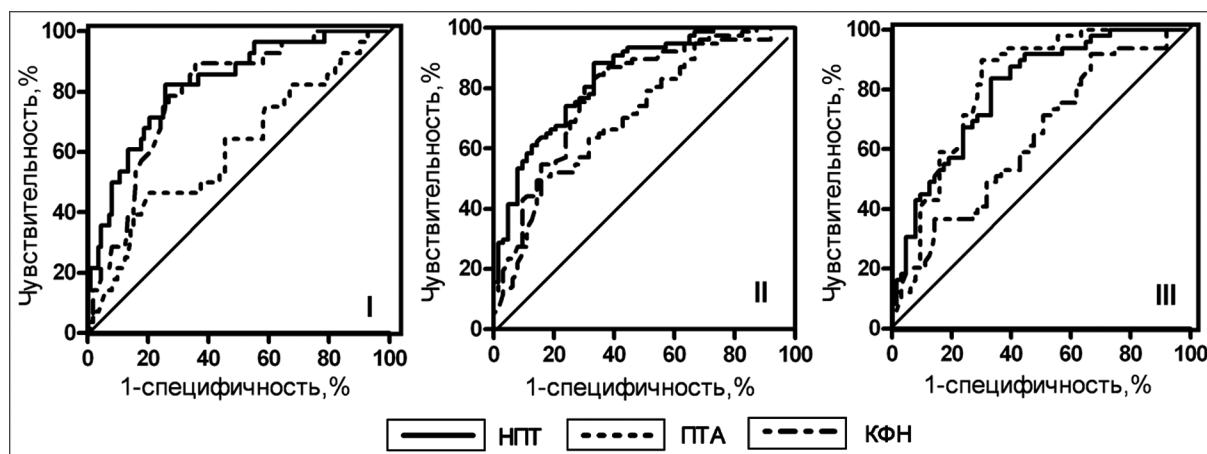


Рис. 2. ROC-кривые, характеризующие зависимость чувствительности и специфичности определения ПТА, НПТ и теста КФН при сравнении групп I – (БЛ + КЛ) и ЗЛ ($\text{ППК}_{\text{НПТ}} = 0,82$, $\text{ППК}_{\text{ПТА}} = 0,61$, $\text{ППК}_{\text{КФН}} = 0,80$); II – БЛ и (ЗЛ + КЛ) ($\text{ППК}_{\text{НПТ}} = 0,84$, $\text{ППК}_{\text{ПТА}} = 0,78$, $\text{ППК}_{\text{КФН}} = 0,71$); III – БЛ и КЛ ($\text{ППК}_{\text{НПТ}} = 0,80$, $\text{ППК}_{\text{ПТА}} = 0,81$, $\text{ППК}_{\text{КФН}} = 0,63$).

Для прямого сравнения возможностей клинко-диагностической ценности биомаркеров с целью решения разных клинических задач при ТБ мы провели анализ ROC-кривых и определили чувствительность тестов при фиксированном значении специфичности 95% (рис. 3). При такой высокой специфичности ни один из тестов не обладает чувствительностью, превышающей 50%. Результаты этого сопоставления подтверждают данные ROC-анализа и указывают на наибольшую чувствительность НПТ (45%) и КФН (36%) при выявлении факта инфицирования ТБ по сравнению с ПТА (10%). Для выявления активной ТБ-инфекции наибольшей чувствительностью обладают ПТА и НПТ (45 и 35% против 8% при использовании КФН).

Данная работа посвящена определению клинко-диагностической значимости для диагностики ТБ трех различных маркеров: ИФН $\gamma_{\text{AG-NIL}}$ (КФН), НПТ и ПТА. Мы последовательно определили их ценность для решения трех клинических задач: факта инфицирования ТБ, выявления больных с активной формой туберкулеза и дифференциальной диагностики активной и латентной ТБ-инфекции.

