

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МОДИФИЦИРОВАННОГО ИФА-МЕТОДА ИДЕНТИФИКАЦИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ АНТИТЕЛ ДЛЯ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ И ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А. П. ЦИБУЛЬКИН, И. М. ХАЕРТЫНОВА, Р. Ш. ВАЛИЕВ, К. С. ХАЕРТЫНОВ

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, г. Казань, Россия

Цель исследования: модификация стандартного ИФА-метода идентификации ПТАТ, оценка его эффективности в качестве скринингового для прогнозирования и диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Модификация стандартного ИФА-метода оценки выраженности гуморального противотуберкулезного иммунного ответа включала титрование рабочего разведения исследуемых сывороток для увеличения его диагностической значимости.

Модифицированный метод использовался при обследовании в группах из 85 больных активным туберкулезом, 92 больных ВИЧ-инфекцией без клинических признаков туберкулеза и 30 здоровых доноров.

Результаты: возможно использовать модифицированный метод у ВИЧ-позитивных лиц для выявления среди них лиц с наибольшим риском развития туберкулеза; для ранней диагностики активного туберкулеза, что особенно актуально на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Метод не заменяет классические способы диагностики туберкулеза и не рекомендуется для использования в качестве массового скрининга ВИЧ-негативных лиц.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, ИФА-метод, скрининг, прогноз, диагностика

Для цитирования: Цибулькин А. П., Хаертынова И. М., Валиев Р. Ш., Хаертынов К. С. Оценка эффективности модифицированного ИФА-метода идентификации противотуберкулезных антител для прогноза развития и диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 4. – С. 20-26. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-4-20-26

ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF THE MODIFIED IFA METHOD AIMED TO DETECT ANTIBODIES AGAINST TUBERCULOSIS FOR DEVELOPMENT AND DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS IN HIV PATIENTS

A. P. TSIBULKIN, I. M. KHAERTYNOVA, R. SH. VALIEV, K. S. KHAERTYNOV

Kazan State Medical Academy, Branch of Russian Medical Academy for Professional Development, Kazan, Russia

The objective of the study: modification of the standard IFA method aimed to detect antibodies against tuberculosis, assessment of its efficiency as a screening tool for prediction and diagnostics of tuberculosis in HIV patients.

Subjects and methods. The modification of the standard IFA method aimed to assess the intensity of humoral anti-tuberculosis immune response included measurement of operational dilution of tested sera in order to enhance its diagnostic value.

The modified method was used for the examination in the following groups: 85 active tuberculosis cases, 92 HIV patients with no clinical signs of tuberculosis, and 30 healthy donors.

Results: it is possible to use the modified method in HIV positive people in order to detect those with the highest risk of tuberculosis among them; to provide early diagnostics of active tuberculosis, which is especially crucial at the advanced stages of HIV infection. This method cannot replace the classic methods of tuberculosis diagnostics and it is not recommended for mass screening in HIV negative persons.

Key words: HIV infection, tuberculosis, IFA tests, screening, prediction, diagnostics

For citations: Tsibulkin A.P., Khaertynova I.M., Valiev R.Sh., Khaertynov K.S. Assessment of efficiency of the modified IFA method aimed to detect antibodies against tuberculosis for development and diagnostics of tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 4, P. 20-26. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-4-20-26

Одним из важных разделов программ по ограничению распространения туберкулеза является внедрение эффективного метода систематического скрининга в группах высокого риска развития туберкулеза, куда входят лица с ВИЧ-инфекцией [1, 14, 16]. Международная практика отмечает, что идеального метода для скрининга туберкулеза пока не существует [8, 10]. Рекомендованными же методами считаются кожная туберкулиновая проба и методы оценки освобождения интерферона-гамма (IFN- γ) мононуклеарами периферической крови в ответ на специ-

фический антигенный стимул (IGRAs) [7]. Однако при том, что данные методы хорошо идентифицируют стадию латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), они не могут дифференцировать ее от ранних этапов развития активного туберкулеза [7, 11, 12]. Правда, определенную диагностическую ценность могут иметь чрезмерно высокие показатели IFN- γ или же использование вместо туберкулина для кожной пробы антигена туберкулезного рекомбинантного [4].

