

А.С. Ракишева¹, <https://orcid.org/0000-0002-1349-464X>
 Д.А. Кайбуллаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-07834441>
 Е. П. Телегина², <https://orcid.org/0000-0002-4800-7434>
 Р.С. Каримова², <https://orcid.org/0000-0002-5174-9199>
 М.Б. Калыкова³, <https://orcid.org/0000-0002-3331-153X>
 А. Е. Балтабаева³, <https://orcid.org/0000-0003-1615-9027>
 Г.Э. Тулепова⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3765-5436>
 О.Г. Приходченко⁴, <https://orcid.org/0000-0002-5589-1766>

¹ НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»;

² РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК» МЗ РК, г. Алматы, Казахстан;

³ ГКП на ПХВ «Городской Ревматологический центр», г. Алматы, Казахстан;

⁴ Группа реализации проекта гранта Глобального фонда по компоненту «Туберкулез» при ННЦФ Республики Казахстан

IGRA-ТЕСТЫ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Резюме. В последние годы, в Казахстане внедрены в практику новые иммунологические IGRA-тесты (T-SPOT®.TB, QuantiFERON®-TB Gold). Внедрение данных методов позволяет повысить диагностику туберкулезной инфекции с целью своевременного выявления туберкулеза, определения активности процесса, оказания помощи в дифференциальной диагностике легочных и внелегочных форм туберкулеза у детей и взрослых.

Ключевые слова: аллерген туберкулезный рекомбинантный, T-SPOT®.TB, QuantiFERON®-TB Gold.

А.С. Ракишева¹, Д.А. Кайбуллаева¹, Е. П. Телегина², Р.С. Каримова²,
 М.Б. Калыкова³, А.Е. Балтабаева³, Г.Э. Төлепова⁴, О.Г. Приходченко⁴

¹КЕАҚ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті»;

²ҚР ДСМ «ҚР Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы» ШЖҚ РМК, Алматы қаласы, Қазақстан;

³«Калалық Ревматологиялық орталығы» ШЖҚ РМК, Алматы қаласы, Қазақстан;

⁴Қазақстан Республикасының ҰҒҒО жанындағы «Туберкулез» компоненті күрес жөніндегі Жаһандық қордың гранты жобасын іске асыру тобы

ТУБЕРКУЛЕЗ ИНФЕКЦИЯСЫН ДИАГНОСТИКАЛАУДАҒЫ IGRA-ТЕСТІЛЕРІ

Түйін. Соңғы жылдары Қазақстанда тәжірибеге жаңа иммунологиялық IGRA-тестілер енгізілді (T-SPOT®.TB, Теледидар, QuantiFERON® - TB Gold). Осы әдістерді енгізу туберкулезді уақтылы анықтау, процесс белсенділігін анықтау, балалар мен ересектердегі туберкулездің өкпе және өкпеден тыс түрлерін дифференциалды диагностикалауға көмек көрсету мақсатында туберкулез инфекциясының диагностикасын арттыруға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: рекомбинантты туберкулез аллергені, T-SPOT®, QuantiFERON® - TB Gold.

A.S. Rakisheva¹, D. Kaibullaeva¹, E. Telegina², R. Karimova²,
 M. Kalykova³, A. Baltabaeva A.E.³, G. Tulepova⁴, O. Prikhodchenko⁴

¹ S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University;

² RSE on REU "National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan" of MoH of RK, Almaty, Kazakhstan;

³ RSE on REU «City Rheumatological Center», Almaty, Kazakhstan;

⁴ Grant Project Implementation Unit of the Global Fund on a "Tuberculosis" component at the NSCP of the Republic of Kazakhstan

IGRA-TESTS IN THE DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS INFECTION

Resume. In recent years, new immunological IGRA-tests (T-SPOT®.TV, QuantiFERON®-TB Gold) have been put into practice in Kazakhstan. The introduction of these methods makes it possible to improve the diagnosis of tuberculosis infection in order to detect tuberculosis in a timely manner, determine the activity of the process, and assist in the differential diagnosis of pulmonary and extrapulmonary forms of tuberculosis in children and adults.

Keywords: recombinant tuberculosis allergen, T-SPOT®.TV, QuantiFERON®-TB Gold.

