

УДК 616-002.5-079.3

DOI: 10.14427/jipai.2015.3.47

## Специфические методы диагностики туберкулеза

А.С. Прилуцкий, Ю.Д. Роговая

Донецкий национальный медицинский университет им.Горького, Донецк, ДНР

## Specific methods for the diagnosis of tuberculosis

O.S. Prylutskiy, Yu.D. Rohova

Donetsk National Medical University named after Gorky, Donetsk, DPR

### Аннотация

В обзоре дана характеристика современных методов диагностики туберкулеза и проанализированы их основные преимущества и недостатки. Применение того или иного метода определяется целью исследования, возрастом пациента, наличием у него сопутствующих заболеваний и других факторов риска, а также диагностической значимостью и чувствительностью тестов. При получении сомнительных и положительных результатов реакции Манту целесообразно последующее проведение диаскин-теста, имеющего большую специфичность в отношении патогенных микобактерий. С целью отбора лиц на вакцинацию БЦЖ в возрасте  $\geq 2$  месяцев достаточно использования только реакции Манту. В связи с высокой стоимостью и сложностью методов индукции гамма-интерферона, они должны пока применяться лишь как референтные.

### Ключевые слова

Проба Манту, диаскин-тест, квантифероновый тест, туберкулин, туберкулез, диагностика, заболеваемость, вакцинация.

Залогом успешного лечения туберкулеза является своевременное выявление больных и инфицированных лиц, что обуславливает необходимость совершенствования способов диагностики заболевания. Методы диагностики туберкулеза, используемые в современной клинической практике, разнообразны. Они включают: сбор жалоб и анамнеза, объективный осмотр, лучевую диагностику, микробиологические методы, и иммунодиагностику.

### Summary

In this review we described the modern methods for the diagnosis of tuberculosis and analyzed their advantages and disadvantages. The use of the method is determined by the aim of the study, the patient's age, the presence of comorbidities and other risk factors as well as the diagnostic value and sensitivity of the tests. If the results of Mantoux test are suspicious and positive it is expedient to give the diaskin test that has more high specificity for pathogenic mycobacteria. It is expedient to use only Mantoux test for the selection of persons to be vaccinated with BCG at the age of 2 months. Due to the high cost and complexity of interferon gamma release assays, they should be used only as referent for the present.

### Keywords

Mantoux test, diaskin test, QuantiFERON-TB, tuberculin, tuberculosis, diagnosis, sickness rate, vaccination.

### **Клинические методы диагностики туберкулеза**

В момент обращения к врачу значительную часть больных беспокоят общие проявления интоксикации, такие как слабость, головная боль, снижение аппетита, похудание, повышение температуры тела, ночные поты, снижение работоспособности, нарушение сна, раздражительность. Подобные жалобы должны насторожить специалиста, однако они являются общими для боль-

шинства инфекционных заболеваний, а потому малоинформативны в диагностике туберкулеза. Больше внимание следует уделить выявлению специфичных для данного заболевания жалоб и симптомов. В частности, кашель, продолжающийся более 2 недель, согласно современным руководствам ВОЗ, является основанием для проведения более детального обследования на туберкулез с применением инструментальных и лабораторных методов [1]. К характерным проявлениям туберкулеза легких относят также кровохарканье, постепенно нарастающую одышку, боль в грудной клетке и др. При внелегочном туберкулезе возможны жалобы на нарушение функции пораженного органа [1-3].

Большое значение имеет такой элемент обследования как сбор анамнеза, позволяющий определить принадлежность пациента к той или иной группе риска. Согласно данным многих авторов, у лиц, страдающих различными хроническими заболеваниями, вероятность развития туберкулезной инфекции значительно выше (табл.1) [4-14]. Кроме того, к группе риска относятся лица, находившиеся в контакте с больными туберкулезом (как тесном семейном или производственном, так и случайном).

Определенную информацию о наличии инфекционного заболевания может предоставить объективный осмотр. В частности, могут наблюдаться проявления интоксикационного синдрома различной интенсивности (бледность кожных покровов, синева под глазами, уменьшение подкожно-жирового слоя) и параспецифические реакции (микрополиадения, увеличение печени и/или селезенки, функциональный систолический шум в области сердца) [2,3].

В настоящее время для диагностики туберкулеза широко используются методы лучевой диагностики: рентгенография, компьютерная томография, реже ультразвуковое исследование [2,15]. Данные методы применяются в качестве скрининговых, а также с целью уточнения ло-

кализации, распространенности и клинической формы заболевания.

