ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Ставицкая Н.В., Владимирский М.А., Шилова М.В., Жидак Т.Н.

НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. Сеченова, Москва

Национальной Ассоциации Фтизиатров

Латентная туберкулезная инфекция (LTBI)

Состояние организма человека, при котором микобактерии туберкулеза присутствуют в организме, обусловливая наличие положительных реакций на туберкулин вследствие развития аллергии замедленного типа при условии отсутствия синдрома иммунодефицита и без клинических и рентгенологических признаков локального туберкулеза

(В.А. Аксенова и соавт., 2009)

Latency, as assayed by the tuberculin skin test and IGRA, is a state of persistent mycobacteria-specific T-cell responses in the absence of clinical evidence for tuberculosis disease (evidence A).

(U. Mack et al., 2009)

II Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

* «Сопротивляемость возникновению» инфекционного заболевания отличается от резистентности к прогрессированию уже имеющегося патологического процесса.
* Термин «возникновение» подразумевает первоначальное размножение инфекционного агента в организме хозяина, а понятие «прогрессирование» обозначает дальнейшее нарастание массивности этого агента в организме хозяина.
* «Скрытая (латентная) инфекция» отражает достаточную сопротивляемость макроорганизма дальнейшему прогрессированию инфекции (а не её возникновению), которая сохраняется и способна стимулировать развитие серологических или клеточных реакций иммунитета.

A.M.Jr. Dannenberg и соавт.(1968)

Национальная Ассоциация фтизиатров
II Конгресс

Задача:

Определение момента прогрессирования латентной туберкулезной инфекции, чтобы не допустить развития локальных форм туберкулеза у детей

II Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров

Инструменты диагностики LTBI

Тесты in vivo: туберкулинодиагностика, Диаскин-тест

Тесты in vitro:

квантифероновый тест(QuantiFERON-TB Gold IT)

TB-SPOT

Российский аналог QuantiFeronTB –Gold in Tube - тест система «Тубинферон»: совместная разработка НИИ фтизиопульмонологии и ООО «МонА» по заказу Росздрава РФ

Определение ключевых цитокинов, характеризующих Th1/Th2-лимфоцитов

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Выявление активного туберкулеза у детей (0-17 лет) при скрининговых обследованиях с применением туберкулина и Диаскинтеста