Введение. Проблема распространения туберкулезной инфекции не только не перестала быть актуальной в новых условиях пандемии COVID-19, но даже обострилась, так как нарушились процессы выявления, контролируемого лечения, возник риск реактивации туберкулеза у ранее

перенесших болезнь, лиц с латентной туберкулезной инфекцией на фоне снижения иммунитета. Выявление и лечение лиц с латентной туберкулезной инфекцией (далее ЛТИ) – одна из ключевых рекомендаций ВОЗ, нацеленных на ликвидацию туберкулеза (далее ТБ). Несмотря на значительную

долю инфицированных микобактерией туберкулеза (МБТ) людей, составляющую примерно одну четвертую населения земного шара, только в 5–10% случаев происходит развитие ТБ в той или иной клинической форме [1]. У остальных инфекция носит латентный, бессимптомный характер. Однако, несмотря на повсеместно проводимую работу по борьбе с туберкулезом и совершенствование методов его диагностики и лечения, эпидемическая ситуация по туберкулезу остается весьма напряженной [2]. Осуществлять контроль за распространением туберкулезной инфекции без раннего выявления заболевания не представляется возможным, с чем связано особое внимание к диагностике латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), в том числе благодаря внедрению различных иммунологических методов [3–4]. Проблема диагностики туберкулезной инфекции, поиска наиболее информативных методов данного состояния, выявления факторов, предрасполагающих к развитию туберкулезной инфекции у определенного контингента пациентов, формирование групп высокого риска является особо актуальной при интегрированном контроле туберкулеза, изменении подходов в работе фтизиатра в общей лечебной сети [5,6].

Расшифровка генома МБТ, в котором закодировано более 4000 белков [7-8] привела к разработке новых методов диагностики туберкулеза, в том числе иммунологических тестов. Была выделена группа белков, экспрессирующихся при размножении МБТ, кодируемых в зоне RDI (region of difference), названных ESAT-6 и CFP-10 [9-10], что позволило разработать новые высокоинформативные иммунологические тесты *in vitro* (IGRA-тесты: QuantiFERON (QFT)-TB Gold, T-SPOT.TB тест, IP-10) и *in vivo* (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным или проба с Диаскинтестом/Diasintest®).

Преимуществом IGRA-тестов является: высокая специфичность (99%) и высокая чувствительность (95%), отсутствие противопоказаний и ограничений, материал для анализа можно сдавать в любое время суток, процедурный кабинет нужно посетить только один раз (в отличие от кожных тестов), определение туберкулезной инфекции, вне зависимости от ее локализации (легкие, кости и т. д.), безопасность и отсутствие побочных реакций, отсутствие ложноположительных результатов в случае вакцинации БЦЖ. На результаты анализа не влияют индивидуальные особенности пациента (наличие аллергии, соматических заболеваний, кожных патологий, прием лекарственных препаратов, вакцинация BCG в прошлом).

В последнее время определилась особая группа риска по туберкулезу, это лица, получающие генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В назначении такой терапии нуждаются пациенты ревматологического профиля (ревматоидный артрит,

анкилозирующий спондилит, псориатическая артропатия), гастроэнтерологического (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), дерматовенерологического (тяжелые формы псориаза). Перед назначением ГИБП необходимо проведение тестов для определения ЛТИ, для этого у взрослых применяют АТР, или, при возможности - IGRA-тесты. Авторами установлена высокая сопоставимость результатов пробы с Диаскинтестом и IGRA-тестов [11]. Недостатками IGRA-тестов является то, что они не различают активный туберкулез и латентную туберкулезную инфекцию, а также не входят в ГОБМП. Применение данных тестов позволило с высокой эффективностью определять активность туберкулезной инфекции, что доказано проведением многочисленных исследований.

Цель исследования. Определить распространенность латентной туберкулезной инфекции у пациентов перед назначением ГИБТ при применении IGRA-тестов.

Материалы и методы исследования. Для оценки распространенности ЛТИ перед назначением ГИБТ (генно-инженерной биологической терапии) у 74 пациентов проведен QuantiFERON -TB Gold. При этом, пациентов ревматологического профиля было 64 человека, это были больные с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, системной склеродермией, СКВ и 10 пациентов гастроэнтерологического профиля, среди которых были лица с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом. Кроме этого, QFT был проведен у 39 пациентов с целью дифференциальной диагностики в комплексе исследований, среди них было 22 – дети и подростки, и 17 – взрослых. Иммунологические исследования проведены в клинико-диагностической лаборатории ННЦФ МЗ РК. Реактивы для квантиферонового теста получены от Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией (ГФСТМ) на средства гранта №KAZ-T-NCPT №1844 «Эффективные меры реагирования на лекарственно-устойчивый туберкулез в Казахстане».

Результаты и обсуждение.

