

Е.Н. Александрова, М.Е. Диатроптов, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

НОВЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ, ОСНОВАННЫЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОДУКЦИИ ИНТЕРФЕРОНА γ IN VITRO, В ДИАГНОСТИКЕ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ И ПРОВЕДЕНИИ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ α

Контакты: Елена Николаевна Александрова irramnlab@rambler.ruContact: Elena Nikolayevna Aleksandrova irramnlab@rambler.ru

Важным достижением современной ревматологии является разработка и быстрое внедрение в клиническую практику широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), селективно блокирующих определенные звенья иммунопатогенеза ревматических заболеваний (РЗ) [1, 2]. Данные о ключевой роли фактора некроза опухоли α (ФНО α) в развитии синовиального воспаления и костной деструкции при артритах [3] послужили основанием для создания ингибиторов ФНО α , к которым относятся моноклональные антитела к ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб) и рекомбинантный рецептор ФНО, конъюгированный с Fc-фрагментом IgG человека (этанерцепт) [4, 5]. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что ингибиторы ФНО α являются эффективными препаратами для лечения пациентов с ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилоартритом (АС) и псориатическим артритом (ПА), резистентных к стандартной противовоспалительной и базисной терапии [2, 4, 5]. Вместе с тем применение ингибиторов ФНО α ассоциируется с повышенным риском развития туберкулеза, главным образом вследствие реактивации латентной туберкулезной инфекции, вызванной *M. tuberculosis* [6–10]. Реактивация латентной туберкулезной инфекции при терапии ингибиторами ФНО α связана с подавлением ими протективного действия ФНО α на основной механизм противотуберкулезного иммунитета — рекрутирование иммунокомпетентных клеток (многоядерных гигантских клеток, эпителиоидных макрофагов и лимфоцитов) в зону нахождения *M. tuberculosis* и формирование гранул [11–14]. По данным R.S. Wallis и соавт. [9] и P. Brassard и соавт. [10], риск развития туберкулеза в течение 90 дней от начала лечения ингибиторами ФНО α при назначении инфликсимаба превышает таковой у этанерцепта, что может быть обусловлено способностью высокоаффинных моноклональных антител (инфликсимаб, адалимумаб) вызывать более полную нейтрализацию ФНО α и подавление антиген-индуцированной продукции интерферона γ (ИФН γ) по сравнению с низкоаффинными рецепторами ФНО. Согласно международным рекомендациям, всем пациентам с РЗ, которым планируется лечение с использованием ингибиторов ФНО α , должно проводиться комплексное скрининговое обследование на туберкулез, включающее сбор анамнеза, клинический осмотр, рентгенографию грудной клетки и пробу Манту с внутрикожным

введением 2 ТЕ очищенного туберкулина (туберкулиновая кожная проба — ТКП) [15–18]. У пациентов, получающих ингибиторы ФНО α , обследование на туберкулез должно осуществляться не реже 1 раза в 6 мес с целью исключения развития активного туберкулеза. При выявлении признаков латентной туберкулезной инфекции перед началом терапии ингибиторами ФНО α рекомендуется превентивное лечение изониазидом, что позволяет значительно снизить риск развития активного туберкулеза [15, 16].

Стандартным методом, используемым для диагностики латентной туберкулезной инфекции, является ТКП, однако данный тест имеет ряд существенных недостатков и ограничений [19]. Применение в ТКП смеси недостаточно очищенных антигенов *M. tuberculosis* может приводить к снижению специфичности теста и увеличению частоты ложноположительных результатов у лиц с предшествующей вакцинацией BCG (*Bacille Calmette—Guerin*) или сенсibilизированных нетуберкулезными микобактериями. При анализе пробы Манту у больных РЗ следует учитывать возможное уменьшение ее чувствительности по сравнению с нормальной популяцией и появление ложноотрицательных результатов из-за анергии в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на туберкулин, обусловленной как тяжестью самого заболевания, так и проводимым лечением иммуносупрессивными препаратами [20–22]. Кроме того, существуют субъективные факторы, влияющие на высокую вариабельность ТКП, в том числе ошибки, связанные с назначением, постановкой и интерпретацией результатов теста.