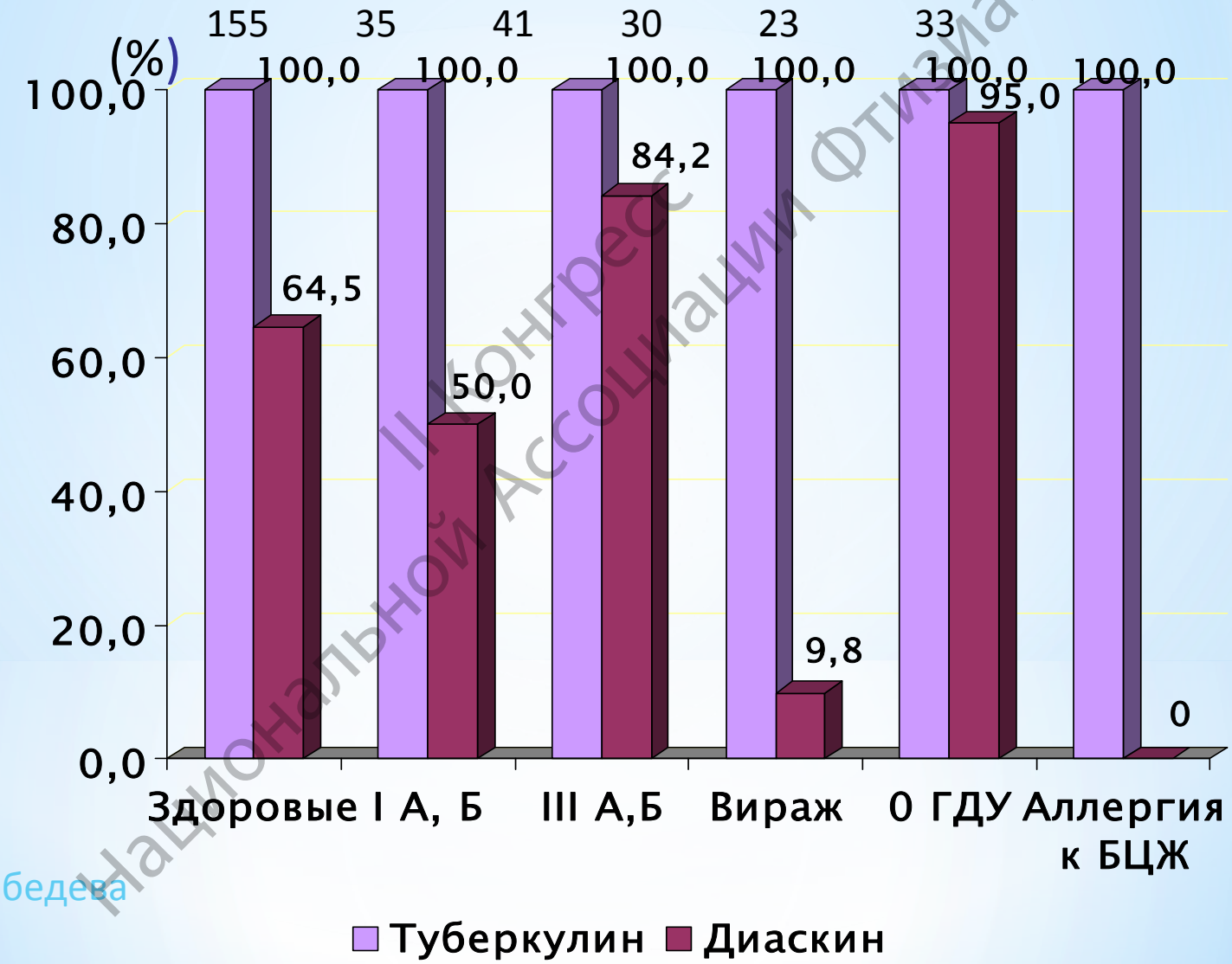
Профессор М.В.Шилова

В 2012г. обследовано более 18,9 млн. детей и 2,5 млн. подростков

II Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров

Диагностика туберкулеза у детей с применением туберкулина и Диаскинтеста, 2011-2013

Обследовано 317 детей



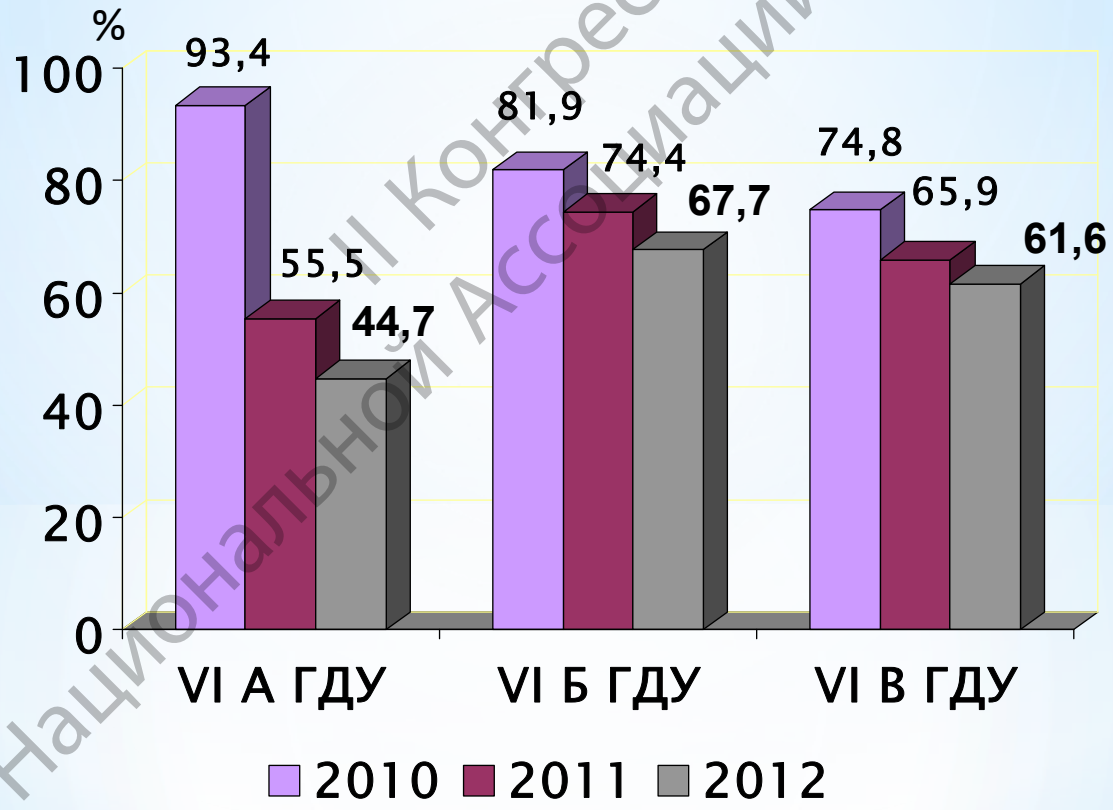
Проф. Л.В. Лебедева

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Показания к проведению превентивного лечения детей в возрасте 0-17 лет VI ГДУ до и после введения в действие пр.855.