Большие надежды были связаны с внедрением серологических методов детекции противотубер-

кулезных антител (ПТАТ). Но все попытки разработать успешную серологическую ИФА-тест-систему для массовой ранней диагностики активных форм туберкулеза, несмотря на несколько десятилетий исследований с использованием большой группы очищенных иммуногенных антигенов *M. tuberculosis* (МБТ), пока не привели к созданию надежного диагностикума [8, 15]. Более того, решение специальной комиссии Всемирной организации здравоохранения просто не рекомендовало использование существующих коммерческих серологических наборов в широкой практике диагностики активного туберкулеза [9].

Однако, по нашему мнению, при принятии решения о возможности применения разработанных серологических методов диагностики туберкулеза нельзя пользоваться принципом все или ничего. Отсутствие диагностической эффективности метода при массовом его применении совсем не означает, что нет клинических разделов фтизиатрии, в которых данный метод не мог бы быть успешно применен. В анализируемой литературе мы нашли ряд работ, авторы которых допускали возможность использования серологических методов с разными наборами антигенов МБТ для прогноза развития активного туберкулеза у ВИЧ-позитивных лиц [10, 13]. Последнее основывалось на том, что при ЛТИ серологические методы обычно отрицательны, но стимуляция гуморального иммунного ответа при активации метаболизма МБТ делает их положительными задолго (за 24-32 мес.) до развития активного заболевания [10, 14]. Кроме того, ранее выполненные нами исследования показали, что использование серологических методов в диагностике туберкулеза может быть более эффективным у лиц с ВИЧ-инфекцией [6].

Цель исследования: модификация стандартного ИФА-метода идентификации ПТАТ, оценка его эффективности в качестве скринингового для прогнозирования и диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе РЦПБ СПИД и ИЗ и Республиканского клинического противотуберкулезного диспансера МЗ РТ. Обследовано 207 человек. Из них 45 человек были ВИЧ-позитивными и имели туберкулез (ВИЧ+/ТБ+); 92 человека были ВИЧ-позитивными, туберкулеза у них не было (ВИЧ+/ТБ-); 40 человек были ВИЧ-негативны и болели туберкулезом (ВИЧ-/ТБ+). Группу здоровых добровольцев составляли 30 человек, в анамнезе у которых не было указаний на перенесенный туберкулез, серонегативных по ВИЧ, гепатитам В и С, не страдавших острыми или хроническими заболеваниями легких (ВИЧ-/ТБ-).

Диагноз ВИЧ-инфекции, с выделением стадий, устанавливали на основании общепринятых кли-

нических, эпидемиологических и лабораторных данных. Исследования проводили на тест-системах Roche COBASAmpliPrep/COBASIV-1 Test, v 2.0, фирма ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС» совместно с AbottMolecular – тест-система РеалТайм ВИЧ – 1 и иммунного блоттинга в соответствии с прилагаемыми к тест-системам инструкциями (NewLavBlot 1, BioRad, Франция).

Диагноз туберкулеза ставился в условиях стационара с помощью клинико-рентгено-лабораторных и бактериологических методов. Туберкулиновую чувствительность определяли с помощью пробы Манту с 2 ТЕ РPD. Идентификацию ПТАТ к антигенам МБТ проводили методом ИФА с оценкой суммарного пула специфических антител (IgA, IgM и IgG) (АТ-ТУБ-Бест-стрип ЗАО «Вектор-Бест»). Исследуемым материалом являлась сыворотка крови в рекомендуемом разведении 1:100. В качестве модификации метода использовали ряд дополнительных к стандартному последовательных разведений испытуемых сывороток до уровня, когда выраженность ответа в группе ВИЧ+/ТБ- (группа выполняла функцию дополнительного контроля) снижалась до минимально определяемых значений, а в группе ВИЧ+/ТБ+ сохранялась на достаточном для диагностики уровне. Данная рекомендация основывалась на доказанном ранее факте длительного сохранения гуморального противотуберкулезного иммунного ответа у больных ВИЧ-инфекцией вплоть до IVB стадии [5]. Обычно это было разведение 1:400.