Проведенным исследованием установлено, что среди пациентов, которым перед назначением ГИБП проведен IGRA-тест – QFT (Квантифероновый тест) с целью определения ЛТИ, в 72,0% не выявлено ЛТИ, у каждого пятого тест дал положительный результат (19,0%), что свидетельствует о наличии латентной туберкулезной инфекции (Рисунок 1). Данным пациентам необходимо провести дообследование для исключения активного процесса (МСКТ ОГК), и при исключении туберкулеза, необходимо проведение профилактического лечения за 1 месяц до начала ГИБТ, согласно действующего Приказа №214 от 30.1.2020 года «Об утверждении правил проведения мероприятий по профилактике туберкулеза» [12].

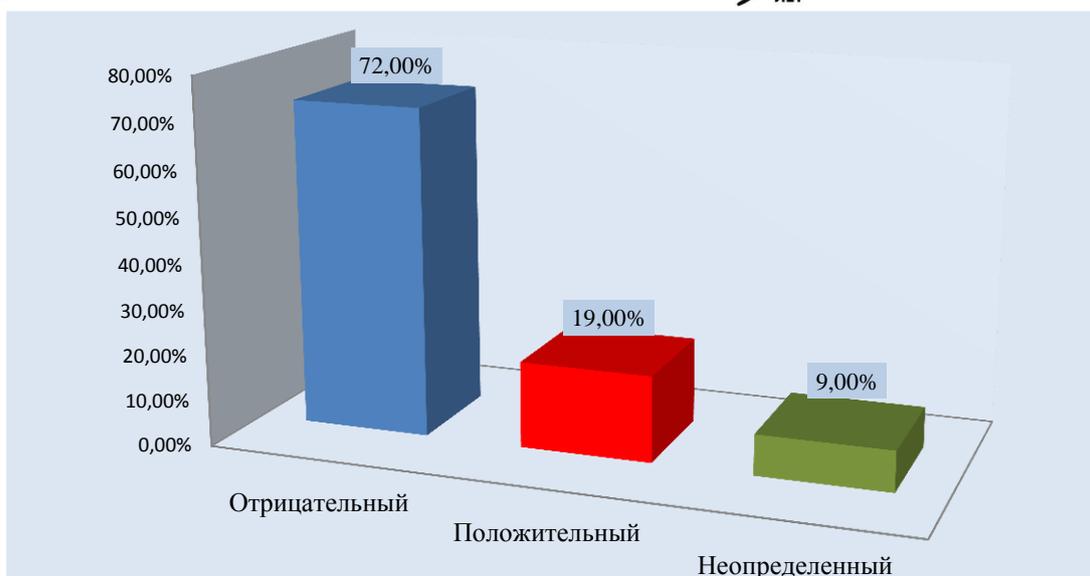


Рисунок 1 – Результаты QFT теста для определения ЛТИ у лиц перед назначением ГИБТ

Следует отметить, что в 9,0% случаев тест дал неопределенный результат, что говорит о том, что результат теста не подлежит интерпретации в связи с высокой спонтанной продукцией ИФН-гамма либо с недостаточной функциональной активностью Т-лимфоцитов, рекомендовано повторить исследование через 2-4 недели. Если при повторном результате теста получен снова «неопределенный» результат исследования, это может говорить об индивидуальных особенностях иммунной системы, скорее всего об иммунодефиците. В случаях ВИЧ-

инфицирования и резкого снижения иммунитета, в том числе и в результате применения иммуносупрессивной терапии, T-SPOT.TB более предпочтителен [13]. Квантифероновый тест был применен у 22 детей и подростков в комплексе исследований для дифференциальной диагностики. Результаты показали, что в 37% случаев тест был положительным, в 5% - неопределенным, в 58% - отрицательным (Рисунок 2).

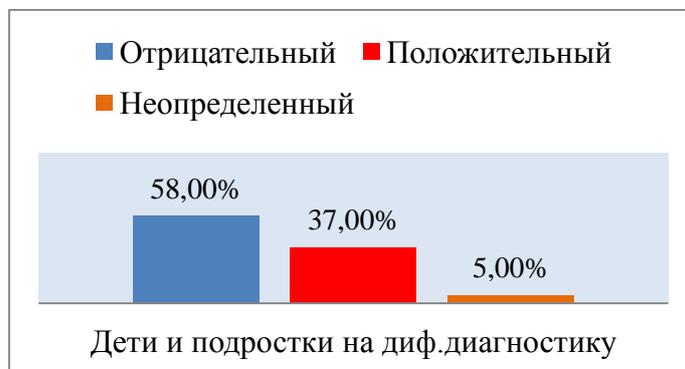


Рисунок 2 – Результаты QFT теста у детей и подростков при дифференциальной диагностике

Среди 17 взрослых пациентов, положительные результаты теста были в 6%, неопределенные – 6%, отрицательные – 88% (Рисунок 3).

