

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛИЦ СТАРШЕ 60 ЛЕТ

¹Дмитриева А.П., ¹Челнокова О.Г., ¹Скрыпник Н.В., ¹Таххан А.,
²Борисова Е.В., ²Афанасенко О.А., ²Миначенкова М.В.

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, e-mail: chelnokova@bk.ru;

²ОГБУЗ «КОСТРОМСКОЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ДИСПАНСЕР», Кострома, e-mail: optd@lpu.dzo-kostroma.ru

Целями работы явились изучение возможностей диагностики туберкулеза у лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и анализ высвобождения IFN- γ , специфичных к антигену *Mycobacterium tuberculosis*. Проведено когортное исследование впервые выявленных больных туберкулезом старше 60 лет в 2013–2024 гг. в Ярославской и Костромской областях, имеющих результаты иммунодиагностики, из них у 33,9% (78 человек) выполнена проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, у 70,9% (163 человек) – проба Манту, у 8,7% (20 человек) – анализ высвобождения IFN- γ , специфичных к антигену *Mycobacterium tuberculosis*. Высокий удельный вес отрицательной реакции на пробу Манту и пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным свидетельствует об иммунодефиците, который обусловлен суммарным действием факторов течения туберкулеза и старческими изменениями. Анализ высвобождения IFN- γ , специфичных к антигену *Mycobacterium tuberculosis*, показал более высокую чувствительность, чем проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным ($p < 0,01$). Этот анализ показал наилучшие результаты по сравнению с пробой с аллергеном туберкулезным рекомбинантным по возможности применения иммунологических методов для диагностики туберкулеза в условиях иммунодефицита на фоне старения. Данный метод может быть эффективным для выявления туберкулеза у лиц старше 60 лет, однако требуется разработка алгоритмов для сужения групп риска обследуемых лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей.

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, старение, анализ высвобождения IFN- γ , специфичных к антигену *Mycobacterium tuberculosis*, туберкулиновые пробы.

POSSIBILITIES OF IMMUNODIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN PEOPLE OVER 60 YEARS OF AGE

¹Dmitrieva A.P., ¹Chelnokova O.G., ¹Skripnik N.V., ¹Takkhan A., ²Borisova E.V.,
²Afanasenko O.A., ²Minachenkova M.V.

¹FGBOU VO «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, e-mail: chelnokova@bk.ru;

²OGBUZ «KOSTROMA TUBERCULOSIS DISPENSARY», Kostroma, e-mail: optd@lpu.dzo-kostroma.ru

The aim of the work was to study the possibilities of diagnosing tuberculosis in the elderly, senile and long-lived people using a sample with a recombinant tuberculosis allergen and an analysis of the release of IFN- γ specific to the *Mycobacterium tuberculosis* antigen. A cohort study of newly diagnosed tuberculosis patients over 60 years of age in 2013-2024 was conducted. In the Yaroslavl and Kostroma regions with the results of immunodiagnosics, 33.9% (78 people) of them had a test with the tuberculosis recombinant allergen, 70.9% (163 people) had a Mantoux test, 8.7% (20 people) had an analysis of the release of IFN- γ specific to the *Mycobacterium tuberculosis* antigen. The high proportion of the negative reaction to the Mantoux test and the test with the tuberculosis recombinant allergen indicates immunodeficiency, which is due to the combined effect of factors of the course of tuberculosis and senile changes. The analysis of the release of IFN- γ specific to the *Mycobacterium tuberculosis* antigen showed a higher sensitivity than the sample with the tuberculosis recombinant allergen ($p < 0.01$). This analysis showed the best results, compared with the test with the recombinant tuberculosis allergen, if possible, the use of immunological methods for the diagnosis of tuberculosis in conditions of immunodeficiency against the background of aging. This method can be effective for detecting tuberculosis in people over 60 years of age, however, it requires the development of algorithms to narrow the risk groups of the elderly, senile and long-lived subjects.

Keywords: tuberculosis, diagnosis, aging, analysis of the release of IFN- γ specific to *Mycobacterium tuberculosis* antigen, tuberculin samples.