В ряде случаев возможно проведение микробиологических методов исследования, которые включают микроскопический и бактериологический. Хотя микроскопические исследования являются малоспецифичными, а бактериологическое требует значительного времени до получения результатов, данные методы широко используются для диагностики активных форм туберкулеза и определения чувствительности возбудителя к лекарственным препаратам [2,16,17].

Однако наиболее важными и значимыми для точной диагностики туберкулеза являются специфические методы. Их можно классифицировать на кожные тесты и лабораторные исследования проб крови (рис.1). К кожным тестам относят реакцию Манту и диаскин-тест. Для выявления туберкулезной инфекции лабораторным методом используются тесты определения индукции гамма-интерферона специфичными антигенами. В мире для этого широко используются квантифероновый тест и T-SPOT.TB.

#### Характеристика кожных тестов

Согласно критериям ВОЗ и РФ [1,2], специфическая диагностика туберкулеза в настоящий момент базируется на пробе Манту. Реакция Манту, или туберкулиновая проба, представляет собой диагностический тест, основанный на внутрикожном введении туберкулина.

Первым препаратом, использованным для туберкулинодиагностики, был туберкулин Коха. Этот препарат представлял собой фильтрат культуры микобактерий туберкулеза на простерилизованном и сгущенном мясопептонном 5% глицериновом бульоне и часто вызывал неспецифические реакции [18]. В большинстве европейских стран в настоящий момент используется туберкулин очищенный Зейберт (PPD-S), созданный в 1930-х годах путем осаждения и выделения протеинов из автоклавированных фильтратов

**Таблица 1. Заболевания, обуславливающие повышенный риск развития туберкулеза**

Нозологическая форма	Источник
Сахарный диабет	[4-8]
ВИЧ-инфекция	[9-12]
Хронические заболевания органов дыхания	[3,13]
Заболевания, требующие длительного лечения цитостатиками	[2,3]
Алкоголизм	[3,14]

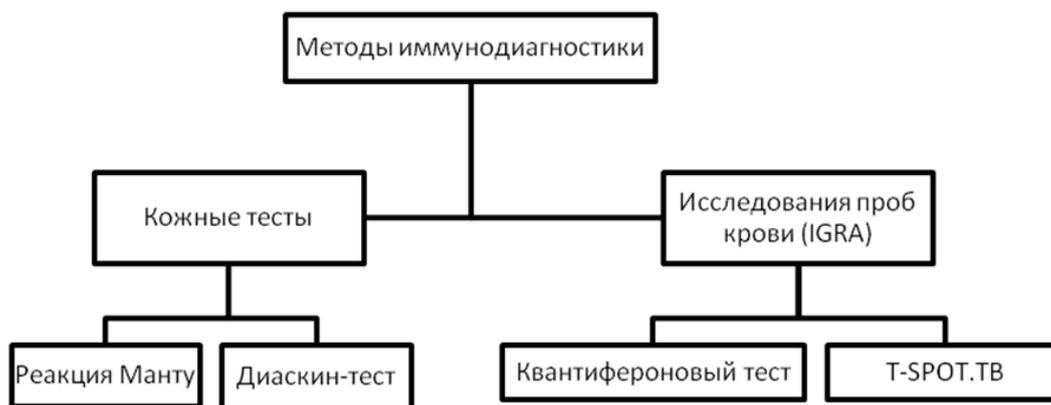


Рис. 1. Классификация специфических методов диагностики туберкулеза

культур микобактерий с использованием сульфата аммония. Благодаря стерилизации с использованием высоких температур происходит коагуляция протеинов с большой молекулярной массой, и в таком препарате остаются лишь сравнительно небольшие протеины и полисахариды [19]. В России для проведения туберкулиновой пробы применяется туберкулин очищенный Линниковой (PPD-L). PPD-L представляет собой фильтрат культур *M.tuberculosis* и *M.bovis*, убитых нагреванием. Достоинством туберкулина Линниковой является отсутствие в нем белковых фракций питательной среды, что значительно повышает специфичность аллергических реакций на него [20].

В последние годы в РФ широкое применение нашла новая кожная проба – диаскин-тест. Для этого диагностического теста используется аллерген туберкулезный рекомбинантный, который содержит два рекомбинантных белка ESAT6 и CFP10, продуцируемых *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT, синтез которых кодируется в уникальной (отличной от других микобактерий) части генома *M. tuberculosis*.