Для выявления у анализируемой тест-системы прогностических возможностей с идентификацией пациентов высокого риска развития туберкулеза в течение 24 мес. проводили регулярное диспансерное наблюдение за группой из 92 ВИЧ+/ТБ- пациентов на предмет ранней диагностики у них реактивации туберкулеза. Диагностическую значимость методов оценивали на основе расчета стандартных показателей чувствительности (Ч), специфичности (С), отношения правдоподобия положительных (ОППР) и отрицательных результатов (ОПОР).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Статис-Мед». Оценку различий между сопоставляемыми группами осуществляли по критерию Ньюмена – Кейлса. Достоверность изменений признавали при вероятности ошибки p , меньшей или равной 0,05. Достоверность показателей диагностической значимости метода оценивали традиционно: высокая степень для ОППР составляла больше 10, а для ОПОР – меньше 0,2.

Результаты исследования

Полученные результаты по частоте выявления ПТАТ в сыворотках обследуемых групп представлены в табл. 1А. Показано, что при стандартном выполнении метода при пограничном уровне положительных результатов в группе здоровых (ВИЧ-/ТБ-)

их величина в группе ВИЧ+/ТБ- превышала 50% от числа обследуемых. Неудивительно, что выраженность ответа возрастала у больных активным туберкулезом в обеих группах, как ВИЧ-/ТБ+, так и ВИЧ+/ТБ+, и превышала 75%. Однако напряженность гуморального противотуберкулезного иммунного ответа в группе ВИЧ-/ТБ+ оказалась ниже, нежели в группе ВИЧ+/ТБ+, поскольку при разведении сыворотки до 1:400 процент положительных ответов снижался с 77,5 до 42,5% и с 75,6 незначительно до 62,2% при сравнении показателей в соответствующих группах.

Результаты исследований при сравнительной оценке эффективности классического и модифицированного методов диагностики туберкулеза в группе ВИЧ-/ТБ+ свидетельствовали о том, что последовательное разведение до 1:400 приводило к увеличению специфичности метода до > 99% на фоне постепенного снижения чувствительности метода до 42,5% (табл. 1Б). При этом показатели ОППР оставались диагностически значимыми и значительно увеличивались при разведении 1:400. Однако чрезмерно высокие уровни показателей ОПОР (свыше 0,50) делали разведения 1:200 и 1:400 диагностически малозначимыми. Уровень диагностически допустимого соотношения показателей ОППР и ОПОР оставался только в классическом разведении 1:100. В то же время необходимо признать, что традиционный выбор здоровых доноров в качестве контрольной группы при разработке методов диагностики туберкулеза неоправдан. Включение в контрольную группу пациентов с хроническими заболеваниями легких нетуберкулезной природы делало ИФА-метод диагностики туберкулеза в группе ВИЧ-/ТБ+ малопримемым в связи со значительным увеличением числа ложноположительных результатов [2].

Основную новизну имели данные, полученные при анализе результатов последовательных разведений проб в диагностике туберкулеза в группе ВИЧ+/ТБ+. Чрезвычайно низкая специфичность метода при разведении 1:100 делала методику в классическом исполнении неадекватной. Дополнительное разведение сопровождалось быстрым увеличением показателей специфичности с относительно менее выраженным снижением чувствительности, что позволяло обеспечить разведению 1:400 умеренную диагностическую ценность в группе ВИЧ-позитивных лиц, правда, вновь с высоким уровнем ложноположительных результатов (табл. 1Б). Природа такого неоднозначного типа ответа могла зависеть от стадий ВИЧ-инфекции, поскольку, в отличие от основной группы оппортунистических инфекций, осложняющих течение ВИЧ-инфекции исключительно на этапе развитой иммуносупрессии, туберкулез может манифестировать на самых ранних сроках после заражения ВИЧ [7].