В последние годы для диагностики латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза у больных РЗ при планировании и в процессе лечения ингибиторами ФНО α наряду с пробой Манту все шире используются два новых, более чувствительных и специфичных лабораторных теста — QuantiFERON (QFT)-TB Gold/ QuantiFERON (QFT)-TB Gold In-Tube (Cellestis, Австралия) и ELISPOT/T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Великобритания), основанные на определении *ex vivo* продукции ИФН γ , высвобождаемого CD4⁺ Т-лимфоцитами в ответ на стимуляцию специфическими секреторными пептидными антигенами *M. tuberculosis* ESAT 6, CFP 10 и TB7.7 (IFN γ release assays — IGRAs) (табл. 1) [19]. Важно отметить, что гены, кодирующие эти белки, находятся в регионе дифференциации 1 (RD 1) генома *M. tuberculosis*, который отсутствует в геноме *M. bovis* (BCG) и основных

Таблица 1

Характеристика тестов, используемых для диагностики латентной туберкулезной инфекции

Показатель	Туберкулиновая кожная проба (ТКП)	QuantiFERON-TB Gold и QuantiFERON-TB Gold In-Tube	T-SPOT.TB
Исследование	<i>In vivo</i> (внутрикожно)	<i>Ex vivo</i> (ELISA)	<i>Ex vivo</i> (ELISPOT)
Антигены	PPDS или RT 23	ESAT 6, CFP 10 и TB7.7	ESAT 6, CFP 10
Стандартизация	В большинстве случаев	Да	Да
Единицы измерения	Размер инфильтрата, мм	Концентрация ИФН γ , ЕД/мл	Количество ИФН γ spot-образующих клеток
Положительные результаты	5, 10 и 15 мм	ИФН γ пациента $\geq 0,35$ ЕД/мл (после вычета значения ИФН γ в нулевом контроле)	≥ 6 spot-образующих клеток в лунках с антигеном при концентрации клеток 250 000 в лунке, двойной отрицательный контроль
Сомнительные результаты	Анергия	Слабый ответ на митоген ($<0,5$ ЕД/мл в положительном контроле) или высокий фоновый ответ ($>8,0$ ЕД/мл в нулевом контроле)	Слабый ответ на митоген (<20 spot-образующих клеток в лунках с положительным контролем) или высокий фоновый ответ (>10 spot-образующих клеток в нулевом контроле)
Время получения результатов, ч	48—72	16—24	16—24

нетуберкулезных микобактерий (*M. avium* и др.) [19]. В тест-системах QuantiFERON-TB Gold и QuantiFERON-TB Gold In-Tube измерение антиген-специфической продукции ИФН γ Т-клетками цельной крови осуществляется с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Кровь пациента собирается в пробирку, содержащую специфические антигены *M. tuberculosis*, и инкубируется при 37 °C в течение 16—24 ч. В качестве положительного контроля используется митоген, отрицательным контролем служит инкубация клеток крови без стимуляции антигенами *M. tuberculosis* и митогеном. В тесте T-SPOT.TB используется технология ELISPOT для измерения числа мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих ИФН γ .

Методы выявления латентной туберкулезной инфекции, базирующиеся на измерении выработки ИФН γ *in vitro*, имеют ряд преимуществ по сравнению с ТКП, в том числе удобство для пациентов (один визит к врачу), снижение риска побочных явлений и отсутствие бустер-эффекта при повторном тестировании, что особенно важно для мониторинга терапии ингибиторами ФНО α . Наряду с этим затрачиваемое на постановку интерфероновых тестов (ИТ) время (16—24 ч) в 3 раза меньше, чем у пробы Манту (72 ч). Использование более специфичных антигенов *M. tuberculosis* предотвращает получение ложноположительных результатов за счет