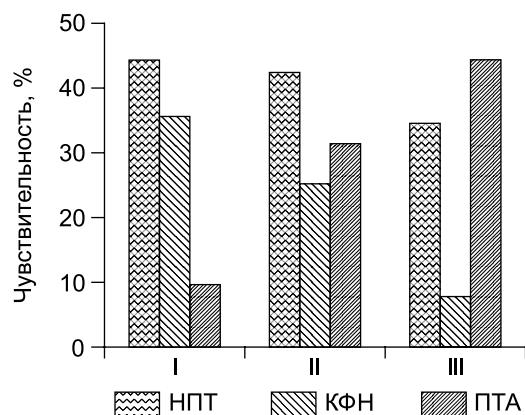


Рис. 3. Чувствительность тестов при фиксированной специфичности 95%. Обозначения сопоставляемых групп аналогичны приведенным на рис. 2.

КФН обладает наибольшей чувствительностью для выявления БЛ (68%). Кроме БЛ, КФН выявляет более половины (57%) КЛ из числа сотрудников противотуберкулезных учреждений, которые длительное время находились в тесном контакте с больными ТБ. Полученные данные о диагностической ценности КФН в диагностике туберкулезного инфицирования соответствуют данным литературы. Как и большинством других авторов нами было показано, что определение уровня НПТ и определение специфических ПТА имеют сходную чувствительность при выявлении случаев активного туберкулеза [8, 11, 13, 17], однако специфичность ПТА оказалась существенно ниже.

Это может быть связано с кросс-реактивностью белковых антигенов МТВ с гомологичными белками других родственных микроорганизмов. На сегодняшний день основным направлением улучшения серологической диагностики туберкулеза является использование индивидуальных, специфических белков, что позволяет минимизировать количество ложноположительных результатов, связанных с БЦЖ-вакцинацией [7]. Между тем применение индивидуальных видоспецифичных рекомбинантных антигенов повышает специфичность анализа, но значительно уменьшает его чувствительность. Для решения этой проблемы рядом авторов предлагается использовать не один антиген, а комбинацию антигенов, что позволяет значительно повысить чувствительность [2, 23, 24].

Проведенное в настоящей работе сравнение трех тестов позволило определить их роль в лабораторной диагностике ТБ. Тест КФН наиболее информативен для выявления инфицирования ТБ (чувствительность 64%, специфичность 89%, ОПП = 5,82). Очевидным недостатком данного метода, однако, является то, что он не позволяет дифференцировать активную форму ТБ-инфекции от латентной. В отличие от теста КФН определение ПТА и НПТ позволяет отделять больных от контактных и здоровых лиц, т. е. проводить диагностику активной ТБ-инфекции. Если учесть, что НПТ является маркером неспецифической макрофагальной реакции, применение его целесообразно при исполь-

зовании на втором этапе для подтверждения активности ТБ-процесса ввиду его высокой специфичности при разделении БЛ и КЛ. Однако интерпретировать повышенный уровень НПТ в сыворотке крови, свидетельствующий о наличии активно текущего воспалительного процесса, следует с осторожностью ввиду того, что его содержание может быть повышено при ряде других заболеваний.