Показания к проведению кожных тестов сформулированы в документах ВОЗ [1,21] и предполагают выполнение туберкулиновых проб в качестве скрининговых в странах со средним и низким уровнем развития. В странах с высоким уровнем развития допускается замена реакции Манту тестами IGRA (Interferon Gamma Release Assays) [22-27] (табл.2). Различия в проведении специфической диагностики туберкулеза имеющиеся в отдельных странах мира частично иллюстрирует вышеуказанная таблица. Следует отметить, что отличия в регламентированных

подходах к данному вопросу имеются даже среди стран Европы.

В РФ пробу Манту (2 ТЕ ППД-Л) проводят детям с 12 месяцев до 7 лет 1 раз в год в обязательном порядке с целью скрининга на туберкулез. Детям, которым не была выполнена вакцинация БЦЖ, туберкулиновая проба проводится с диагностической целью с 6 месяцев 2 раза в год. Кроме того, проба Манту выполняется детям с 2 месяцев при отборе лиц для проведения вакцинации БЦЖ [2,3].

Если проба Манту была положительной, следующим этапом диагностики предусматривается проведение диаскин-теста. Также диаскин-тест в обязательном порядке выполняют как скрининговый детям в возрасте от 8 до 18 лет 1 раз в год. Детям, относящимся к группам риска, но не находящимся на диспансерном учете у фтизиатра, выполняют соответствующие (в зависимости от возраста вначале или Манту или диаскин-тест) кожные тесты 2 раза в год [2,3].

В то же время, следует отметить, что проведение кожных проб ограничено рядом противопоказаний [2,3]. Основными из них являются:

- острые инфекционные и соматические заболевания или хронические болезни в период обострения;
- аллергические заболевания в период обострения;
- заболевания кожи;
- карантин в детских коллективах, связанный с инфекционными заболеваниями;
- индивидуальная непереносимость препаратов, используемых для тестов.

Техника выполнения пробы Манту и диаскин-теста идентична и предполагает выполнение вну-

**Таблица 2. Рекомендации по использованию пробы Манту и тестов IGRA при скрининге туберкулеза**

Страна	Реакция Манту	Диаскин-тест	Только IGRA	Реакция Манту + IGRA	№
Россия	Всем детям с 12 месяцев до 7 лет; отсутствие вакцинации БЦЖ – с 6 мес. для проведения вакц БЦЖ – с 2 месяцев	Всем детям с 8 до 18 лет и взрослым; детям раннего возраста при + и сомнит. Манту	Не проводится	Не проводится	2,3
США	Детям до 5 лет; детям перед назначением лечения иммуносупрессорами	Не проводится	Детям старше 5 лет, вакцинированным БЦЖ; перед применением иммуносупрессоров	При сомнительных результатах IGRA; при – тесте (Манту или IGRA) у детей группы риска; при + реакции Манту у детей, вакцинированных БЦЖ; подозрение на атипичных возб. туберкулеза	22-23
Испания	Всем детям	Не проводится	Не проводится	При - реакции Манту у детей группы риска; при + реакции Манту у детей, не входящих в группу риска и вакцинированных БЦЖ	24
Европейские страны	Детям до 5 лет; детям старше 5 лет, не вакцинированным БЦЖ при отсутствии ВИЧ-инфицирования	Не проводится	Детям старше 5 лет, вакцинированным БЦЖ	ВИЧ-инфицированным детям; перед началом лечения иммуносупрессорами	25-27

трикожной инъекции препарата в стандартном разведении (2ТЕ ППД-Л и белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг соответственно) в области средней трети внутренней поверхности предплечья. Допускается одновременная постановка пробы Манту и диаскин-теста на разных руках [28].

Результаты кожных тестов оцениваются через 72 ч после выполнения пробы в соответствии с показателями, указанными в нормативных документах. Интерпретация результатов в разных государствах различна. Так, в большинстве стран мира реакция Манту считается положительной при наличии инфильтрата  $\geq 10$  мм у детей не имеющих факторов риска и  $\geq 5$  мм у детей относящихся к группам риска [26,29-32]. В то же время, в России эта реакция считается положительной при размере инфильтрата 5 мм и более у всех тестированных детей. В США у детей с высокой

степенью риска заболеваемости туберкулёзом (ВИЧ-инфицированные или дети, находящиеся в тесном контакте с больными туберкулезом) положительной считается проба Манту размером  $\geq 5$  мм. Среди детей с умеренным риском (которые жили в странах с высоким уровнем заболеваемости 5 лет до теста или имеют хронические заболевания внутренних органов) или в возрасте менее 4 лет положительный результат регистрируется при наличии инфильтрата 10 мм и более. У детей старше 4 лет без риска развития туберкулеза положительным считается результат  $\geq 15$  мм [3,22].