Введение. Современной проблемой фтизиатрии является своевременная диагностика туберкулеза у лиц старше 60 лет [1, 2, 3]. Согласно клиническим рекомендациям по лечению туберкулеза у взрослых, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) включена в перечень обследования для установления диагноза, но не является методом выявления заболевания [4]. Данные по информативности этого метода для диагностики туберкулеза у лиц старше 60 лет противоречивы. В одном из исследований авторами было показано, что среди больных туберкулезом старше 74 лет положительные пробы встречались только у половины [5]. Зарубежные коллеги активно используют анализ высвобождения IFN- γ , специфичных к антигену *Mycobacterium tuberculosis* (T-SPOT.TB), для диагностики туберкулеза у лиц из групп риска. Другими авторами в исследовании была показана диагностическая значимость T-SPOT.TB на фоне низкой диагностической ценности кожных тестов с туберкулином (2ТЕ). Было установлено, что у больных туберкулезом старше 60 лет большую информативность показал T-SPOT.TB в сравнении с туберкулиновыми пробами с 2ТЕ [6]. В современной литературе нет достаточных данных о сравнении диагностических значений пробы с АТР и T-SPOT.TB у лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей.

Цель исследования. Изучить возможности диагностики туберкулеза у лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) и T-SPOT.TB.

Материалы и методы исследования. Проведено ретроспективно-проспективное наблюдение 230 пациентов пожилого, старческого возраста и долгожителей с впервые выявленным туберкулезом в 2013–2024 гг. в Ярославской и Костромской областях, имеющих результаты иммунодиагностики, из них у 33,9% (78 человек) выполнена проба с АТР, у 70,9% (163 человек) – р. Манту, у 8,7% (20 человек) – T-SPOT.TB. Были выделены возрастные группы согласно классификации ВОЗ: 156 больных пожилого возраста (60–74 года), 71 больной старческого возраста (75–90 лет), 3 больных – долгожители (старше 90 лет). Деление по возрасту обусловлено высокой вероятностью физиологической иммуносупрессии, связанной с особенностями стареющего организма, что могло влиять на результаты иммунодиагностики туберкулеза. Возраст больных был от 60 до 97 лет, средний возраст составил 69,4 года. Распределение по полу в когорте представлено на рисунке. Отмечалось преобладание мужчин в группе пожилого возраста, а в группе старческого возраста, напротив, женщин было больше.

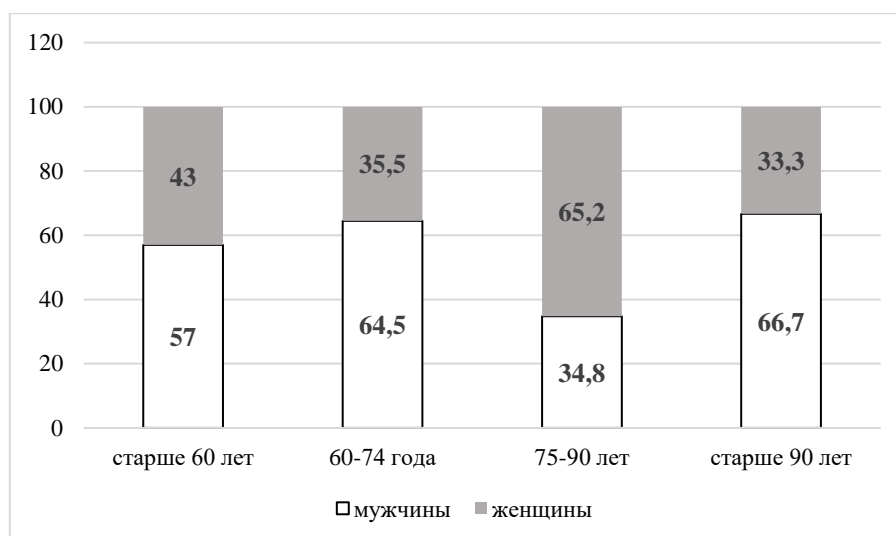


Рис. Распределение по полу больных с впервые выявленным туберкулезом старше 60 лет, (%)

У одного пациента были коинфекция ВИЧ и туберкулез (0,4%). Статистическую обработку данных проводили при помощи компьютерных программ Statistica 13.0. Вариационные ряды обследовали на нормальность распределения с использованием графического метода и критерия Лиллифорса. Для оценки межгрупповых различий применяли критерий хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Изучена характеристика туберкулезного процесса, так как распространенность и тяжесть туберкулеза могут оказывать влияние на результаты иммунодиагностики.

Структура форм туберкулеза в исследуемой когорте представлена в таблице 1.

