

**QuantiFERON-TB GOLD IN-TUBE В ДИАГНОСТИКЕ
ТУБЕРКУЛЕЗА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ И ШВЕЦИИ**

З.И. Рогова¹, Е.М. Скрыгина¹, М. Маер², Р. Ахмед², А.Е. Скрыгин³,
В.В. Солодовникова¹

¹ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», Минск, Беларусь

²ГУ «Институт по контролю за инфекционными заболеваниями»,
Стокгольм, Швеция

³УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск,
Беларусь

Введение

Туберкулез (ТБ) является одной из основных глобальных проблем здравоохранения и вызывает серьезную озабоченность в Беларуси, где распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) увеличилась в течение последних нескольких лет. Ежегодно в Республике Беларусь диагностируется около 5000 новых случаев ТБ, из которых от 20 до 30% составляет МЛУ-ТБ [5]. Ранняя диагностика заболевания и ускоренная идентификация устойчивости к противотуберкулезным лекарственным средствам первого ряда имеют особое значение для проведения эффективного лечения, профилактики и контроля над туберкулезом.

Диагноз туберкулеза во многих странах, включая Беларусь, все еще основывается на туберкулиновой кожной пробе (ТКП) и непосредственном исследовании мокроты с помощью световой микроскопии. ТКП имеет низкую специфичность из-за перекрестной реактивности антигенов туберкулина и может давать ложноположительный результат у БЦЖ-вакцинированных пациентов. Схемы вакцинации БЦЖ значительно отличаются в разных странах, и главным образом, зависят от эпидемиологической ситуации.

Население Республики Беларусь (РБ) трижды вакцинируется БЦЖ. Картина клеточных иммунных реакций, способных распознавать антигены после нескольких прививок БЦЖ, до сих пор не была детально проанализирована.

Негативная ТКП может привести к повторной БЦЖ вакцинации, согласно национальному руководству. Диаметр ТКП также используется как критерий оценки лечения в дополнение к стандартной клинической и микробиологической оценке. Поэтому существует необходимость использовать новые методы диагностики туберкулеза.

Исследования продукции IFN- γ (IGRA) были разработаны для исключения перекрестной реактивности Т-клеточного ответа путем измерения иммунного ответа на специфические антигены *M. tuberculosis* [2, 3].

Целью данного исследования был анализ результатов QFG-IT и ТКП, как у больных туберкулезом легких, так и у практически здоровых лиц граждан Республика Беларусь и Швеции.

Объекты, материалы и методы

Было обследовано 45 человек из РБ (трижды вакцинированных БЦЖ) и 17 человек из Швеции (не вакцинированных).

Пациенты из РБ были разделены на три группы:

1. Больные туберкулезом легких (n=15), находящиеся на лечении в клинике ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» (60% мужчин, 40% женщин; средний возраст 39 лет). Диагноз туберкулеза основывался на анамнезе, данных рентгенографического обследования и ТКП, подтвержденных микроскопией мокроты и культуральным исследованием. Инфильтративный туберкулез был у 83,3%, диссеминированный туберкулез – у 8,3%, казеозная пневмония – у 8,3%. Рост МБТ получен у 11, из них множественная лекарственная устойчивость была у 6 человек (54,5%). Впервые выявленные больные составили 73%.

2. Лица, которые в анамнезе имели туберкулез легких (n=15), средний возраст 40 лет, 100% женщин.

3. Группа практически здоровых лиц (n=15) без симптомов заболевания туберкулезом на момент взятия материала (средний возраст 42 года, 20% мужчин, 80% женщин). «Практически здоровые» лица являлись медицинскими работниками и сотрудниками лабораторий, все контактировали с *M. tuberculosis*.

Отдельно была взята группа практически здоровых лиц из Швеции. Средний возраст пациентов составил 20 лет (29% мужчин, 71% женщин).

Все включенные в исследование были ВИЧ-отрицательные.