Оценка результатов реакции Манту и диаскин-теста имеет определенные различия (табл.3).

В случае сомнительного или положительного теста Манту в России обследуемым также выполняется диаскин-тест. Сомнительный или

**Таблица 3. Оценка результатов реакции Манту и диаскин-теста в РФ [2,3]**

Оценка результатов	Реакция Манту	Диаскин-тест
Отрицательная	Отсутствие инфильтрата или гиперемии или уколочная реакция	
Сомнительная	Инфильтрат 2-4мм или гиперемия без инфильтрата	Гиперемия без инфильтрата
Положительная:	Инфильтрат диаметром $\geq 5$ мм	Инфильтрат любого размера
Слабо выраженная	Инфильтрат 5-9 мм	Инфильтрат до 5 мм
Умеренно выраженная	Инфильтрат 10-14 мм	Инфильтрат 5- 9 мм
Выраженная	Инфильтрат 15-16 мм	Инфильтрат 10 -15 мм
Гиперергическая	Инфильтрат $> 17$ мм или везикуло-некротические реакции	Инфильтрат $> 15$ мм или везикуло-некротические реакции

положительный результат диаскин-теста является показанием к проведению дополнительных лабораторных и лучевых исследований, направленных на выявление активного туберкулезного процесса [1,2].

При оценке пробы Манту необходимо уделять особое внимание так называемому «виражу» - впервые выявленному переходу реакции из отрицательной в положительную. Однако явление «виража» не всегда свидетельствует о произошедшем инфицировании, поскольку он возможен в результате возникновения поствакцинальной аллергии после проведения прививки БЦЖ [33]. Дифференциальная диагностика поствакцинальной аллергии и инфекционной реакции вследствие заражения туберкулезом при внутрикожном введении туберкулина осуществляется на основании комплекса данных: интенсивности и динамики положительной реакции Манту; наличия клинических, инструментальных и лабораторных признаков заболевания; принадлежности обследуемого к группе риска; времени и количества, полученных прививок БЦЖ.

В литературе описан ряд преимуществ и недостатков обоих кожных тестов (табл.4). К преимуществам пробы Манту относят высокую чувствительность теста при его низкой стоимости и простоте выполнения. Так, Старшинова А.А. и соавт. (2013) приводит данные о чувствительности вышеуказанной пробы -84,1%; Starke JR et al. (2014) – 71%; a De Keyser E. et al. (2014) – 64% [34-36].

В то же время, указывается что туберкулиновый тест отличается низкой специфичностью. В исследованиях Старшиновой А.А. и соавт. (2013) диагностическая специфичность составила 19,6%;

Starke JR et al. (2014) сообщает о специфичности 56%, a De Keyser E. et al. (2014) – 57% [34-36]. Низкие показатели специфичности связаны с перекрестной сенсibilизацией антигенами вакцинных штаммов БЦЖ [34,37]. Кроме того, отмечается возможность появления отрицательных результатов кожной реакции при тяжелом течении туберкулеза, что обусловлено резким угнетением иммунитета в терминальной стадии заболевания. Ложноотрицательные результаты реакции Манту могут наблюдаться при лечении иммунодепрессантами и др. Диагностическая эффективность реакции Манту в связи с вышеуказанными факторами достигает всего 57,2% [34,37].

Достоинствами диаскин-теста считают высокую специфичность и чувствительность в сочетании с относительно низкой стоимостью и простотой выполнения. В частности, в исследованиях Старшиновой А.А. и соавт. (2013) чувствительность теста составила 77,3%, а специфичность – 89,4% [34]. Согласно данным Салиной Т.Ю. и соавт. (2010), эти показатели достигают 94,4% и 83,3% соответственно [38]. Слогодская Л.В. и соавт. (2012) сообщают о чувствительности диаскин-теста 88,5% [39].

В то же время, диаскин-тест может быть отрицательным на ранних стадиях туберкулезного процесса и у больных с тяжелым течением туберкулеза и с сопутствующими заболеваниями [40]. Поскольку препарат Диаскин-тест содержит рекомбинантные белки исключительно возбудителя человеческого туберкулеза, этот кожный тест не чувствителен в отношении *M.bovis* и атипичных микобактерий. К тому же, он не может быть использован для отбора лиц для вакцинации и ревакцинации БЦЖ [37,38].