перекрестной реактивности с нетуберкулезными микобактериями и, соответственно, снижает риск необоснованного назначения противотуберкулезных препаратов. Высоко-

Таблица 2

Чувствительность ТКП, QuantiFERON-TB и T-SPOT.TB (по D. Menzies и соавт. [19])

Показатель	Количество исследований	% (ДИ 95%)
ТКП, все исследования	14	71 (65—74)
Размер инфильтрата		
5 мм	9	74 (66—82)
10 мм	4	72 (50—95)
15 мм	1	40 (25—56)
QuantiFERON-TB	13	76 (70—83)
T-SPOT.TB	12	88 (81—95)

Примечание. Здесь и в табл. 3: ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3

Специфичность ТКП, QuantiFERON-TB и T-SPOT.TB (по D. Menzies и соавт. [19])

Показатель	Количество исследований	% (ДИ 95%)
ТКП, все исследования	8	66 (46—86)
Вакцинация BCG		
Нет	3	98 (96—100)
Есть	5	56 (34—78)
Критерии позитивности		
≥ 10 мм	6	58 (37—79)
≥ 15 мм	3	87 (70—100)
QuantiFERON-TB		
Все исследования	9	97 (95—99)
Вакцинация BCG		
Нет	3	100 (94—100)
Есть	6	96 (93—99)
T-SPOT.TB	4	92 (88—95)

Таблица 4

Сопоставление результатов интерфероновых тестов (ИТ) QuantiFERON-TB Gold/ QuantiFERON-TB Gold In-Tube, ELISPO/ T-SPOT.TB и ТКП у больных РЗ при планировании и проведении терапии ингибиторами ФНО α

Автор	Страна	РЗ	ВССГ, %	Иммуно- супрес- сивная терапия, (%)	ИТ	ИТ ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , n (%)	ИТ ^{+/+} , n (%)	Скрининг ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ТКП, n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ^{+/+} , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁺ , ТКП ⁺ , n (%)	ИТ ⁻ , ТКП
-------	--------	----	---------	---	----	----------------------------	----------------------------	------------------------------	--	---------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--------------------------

Примечание. н.д. — нет данных.

чувствительный метод определения продукции ИФН γ позволяет уловить ослабленный антиген-специфический ответ Т-клеток у пациентов с РЗ, которым проводится иммуносупрессивная терапия, что помогает избежать ложноотрицательных результатов [19]. К ограничениям методов QuantiFERON-TB Gold/ QuantiFERON-TB Gold In-Tube и T-SPOT.TB следует отнести: их высокую стоимость; потребность в специальном лабораторном оборудовании для работы с культурами клеток; необходимость тщательного соблюдения правил забора крови, методик инкубации и культивирования клеток для сохранения их максимальной жизнеспособности; отсутствие результатов оценки вариабельности тестов в популяционных исследованиях и проспективных данных, касающихся анализа риска развития активного туберкулеза у пациентов с положительными результатами ИТ [19].

Результаты метаанализа чувствительности и специфичности тестов QuantiFERON-TB Gold/ QuantiFERON-TB Gold In-Tube, T-SPOT.TB и ТКП при латентной туберкулезной инфекции по данным систематического обзора литературы D. Menzies и соавт. [19] представлены в табл. 2 и 3. В связи с отсутствием «золотого стандарта» диагностики латентной туберкулезной инфекции определение чувствительности ИТ и пробы Манту проводилось с использованием суррогатной модели, состоявшей из пациентов с активным туберкулезом, тогда как специфичность этих тестов изучалась в популяции с очень низким риском развития латентной туберкулезной инфекции. Как следует из табл. 2 и 3, чувствительность (76–88%) и специфичность (92–97%) ИТ выше, чем у ТКП (71 и 66% соответственно), при этом наибольшей чувствительностью обладает метод T-SPOT.TB (88%), а специфичностью — QuantiFERON-TB (97%) [19, 23–25]. Показано, что все три теста проявляют сходную субоптимальную чувствительность у лиц с высоким и низким риском заражения туберкулезом и не позволяют дифференцировать активный туберкулез от латентной туберкулезной инфекции [19]. Отмечена высокая частота несовпадения положительных и отрицательных результатов ИТ и ТКП в популяции здоровых лиц с различной вероятностью латентной туберкулезной инфекции (ТКП⁺ QFT⁺: 24,1%, 2–86%; ТКП⁺ QFT⁺: 5,1%, 1–11%; ТКП⁺ T-SPOT.TB⁺: 13,3%, 2–22%; ТКП⁺ T-SPOT.TB⁺: 7,7%, 3–16%; коэффициент согласованности результатов каппа — κ : 0,08–0,56), что может быть обусловлено большей специфичностью ИТ при инфицировании нетуберкулезными микобактериями и вакцинации BCG, а также отличиями в критериях позитивности результатов исследований [19, 25–30].

