

УДК 616-002.5:57.083.3

DOI: 10.14427/jipai.2022.2.31

## Возможности квантиферонового теста в выявлении латентной туберкулезной инфекции

Л.К. Суркова, А.Л. Стринович, О.А. Будник, А.Д. Бахтина

РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

## Possibilities of quantiferon test in detection of latent tb infection

L.K. Surkova, A.L. Strinovich, O.A. Budnik, A.D. Bahtina

Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

### Аннотация

**Цель:** определить возможности квантиферонового теста в выявлении латентной туберкулезной инфекции у пациентов с коморбидной патологией.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов квантиферонового теста у 420 пациентов с подозрением на туберкулез или с гиперергической реакцией Манту или Диаскинтеста с применением тест-системы QuantiFERON-TB Gold Plus (Qiagen, Германия).

**Результаты.** Установлены различные уровни туберкулезной инфицированности в разных возрастных группах пациентов с коморбидной патологией, с более высоким уровнем инфицирования в молодом возрасте – 21,42%. Определен сдвиг туберкулезной инфицированности на возрастную группу (61-70 лет) – 16,32%. Латентная туберкулезная инфекция достоверно чаще выявлялась у пациентов с коморбидной патологией по сравнению со здоровыми лицами (59,0% и 32,78%, соответственно  $\chi^2=8,45$ ,  $p=0,004$ ).

**Заключение.** Полученные данные подтверждают предположение о высоком уровне латентной туберкулезной инфекции у лиц с коморбидной патологией.

### Ключевые слова

*M. tuberculosis*, латентная туберкулезная инфекция, квантифероновый тест.

### **Введение**

Под латентной туберкулезной инфекцией (ЛТБИ) понимают диагностированное с помощью иммунологических тестов инфицирование микобактериями туберкулеза без клинико-рентгенологических признаков заболевания активным туберкулезом [1, 2, 3].

### Summary

**Objective:** to determine the capabilities of the quantiferon test in detecting latent tuberculosis infection in patients with comorbid pathology.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the quantiferon test results was carried out in 420 patients with suspected tuberculosis or with a hyperergic Mantoux or Diaskintest reaction using the QuantiFERON-TB Gold Plus test system (Qiagen, Germany).

**Results.** Different levels of tuberculosis infection were established in different age groups of patients with comorbid pathology, with a higher infection rate at a young age – 21.42%. The shift of tuberculosis infection to an older age group (61-70 years) was determined – 16.32%. Latent tuberculosis infection was significantly more often detected in patients with comorbid pathology compared to healthy individuals (59.0% and 32.78%, respectively,  $\chi^2=8.45$ ,  $p=0.004$ ).

**Conclusion.** The data obtained confirms the assumption of a high level of latent tuberculosis infection in patients with comorbid pathology.

### Keywords

*M. tuberculosis*, latent tuberculosis infection, quantiferon test.

При латентной форме инфекции *M. tuberculosis* персистирует в организме хозяина в дормантном состоянии с сохранением потенциала возврата к репликационной активности с риском развития активного туберкулеза. Своевременное выявление ЛТБИ и проведение превентивного лечения, в соответствии с реко-

мендациями ВОЗ [1], направлено на снижение риска развития активного туберкулеза в группах риска по заболеванию туберкулезом, и как следствие на снижение общей заболеваемости туберкулезом.

Ряд авторов указывают, что если оставить без внимания текущее бремя ЛТБИ, то это станет существенным препятствием для достижения глобальной цели стратегии ВОЗ – ликвидации туберкулеза [4].

В последние годы для определения инфицирования микобактериями туберкулеза стали применяться тесты «*in vitro*», основанные на высвобождении гамма-интерферона в ответ на стимуляцию специфическими антигенами МБТ (Interferon-Gamma Release Assay – IGRA-тесты).

Квантифероновый тест (QuantiFERON) основан на количественном определении продукции гамма-интерферона, который выделяется сенсibilизированными Т-лимфоцитами крови пациента при контакте «*in vitro*» со специфическими для микобактерий туберкулеза антигенами ESAT-6 и CFP-10.

Указанные антигены отсутствуют в вакцинном штамме *M. bovis BCG* и у пациентов с выделением нетуберкулезных микобактерий (за исключением *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum*).

Преимущество квантиферонового теста – высокая специфичность (98%) и высокая чувствительность (95%), отсутствие противопоказаний и побочных реакций. Предшествующая вакцинация BCG не вызывает ложноположительного результата IGRA-теста.

Многие аспекты проблемы ЛТБИ остаются нерешенными. До сих пор нет надежных маркеров, позволяющих выявить при латентной туберкулезной инфекции лиц, наиболее склонных к развитию активного туберкулеза.

**Цель исследования.** Определить возможности квантиферонового теста в выявлении латентной туберкулезной инфекции в разных возрастных группах у пациентов с коморбидной патологией.

### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов квантиферонового теста у 420 лиц, проходивших обследование на наличие инфекции *M. tuberculosis* и/или по поводу гиперергических реакций пробы Манту или Диаскинтеста в период 2020 года в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии с последующим изучением амбулаторных (62) и стационарных (36) карт пациентов с положительным результатом теста. Использовали

тест-систему QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-TB Gold Plus) (Qiagen, Германия).

Тест-система QFT-TB Gold Plus оптимизирована за счет инновационных туберкулез специфических антигенов, которые выявляют ответы как CD8+, так и CD4+ – Т-клеток, что обеспечивает более точную оценку клеточно-опосредованного ответа на туберкулезную инфекцию [1].

Результаты теста интерпретировали согласно критериям производителя тест-системы. Уровень гамма-интерферона определяли методом ELISA в международных единицах (IU/мл). Все лица (за исключением 4 человек) с положительным результатом теста QFT-TB были обследованы клинически и рентгенологически (обзорная рентгенограмма и органов грудной клетки и компьютерная томография грудной клетки у детей и подростков), включая эпидемиологический анализ для исключения туберкулеза. По показаниям применялись другие виды обследования (бактериологические, молекулярно-генетические исследования мокроты или других клинических образцов на наличие *M. tuberculosis* и гистологические исследования).

Пациентам с положительным результатом теста при отсутствии данных за активный туберкулез, относящихся к группе риска по заболеванию туберкулезом, было назначено превентивное лечение (изониазид в течение 6 месяцев (взрослые – 5 мг/кг, дети – 10 мг/кг), не более 300 мг ежедневно) в амбулаторных условиях.

Перед началом лечения выполняли общий анализ крови, оценивали белковые фракции, ферменты печени в крови (АСТ и АЛТ).

Статистическую обработку материала производили с использованием программы Statistica 10.0. Для описания данных использовали средние значения и доверительные интервалы, для анализа различий – критерий Пирсона ( $\chi^2$ ). Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Среди обследованных лиц положительные результаты QFT-теста были установлены у 98 человек (женщины – 52, мужчины – 46), что составило 23,33% (98/420) от общего количества исследований. Лица в возрасте 0-20 лет – составляли 21,42% (21/98) (95% ДИ 13,3-29,5), в возрасте 21-30 лет – 11,22% (11/98) (95% ДИ 4,97-17,5), 31-40 лет – 17,34% (17/98) (95% ДИ 9,8-24,8), в возрасте 41-50 лет – 14,28% (14/98) (95% ДИ 7,4-21,2), 51-60 лет – 13,26% (13/98) (95% ДИ 6,5-19,9), 61-70 лет – 16,32% (16/98) (95% ДИ 9,0-23,6), 71-80

лет – 5,1% (5/98) (95% ДИ 0,7-9,5), 81-90 лет – 1,02% (1/98) (95% ДИ -0,97- 3,0) (табл. 1).

Выявлен различный уровень инфицирования микобактериями туберкулеза в разных возрастных группах пациентов, с более высоким уровнем инфицирования в возрастной группе (0-20 лет) – 21,42%. Определен сдвиг туберкулезной инфицированности на возрастную группу (61-70 лет – 16,32%).

Среди 94 обследованных лиц при клинико-лабораторном и рентгенологическом обследовании патологические изменения в легких, характерные для активного туберкулеза, были выявлены у 30,85% (29/94) (95% ДИ 21,5-40,2) пациентов, из

них туберкулез легких – у 16 (в т.ч. у 1 ребенка двух лет и 2-х подростков семнадцати лет), внелегочной туберкулез – у 13 пациентов, остаточные изменения после излеченного туберкулеза выявлены в 4,25% (4/94) (95% ДИ 0,17-8,3) случаях.

Латентная туберкулезная инфекция установлена у 64,89% (61/94) человек (у 4-х отсутствовали данные клинико-рентгенологического обследования по необъяснимым причинам) (табл. 2).

В табл. 3 приведены результаты выявления ЛТБИ в разных группах пациентов (табл. 3).

Среди лиц с ЛТБИ – 5 (8,19%, 95% ДИ 1,3-15,1) (5/61) человек являлись контактами с пациентами с туберкулезом легких с множественной ле-

**Таблица 1. Возрастная характеристика лиц с положительным результатом теста QFT-TB Gold-Plus**

Количество положительных результатов QFT (n=98)	Возраст, абс. ч., % (95% ДИ)							
	0-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90
	1	2	3	4	5	6	7	8
	21	11	17	14	13	16	5	1
	21,42	11,22	17,34	14,28	13,26	16,32	5,1	1,02
	(13,3-29,5)	(4,97-17,5)	(9,8-24,8)	(7,4-21,2)	(6,5-19,9)	(9,0-23,6)	(0,7-9,5)	(-0,97- 3,0)
Оценка значимости различий ( $\chi^2$ , p)								
	$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{1-4}$	$P_{1-5}$	$P_{1-6}$	$P_{1-7}$	$P_{1-8}$	
$\chi^2$ , p	3,73	0,522	1,704	2,277	0,833	11,352	20481	
	0,054	0,470	0,192	0,132	0,362	<0,001	<0,001	
	$P_{4-6}$	$P_{5-6}$	$P_{6-7}$	$P_{6-8}$				
$\chi^2$ , p	0,157	0,364	6,453	14,492				
	0,692	0,547	0,012	<0,001				