**Таблица 4. Сравнительная характеристика специфических методов диагностики**

Показатели	Реакция Манту	Диаскин-тест	IGRA
Чувствительность	64-84,1%	77,3-94,4%	62-83%
Специфичность	19,6-57%	83,3-89,4%	90-100%
Диагностическая эффективность	57,2%	77,5-88,9%	82,8%
Условия проведения	In vivo	In vivo	In vitro
Антиген	PPD	ESAT6,CFP10	ESAT6,CFP10
Побочные реакции	Возможны	Возможны	Нет
Противопоказания	Есть	Есть	Нет
Стоимость	Низкая	Относительно низкая	Высокая
Необходимые условия	Обученный медработник	Обученный медработник	Оборудованная лаборатория и обученный персонал

### Исследования проб крови

В западных странах большое распространение для диагностики туберкулеза получили пробы крови (IGRA). Наиболее используемыми из них являются квантифероновый тест и тест T-SPOT [21,23,41].

Квантифероновый тест (QuantiFERON-TB Gold In-Tube, QFT-G) основан на применении твердофазного иммуносорбентного анализа для определения уровня интерферона INF- $\gamma$ , высвобождаемого сенсibilизированными T-клетками, стимулированными *in vitro* специфическими АГ (чаще ESAT-6 и CFP-10 и TB7.7). Согласно инструкции [42], для данного анализа производится забор крови обследуемого путем венепункции, и затем аликвоты гепаринизированной цельной крови инкубируются с рекомбинантными антигенами при 37°C в течение 16-24 ч. В тестовые наборы входят непосредственно тестовые – специфические антигены, поликлональный митоген (фитогемагглютинин) и солевой раствор для измерения фонового уровня синтеза INF- $\gamma$ . После инкубации и центрифугирования при 2000–3000 g определяется концентрация INF- $\gamma$  в надосадочной жидкости с помощью иммуноферментного анализа с использованием реагентов, входящих в тестовый набор. Результаты теста рассчитываются при помощи установленного программного обеспечения, или вручную.

Интерпретация результатов квантиферонового теста основывается, прежде всего, на показателях уровня интерферона в пробирках с антигенами (специфический синтез INF- $\gamma$ ) минус нулевой контроль и уровня интерферона в пробирке с митогеном минус нулевой контроль.

Критерии оценки теста изложены в инструкции к тестовой системе (табл.5) [42].

В основе теста T-SPOT.TB лежит подсчет количества периферических мононуклеаров (МНПК), продуцирующих INF- $\gamma$  после стимуляции специфическими АГ [21,37,43]. Для этого МНПК выделяют из цельной крови, отмывают, подсчитывают и инкубируют с антигеном для стимуляции уже имеющихся сенсibilизированных T-клеток. Цитокины, секретированные этими клетками, связываются и удерживаются специфическими антителами, адсорбированными на твердой фазе, а остальные клетки удаляются при промывании. Затем в каждую лунку добавляется раствор субстрата, который в результате ферментативной реакции и образует в месте реакции окрашенное пятно нерастворимого преципитата. Количественной характеристикой содержания в периферической крови сенсibilизированных микобактериями туберкулеза эффекторных T-клеток является оценка количества полученных пятен.

Тест считается положительным, если при подсчете выявлено не менее 20 пятен. При этом необходимо учитывать количество пятен в нулевом контроле. Оптимальным считается отсутствие пятен в контроле, однако допускается наличие от 1 до 10 пятен в лунке. В таком случае для оценки результата теста необходимо вычесть из количества пятен в лунке с антигеном число пятен в нулевом контроле (при их количестве 1-5) или их удвоенное число (при их количестве 6-10).

Тесты IGRA по данным Starke JR et al. (2014) отличаются высокой специфичностью (90% T-SPOT.TB и 100% QuantiFERON) и относительно высокой чувствительностью (62% T-SPOT.

**Таблица 5. Критерии оценки квантиферонового теста.**

Нулевой контроль (МЕ/мл)	Антиген минус нулевой контроль (МЕ/мл)	Митоген минус нулевой контроль (МЕ/мл)	Результат
≤ 8,0	≥ 0,35 или ≥ 25 % нулевого контроля	Любой показатель	Положительный
≤ 8,0	< 0,35	≥ 0,5	Отрицательный
≤ 8,0	≥ 0,35 или < 25 % нулевого контроля	≥ 0,5	Отрицательный
≤ 8,0	< 0,35	< 0,5	Сомнительный
≤ 8,0	≥ 0,35 или < 25 % нулевого контроля	< 0,5	Сомнительный
>8,0	Любой показатель	Любой показатель	Сомнительный

ТВ и 70% QuantiFERON) [35]. По результатам исследований ВОЗ, в отношении активных форм туберкулеза чувствительность составила 73% для QuantiFERON и 83% для T-SPOT.TB; специфичность – 49% и 58% соответственно [21]. Вместе с тем, такие тесты не позволяют дифференцировать активные и латентные формы туберкулеза.

