

STUDII ȘI SINTEZE

УДК 616.98-002.5-073.75:616-097.3(479.24)

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.01>**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ АНТИТЕЛ КЛАССА IGM И IGG ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЬНЫХ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ТУБЕРКУЛЕЗ****Ирада АХУНДОВА**, канд. мед. наук,**Кенюль КЕРИМОВА**, канд. мед. наук**Гюльзар АЛИЕВА**, канд. мед. наук,**Гамар АХМАДЗАДЕ**, заведующая лабораториейНИИ Легочных Заболеваний МЗ Азербайджанской Республики,
Азербайджан, Бакуe-mail: konul.macnun75@gmail.com**Резюме.**

Целью работы была оценка диагностической значимости серологических тестов на антитела классов IgM и IgG при первичной диагностике туберкулёза, включая внелёгочные формы. Проведено одноцентровое наблюдательное исследование: 200 человек (64 – активный ТБ; 136 – контроль), ИФА на IgM/IgG выполнялся на старте обследования в составе комплексной диагностики. IgM показал очень низкую чувствительность (4,7%) при высокой специфичности (99,3%), PPV 75,0%, NPV 68,9% (LR+≈6,38; LR-≈0,96). IgG имел чувствительность 20,3% и специфичность 86,8%, PPV 41,9%, NPV 69,8% (LR+≈1,53; LR-≈0,92). Серология не пригодна для скрининга/исключения активного ТБ и может рассматриваться лишь как вспомогательный маркер при средней/высокой предтестовой вероятности; решающее значение остаётся за микробиологической и молекулярной верификацией.

Ключевые слова: туберкулёз; серологическая диагностика; IgM; IgG; чувствительность; специфичность; PPV; NPV; отношения правдоподобия; внелёгочный туберкулёз.

Rezumat. Evaluarea eficacității anticorpilor antituberculoză IgM și IgG în diagnosticul primar al pacienților cu suspiciune de tuberculoză.

Acest studiu a evaluat valoarea diagnostică a testelor serologice pentru anticorpii IgM și IgG în investigarea inițială a tuberculozei, inclusiv tuberculozei extrapulmonare. Într-o cohortă observațională monocentrică (n=200; 64 – de pacienți cu tuberculoză activă, 136 – de controale), testarea ELISA IgM/IgG a fost efectuată la momentul inițial, ca parte a unui algoritm de diagnostic cuprinzător. IgM a demonstrat o sensibilitate foarte scăzută (4,7%) cu specificitate ridicată (99,3%); VPP 75,0%, VPN 68,9% (LR+≈6,38; LR-≈0,96). IgG a prezentat o sensibilitate de 20,3% și o specificitate de 86,8%; VPP 41,9%, VPN 69,8% (LR+≈1,53; LR-≈0,92). Serologia nu este potrivită pentru screening-ul sau excluderea tuberculozei active și ar trebui considerată doar ca adjuvant la pacienții cu probabilitate pre-test moderată/mare; diagnosticul definitiv se bazează în continuare pe confirmarea microbiologică și moleculară.

Cuvinte cheie: tuberculoză; testare serologică; IgM; IgG; sensibilitate; specificitate; PPV; NPV; raporturi de probabilitate; tuberculoză extrapulmonară.

Summary. Evaluation of the effectiveness of IgM and IgG anti-tuberculosis antibodies in the primary diagnosis of patients with suspected tuberculosis.

This study assessed the diagnostic value of serological assays for IgM and IgG antibodies in the initial work-up of tuberculosis, including extrapulmonary disease. In a single-center observational cohort (n=200; 64 – active TB, 136 – controls), ELISA IgM/IgG testing was performed at baseline as part of a comprehensive diagnostic algorithm. IgM demonstrated very low sensitivity (4.7%) with high specificity (99.3%); PPV 75.0%, NPV 68.9% (LR+≈6.38; LR-≈0.96). IgG showed sensitivity 20.3% and specificity 86.8%; PPV 41.9%, NPV 69.8% (LR+≈1.53; LR-≈0.92). Serology is unsuitable for screening or ruling out active TB and should be considered only as an adjunct in patients with moderate/high pre-test probability; definitive diagnosis still relies on microbiological and molecular confirmation.

Keywords: tuberculosis; serological testing; IgM; IgG; sensitivity; specificity; PPV; NPV; likelihood ratios; extrapulmonary TB.