**Таблица 2. Результаты тестирования пациентов с помощью тест-системы QFT-TB Gold-Plus**

Кол-во обследованных лиц	Положительные результаты теста QFT-TB		Обследовано		Группы обследованных					
					Активный туберкулез		Посттуберкулезные остаточные изменения		ЛТБИ	
	абс	% (95% ДИ)	абс	% (95% ДИ)	абс	% (95% ДИ)	абс	% (95% ДИ)	абс	% (95% ДИ)
420	98	23,33 (19,3-27,4)	94*	95,91 (94,0-97,8)	29	30,85 (21,5-40,2)	4	4,25 (0,2-8,3)	61	64,89 (55,2-74,5)

\* 4 пациента не обследованы

**Таблица 3. Частота выявления латентной туберкулезной инфекции в разных группах пациентов.**

ЛТБИ	Группы с ЛТБИ					
	Здоровые лица		Контакты с МБТ+		Коморбидная патология	
	абс	%, 95% ДИ	абс	%, 95% ДИ	абс	%, 95% ДИ
61	20	32,78 (21,0-44,6)	5	8,19 (1,3-15,1)	36	59 (46,7-72,3)

карственной устойчивостью, 20 (20/61) (32,78%, 95% ДИ 21,0-44,6) человек признаны здоровыми лицами и у 36 (36/61) (59,0%, 95% ДИ 46,7-72,3) пациентов была выявлена различная патология, в т.ч. ХПН – у 5, ВИЧ – у 2, микобактериоз легких – у 2, сахарный диабет – у 1, саркоидоз – у 4, злокачественные новообразования – у 2, пневмония – у 4, хронические неспецифические заболевания легких – у 6 и другие хронические неспецифические заболевания различных органов – у 10 человек. Удельный вес лиц с латентной туберкулезной инфекцией среди пациентов с различными коморбидными заболеваниями составил 59,0% в сравнении с 32,78% среди здоровых лиц ( $\chi^2=8,45$ ;  $p=0,004$ ).

Превентивному лечению подлежало 12 (12/36) (33,33%, 95% ДИ 17,9-48,7) пациентов с ЛТБИ, относящихся к группам риска по заболеванию туберкулезом (контакты, ВИЧ-инфицированные, лица с ХПН, находящиеся на диализе).

Скрининг туберкулезной инфицированности среди пациентов с различной коморбидной патологией с использованием тест-системы QFT-TB Gold Plus показал высокую эффективность вы-

явления латентной туберкулезной инфекции и позволял проводить отбор лиц для превентивного лечения.

### Выводы

1. Частота инфицирования микобактериями туберкулеза среди лиц, обследованных на наличие тубинфицирования, в период 2020 года на территории Республики Беларусь составила 23,33%.
2. Выявлены более высокие уровни туберкулезной инфицированности в более молодом возрасте и сдвиг инфицированности на возрастную группу (61-70 лет).
3. Удельный вес латентной туберкулезной инфекции в популяции лиц с туберкулезной инфицированностью составил 64,89%.
4. Частота выявления латентной туберкулезной инфекции у лиц с коморбидной патологией достоверно выше по сравнению со здоровыми лицами (59,0% и 32,78% соответственно,  $\chi^2=8,45$ ;  $p=0,004$ ).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

### Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Руководство по внедрению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией – Женева, 2015. Global tuberculosis report 2015. Глобальный отчет по туберкулезу за 2015 год. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
2. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. и др. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. Туберкулез и болезни легких. 2019; Т. 97; № 9: 59-67. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67.
3. Слогодская Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2019; Т. 97; № 11: 46-58. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58.
4. Rein M.G.J., Houben P.J., Dodd The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. Plos Med. 2016; 13 (10): e1002152. doi: 10.1371/journal.pmed.1002152.

### Сведения об авторах

Суркова Лариса Константиновна – доктор медицинских наук, профессор, зав. отделом лабораторной диагностики и лечения туберкулеза. Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Беларусь, Минск. 220053, г. Минск, Долгиновский тракт, 157. Тел. +375296729659 (Vel). E-mail: [niipulm@tut.by](mailto:niipulm@tut.by).  
Стринович Анастасия Леонидовна – младший научный сотрудник отдела диагностики и лечения туберкулеза. Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Беларусь, Минск.

Будник Ольга Анатольевна – зав. клинико-диагностической лабораторией. Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Беларусь, Минск.  
Бахтина Антонина Дмитриевна – врач клинико-диагностической лаборатории. Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Беларусь, Минск.

Поступила 8.04.2022 г.