профессор Шилова М.В.

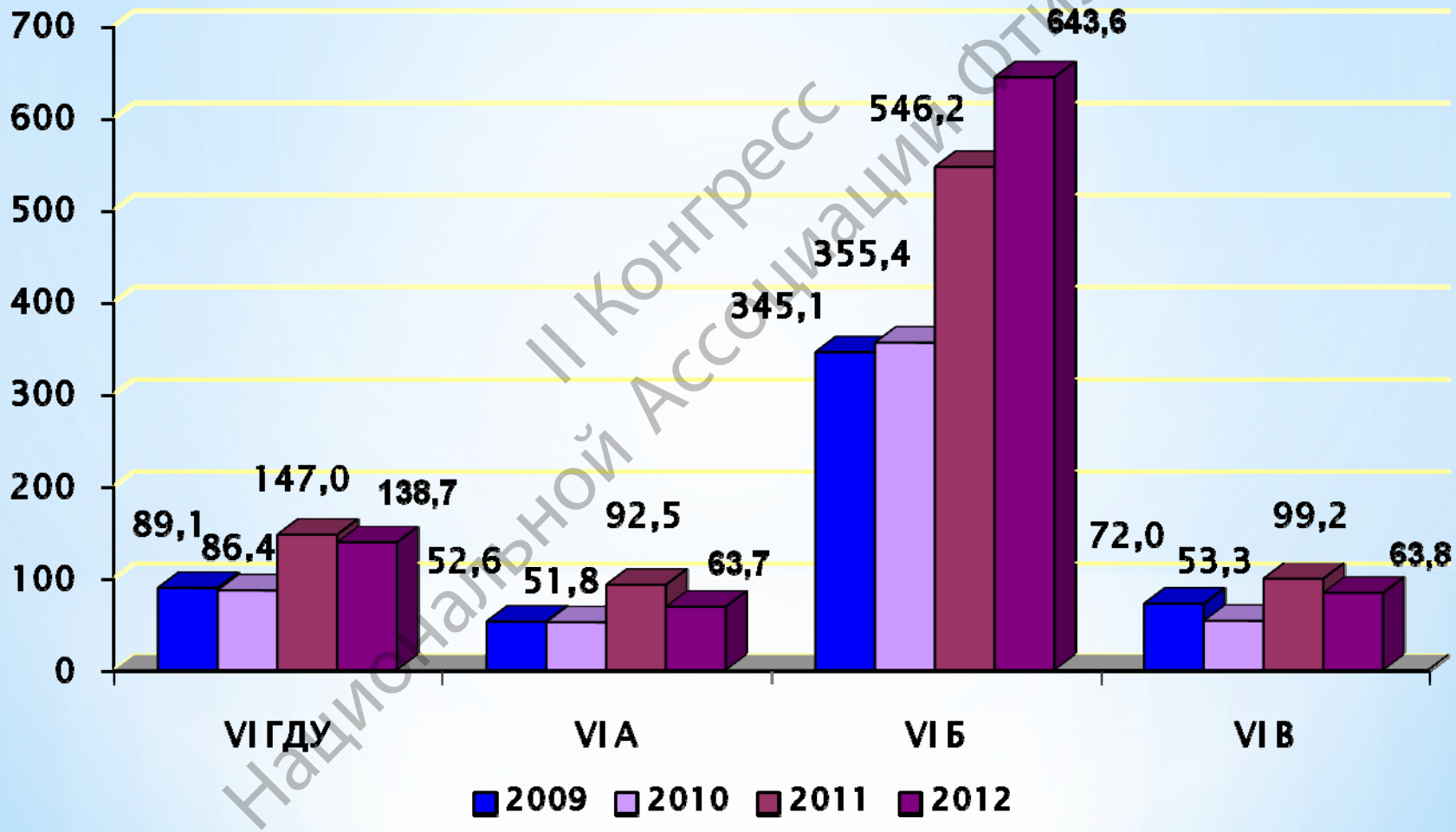
Число не предотвращенных случаев заболевания туберкулезом равно 27,7% (по сравнению с 2009г.)