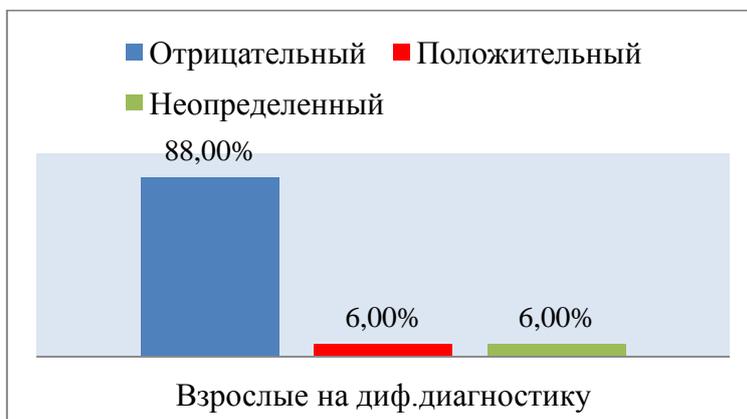


Рисунок 3 – Результаты QFT теста у взрослых при дифференциальной диагностике

В случаях дифференциальной диагностики IGRA-тесты могут быть использованы в комплексе исследований в сложных случаях, когда диагноз неясен.

Таким образом, ранняя диагностика туберкулезной инфекции остается крайне важной для своевременного выявления туберкулеза и контроля за его распространением. Применение IGRA-тестов в комплексной диагностике туберкулезной инфекции и активного туберкулеза является перспективным, учитывая высокую специфичность (99%) и чувствительность (95%), отсутствие противопоказаний, ограничений, побочных реакций, ложноположительных результатов, однократность посещения.

Выводы.

Все методы специфической диагностики туберкулеза имеют как преимущества, так и недостатки, поэтому иммунологические тесты должны использоваться в зависимости от цели исследования, возраста пациента, наличия у него сопутствующих заболеваний и других факторов риска.

Включение иммунологических тестов нового поколения, таких как QFT и T. SPOT.TB, в диагностический алгоритм повышает его эффективность в сравнении со стандартным алгоритмом диагностики туберкулезной инфекции.

IGRA-тесты могут быть рекомендоваться как тесты выбора в случае необходимости диагностики туберкулеза в условиях иммуносупрессии, при противопоказаниях к проведению кожных проб, у детей - по желанию родителей.

IGRA-тесты не могут быть использованы в качестве основных методов диагностики ЛТИ или активного туберкулеза, это дополнительные тесты, используемые в сочетании с анамнестическими, клиническими и другими лабораторно-инструментальными данными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Global tuberculosis report WHO, 2020: executive summary
- 2 World Health Organization. Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018, 78 p. URL: <http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en>
- 3 Старшинова А.А. Латентная туберкулезная инфекция: возможности современной диагностики/ Инфекционные болезни, 2018, т. 16, №4, с. 79–87
- 4 Старшинова А.А. Иммунодиагностика туберкулеза: десятилетний опыт применения иммунологических тестов в России/ Туберкулез и болезни легких, Том 97, № 5, 2019
- 5 Руководство по интегрированному контролю туберкулеза, Алматы, 2016
- 6 Ракишева А.С., Петрова О.Г. Латентная туберкулезная инфекция и ее диагностика (обзор литературы)/Вестник КазНМУ, 2020.-№4. – С.306-312
- 7 Старшинова А.А, Ананьева С.М, Корнева Н.В, Довгалюк И.Ф. с соавт. Современные иммунологические тесты в диагностике латентной туберкулезной инфекции у детей. Медицинская иммунология. 2015;17(S):210.
- 8 Denkinger CM, Dheda K, Pai M. Guidelines on interferon- γ release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? Clin Microbiol Infect. 2011 Jun;17(6):806-14. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03555.x

concordance, discordance or confusion? Clin Microbiol Infect. 2011 Jun;17(6):806-14. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03555.x

9 J. El Baghdadi et al. Human Genetics of Tuberculosis of the Nervous System. 2013.

10 J .M.Cliff. The Human Immune Response to Tuberculosis and Its Treatment: A View From the Blood. // Immunol Rev. – 2015.