Следует отметить, что кроме того, IGRA характеризуются высокой стоимостью и трудоемкостью. Их выполнение возможно лишь в технически оснащенной лаборатории (боксы для культивирования клеток, CO<sub>2</sub> инкубаторы и др.). К тому же, для проведения клеточных тестов необходим специально обученный персонал. Многие авторы сообщают о значительной вариабельности результатов IGRA при обследовании одного и того же пациента. В частности, в исследованиях вариабельности квантиферонового теста Zwerling A et al. (2013) приводят данные об уровне конверсии 5,3% и реверсии 62% [44]. Joshi M. et al. (2014) сообщают об уровне конверсии 3,2% и реверсии 45% [45]. В то же время, King TC et al. (2015) в исследовании вариабельности теста T-SPOT.TB отмечают уровень конверсии 0,8% и реверсии 17,6% [46]. Возможно, такие показатели связаны с общей вариабельностью синтеза цитокинов в клеточных тестах индукции или с несовершенными условиями постановки пробы. Так, Whitworth WC et al. (2014) регистрируют снижение вариабельности теста при использовании автоматического анализатора ELISA по сравнению с ручными методами [47].

В связи с вышеуказанными трудностями и высокой стоимостью ВОЗ рекомендует ограничить применение IGRA в странах с низким

и средним уровнем развития [21]. Возможным решением проблемы малодоступности подобных диагностических методов может быть разработка альтернативных отечественных тестов, позволяющих снизить стоимость исследования. Так, тест ТВ-IGRA, разработанный в Китае, показал высокую корреляцию с квантифероновым тестом при значительно меньшей стоимости [48].

В связи отсутствием «золотого стандарта» диагностики туберкулеза на сегодняшний день активно продолжается разработка новых диагностических тестов с использованием альтернативных биомаркеров. В качестве потенциальных биомаркеров рассматривают IL-17 [49], хемокин IP-10 [50] и соотношение IFN- $\gamma$ /TNF- $\alpha$ . [51] и др. Помимо всего прочего следует указать, что возможная разработка не индукционных тестов, а тестов, использующих поверхностные рецепторы, специфичные для туберкулеза, поможет решить вопросы доступности исследований и уменьшить показатели вариабельности.

### Выводы

1. Все методы специфической диагностики туберкулеза имеют как преимущества, так и недостатки, в связи с чем данные тесты должны использоваться в зависимости от цели исследования, возраста пациента, наличия у него сопутствующих заболеваний и других факторов риска, а также с учетом их результатов и данных о степени диагностической значимости и чувствительности.
2. Имеющиеся литературные данные показывают возможность использования реакции Манту в качестве первого этапа диагностики у детей в

возрасте до 5-7 лет, при необходимости применяя для дифдиагностики инфекционной и вакцинальной сенсбилизации в качестве дополнительных более специфичные тесты (диаскинтест, методы индукции гамма-интерферона, T-SPOT.TB).

3. Учитывая не абсолютную специфичность, чувствительность и диагностическую эффективность реакции Манту и диаскин-

теста, целесообразно иметь в арсенале исследований отечественные лабораторные диагностические наборы для диагностики туберкулеза, что позволит снизить стоимость исследования и повысить его доступность. Следует также начать разработку неиндукционных специфических тестов, используя возможные новые маркеры туберкулезной инфекции.