II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Показатель заболеваемости туберкулезом детей 0-17 лет VI ГДУ. Россия
(на 100тыс. детей VI ГДУ)

Профессор М.В. Шилова



II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Принцип исследования

* Антиген-специфическая продукция важнейших цитокинов в образцах цельной крови in vitro
* Сравнительный анализ эффективности кожных тестов и лабораторной иммунодиагностики

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

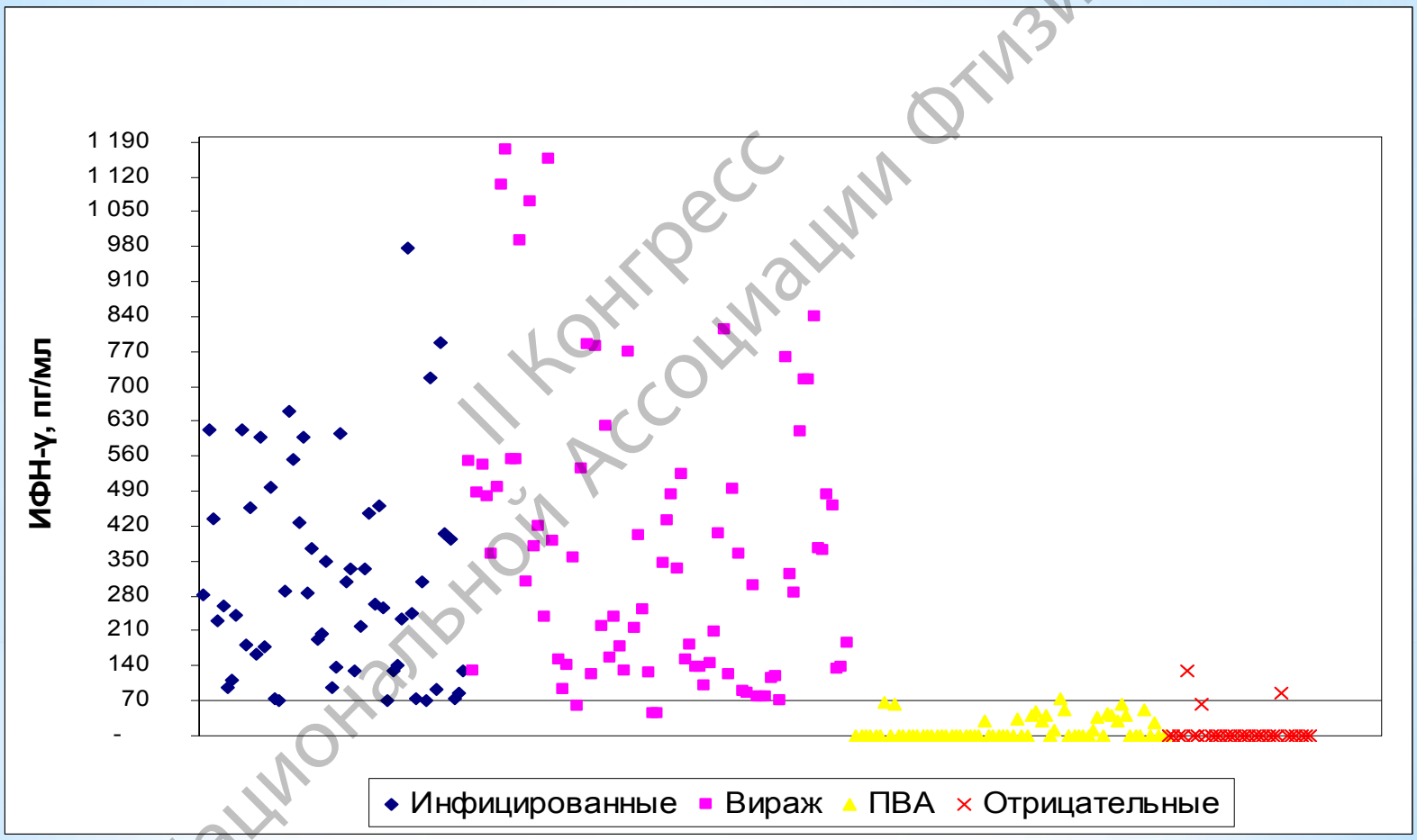
Методы анализа клеточного иммунного ответа

Образцы цельной гепаринизированной крови инкубировались 22-24 часа в стерильных пробирках по 1 мл/