Таблица 1

Структура форм туберкулеза у лиц старше 60 лет

	60–74 года, %	75–90 лет, %	Старше 90 лет, %	Всего, старше 60 лет, %
Диссеминированный туберкулез	28,7	34,8	66,7	30,6
Инфильтративный туберкулез	28,7	15,2	–	25
Туберкулома	17	13	33,3	16,2
Очаговый туберкулез	34	9,8	–	11,4
Внелегочный туберкулез	5,7	17,4	–	10,4

Туберкулез верхних дыхательных путей (ВДП), трахеи и бронхов	1,8	6,5	–	2,9
Туберкулезный плеврит	2,1	2,2	–	2,1
Фибринозно-кавернозный туберкулез	1,8	–	–	1,3
Казеозная пневмония	1,1	2,2	–	1,3
Туберкулез ВГЛУ	1,1	2,2	–	1,1
Кониотуберкулез	0,4	3,3	–	1,1
Кавернозный туберкулез	–	–	–	0,5

Среди больных туберкулезом старше 60 лет наблюдался высокий удельный вес распространенных форм туберкулеза легких в виде диссеминированного и инфильтративного туберкулеза, а также внелегочных форм туберкулеза (10,4%). Диссеминированный туберкулез диагностирован примерно у одной трети пациентов в каждой группе. Инфильтративный туберкулез встречался чаще в группе пожилого возраста, чем среди больных 75–89 лет (28,7% и 15,2% соответственно, $p < 0,01$). Очаговая форма диагностирована значительно реже среди больных старческого возраста (9,8%), чем в группе больных 60–74 лет (34%, $p < 0,01$). Среди пациентов 75–89 лет чаще встречался туберкулез верхних дыхательных путей и бронхов (6,5%), чем в группе 60–74 лет (1,8%, $p < 0,01$). Внелегочные формы туберкулеза чаще встречались в группе старческого возраста, чем в группе пожилого возраста (17,4% и 5,7% соответственно, $p < 0,01$). Тяжелое течение туберкулеза наблюдалось у 50,4% больных старше 60 лет, среди лиц пожилого возраста – в 39,7% случаев, старческого возраста – в 73,2%, долгожителей – в 66,7%.

Бактериовыделение всего было зарегистрировано в 40,3% случаев с примерно равной частотой в разных группах. В группе пожилых больных бактериовыделение встречалось в 40,2%, среди пациентов старческого возраста – 38,6% ($p > 0,05$). Среди исследуемых больных старше 60 лет множественная лекарственная устойчивость МБТ встречалась в 6,7% случаев, в группе пожилого возраста – в 6,4% случаев, старческого возраста – в 5,6% случаев ($p > 0,05$).

Полости распада в легких имели 36,7% больных при выявлении туберкулеза. Полости распада чаще наблюдались в группе пожилого возраста, чем в группе старческого возраста (39,7% и 28,3% соответственно) ($p < 0,01$).

В группе долгожителей микобактерии туберкулеза (МБТ) в мокроте не были обнаружены, полостей распада не наблюдалось.

Таким образом, туберкулез у пациентов старше 60 лет был представлен всеми формами туберкулеза с преобладанием диссеминированного и инфильтративного процесса. Бактериовыделение и деструкции встречались примерно с одинаковой частотой в пожилом и старческом возрасте. В группе больных 75–89 лет чаще встречался внелегочный туберкулез, чем в остальных исследуемых группах. В группе старческого возраста чаще наблюдалось тяжелое течение заболевания (73,2%,) чем среди пациентов пожилого возраста (39,7%) ($p < 0,01$). Выявленные особенности течения туберкулеза у больных старческого возраста позволяют предположить наличие у них более глубокого вторичного иммунодефицита, что, вероятно, может оказывать влияние на результаты иммунодиагностики туберкулеза.

Результаты иммунодиагностики представлены в таблице 2.

Таблица 2

Иммунодиагностика у лиц старше 60 лет

	60–74 года, %	75–89 лет, %	Старше 90 лет, %	Всего старше 60 лет, %
Положительный результат р. Манту с 2 ТЕ	60	36	33,3	51,2
Отрицательный результат р. Манту с 2 ТЕ,	40	64	66,7	48,8
Положительный результат пробы с АТР	34,9	30	0	33,1
Отрицательный результат пробы с АТР	65,1	70	100	66,9
Положительный результат Т-SPOT.TB	100	100	100	100
P*	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p < 0,01$

*P – достоверность различий между положительным результатом пробы с АТР и положительным результатом Т-SPOT.TB

Высокий удельный вес отрицательной реакции на пробу Манту и пробу с АТР свидетельствует об иммунодефиците, который обусловлен суммарным действием факторов течения туберкулеза и старческими изменениями. Т-SPOT.TB показал более высокую чувствительность, чем проба с АТР ($p < 0,01$). Авторы сравнили 2 группы пациентов (по 10 человек в каждой) с положительными результатами Т-SPOT.TB и положительной и отрицательной пробой с АТР. Статистически значимых отличий по возрасту, полу, формам туберкулеза и характеристике туберкулезного процесса, тяжести туберкулеза, старческой астении, сопутствующим заболеваниям получено не было (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика групп пациентов с положительным Т.SPOT-TB и положительным или отрицательным результатом пробы с АТР