## Литература

1. World Health Organization: Implementing tuberculosis diagnostics. Policy framework. Geneva: World Health Organization; 2015.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2014 г. №951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: РООИ «Здоровье человека»; 2015.
4. Чобитко В., Калашников А., Максимова О., Бахтеева Ф., Сионская Д. Особенности течения сахарного диабета и туберкулеза легких при их сочетании. Врач 2014; 11: 73-75.
5. Хадиуллина Л.Ф., Моругова Т.В. Распространенность и клинические особенности туберкулеза на фоне сахарного диабета. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России; ОО "Российская Ассоциация Эндокринологов"; Министерство здравоохранения Российской Федерации. М: 2015.
6. Skowroński M., Zozulińska-Ziółkiewicz D., Barinow-Wojewódzki A. Tuberculosis and diabetes mellitus – an underappreciated association. Arch Med Sci. 2014; 10(5):1019-27
7. Baghaei P, Marjani M., Javanmard P, Tabarsi P, Masjedi M.R. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders 2013; 12:58
8. Goldhaber-Fiebert J D, Jeon C Y, Cohen T, Murray M B. Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants. Int J Epidemiol. 2011; 40(2): 417–28.
9. Kranzer K, Houben R, Glynn J, Bekker L-G, Wood R, Lawn S.D. Yield of HIV-associated tuberculosis during intensified case finding in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010; 10(2): 93–102.
10. Ленок Г. В., Былкова О. К., Кушеверская М. Ю., Холмогорова Г. Н. Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией. Сибирский медицинский журнал 2012; 7: 93–95.
11. Lawn S. D., Meintjes G., McIlleron H., Harries A. D., Wood R. Management of HIV-associated tuberculosis in resource-limited settings: a state-of-the-art review. BMC Medicine 2013; 11:253.
12. Kasproicz V. O., Churchyard G., Lawn S. D., Squire S. B., Lalvani A. Diagnosing Latent Tuberculosis in High-Risk Individuals: Rising to the Challenge in High-Burden Areas. J Infect Dis. 2011; 204(4): 1168–78.
13. Мохначевская А.И., Аксенова В.А., Андреева С.К. Структура сочетания хронических неспецифических заболеваний легких и туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН 2011; 2: 71–74.
14. Przybylski G., Dąbrowska A., Trzcińska H. Alcoholism and other socio-demographic risk factors for adverse TB-drug reactions and unsuccessful tuberculosis treatment - data from ten years' observation at the Regional Centre of Pulmonology, Bydgoszcz, Poland. Med Sci Monit 2014; 20:444-53
15. Тухбатуллин М. Г., Валиев Р. Ш., Шамшурова Е. С. Рентгено-ультразвуковая картина при инфильтративном туберкулезе легких. Практическая медицина 2014; 3: 139-42
16. Стерликов С.А., Попов С.А., Сабгайда Т.П. Роль микробиологического обследования в программе борьбы с туберкулезом легких в России. Здравоохранение Российской Федерации 2014; 2: 30-34
17. Parsons L.M., Somoskövi A., Gutierrez C., Lee E., Paramasivan C.N., Abimiku A. Laboratory diagnosis of tuberculosis in resource-poor countries: challenges and opportunities. Clin Microbiol Rev. 2011; 24(2): 314-50.
18. Koch R. An address on bacteriological research. Br. Med. J. 1890; 2: 380-83.
19. Seibert F.B. The isolation and properties of the purified protein derivative of tuberculin. Am Rev Tuberc 1934; 30: 713
20. Линникова М. А. Очищенный протеин-дериват. Пробл. tub. 1939; 12: 3-12.
21. World Health Organization: Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement. Geneva: World Health Organization; 2011.
22. American Academy of Pediatrics: Tuberculosis. In Red book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29 edition. Elk Grove Village, Illinois, USA: American Academy of Pediatrics; Pickering LK 2012:736-759
23. Centers for Disease Control and Prevention: Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection. MMWR 2010; 59(5):1-25.
24. Moreno-Pérez D., Andrés Martín A., Altet Gómez N. et al: Diagnosis of tuberculosis in pediatrics. Consensus document of the Spanish Society of Pediatric Infectology (SEIP) and the Spanish Society of Pediatric Pneumology (SENP). An Pediatr 2010; 73:143.1-143.14.
25. Working Group on Tuberculosis, Indian Academy of Pediatrics (IAP): Consensus Statement on Childhood Tuberculosis. Indian Pediatr 2010; 47:41-55.
26. Canadian Thoracic Society, Canadian Lung Association and Public Health Agency of Canada: Canadian Tuberculosis Standards.; 2013.
27. European Centers for Disease Control and Prevention: Use of interferongamma release assays in support of TB diagnosis. European Centers for Disease Control and Prevention, Stockholm; 2011.