В связи с вышесказанным провели анализ материала на предмет наличия различного уровня диа-

Таблица 1. Частота выявления ПТАТ модифицированным ИФА-методом и его ценность в диагностике активного туберкулеза в обследуемых группах

Table 1. The frequency of detection of antibodies against tuberculosis by IFA method and its value for diagnostics of tuberculosis in the examined groups

А. Частота выявления в ПТАТ в обследуемых группах (%/n)

A. The frequency of detection of antibodies against tuberculosis in the examined groups (%/n)

Титры	Диагностируемые группы				p
	туберкулез		ВИЧ/туберкулез		
	ВИЧ-/ТБ+	ВИЧ-/ТБ-	ВИЧ+/ТБ+	ВИЧ+/ТБ-	
	1	2	3	4	
1:100	77,5 (31)	6,7 (2)	75,6 (34)	55,4 (51)	1-3 > 0,05; 1-2,4 < 0,01; 2-3,4 < 0,01
1:200	50,0 (20)	3,3 (1)	68,9 (31)	21,7 (20)	1-3 < 0,05; 1-2,4 < 0,01; 2-3,4 < 0,01
1:400	42,5 (17)	-	62,2 (28)	5,4 (5)	1-3 < 0,05; 1-4 < 0,001; 3,4 < 0,001

Б. Диагностическая ценность метода в группах ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных пациентов

B. Diagnostic value of the method in HIV-positive and HIV negative groups

ВИЧ-/ТБ+ (ВИЧ-/ТБ-)			Показатели	ВИЧ+/ТБ+ (ВИЧ+/ТБ-)		
1:100	1:200	1:400	Титры	1:100	1:200	1:400
77,5	50,0	42,5	Ч	77,5	50	42,5
93,3	96,7	> 99	С	56,6	83	95,9
11,6	15,2	42,5	ОППР	1,8	2,9	10,4
0,24	0,52	0,52	ОПОР	0,39	0,60	0,60

В. Диагностическая ценность метода в группе ВИЧ-положительных в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции

B. Diagnostic value of the method in the group of HIV positive patients depending on HIV infection stage

Титр	Стадии	III	IV A	IV Б	IV В
	1:100	Ч	61,1	88,9	87,5
С		46,4	41,8	45,5	99
ОППР		1,2	1,0	1,6	80,0
ОПОР		0,83	0,94	0,27	0,2
1:200	Стадии	III	IV A	IV Б	IV В
	Ч	61,1	66,7	87,5	70,0
	С	87,5	52,9	> 99	> 99
	ОППР	4,9	1,4	87,5	70
1:400	ОПОР	0,44	0,63	0,13	0,3
	Стадии	III	IV A	IV Б	IV В
	Ч	55,6	66,7	75,0	60,0
	С	91,1	> 99	> 99	> 99
1:400	ОППР	6,2	66,7	87,5	60,0
	ОПОР	0,49	0,33	0,13	0,4

гностической значимости метода в зависимости от стадий ВИЧ-инфекции. Полученные результаты обнаружили нарастание диагностической ценности

модифицированного метода по мере утяжеления стадий ВИЧ-инфекции, а также по мере увеличения степени разведения сывороток пациентов от 1:100 до 1:400 в основном за счет увеличения показателя специфичности. При этом реальной диагностической значимостью метод обладал в IVB стадию во всех разведениях, в IVB стадию – в разведениях 1:200 и 1:400 и в IVA стадию только в разведении 1:400; III стадия за счет сниженной чувствительности характеризовалась умеренной диагностической ценностью только в разведении 1:400 (табл. 1B), что могло оказать влияние на суммарные показатели всей группы, не разделенной по стадиям ВИЧ-инфекции.

Таким образом, следует согласиться с тем, что используемый стандартный ИФА-метод определения ПТАТ не обладает диагностической ценностью в условиях массового обследования населения на выявление туберкулеза в группах ВИЧ-/ТБ+. Но предложенная модификация оказалась эффективной в скрининге активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и, что особенно важно, диагностическая ценность метода возрастала по мере приближения к стадиям иммунодефицита, при которых стандартная диагностика туберкулеза вызывает особенные трудности.