Введение.

Туберкулез, оставаясь одной из древнейших и самых коварных инфекций, по-прежнему представляет собой серьезную угрозу для мирового здравоохранения. Особенно остро стоит проблема диагностики внелегочных форм заболевания, которые часто протекают скрытно и не имеют типичной клинической картины. Раннее выявление туберкулеза является критически важным для предотвращения его распространения и успешного лечения.

Сегодня благодаря молекулярно-генетической диагностике раннее выявление легочного туберкулеза значительно упростилось. Однако в случаях внелегочного туберкулеза, когда получение биологического материала для исследования затруднено, вспомогательные тесты становятся крайне необходимыми. Именно в таких ситуациях традиционные методы, как бактериологический посев или рентгенография, не всегда обеспечивают оперативность и точность, необходимые для принятия быстрых клинических решений.

В последние десятилетия медицинское сообщество активно ищет новые подходы к диагностике. В этом контексте серологические тесты, основанные на определении противотуберкулезных антител, стали предметом пристального внимания. Эти тесты привлекают своей относительной простотой, скоростью выполнения и потенциалом для использования в качестве скринингового инструмента.

Более 100 лет назад, в 1898 году, Арлоинг сообщил о первом серодиагностическом тесте на туберкулез – реакции агглютинации, всего через 16 лет после того, как Кох идентифицировал туберкулезную палочку. В течение следующих восьми десятилетий оценивались многочисленные серологические методы, но они давали плохие результаты из-за перекрестной реактивности используемых антигенов.

С появлением ИФА в 1972 году и появлением моноклональных антител, а также очищенных антигенов серологическая диагностика туберкулеза стала более многообещающей [2, 3]. Антиген 38 кДа, фосфатсвязывающий белок, был идентифицирован как иммунодоминантный антиген при туберкулезе легких с положительным мазком мокроты и потенциальный реагент для использования в скрининге на инфекционный туберкулез [1, 4].

Наша работа была направлена на детальный анализ собственного клинического опыта

применения этих тестов. Мы стремимся оценить их реальную диагностическую значимость и определить их место в современном протоколе обследования пациентов с подозрением на туберкулез.

Цель.

Оценить диагностическую информативность тестов на антитела классов IgM и IgG при первичной диагностике туберкулеза и определить целесообразность их применения в клиническом алгоритме, включая случаи подозрения на внелегочные формы.

Материалы и методы.

Одноцентровое наблюдательное исследование выполнено на клинических базах НИИ лёгочных заболеваний (Баку). Серология (IgM/IgG) методом иммуно-ферментного анализа выполнялась на первичном этапе обследования как часть комплексной диагностики. В исследование было включено 200 человек: 64 пациента с активным туберкулезом (по совокупности клинических, рентгенологических, микробиологических и/или молекулярно-генетических данных исследований) и 136 лиц контрольной группы без признаков активного туберкулеза по клинико-лучевой оценке и наблюдению. Средний возраст пациентов составил 37 лет. Все пациенты были негативны по ВИЧ.

Наряду с серологическим анализом, проводились кожные пробы по показаниям, лучевая диагностика, бактериоскопия/посев и GenXpert. Сыворотки получали в первые дни госпитализации, преимущественно до начала противотуберкулезной терапии; образцы хранили при -70°C ; тестирование выполняли по инструкции производителя. Рассчитывали чувствительность, специфичность, положительную/отрицательную прогностические ценности (PPV/NPV – Positive Predictive Value/Negative Predictive Value) и отношения правдоподобия ($\text{LR}^+ / \text{LR}^-$ (LR^+ усиливает диагноз, $\text{LR}^- < 1$ помогает его исключить)).

Результаты и обсуждения.

При включении пациентов мы исходили из практической задачи первичной сортировки: на кого нужно тратить время и ресурсы для инвазивной верификации, а где вероятнее альтернативные диагнозы. Уже на уровне общей структуры выборки проявилась ключевая для последующей интерпретации особенность: доля активного туберкулеза составила 32% (64 из 200). Это означает, что любые прогностические

показатели, зависящие от распространённости (PPV/NPV), будут «смещены» в сторону более высоких PPV и более низких NPV по сравнению с амбулаторной популяцией низкого риска.