- **Контрольная - без добавления антигена и две опытных, в которые добавляли по 10 мкг белка антигенов - туберкулин PPD и смесь рекомбинантных антигенов ESAT-6 и CFP-10, соответственно.**
- **В образцах надосадочной плазмы измеряли концентрации исследуемых цитокинов ИФН-γ и ФНО-α с помощью двух разработанных нами тест-систем количественного иммуноферментного анализа.**

II Конгресс Национальной Ассоциации Физиатров

Индукция ИФН-γ в присутствии ESAT-6



II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Сравнительная эффективность кожного теста «Диаскин-тест» и лабораторной иммунодиагностики с анализом антиген-индуцированных цитокинов

* У 66 детей и 16 подростков с предполагаемым туберкулезным инфицированием по результатам туберкулиновых проб и, части пациентов, имевших контакт с больными туберкулезом, проведены исследования как с помощью кожной пробы Диаскин-тест, так и с помощью иммунологического исследования с применением тест-системы «Тубинферон»
* Одновременно с исследованием антиген-индуцированного ИФН-γ в образцах плазмы крови исследовали также уровень другого важного цитокина - фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α).

Национальный Конгресс Ассоциации Фтизиатров

Сравнительная эффективность кожного теста «Диаскин-тест» и лабораторной иммунодиагностики с анализом антиген-индуцированных цитокинов

- При анализе уровня индукции интерферона-гамма в системе «Тубинферон» у 40 из 82 пациентов результаты иммунологического исследования и кожной пробы Диаскин-тест совпадали и **были положительными**. Средний уровень индукции ИФН-γ в этой группе составил **459,2 ± 60 (337-580) пг/мл**). 11 пациентов были отрицательными по обоим тестам.
- У 19 пациентов Диаскин-тест был **отрицательном** при **положительных** результатах иммунологического исследования. В этой группе средний уровень антиген-индуцированного ИФН-γ составил **223,6 ± 31 (157-289) пг/мл**. В этой группе были пациенты, в том числе, с подтвержденными контактами с больными туберкулезом и в 3-х случаях с идентифицированной активной туберкулезной инфекцией (туберкулезный остит ребра, туберкулез внутригрудных лимфоузлов и инфильтративный туберкулез легких).
- Различия между этими группами при 95% уровне достоверности были статистически значимыми по критерию Вилкоксона.

Национальный Ассоциация Оптизиаторов

Сравнительная эффективность кожного теста «Диаскин-тест» и лабораторной иммунодиагностики с анализом антиген-индуцированных цитокинов

Уровни антиген-индуцированного ФНО-α в Диаскин–положительной группе (n-38) были несколько выше, чем в Диаскин-отрицательной группах (n-34), но значимо не отличались.

При концентрации ФНО-α более 10 нг/мл в первой группе - 12 пациентов с признаками активной туберкулезной инфекции (ТВГЛУ, внелегочные формы); во второй – четыре пациента (ТВГЛУ и внелегочные формы)

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Цитокиновый индекс

ЦИ – количественный показатель соотношения ключевых цитокинов INFγ/IL4 и IL18/IL10, характеризующий функциональную деятельность Th1/ Th2 лимфоцитов в иммунном ответе

II Конгресс Национальной Ассоциации физиатров

Значения ЦИ у детей в исследуемых группах (в сыворотке крови, M ± m, pq/ml)

Характеристика сравниваемых групп детей	Характер цитокинов и их показатели (средние значения)					
	IFNγ	IL4	ЦИ	IL18	IL10	ЦИ
Здоровые инфицированные МБТ дети, n=118	34,8±3,2	17,7±0,6	1,9	38,1±1,5	19,1±1,8	1,9
Больные туберкулезом дети, n=129	23,9±2,1	16,6±1,5	1,4	24,7±1,9	18,2±1,7	1,4
Контроль, здоровые неинфицированные дети, n=30	9,6±1,6	4,1±0,14	≥2,1	8,4±1,9	3,7±1,7	?2,1

II Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

ВЫВОДЫ

1.Иммунологическое исследование крови с анализом антиген-индуцированного интреферона-гамма, по сравнению с кожной пробой Диаскин-тест, позволяет дополнительно выявлять не менее 30% пациентов с наличием первичной туберкулезной инфекции.

2.Высокие уровни индуцированного ФНО-α также могут являться критериями активной инфекции.

3.На сегодняшний день есть надежные иммунологичские тесты для диагностики LTBI, но не существует инструментов диагностики ее прогрессирования

I Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров

Спасибо за внимание

II Конгресс
Национальной Ассоциации Фтизиатров