Результаты 24-месячных наблюдений за группой ВИЧ+/ТБ- представлены в табл. 2А. За указанный период активные формы туберкулеза зарегистрированы у 24 человек, что составило 26,1% от общего числа пациентов. При этом первые случаи активного туберкулеза появлялись в период до 6 мес. наблюдения с постепенным нарастанием частоты к концу 24-месячного срока. При этом была подтверждена 10-15% средняя ежегодная частота заболевания туберкулезом в общей группе ВИЧ-положительных лиц.

Дополнительно, в зависимости от наличия или отсутствия ПТАТ в сыворотке, общая группа ВИЧ+/ТБ- была разделена на две подгруппы: ПТАТ-положительных ($n = 51$ человек) и ПТАТ-отрицательных ($n = 41$). Соотношение числа случаев активного туберкулеза в подгруппах оказалось далеко не однородным. Максимальное число случаев туберкулеза (22) было зарегистрировано в подгруппе ПТАТ-положительных, что составляло 43,1%. На подгруппу ПТАТ-отрицательных пришлось всего 2 случая туберкулеза, что соответствовало 4,9%. Поэтому к подгруппе реально высокого риска заболевания туберкулезом среди ВИЧ-положительных лиц следует прежде всего относить ПТАТ-положительных пациентов. В то же время ПТАТ-отрицательная подгруппа у ВИЧ+/ТБ- имела среднегодовой показатель заболевания туберкулезом 2,5%, что значительно меньше такового в общей группе ВИЧ-положительных лиц и позволяет считать ее подгруппой низкого риска присоединения туберкулеза в группе ВИЧ+/ТБ-. Анализ расчетных показателей свидетельствовал о высокой чувствительности и умеренной специфичности положительных ре-

зультатов метода в прогнозе развития туберкулеза на ранних сроках ВИЧ-инфекции. Зато отрицательные результаты определения ПТАТ сочетались с высокой степенью достоверности (ОПОР < 0,2) отсутствия туберкулеза в ближайшие 2 года, несмотря на наличие у наблюдаемых ВИЧ-инфекции.

Интересными оказались результаты оценки присоединения туберкулеза в зависимости от стадий ВИЧ-инфекции (табл. 2Б). Материал свидетельствовал о том, что основной процент (62,5%) ранних форм туберкулеза развивался у пациентов, имеющих в исходном состоянии III стадию ВИЧ-инфекции, в период отсутствия подавления клеточного иммунитета, что, по нашему мнению, поддерживает положение о преимущественной реактивации, а не реинфекции туберкулеза. Таким образом, детекция сывороточных ПТАТ в группе ВИЧ-положительных лиц способна выполнять как скрининговую функцию по выявлению индивидов с реально высоким риском развития туберкулеза в III стадии ВИЧ-инфекции, а также при наличии ограниченного числа клинических и лабораторных признаков, характерных для туберкулеза, свидетельствует о наличии активного туберкулеза в IVA и IVB стадиях, особенно по мере увеличения степени разведения исследуемых сывороток. В группе ВИЧ+/ТБ+ со сроками, не ограниченными временными интервалами в 24 мес., отмечалось значительное увеличение процента больных в IVB стадию (табл. 2Б).

В связи с тем, что ЛТИ и активное заболевание представляет собой две стороны динамического процесса развития клинических форм туберкулеза [11], неудивительно, что один тип серологической реакции может быть использован в виде

Таблица 2. Прогностическая ценность анализируемого ИФА-метода в предсказании развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Table 2. Value of the investigated IFA method for the prediction of tuberculosis development in HIV patients

А. По срокам реактивации туберкулеза в зависимости от наличия сывороточных ПТАТ

A. As per the time of tuberculosis re-activation depending on the presence of serum antibodies against tuberculosis

Группы	Месяцы			Σn / %
	1-6	7-17	18-24	
ВИЧ+/ТБ- $n = 92$	3	9	12	24/26,1%
ПТАТ + (ВИЧ+) $n = 51$	3	8	11	22/43,1%
ПТАТ - (ВИЧ+) $n = 41$	-	1	1	2/4,9%
Прогностическая ценность	Ч = 92%; С = 57%; ОППР = 2,14; ОПОР = 0,14			