Анализ результатов по классу IgM показал, что истинно положительные результаты встречаются крайне редко: всего 3 из 64 у пациентов с активным туберкулёзом. На контрольной группе зарегистрирован лишь один ложноположительный ответ (1 из 136). Эти данные позволили сформировать характерный профиль метрик: чувствительность 4,7%, специфичность 99,3%, PPV 75,0 %, NPV 68,9%. Клинически это выглядит так: если у больного, по всем прочим данным, вероятность туберкулёза умеренная, то положительный IgM – редкая, но сильная подсказка, резко повышающая посттестовую вероятность ($LR \approx 6,38$). В то же время отрицательный IgM ни к чему не обязывает: $LR \approx 0,96$ практически не меняет исходной неопределённости, и опираться на отсутствие IgM как на «отрицательный предиктор» нельзя.

С антителами класса IgG результаты следующие: позитивность встречается заметно чаще, однако диагностический «вес» отдельного результата ниже. Среди пациентов с активным туберкулёзом 13 из 64 дали IgG-позитивный ответ, в контроле – 18 из 136. Что позволяет рассчитать чувствительность 20,3%, специфичность 86,8%, PPV 41,9 %, NPV 69,8% и отношения правдоподобия ($LR \approx 1,53$, $LR \approx 0,92$). В клинической практике это может означать, что положительный IgG лишь умеренно «подталкивает» нас к диагнозу, а отрицательный IgG не позволяет его снять. Известно, что IgG отражает в первую очередь факт иммунного контакта и анамнез пациента (включая вакцинацию BCG и латентные инфекции), а не текущую активность процесса.

Чтобы лучше почувствовать клиническое значение этих чисел, нами было смоделировано несколько типичных ситуаций. При низкой предтестовой вероятности (например, 10 % у амбулаторного пациента без чётких рентгенологических признаков) IgM+ поднимает вероятность активного туберкулёза примерно до 41%, то есть переводит пациента из «низкого» в «сомнительный/средний» диапазон и требует ускоренного поиска материала для микробиологии и более тщательного исследования материала. IgG+ в той же ситуации поднимет вероятность лишь до $\approx 15\%$, что редко меняет тактику. Напротив, при высокой предтестовой вероятности (около 50%; характерная клиничко-рентгенологическая

картина, эпиданамнез), IgM+ увеличивает посттестовую вероятность до $\approx 86\%$, поддерживая решение о прицельном заборе материала или даже начале терапии по жизненным показаниям. При этом ни отрицательный IgM, ни отрицательный IgG в перечисленных сценариях не снижают вероятность достаточно, чтобы отказаться от инвазивной диагностики.

Попытки «объединить» классы антител в простые правила («IgM или IgG положителен» либо «IgM и IgG оба положительны») предсказуемо ведут к обмену чувствительности на специфичность. В наших данных первый подход повышает долю «пойманных» случаев ценой большего числа ложноположительных, а второй – почти исключает ложноположительные, но пропускает большинство больных. На уровне индивидуального пациента ни одно из этих правил не обеспечивает приемлемого баланса для самостоятельных решений.

В совокупности всё это дает нам основание полагать, что серология – это вспомогательный, а не главный метод диагностики туберкулеза, что подтверждают авторы аналогичных исследований. Редкий IgM+ способен усилить клиническую уверенность и ускорить маршрут пациента к микробиологической верификации, особенно в случаях с внелегочным туберкулезом, но отрицательные ответы (и IgM, и IgG) не дают права «снимать» туберкулёз. Возвращаясь к исходной мотивации – «поможет ли серология на первичном этапе диагностики?» – данное исследование показало, что как скрининг-инструмент в нашей когорте она не сработала; как вспомогательный маркер в сценариях средней/высокой предтестовой вероятности – умеренно полезна.

Первичная диагностика дает клиницисту предтестовую вероятность: история болезни, эпиданамнез, рентгенологические признаки, лабораторные маркёры воспаления – всё это складывается в предварительную оценку: низкая, средняя или высокая вероятность активного туберкулёза. В каждом из этих вероятностей результат серологического исследования может быть разным и следовательно, используется по-разному.