Роль ИТ (QuantiFERON-TB Gold/ QuantiFERON-TB Gold In-Tube и ELISPOT/T-SPOT.TB) в диагностике латентной туберкулезной инфекции при заболеваниях с выраженной иммуносупрессией мало изучена [19, 30–35]. В частности, показано небольшое снижение выработки ИФН γ Т-клетками в ответ на стимуляцию антигенами *M. tuberculosis* у ВИЧ-позитивных пациентов [19, 31, 32]. В трех работах указывается на более высокую чувствительность теста ELISPOT/ T-SPOT.TB по сравнению с ТКП при ВИЧ-инфицировании [32], множественной миеоме, лимфомах [33] и хроническом гемодиализе [34]. Наряду с этим отмечено увеличение частоты положительных результатов теста QuantiFERON-TB у бессимптомных ВИЧ-инфицированных больных [35], а также нарастание числа неопределенных результатов данного теста у пациентов с количеством CD4⁺ лимфоцитов в крови менее 100 клеток/мм³ [35] и на фоне хи-

миотерапии онкологических заболеваний [25], что связано с ослаблением функциональной активности Т-клеток.

Данные литературы, касающиеся изучения информативности коммерческих лабораторных тестов QuantiFERON-TB Gold/ QuantiFERON-TB Gold In-Tube и ELISPOT/ T-SPOT.TB для диагностики латентной туберкулезной инфекции у больных РЗ при планировании и проведении терапии ингибиторами ФНО α , немногочисленны и противоречивы (табл. 4) [36–41]. В скрининговых исследованиях на латентную туберкулезную инфекцию частота обнаружения положительных результатов тестов QuantiFERON-TB при РА, АС, ПА и других иммуновоспалительных РЗ составляет 7–18%, отрицательных — 70,5–83%, неопределенных — 5,6–11,5% [36, 37, 40]. При тестировании с использованием метода ELISPOT положительными являются 22,8% больных РЗ, отрицательными — 77,2%, неопределенных результатов не зарегистрировано [38]. Положительные результаты пробы Манту определяются у 16–40% больных РЗ, т. е. значительно чаще, чем ИТ [37–40]. Совпадение положительных результатов ИТ и ТКП при РЗ наблюдается в 9–17% случаев, отрицательных — в 55–56% случаев, однако 21,4–31,2% больных с положительной ТКП имеют отрицательные результаты ИТ, а 3,3–5,7% больных являются положительными только по результатам ИТ [37, 38, 40]. При мониторингировании латентной туберкулезной инфекции в процессе анти-ФНО-терапии частота положительных результатов теста QuantiFERON-TB у больных РЗ составляла 11,1–14,1%, в то время как уровень конверсии ТКП был значительно выше, достигая 32,6–37% (см. табл. 4) [39, 41]. Авторами показано, что 3,7–6,3% больных РЗ с отрицательной ТКП имели положительные результаты ИТ, однако активный туберкулез чаще выявлялся у больных, положительных по обоим тестам.