На основании полученных данных перспективным, по нашему мнению, является использование двухступенчатого алгоритма диагностики ТБ, в ходе которой на первом этапе в тесте КФН проводят количественное измерение антигениндуцированного ИФН γ , тем самым выявляя контингент лиц, инфицированных микобактериями. На втором этапе предлагается выполнять количественное определение НПТ или ПТА для определения активности ТБ-процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Е.В., Вербов В.Н., Никитина И.Ю., Любимова Н.Е., Арсентьева Н.А., Семенов А.В. и др. Информативность определения спонтанной и специфической продукции цитокинов для оценки активности туберкулезного процесса. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012; 4: 99–100.
2. Васильева Е.В., Вербов В.Н., Беклемишев А.Б., Перемолотова И.А., Тотолян А.А. Применение иммуноферментного анализа для оценки клеточного и гуморального иммунного ответа при туберкулезе. В кн.: Материалы III научно-практической школы-конференции молодых ученых и специалистов научно-исследовательских организаций Роспотребнадзора «Современные технологии обеспечения биологической безопасности». Протвино; 2011: 310.
3. Пальцев М.А., ред. Кожная проба с препаратом «ДИАСКИН-ТЕСТ» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. 2-е изд. М.: Шико; 2011.
4. Мордовская Л.И., Владимирский М.А., Аксенова В.А., Ефремов Е.Е., Игнашенкова Г.И., Власик Т.Н. Индукция гамма-интерферона в образцах цельной венозной крови *in vitro*-тест для определения туберкулезного инфицирования детей и подростков. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2009; 6: 19–24.
5. Свиридов Е.А., Телегина Т.А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунном ответе. Успехи биологической химии. 2005; 45: 355–90.
6. Свирицкая Е.В., Митрофанов В.С., Шендерова Р.И., Чужова Н.М. Иммунитет при туберкулезе и аспергиллезе (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2005; 7(1): 3–13.
7. Слобоцкая Л.В. Инфицированность туберкулезом детей и подростков – взгляд через столетие. Туберкулез и болезни легких. 2011; 3: 21–8.
8. Титаренко О.Т., Эсмедяева Д.С., Перова Т.Л., Алексеева Н.П., Дьякова М.Е., Попов М. Ю. Сравнительная ценность биохимических маркеров клеточного иммунитета в диагностике туберкулезного плеврита. Клиническая лабораторная диагностика. 2010; 1: 46–9.
9. Туберкулез в Российской Федерации. 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. М.; 2011.
10. Berlin L. Tuberculosis: resurgent disease, renewed liability. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2008; 190 (6): 1438–44.
11. Cok G., Parildar Z., Kabaroglu C., Bayindir U., Habif S., Bayindir O. Pleural fluid neopterin levels in tuberculous pleurisy. *Clin. Biochem.* 2007; 40: 876–80.
12. Fuchs D., Hausen A., Kolfer M., Kosanowski H., Reibegger G., Wachter H. Neopterin as an index of immune response in patients with tuberculosis. *Lung.* 1984; 162: 337–46.
13. Guler M., Huddam D., Unsal E., Ciftci B., Bukan N., Erdogan Y., Capan N. The role of serum neopterin level in the evaluation of activation and response to treatment in the patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberk. Toraks.* 2006; 54 (4): 330–5.
14. Immanuel C., Swamy R., Kannapiran M. Neopterin as a marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1997; 2: 175–80.
15. Menzies T., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research march. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 340–54.
16. Niederwieser D., Huber C., Wachter H. Neopterin, a new biochemical marker for the detection of activated T lymphocytes. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1983; 95(5): 161–4.
17. Ozdemir D., Cesur S., Annakkaya A.N., Tarhan G., Hoca N.T., Aslan T. et al. Serum neopterin concentrations in healthy healthcare workers compares with healthy controls and patients with pulmonary tuberculosis. *Med. Sci. Monit.* 2006; 12(12): 521–4.
18. Pai M., Zwerling A., Menzies D. T-cell based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149: 177–84.
19. Pinto L.M., Grenier J., Schumacher S.G., Denkiner C.M., Steingart K.R., Pai M. Immunodiagnosis of tuberculosis: state of the art. *Med. Princ. Pract.* 2012; 21: 4.
20. Turgut T., Akbulut H., Deveci F., Kacar C., Hamdi Muz M. Serum interleukin-2 and useful markers for treatment of active pulmonary tuberculosis. *Tohoku J. Exp. Med.* 2006; 209: 321–8.
21. Sacurai A., Goto M. Neopterin: isolation from human urine. *J. Biochem.* 1967; 61: 142–5.
22. Shaw A. C. Serum C-reactive protein and neopterin concentrations in patients with viral or bacterial infection. *J. Clin. Pathol.* 1991; 44: 596–9.
23. Xueqiong Wu, Yourong Y., Junxian Z., Li B., Liang Ya, Zhang C., Dong M. Comparison of antibody responses to seventeen antigens from *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Chim. Acta.* 2011; 411: 1520–8.
24. Wu X., Yang Y., Zhang J., Li B., Liang Y., Zhang C. et al. Humoral immune responses against the *Mycobacterium tuberculosis* 38-kilodalton, MTB48, and CFP-10/ESAT-6 antigens in tuberculosis. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17(3): 372–5.

Поступила 13.08.12