Если вероятность низкая, перед нами, как правило, пациент с неспецифическими жалобами и без убедительной рентгенологической картины. Здесь серология не должна превращаться в «ловушку ложных тревог». Рутинно назначать IgM/IgG нецелесообразно: положительный IgG в такой ситуации чаще отразит перенесённый

контакт, чем активную болезнь, а отрицательные ответы не имеют силы для исключения диагноза. Исключение – редкий IgM+: он переводит пациента в «серую зону» и заставляет ускорить дообследование (ПЦР/прицельная визуализация), но всё равно не заменяет поиска материала для микробиологии.

Если вероятность средняя, у врача уже есть зацепки – лучевые, клинические, иногда гистологические. Здесь серология может добавлять нюанс. Появление IgM+ в такой ситуации – сигнал «не терять темп»: планировать пункцию/биопсию, молекулярно-генетические тесты, обсуждать тактику на мультидисциплинарном консилиуме. IgG+ сам по себе редко меняет маршрут, но в сочетании с остальной картиной способен укрепить гипотезу и упростить аргументацию для пациента и семьи (почему нужны инвазивные процедуры, почему нельзя «просто подождать»).

Если вероятность высокая, решение фактически принимается вне зависимости от серологии: ключевая задача — получить материал и верифицировать диагноз. В этом случае отрицательные IgM/IgG не вправе замедлять клиническое мышление: они лишь напоминают, что гуморальный ответ – не надёжно отражает активность процесса. Положительный IgM, если он есть, может послужить вспомогательным инструментом для тактических решений (сроки, объём инвазивных вмешательств).

Отдельно стоит отметить сложность диагностики внелёгочных локализаций. Здесь цена диагностической ошибки особенно высока, а логистика материала сложна. Наш алгоритм предельно простой: серология не может быть фильтром на пути к инвазивной диагностике. Если клинико-лучевая картина и мультидисциплинарная оценка указывают на туберкулёз, пациенту требуется прицельный забор (узел, плевра, кость/сустав и т. п.) с посевом и ПЦР. Результат серологического анализа на IgM, как маркер острой стадии процесса с низкой долей вероятности, но все же сможет помочь правильно выбрать направление.

Полученные данные демонстрируют низкую чувствительность как IgM, так и IgG при первичной диагностике активного туберкулёза. Редкая позитивность IgM сопровождается высокой специфичностью и значимым LR+, что позволяет трактовать IgM+ как поддерживающий признак при наличии клинико-

рентгенологических данных в пользу активного процесса; отрицательный IgM не снижает диагностическую неопределённость (LR≈1). IgG определяется чаще, но характеризуется умеренной специфичностью и низким LR+, что соответствует его роли маркера перенесённого контакта/экспозиции и ограничивает ценность для установления диагноза активного туберкулёза. Как следствие, серология в одиночку непригодна для скрининга или исключения туберкулёза (NPV около 70%), а ключевая роль верификации остаётся за микробиологическими и молекулярными методами (посев/ПЦР) при прицельном заборе материала, особенно при внелёгочных локализациях.

Ограничения.

Одноцентровый дизайн; отсутствовала стратификация результатов по конкретным антигенным панелям/производителям тест-систем; не анализировалась динамика антител на фоне терапии. Расширение выборки и стандартизация антигенных панелей необходимы для более точного определения ниши серологии.

Выводы.

Тесты на антитела IgM/IgG обладают ограниченной диагностической ценностью при первичной диагностике туберкулёза: чувствительность низкая, отрицательный результат не исключает болезнь, а положительный IgG лишь умеренно повышает посттестовую вероятность. Редкие IgM-положительные результаты могут учитываться как поддерживающий признак в пользу активного процесса при средней/высокой предтестовой вероятности, однако решающей остаётся микробиологическая и молекулярная верификация с прицельным забором материала, особенно при подозрении на внелёгочные формы.

Литература.

1. Bothamley G. H. *Serological diagnosis of tuberculosis*. Eur. Respir. J.8 (Suppl. 20)1995676s-688s
2. Daniel T. M. *Immunodiagnosis of tuberculosis*. Rom W. N. and Garay S. M. 1996 223 -231 Little, Brown & Co. Boston, Mass
3. Daniel T. M. and Debanne S. M. *The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzyme-linked immunosorbent assay*. Am. Rev. Respir. Dis.13519871137-1151
4. Wilkins E. G. L. and Ivanyi J. *Potential value of serology for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis*. Lancet3361990641-644.