11 Starshinova A, Zhuravlev V, Dovgaluk I, Panteleev A, Manina V, Zinchenko U, et al. Comparison of Intradermal Test with Recombinant Tuberculosis Allergen (Diaskintest) with Other Immunologic Tests in the Diagnosis of Tuberculosis Infection. Int J Mycobacteriol. 2018 Jan-Mar;7(1):32-39. DOI: 10.4103/ijmy. ijmy_17_18

12 «Об утверждении правил проведения мероприятий по профилактике туберкулеза» Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан № 214 от 30.1.2020 года № ҚР ДСМ-214/2020 № 21695

13 Русский О.Е., Кудлай Д.А. Место IGRA-тестов (тесты на определение интерферона-гамма) в диагностике туберкулезной инфекции/DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235 <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235>

REFERENCES

- 1 Global tuberculosis report WHO, 2020: executive summary
- 2 World Health Organization. Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018, 78 p. URL: <http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en>
- 3 Starshinova A.A. Latentnaja tuberkuleznaja infekcija: vozmozhnosti sovremennoj diagnostiki/ Infekcionnye bolezni, 2018, t. 16, №4, s. 79–87
- 4 Starshinova A.A. Immunodiagnostika tuberkuleza: desjatiletnij opyt primenenija immunologicheskikh testov v Rossii/ Tuberkuljoz i bolezni ljogkih, Tom 97, № 5, 2019
- 5 Rukovodstvo po integrirovannomu kontrolju tuberkuleza, Almaty, 2016
- 6 Rakisheva A.S., Petrova O.G. Latentnaja tuberkuleznaja irnfekcija i ee diagnostika (obzor literatury)/Vestnik KazNМУ, 2020.-№4. – S.306-312
- 7 Starshinova A.A, Anan'eva S.M, Korneva N.V, Dovgaljuk I.F. s soavt. Sovremennye immunologicheskie testy v diagnostike latentnoj tuberkuleznoj infekcii u detej. Medicinskaja immunologija. 2015;17(S):210.
- 8 Denkinger CM, Dheda K, Pai M. Guidelines on interferon- γ release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? Clin Microbiol Infect. 2011 Jun;17(6):806-14. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03555.x
- 9 J. El Baghdadi et al. Human Genetics of Tuberculosis of the Nervous System. 2013.
- 10 J .M.Cliff. The Human Immune Response to Tuberculosis and Its Treatment: A View From the Blood. // Immunol Rev. – 2015.
- 11 Starshinova A, Zhuravlev V, Dovgaluk I, Panteleev A, Manina V, Zinchenko U, et al. Comparison of Intradermal Test with Recombinant Tuberculosis Allergen (Diaskintest) with Other Immunologic Tests in the Diagnosis of Tuberculosis Infection. Int J Mycobacteriol. 2018 Jan-Mar;7(1):32-39. DOI: 10.4103/ijmy. ijmy_17_18
- 12 «Ob utverzhdenii pravil provedenija meroprijatij po profilaktike tuberkuleza» Prikaz Ministra

zdravoohranenija Respubliki Kazahstan № 214 ot 30.1.2020 goda № QR DSM-214/2020 № 21695
13 Russkij O.E., Kudlaj D.A. Mesto IGRA-testov (testy na opredelenie interferona-gamma) v diagnostike tuberkuleznoj infekcii/DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235 <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235>

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Информация об авторах:

п/п	ФИО	Должность	Телефон	Эл почта
1	Ракишева Анар Садуакасовна 0000-0002-1349-464X	доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова	87772376116	asr.kz@mail.ru
2	Кайбуллаева Джамия Ахтановна 0000-0002-07834441	кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии КазНМУ им.С. Д.Асфендиярова		kaibullaev@mail.ru
3	Телегина Елена Петровна 0000-0002-4800-7434	руководитель клинико-диагностической экспресс-лаборатории ННЦФ МЗ Р	87478105789	telegina-elenka@mail.ru
4	Каримова Раушан Сагадденовна 0000-0002-5174-9199	Врач-лаборант клинико-диагностической экспресс-лаборатории ННЦФ МЗ РК		kari-raushan@mail.ru
5	Калыкова Майса Байузаковна 0000-0002-3331-153X	заведующая отделением Городского Ревматологического центра г. Алматы		maisa_17@mail.ru
6	Балтабаева Ақжібек Ермекбайқызы 0000-0003-1615-9027	резидент ревматолог, врач ГРЦ г. Алматы		akzhibek.baltabaeva@mail.ru
7	Тулупова Гульжан Эльбрусевна 0000-0002-3765-5436	Консультант по аМБЛ ГРП ГФ при ННЦФ РК	87073550815	gtulepova@tbpiugf.kz
8	Приходченко Ольга Геннадьевна 0000-0002-5589-1766	Национальный консультант по АКМ по ТБ ГРП ГФ при ННЦФ РК	87076641905	oprikhodchenko@tbpiugf.kz