Ряд исследователей отметили более высокую диагностическую точность ИТ по сравнению с «классической» пробой Манту в отношении выявления латентной туберкулезной инфекции у больных иммуновоспалительными РЗ, получающих иммуносупрессивные препараты, в том числе ингибиторы ФНО α [36, 38–40, 42]. В работе G. Matulis и соавт. [40] показано, что у больных РЗ положительные результаты теста QuantiFERON-TB Gold In-Tube, в отличие от ТКП, ассоциируются главным образом с факторами риска туберкулеза (ОР=23,8; 5,14–110 vs ОР=2,77; 1,22–6,27; $p=0,009$) и в значительно меньшей степени — с предшествующей вакцинацией BCG (ОР=0,47; 0,15–1,47 vs ОР=2,44; 0,74–8,01; $p=0,025$). Другие авторы подтверждают высокую специфичность ИТ, позволяющих идентифицировать ложноположительные результаты ТКП у BCG-вакцинированных больных РЗ до и после назначения анти-ФНО-терапии [36, 38, 39, 42]. Имеются данные, что терапия глюкокортикоидами и метотрексатом не влияет на результаты ИТ, в то время как ингибиторы ФНО α обладают способностью подавлять продукцию ИФН γ CD4⁺ Т-лимфоцитами и могут приводить к уменьшению числа положительных результатов ИТ (ОР=0,21; 0,07–0,63; $p=0,025$) [40, 41, 43].

Статистический анализ указывает на выраженное несоответствие результатов ИТ (QuantiFERON-TB) и ТКП у больных РЗ, которым проводится анти-ФНО-терапия (60,0–71,4%; $\kappa=0,17$ –0,34), однако при увеличении значений «cut off» ТКП с 5 до 15 мм согласованность данных методов существенно возрастает [39–41]. Полагают, что основными факторами несогласованности результатов ИТ и ТКП при РЗ служат ложноотрицательные результаты ТКП,

вызванные энергией в реакции ГЗТ, ложноположительные результаты ТКП у BCG-вакцинированных пациентов и ложноотрицательные результаты ИТ у больных, получающих ингибиторы ФНО α [41].

Наличие ложноотрицательных и неопределенных результатов ИТ, связанных с угнетением продукции ИФН γ ингибиторами ФНО α , не позволяет использовать ИТ в качестве единственных альтернативных ТКП методов скрининга и мониторингирования туберкулезной инфекции у больных РЗ в процессе анти-ФНО-терапии. По мнению большинства исследователей, проба Манту сохраняет важное значение в диагностике латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза при РЗ на фоне терапии ингибиторами ФНО α [37, 39, 41]. В частности, обсуждается отсутствие в клинической практике высокой частоты ложноположительных результатов ТКП, обусловленных реальным влиянием вакцинации BCG (действие менее 15 лет), бустер-феномена (снижение эффекта при повторной ТКП через 60 дней и более) или перекрестной реактивности с нетуберкулезными микобактериями [39, 41]. Также имеются данные о значительном преувеличении роли

энергии как фактора ложноотрицательных результатов ТКП у больных РЗ, получающих иммуносупрессивную терапию [37, 41]. Показано, что, в отличие от ИТ, внутрикожная туберкулиновая проба Манту не подавляется при активном туберкулезе и под действием ингибиторов ФНО α [41, 43, 44]. По мнению ряда авторов, лабораторные тесты QuantiFERON-TB Gold/ QuantiFERON-TB Gold In-Tube и ELISPOT/T-SPOT.TB должны дополнять ТКП, в первую очередь для идентификации ложноотрицательных результатов выявления латентной туберкулезной инфекции, активного туберкулеза и новых случаев туберкулеза у больных РЗ при планировании и проведении терапии ингибиторами ФНО α , особенно в странах с умеренной и высокой распространенностью туберкулеза [37, 39, 41].

Таким образом, лабораторные тесты, основанные на определении продукции ИФН γ *in vitro*, при их использовании в комбинации с внутрикожной туберкулиновой пробой Манту служат полезными инструментами для скрининга и мониторингирования латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза у больных иммуновоспалительными РЗ, получающих ингибиторы ФНО α .