28. Овсянкина Е. С., Слогодкая Л. В., Губкина М. Ф. Рекомендации по применению кожной пробы с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения (ДИАСКИН-ТЕСТ) для идентификации туберкулезной инфекции у детей и диспансерного наблюдения в противотуберкулезных учреждениях: Методические рекомендации. М.: МНПЦБТ; 2010.
29. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease: Desk-guide for diagnosis and management of TB in children. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris; 2010.
30. Graham S.M., Ahmed T., Amanullah F. et al: Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 1. Proposed clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis disease. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis* 2012; 205(2):199-208.
31. Cuevas L.E., Browning R., Bossuyt P. et al: Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 2. Methodological issues for conducting and reporting research evaluations of tuberculosis diagnostics for intrathoracic tuberculosis in children. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis* 2012; 205(2): 209-215.
32. Moore D.P., Schaaf H.S., Nuttall J., Marais B.J., the Southern African Society for Paediatric Infectious Diseases: Childhood tuberculosis guidelines of the Southern African Society for Paediatric Infectious Diseases. *South Afr J Epidemiol Infect* 2009; 24:57-68.
33. Berti E, Galli L, Venturini E, de Martini M, Chiappini E. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. *BMC Infectious Diseases* 2014; 14(1):3.
34. Старшинова А.А., Павлова М.В., Довгалько И.Ф., Журавлев В.Ю.. Иммунологические и молекулярно-генетические методы диагностики туберкулеза. Инновационные технологии во фтизиатрии и пульмонологии. Научная сессия ФГБУ СПб НИИ фтизиопульмонологии, 5.04.2013г. СПб.; 2013.
35. Starke JR, MD, FAAP and Committee on Infectious Diseases. Interferon- $\gamma$  Release Assays for Diagnosis of Tuberculosis Infection and Disease in Children. *Pediatrics*. 2014; 134(6): 1763-73.
36. De Keyser E, De Keyser F, De Baets F. Tuberculin skin test versus interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis infection. *Acta Clin Belg*. 2014; 69(5):358-66.
37. Слогодкая Л. В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе - история и современность. *Туберкулез и болезни легких* 2013; 5:39-46.
38. Салина Т.Ю., Морозова Т.И., Паролина Л.Е. Информативность использования иммунологического теста (Диаскин-тест®) в дифференциальной диагностике туберкулеза и другой легочной патологии. *Int. J. on Immunorehab*. 2010; 2: 122a.
39. Слогодкая Л.В., Иванова Д.А., Кочетков Я.А., Куликотская Н.В., Ванеева Т.В., Филиппов А.В. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, и лабораторного теста QuantiFERON. *Туберкулез и болезни легких* 2012; 10: 27-32.
40. Слогодкая Л. В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным, содержащим рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулезной инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011.
41. European Centers for Disease Control and Prevention, European Respiratory Society: European Union Standards for Tuberculosis Care. *Eur Respir J* 2012, 39:807-819.
42. Cellestis Limited (2009 January). QuantiFERON®-TB Gold In-Tube: Package Insert.
43. Oxford Immunotec (2013). T-SPOT.TB: Package Insert.
44. Zwerling A, Benedetti A, Cojocariu M et al. Repeat IGRA testing in Canadian health workers: conversions or unexplained variability? *PLoS One*. 2013; 8(1): 547-48
45. Joshi M, Monson TP, Joshi A, Woods GL. IFN- $\gamma$  release assay conversions and reversions. Challenges with serial testing in U.S. health care workers. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11(3): 296-302.
46. King TC, Upfal M, Gottlieb A et al. T-SPOT®.TB Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) Performance in Healthcare Worker Screening at 19 US Hospitals. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015.
47. Whitworth WC, Goodwin DJ, Racster L et al. Variability of the QuantiFERONH-TB Gold In-Tube Test Using Automated and Manual Methods. *PLoS One*. 2014; 9(1):e86721
48. Liu Y., Ou M., He S. et al. Evaluation of a domestic interferon-gamma release assay for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection in China. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015; 95(4): 523-526.
49. Buchwald UK, Adetifa IM, Bottomley C. Broad adaptive immune responses to *M. tuberculosis* antigens precede TST conversion in tuberculosis exposed household contacts in a TB-endemic setting. *PLoS One*. 2014; 9(12): 1162-68
50. Gunluoglu G, Seyhan EC, Kazancioglu R. Diagnosing latent tuberculosis in immunocompromised patients measuring blood IP-10 production capacity: an analysis of chronic renal failure patients. *Intern Med*. 2015; 54(5): 465-72.
51. Prabhavathi M, Pathakumari B, Raja A. IFN- $\gamma$ /TNF- $\alpha$  ratio in response to immuno proteomically identified human T-cell antigens of *Mycobacterium tuberculosis* - The most suitable surrogate biomarker for latent TB infection. *J Infect*. 2015; 71(2): 238-249.

#### Сведения об авторах:

Прилуцкий Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии ДонНМУ им.М.Горького. aspr@mail.ru. +380502228420. 83060, г.Донецк, ул.Порт-Артурная, д.212  
Роговая Юлия Дмитриевна, студентка 4 курса ДонНМУ им.М.Горького. julia.rogovaia@yandex.ru. +380508171239. 83085, г.Донецк, ул.Новоазовская, д.22

Поступила 8.09.2015 г.