Б. Связь со стадиями ВИЧ (%/n)

B. Correlation with HIV stages (%/n)

Группы	III	IVA	IVB	IVB
Реактивация ТБ $n = 24$	62,5 (15)	12,5 (3)	21,0 (5)	4,0 (1)
ВИЧ+/ТБ+ $n = 45$	40,0 (18)	20,0 (9)	17,8 (8)	22,2 (10)
ВИЧ+/ТБ- $n = 92$	60,9 (56)	18,5 (17)	11,9 (11)	8,7 (8)

скринингового метода как для обнаружения ранних стадий пролиферации МБТ, еще до появления клинических признаков заболевания (прогноз), так и в случае ранней диагностики активных форм туберкулеза (рис.). В связи с тем, что между этими состояниями нет четких границ, то рекомендуется введение понятия «серая зона», где могут встречаться разные стадии развития заболевания. В этих условиях дополнительные клинико-лабораторные исследования позволят дать рекомендации для выбора правильного решения.

Титры	Стадии ВИЧ-инфекции			
	III	IVA	IVБ	IVВ
1:100	ПП	ПП		Д
1:200	ПП		Д	Д
1:400		Д	Д	Д

Рис. Одновременная оценка диагностической и прогностической значимости модифицированного ИФА-метода идентификации ПТАТ у больных ВИЧ-инфекцией

Обозначения: Д – диагностическая значимость, ПП – положительный прогноз высокого риска ТБ, ■ – серая зона (объяснения в тексте)

Fig. Simultaneous assessment of the diagnostic and prognostic value of modified IFA method aimed to detect antibodies against tuberculosis in HIV patients

Symbols: Д – diagnostic value,

ПП – affirmative prediction of high risk of TB, ■ – gray zone (explained in the text)

Заключение

У больных ВИЧ-инфекцией использование модифицированного метода ИФА для идентификации ПТАТ отражает степень выраженности гумораль-

ного иммунного ответа на иммуногенные антигены пролиферирующих МБТ и способно выполнять функцию скринингового исследования, позволяющего определить лиц с реально высоким риском развития туберкулеза. При наличии даже ограниченного числа клинико-лабораторных показателей, характерных для туберкулеза, положительный результат этого метода свидетельствует в пользу активного туберкулеза. Практически важно, что диагностическая ценность метода возрастает по мере утяжеления стадии ВИЧ-инфекции. Поэтому наибольшее значение данный тест будет иметь у пациентов с отрицательными результатами бактериоскопии мокроты на кислотоустойчивые микобактерии при отрицательных кожных пробах с туберкулином [13].

Опасность развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией настолько велика и серьезна, что постоянно дискутируется вопрос об обязательности проведения профилактической химиотерапии всем пациентам сразу после выявления ВИЧ-инфекции [3, 7]. Возможность выделения среди этих пациентов реальных групп высокого риска туберкулеза способствует ограничению показаний для химиопрофилактики туберкулеза, что будет способствовать экономии бюджетных средств и снижению вероятности формирования лекарственной устойчивости микобактерий, поскольку при отсутствии репликации МБТ нечувствительны к изониазиду [7]. Диагностика же активного туберкулеза позволит начать этиотропное лечение на ранних стадиях заболевания.

Окончательная диагностика активного туберкулеза требует дополнительных клинико-лабораторных исследований.

Метод не рекомендуется использовать как скрининговый при массовом обследовании населения на туберкулез.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 6. – С. 9-20.
2. Герасимова С. В., Цибульский А. П., Сиразиева Ф. К., Валиев Н. Р. Распространенность и прогностическая ценность специфических противотуберкулезных антител в популяции взрослого населения Республики Татарстан // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 57, № 2.2. – С. 275-280.
3. Зиминова В. Н., Васильева И. А., Кравченко А. В., Попова А. А., Самойлова А. Г. Профилактика туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 3-8.
4. Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможность массового скрининга // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 5. – С. 5-16.