	Пациенты с положительным результатом пробы с АТР и положительным результатом Т-SPOT.TB, % n=10	Пациенты с отрицательным результатом пробы с АТР и положительным результатом Т-SPOT.TB, % n=10	*P- достоверность различий
Возраст 60–74 года	60	70	$p > 0,05$
Возраст 75–89 лет	40	20	$p > 0,05$
Возраст 90 лет и старше	0	10	$p > 0,05$
Женский пол	60	50	$p > 0,05$
Мужской пол	40	50	$p > 0,05$
Диссеминированный туберкулез	40	50	$p > 0,05$
Инфильтративный туберкулез	20	10	$p > 0,05$
Туберкулез верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов	10	10	$p > 0,05$
Казеозная пневмония	10	10	$p > 0,05$

Внелегочный туберкулез	20	20	p>0,05
Бактериовыделение	60	50	p>0,05
Полости распада	40	40	p>0,05
Старческая астения	20	30	p>0,05
Бронхолегочная патология	70	60	p>0,05
Сердечно-сосудистая патология	90	100	p>0,05
Патология зрительной системы	50	40	p>0,05
Патология ЛОР-органов	30	10	p>0,05
Онкология	10	10	p>0,05
Лейкопения в общем анализе крови	30	50	p>0,05
Тяжелое течение туберкулеза	50	50	p>0,05

Полученные авторами результаты указывают на недостаточную информативность пробы с АТР у пациентов старше 60 лет для диагностики туберкулеза. При этом с возрастом чувствительность данного метода снижается. По мнению авторов, это может быть обусловлено анатомо-физиологическими особенностями стареющего организма. Иммунная система лиц старше 60 лет характеризуется естественной иммуносупрессией, что объясняет отрицательные результаты пробы с АТР и пробы Манту. Были найдены сведения, где ранее авторами были получены данные, что иммунологический фенотип стареющего организма и установили снижение содержания CD8+, CD4+, CD3+ клеток в крови [7]. По наблюдениям авторов, заболевание туберкулезом, вероятно, усугубляет этот процесс. T.SPOT-TB был положительным даже при отрицательных результатах пробы с АТР. Изучение пациентов с положительной и отрицательной пробой с АТР при положительном результате T.SPOT-TB не выявило причин различий в результатах кожных тестах.

Заключение. Таким образом, кожные иммунологические пробы на туберкулез: р. Манту, проба с АТР – не являются информативными для диагностики туберкулеза у лиц старше 60 лет, но подтверждают вторичный иммунодефицит у данной категории больных.

T.SPOT-TB показал наилучшие результаты по сравнению с пробой с АТР по возможности применения иммунологических методов для диагностики туберкулеза в условиях иммунодефицита на фоне старения. Таким образом, данный метод может быть

эффективным для выявления туберкулеза у лиц старше 60 лет, однако требуется разработка алгоритмов для сужения групп риска обследуемых лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей.

Список литературы

1. Тео А.К.Д., Rahevar K., Morishita F. Tuberculosis in older adults: case studies from four countries with rapidly ageing populations in the western pacific region // BMC Public Health. 2023. Vol. 23. [Электронный ресурс]. URL: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-023-15197-7>. (дата обращения: 28.07.2024). DOI: 10.1186/s12889-023-15197-7.
2. Wu I.L., Chitnis A.S., Jaganath D. A narrative review of tuberculosis in the United States among persons aged 65 years and older // Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases. 2022. Vol. 28. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35757390/> (дата обращения: 28.07.2024). DOI: 10.1016/j.jctube.2022.100321.
3. Шпрыков А.С., Сутягина Д.А., Долгова М.А. Туберкулез органов дыхания у лиц старше 70 лет: особенности течения и трудности диагностики // Туберкулез и болезни легких. 2021. № 6. С. 39-42. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-6-39-42.
4. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2024. 167 с.
5. Поздеева Н.В., Коковихина И.А., Аниховская О.Н. Применение пробы с диаскинтестом в диагностике туберкулеза у взрослых // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 6. С. 115-115.
6. Sun B.-B., Ma L.-J., Kuang H.-Y, Zhao L.-M. Value of T-SPOT.TB for the Diagnosis of Tuberculosis in Elderly Patients // Chinese General Practice. 2017. Vol. 20. P.1884-1887. DOI: 10.7727/wimj.2016.302.
7. Tavares S.M., Junior W.deL., Lopes E Silva M.R. Normal lymphocyte immunophenotype in an elderly population // Revista brasileira de hematologia e hemoterapia. 2014. Vol. 36. P. 180-183. DOI: 10.1016/j.bjhh.2014.03.021.