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов. Тер арх 2007;5:5—8.
- Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. Ann Rheum Dis 2008;67:2—25.
- Choy E.H., Panayi C.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001;344:907—16.
- Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) в ревматологии: новые данные. РМЖ 2004;20:1123—7.
- Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther 2008;117:244—79.
- Keane J., Gershon S., Wise R.P. et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001;345:1098—104.
- Gomez-Reino J.J., Carmona L., Valverde V.R. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. Arthr Rheum 2003;48:2122—7.
- Wolfe F., Michaud K., Anderson J., Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. Arthr Rheum 2004;50:372—9.
- Wallis R.S., Broder M., Wong J. et al. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. Clin Infect Dis 2005;41:194—8.
- Brassard P., Kezouh A., Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. J Infect Dis 2006;43:1532—7.
- Randhawa P.S. Lymphocyte subsets in granulomas of human tuberculosis: an *in situ* immunofluorescence study using monoclonal antibodies. Pathology 1990;22:153—5.
- Gardam M.A., Keystone E.C., Menzies R. et al. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. Lancet Infect Dis 2003;3:148—55.
- Furst D.E., Wallis R., Broder M., Beenhouwer D.O. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. Semin Arthr Rheum 2006;36:159—67.
- Wallis R.S. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon γ . J Invest Dermatol Symp Proceed 2007;12:16—21.
- Furst D.E., Cush J., Kaufmann S. et al. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. Ann Rheum Dis 2002;61(Suppl. 2):62—3.
- Mariette X., Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. Ann Rheum Dis 2003;62:791.
- Carmona L., Gomez-Reino J.J., Rodriguez-Valverde V. et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. Arthr Rheum 2005;52:1766—72.
- Ledingham J., Wilkinson C., Deighton C. British Thoracic Society (BTS) recommendations for assessing risk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF- α treatments. Rheumatology (Oxford) 2005; 44:1205—6.
- Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med 2007;146:340—54.
- Ponce de Leon D., Acevedo-Vasquez E., Sanchez-Torres A. et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. Ann Rheum Dis 2005;64:1360—1.
- Nizam S., Emery P. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:980.
- Efthimiou P., Sood S. QuantiFERON TB Gold Test: the new standard for screening of latent tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 2007;66:276.
- Mori T., Sakatani M., Yamagishi F. et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:59—64.
- Lee J.Y., Choi H.J., Park I.-N. et al. Comparison of two commercial interferon- γ assays for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection. Eur Respir J 2006;28:24—30.
- Ferrara G., Losi M., D'Amico R. et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. Lancet 2006;367:1328—34.
- Kang Y.A., Lee H.W., Yoon H.I. et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. JAMA 2005;293:2756—61.
- Harada N., Nakajima Y., Higuchi K. et al. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. Infect Control Hosp Epidemiol 2006;27:442—8.
- Diel R., Nienhaus A., Lange C. et al. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence

population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res* 2006;7:77.

29. Brock I., Welding K., Lillebaek T. et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65—9.
30. Porsa E., Cheng L., Seale M.M. Comparison of a new ESAT-6/CFP-10 peptide-based gamma interferon assay and a tuberculin skin test for tuberculosis screening in a moderate-risk population. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:53—8.
31. Liebeschuetz S., Bamber S., Ewer K. et al. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet* 2004;364:2196—203.
32. Chapman A.L., Munkanta M., Wilkinson K.A. et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells. *AIDS* 2002;16:2285—93.
33. Piana F., Codecasa L.R., Cavallerio P. et al. Use of a T-cell-based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2006;28:31—4.
34. Passalent L., Khan K., Richardson R. et al. Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head-to-head com-

parison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and an expert physician panel. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:68—73.