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Belilovskiy E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 6, pp. 9-20. (In Russ.)
2. Gerasimova S.V., Tsibulkin A.P., Sirazieva F.K., Valiev N.R. Prevalence and predictive value of specific anti-tuberculosis antibodies among the adult population in Tatarstan Republic. *Vrach Aspirant*, 2013, vol. 57, no. 2.2, pp. 275-280. (In Russ.)
3. Zimina V.N., Vasilieva I.A., Kravchenko A.V., Popova A.A., Samoylova A.G. Prevention of tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 10, pp. 3-8. (In Russ.)
4. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M. Comparative description of immunological tests for tuberculous infection detection. Mass screening opportunities. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 5, pp. 5-16. (In Russ.)

5. Цибульский А. П., Валиев Р. Ш., Герасимова С. В., Хаертынов К. С., Хаертынова И. М. Особенности специфического гуморального иммунного ответа у больных туберкулезом легких в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 14-18.
6. Цибульский А. П., Хаертынова И. М., Герасимова С. В., Хаертынов К. С. Диагностическая значимость метода ИФА для определения противотуберкулезных антител в группах ВИЧ-положительных и отрицательных пациентов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 12 – С. 41-44.
7. Ai J. W., Ruan Q. L., Liu Q. H., Zhang W. H. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements // Emerg. Microbes. Infect. – 2016. – Vol. 5. – P. e10.
8. Cain K. P., McCarthy K. D., Heilig C. M., Monkongdee P., Tasaneeyapan T., Kanara N., Kimerling M. E., Chheng P., Thai S., Sar B., Phanuphak P., Teeratakulpisarn N., Phanuphak N., Nguyen H. D., Hoang T. Q., Le H. T., Varma J. K. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362, I. 8. – P. 707-716.
9. Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis, World Health Organization, 2011, 66 p.
10. Gennaro M. L., Affouf M., Kanaujia G. V., Brusasca P. N., Mangura B., Reichman L. Antibody markers of incident tuberculosis among HIV-infected adults in the USA: a historical prospective study // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2007. – Vol. 11, I. 6. – P. 624-631.
11. Petruccioli E., Scriba T.J., Petrone L., Hatherill M., Cirillo D. M., Joosten S. A., Ottenhoff T. H., Denkinger C. M., Goletti D. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 48, I. 6. – P. 1751-1763.
12. Rangaka M. X., Cavalcante S. C., Marais B.J., Thim S., Martinson N. A., Swaminathan S., Chaisson R. E. Controlling the seedbeds of tuberculosis: diagnosis and treatment of tuberculosis infection // Lancet. – 2015. – Vol. 386, I. 10010. – P. 2344-2353.
13. Siev M., Wilson D., Kainth S., Kasprovicz V. O., Feintuch C. M., Jenny-Avital E. R., Achkar J. M. Antibodies against mycobacterial proteins as biomarkers for HIV-associated smear-negative tuberculosis // Clin. Vaccine Immunol. – 2014. – Vol. 21, I. 6. – P. 791-798.
14. Singh K. K., Dong Y., Belisle J. T., Harder J., Arora V. K., Laal S. Antigens of Mycobacterium tuberculosis recognized by antibodies during incipient, subclinical tuberculosis // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2005. – Vol. 12, I. 2. – P. 354-358.
15. Steingart K. R., Henry M., Laal S., Hopewell P. C., Ramsay A., Menzies D., Cunningham J., Weldingh K., Pai M. Commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review // PLoS Med. – 2007. – Vol. 4, I. 6. – P. e202.
16. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. – World Health Organization. – 2015. – 66 p.
5. Tsibulkin A.P., Valiev R.Sh., Gerasimova S.V., Khaertynov K.S., Khaertynova I.M. Manifestations of the specific humoral immune response in pulmonary tuberculosis patients depending on HIV status. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 10, pp. 14-18. (In Russ.)
6. Tsibulkin A.P., Khaertynova I.M., Gerasimova S.V., Khaertynov K.S. Diagnostic value of IFA for detection of anti-tuberculosis antibodies in HIV positive and HIV negative patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2013, no. 12, pp. 41-44. (In Russ.)
7. Ai J.W., Ruan Q.L., Liu Q.H., Zhang W.H. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg. Microbes. Infect.*, 2016, vol. 5, pp. e10.
8. Cain K.P., McCarthy K.D., Heilig C.M., Monkongdee P., Tasaneeyapan T., Kanara N., Kimerling M.E., Chheng P., Thai S., Sar B., Phanuphak P., Teeratakulpisarn N., Phanuphak N., Nguyen H.D., Hoang T.Q., Le H.T., Varma J.K. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N. Engl. J. Med.*, 2010, vol. 362, I. 8, pp. 707-716.
9. Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis, World Health Organization, 2011, 66 p.
10. Gennaro M.L., Affouf M., Kanaujia G.V., Brusasca P.N., Mangura B., Reichman L. Antibody markers of incident tuberculosis among HIV-infected adults in the USA: a historical prospective study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2007, vol. 11, I. 6, pp. 624-631.
11. Petruccioli E., Scriba T.J., Petrone L., Hatherill M., Cirillo D.M., Joosten S.A., Ottenhoff T. H., Denkinger C. M., Goletti D. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, I. 6, pp. 1751-1763.
12. Rangaka M.X., Cavalcante S.C., Marais B.J., Thim S., Martinson N.A., Swaminathan S., Chaisson R. E. Controlling the seedbeds of tuberculosis: diagnosis and treatment of tuberculosis infection. *Lancet*, 2015, vol. 386, I. 10010, pp. 2344-2353.
13. Siev M., Wilson D., Kainth S., Kasprovicz V.O., Feintuch C.M., Jenny-Avital E.R., Achkar J.M. Antibodies against mycobacterial proteins as biomarkers for HIV-associated smear-negative tuberculosis. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2014, vol. 21, I. 6, pp. 791-798.
14. Singh K.K., Dong Y., Belisle J.T., Harder J., Arora V.K., Laal S. Antigens of Mycobacterium tuberculosis recognized by antibodies during incipient, subclinical tuberculosis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2005, vol. 12, I. 2, pp. 354-358.
15. Steingart K.R., Henry M., Laal S., Hopewell P.C., Ramsay A., Menzies D., Cunningham J., Weldingh K., Pai M. Commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *PLoS Med.*, 2007, vol. 4, I. 6, pp. e202.
16. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. World Health Organization, 2015, 66 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