Всем обследуемым были проведены следующие манипуляции: поставлена туберкулиновая кожная проба, QuantiFERON-TB Gold In-Tube; пациентам из первой группы проведена микроскопия мазков мокроты, положительный результат был подтвержден культуральным исследованием (MGIT).

QuantiFERON-TB Gold In-Tube:

В крови людей, инфицированных *M. tuberculosis complex*, присутствуют лимфоциты, распознающие пептидные антигены (микобактериальные белки): пептиды, кодируемые регионом RD 1 - ESAT-6, CFP-10 и регионом RD 11 – TB7.7 (p4). Данные антигены отсутствуют у всех штаммов БЦЖ и большинства нетуберкулезных микобактерий. Процесс распознавания антигенов включает образование и секрецию IFN- γ . Тест QFT-GIT основан на количественном определении IFN- γ [1, 4].

В состав набора QFT-GIT входят специальные пробирки для сбора крови: контрольная пробирка (отрицательный контроль), пробирка, содержащая антигены *M. tuberculosis* и пробирка, содержащая митоген (положительный контроль). Применение положительного контроля целесообразно, если есть сомнения относительно иммунного статуса

пациента. Для определения количества IFN- γ , присутствующего в каждой из трех пробирок, используется иммуноферментный анализ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ «Statistica» 8–9 («StatSoft», США).

Результаты и их обсуждение

У 96% (43/45) лиц, которым ставилась ТКП, получен положительный результат.

У 14 (93%) лиц из группы больных туберкулезом легких получены положительные результаты ТКП, в том числе у лиц с отрицательным результатом микроскопии мокроты или культурального исследования, однако с характерной рентгенологической картиной.

У 73% пациентов с туберкулезом легких получен положительный результат на *M. tuberculosis* при культуральном методе исследования и у 27% были положительными результаты микроскопии мазка мокроты.

У 11 из 15 пациентов с туберкулезом легких (73%), у 9 из 15 (60%) лиц, перенесших туберкулез, и у 6 из 15 (40%) здоровых доноров получен положительный ответ при постановке QTF-GIT. В двух случаях туберкулеза легких, получены отрицательные результаты QTF-GIT, хотя *M. tuberculosis* обнаружены при микроскопии мокроты и/или культуральном методе.

Все обследованные из Швеции имели отрицательный результат ТКП и QFT-GIT.

В настоящем исследовании проведено сравнение иммунного ответа на антигены *M. tuberculosis* у здоровых лиц из Швеции и Беларуси. Разница между группами, скорее всего, является отражением состояния окружающей среды, поскольку Швеция является страной с хорошей эпидемиологической обстановкой по туберкулезу, в отличие от Беларуси, где бремя туберкулеза высоко. Кроме того, лица из Беларуси получили три прививки БЦЖ, которая может изменить иммунный ответ на белки *M. tuberculosis*. Ни один из

шведских контролей не были вакцинированы БЦЖ и не был определен риск контакта с туберкулезом.

В настоящем исследовании жизнеспособные *M. tuberculosis* были обнаружены у нескольких пациентов при микроскопии мазка мокроты, а при использовании иммунологических тестов (ТКП и QFT-GIT) у этих пациентов получен отрицательный результат. В трех подтвержденных случаях туберкулеза легких QFT-GIT был отрицательный. У всех лиц с положительной ТКП был получен положительный ответ QFT-GIT, включая случаи туберкулеза легких. Расхождения, наблюдающиеся между иммунологическими и бактериологическими анализами, скорее всего, происходят из-за неполной функциональности Т-клеток у пациентов с туберкулезом легких.

Таким образом, данные показывают, что скрининг с QFT-GIT является вспомогательным средством для идентификации *M. tuberculosis* и является эффективным методом для диагностики туберкулеза.