35. Brock I., Ruhwald M., Lundgren B. et al. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. tuberculosis* specific interferon-gamma test. *Respir Res* 2006;7:56.
36. Pratt A., Nicholl K., Kay L. Use of the QuantiFERON TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-alpha agents: the Newcastle (UK) experience. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1035—6.
37. Greenberg J. D., Reddy S. M., Schloss S. G. et al. Comparison of an in vitro tuberculosis interferon- γ assay with delayed-type hypersensitivity testing for detection of latent mycobacterium tuberculosis: a pilot study in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:770—5.
38. Vassilopoulos D., Stamoulis N., Hadziyannis E., Archimandritis A.J. Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *J Rheumatol* 2008;35:1271—6.
39. Chen D.-Y., Shen G.-H., Hsieh T.-Y. et al. Effectiveness of the combination of a

- whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthr Rheum* 2008;59:800—6.
40. Matulis G., Jü ni P., Villiger P. M., Gadola S. D. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific interferon γ assay. *Ann Rheum Dis* 2008;67:84—90.
 41. Park J.H., Seo G.Y., Lee J.S. et al. Positive conversion of tuberculin skin test and performance of interferon release assay to detect hidden tuberculosis infection during anti-tumor necrosis factor agent trial. *J Rheumatol* 2009;36:2158—63.
 42. Sellam J., Hamdi H., Roy C. et al. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF α therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1610—5.
 43. Hamdi H., Mariette X., Godot V. et al. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthr Res Ther* 2006;8:114.
 44. Hatemi G., Melikoglu M., Fresko I. et al. Infliximab does not suppress the tuberculin skin test (purified protein derivative). *J Rheumatol* 2007;34:474—80.

Поступила 18.01.10

С.Г. Пальшина, В.И. Васильев

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

Контакты: Светлана Геннадьевна Пальшина vitalana@mail.ru

Contact: Svetlana Gennadyevna Palshina vitalana@mail.ru

Криоглобулинемический васкулит (КВ) — иммуно-комплексно-опосредованное поражение мелких сосудов, реже средних и крупных, включающее в себя криоглобулинемию с клиническими проявлениями: триада Мельцера (криоглобулинемическая пурпура, артралгии, слабость), а также генерализованный васкулит с преимущественным поражением периферической и центральной нервной системы, почек, обычно определяющие прогноз болезни [1, 2].

Термин «криоглобулинемия» означает наличие в сыворотке крови одного (моноклональная криоглобулинемия) или многих (смешанная криоглобулинемия) подклассов иммуноглобулинов (Ig), которые преципитируют при температуре ниже 37 °C и растворяются при нагревании. Этот феномен воспроизводится *in vitro*; *in vivo* изредка можно встретить подобную реакцию, чаще на коже в виде проявления пурпуры при пониженной внешне температуре. В 1974 г. J. Brouet и соавт. [3] предложили наиболее удачную для клинического применения классификацию криоглобулинов (КГ):

- тип I (составляет от 10 до 25% всех КГ) — моноклональные Ig, чаще IgM, периодически IgG и реже IgA (состоят из одного подкласса Ig). Данный вид криоглобулинемии встречается у пациентов с лимфопролиферативными

заболеваниями, такими как множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз [3—8];

- тип II (от 25 до 50% всех КГ), состоящий из Ig разных изотипов, один из которых представлен моноклональным Ig. Моноклональный Ig связывается с Fc-фрагментом нормального Ig, т. е. он является ревматоидным фактором (РФ). В основном моноклональный РФ — это IgM, однако встречаются IgA и IgG. Наиболее частыми причинами развития данного типа криоглобулинемии являются HCV-инфекция, макроглобулинемия и болезнь Шегрена (БШ) с типичными проявлениями КВ [3—8];

- тип III (50—60% случаев КГ) — криоглобулины, представленные смесью поликлональных Ig, относящихся к разным изотипам. На практике наиболее часто встречается ассоциация IgM и IgG. Достаточно часто IgM представлены поликлональными РФ, взаимодействующими с IgG. Такие криоглобулины выявляются при вирусных, бактериальных, паразитарных инфекционных заболеваниях, а также при аутоиммунных болезнях (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия и др.) и некоторых опухолях [3—8]. Интересно, что в 5—15% сы-