КГМА – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ.
420012, г.Казань, ул. Муштары, д.11.

Цибульский Анатолий Павлович

доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики.
Тел.: 8 (843) 233-34-72.
E-mail: aptsyb@mail.ru

Хаертынова Ильясир Мансуровна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней.
Тел.: +7 (987) 262 96 62; 8 (843) 267-81-17.
E-mail: i.khaertynova@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Kazan State Medical Academy, Branch of Russian Medical Academy for Professional Development,
11, Mushtari St.,
Kazan, 420012

Anatoly P. Tsibulkin

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Clinical Laboratory Diagnostics Department.
Phone: +7 (843) 233-34-72.
E-mail: aptsyb@mail.ru

Ilsiyar M. Khaertynova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Infectious Diseases Department.
Phone: +7 (987) 2629662; +7 (843) 267-81-17.
E-mail: i.khaertynova@gmail.com

Валиев Равиль Шамилович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: +7(987) 296 10 60. 8 (843) 239-96-28.
E-mail: Ravil.Valiev@tatar.ru

Хаертънов Камил Саубанович

кандидат медицинских наук, заведующий центральной
научно-исследовательской лабораторией.
Тел.: +7(987) 407 87 70; 8 (843) 203-60-52.
E-mail: khaerkamil@mail.ru

Ravil Sh. Valiev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology and Pulmonology Department.
Phone: +7 (987) 2961060, +7 (843) 239-96-28.
E-mail: Ravil.Valiev@tatar.ru

Kamil S. Khaertynov

Candidate of Biological Sciences,
Head of Central Research Laboratory.
Phone: +7(987) 407 87 70; +7 (843) 203-60-52.
E-mail: khaerkamil@mail.ru

Поступила 22.11.2017

Submitted as of 22.11.2017