Літэратура

1. Diel, R. Predictive value of a whole-blood IFN- γ assay for the development of active TB disease/ R.Diel et al//Am J Respir Crit Care Med. 2008. 177; 1164-70.
2. Flynn JL, Chan J: Tuberculosis: latency and reactivation. Infect Immun 2001, 69(7) :4195-4201.
3. Mazurek GH, Weis SR, Moonan PK, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, Reves RR, Toney SR, Daniels Li, LoBue PA: Prospective comparison of the tuberculin skin test and 2 whole-blood interferon-gamma release assays in persons with suspected tuberculosis. Clin Infect Dis 2007, 45(7):837-845.
4. Park, SY. Clinical utility of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test for the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. /Park SY, Jeon K, Um SW, Kwon OJ, Kang ES, Koh WJ// Scand J Infect Dis. 2009;41(11-12):818-22.
5. Titov LP, Zakerbostanabaci S, SHzen V, Surkova L, Taghikhani M, Bahrmand A: Molecular characterization of rpoB gene mutations in rifampicine-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from tuberculosis patients in Belarus. Biotechnol J 2006, 1 (12): 1447-1452.

**QuantiFERON-TB Gold In-Tube в диагностике туберкулеза в
Республике Беларусь и Швеции**

З.И. Рогова¹, Е.М. Скрыгина¹, М. Маер², Р. Ахмед², А.Е. Скрыгин³,
В.В. Солодовникова¹

¹*ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», Минск, Беларусь*

²*ГУ «Институт по контролю за инфекционными заболеваниями»,
Стокгольм, Швеция*

³*УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск,
Беларусь*

Резюме

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, туберкулиновая кожная проба, QuantiFERON-TB Gold In-Tube.

Было обследовано 45 человек из РБ (трижды вакцинированных БЦЖ) и 17 человек из Швеции (не вакцинированных). Всем обследуемым были проведены следующие исследования: поставлена туберкулиновая кожная проба, QuantiFERON-TB Gold In-Tube; пациентам из первой группы проведена микроскопия мазков мокроты, положительный результат был подтвержден культуральными исследованиями. Данные показывают, что скрининг с QFG-IT является вспомогательным средством для идентификации *M. tuberculosis* и является эффективным методом для диагностики туберкулеза.

**QuantiFERON-TB Gold In-Tube in the diagnosis of tuberculosis in the
Republic of Belarus and Sweden**

Z.I. Rohava¹, A. M. Skrahina¹, R.Ahmed, M.Mauerer, A. E. Skrahin,
V.V. Solodovnikova¹

¹*Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis,
Minsk, Belarus*

²*Swedish Institute for Infectious Disease Control, Stockholm, Sweden*

³*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

Summary

Keywords: tuberculosis, diagnostic, tuberculin skin test, QuantiFERON-TB Gold In-Tube.

Were examined 45 people from Belarus (BCG vaccinated) and 17 people from Sweden (not vaccinated). The following studies was conducted to everyone: tuberculin skin test, QuantiFERON-TB Gold In-Tube; patients with pulmonary tuberculosis carried out sputum smear microscopy, a positive result was confirmed culture methods. The data show that screening with QuantiFERON-TB Gold In-Tube is an aid to identification of *M. tuberculosis* and have potential use as a diagnosis of tuberculosis.

Авторы:

Рогова Зоя Иосифовна – научный сотрудник отдела лабораторной диагностики и лечения туберкулеза ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», рабочий тел. 289-84-55, тел./факс 289-89-50

Скрягина Елена Михайловна – д.м.н., заместитель директора по научной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»

Скрягин Александр Егорович – к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Райя Ахмед – сотрудник отдела клинической иммунологии ГУ «Институт по контролю за инфекционными заболеваниями», Стокгольм, Швеция

Марк Маер – профессор отдела клинической иммунологии, ГУ «Институт по контролю за инфекционными заболеваниями», Стокгольм, Швеция

Солодовникова Варвара Валерьевна – научный сотрудник отдела лабораторной диагностики и лечения туберкулеза ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»