

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-002.5-06:616.98:578.828.6]-08.614.2

DOI 10.21292/2075-1230-2016-94-8-14-22

ВОЗМОЖНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А. А. СТАРШИНОВА¹, А. М. ПАНТЕЛЕЕВ^{3,4}, В. В. МАНИНА¹, Е. В. ИСТОМИНА¹, Д. Н. АФОНИН^{1,2}, В. Ю. ЖУРАВЛЕВ¹¹ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург²Кафедра «Медицинская физика», Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург³Городская туберкулезная больница № 2, Санкт-Петербург⁴«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции продолжает оставаться самой актуальной проблемой сегодняшнего дня, что связано не только с неуклонным ростом ВИЧ-инфекции, но и с трудностями диагностики туберкулеза. Рентгенографические изменения в легких часто имеют нетипичный характер, клиническая симптоматика появляется при тяжелых и распространенных процессах. В настоящее время в мировой практике активно применяются IGRA-тесты, в РФ – проба с АТР для диагностики туберкулеза. В исследовании получены данные о применении и сравнении эффективности данных иммунологических тестов в сопоставлении с пробой Манту с 2 ТЕ при обследовании 239 человек с 2014 по 2015 г. Доказана сопоставимая диагностическая чувствительность всех иммунологических тестов. Специфичность IGRA-тестов и проба с АТР в 2 раза выше, чем пробы Манту с 2 ТЕ. Также доказано, что в диагностике туберкулеза на фоне ВИЧ кожные пробы (проба Манту с 2 ТЕ и проба с АТР) имеют низкую диагностическую информативность, в отличие IGRA-тестов, среди которых наибольшую диагностическую эффективность показал ELISPOТ.

Ключевые слова: ВИЧ, диагностика, иммунологические методы, кожные пробы, туберкулез, IGRA-тесты.

OPPORTUNITIES OF VARIOUS IMMUNOLOGICAL TESTS IN DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS IN HIV PATIENTS

A. A. STARSHINOVA¹, A. M. PANTELEEV^{3,4}, V. V. MANINA¹, E. V. ISTOMINA¹, D. N. AFONIN^{1,2}, V. YU. ZHURAVLEV¹¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia²Medical Physics Department, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia³Municipal Tuberculosis Hospital no. 2, St. Petersburg, Russia⁴Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Co-infection of tuberculosis and HIV-infection continues to be the current crucial issue not only due to the persistent growth of HIV-infection but also due to difficulties in diagnostics of tuberculosis. Often X-ray changes in the lungs are atypical, clinical signs are manifested only in case of the severe and disseminated disease. At present the IGRA-tests are widely used worldwide while in Russia TRA tests are used. The trial provided the data on the use and comparative efficiency of the above immunological tests against Mantoux test with 2 TU when examining 239 persons from 2014 to 2015. The comparativeness of diagnostic sensitivity of all immunological tests had been proved. The specificity of IGRA-tests and TRA tests is twice higher compared to Mantoux test with 2 TU. Also it was proved that when diagnosing tuberculosis in HIV patients the skin tests (Mantoux test with 2 TU and TRA test) had low diagnostic informativeness compared to IGRA tests, among which ELISPOТ was the most sensitive.

Key words: HIV, diagnostics, immunological tests, skin tests, tuberculosis, IGRA-tests.

До настоящего времени диагностика туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией представляет существенные трудности в связи с его нетипичным течением, остропрогрессирующим характером с высокой наклонностью к генерализации, достигающей до 70% [1, 5, 10, 11]. Трудности лучевой диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией обусловлены широким спектром легочной патологии со схожими рентгенологическими проявлениями, а также сочетанием его с рядом других заболеваний, имеющих схожую рентгенологическую симптоматику [12, 16]. Бактериовыделение у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией регистрируется только в 45-50% случаев [3, 4, 8]. В 50% случаев смертность пациентов с ВИЧ-инфекцией обусловлена наличием туберкулезной инфекции, при этом выявление пациентов данного контингента в 61,8%

случаев происходит по жалобам при обращении за медицинской помощью [5, 12].

Снижение смертности больных, имеющих туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией, возможно при совершенствовании ранней диагностики, т. е. с применением иммунологических методов на этапе наблюдения в Центрах СПИДа.

Стандартный комплекс обследования пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией проводят с использованием пробы Манту с 2 ТЕ. До 2001 г. туберкулиновая проба была единственным доступным иммунологическим тестом, однако к настоящему времени многими исследователями доказана ее низкая информативность [14, 15, 17]. Признание того, что гамма-интерферон (IFN- γ) играет важную роль в регуляции клеточного иммунного ответа на туберкулезную инфекцию,

привело к созданию IGRA-тестов (P.J. Converse, 1997; J. A. Streeton, 1998). В последние годы в Российской Федерации (2012) были зарегистрированы IGRA-тесты (QuantiFERON-TB Gold test и ELISPOT) – диагностические тесты, основанные на стимуляции Т-клеток специфическими АГ (CFP-10 и ESAT-6).

В отечественных исследованиях с 2009 г. активно применяют пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). В доступной для анализа литературе в основном исследуются возможности данного теста в сравнении с пробой Манту с 2 ТЕ [7, 13-15].

По данным международных исследований, диагностическая информативность IGRA-тестов (QuantiFERON®-TB Gold и ELISPOT) составляет от 72 до 98% [6, 18, 19]. Чаще всего проводится сравнение диагностической значимости пробы Манту с 2 ТЕ (1880), пробы с АТР (3), QuantiFERON-TB Gold (410), T-stop (593), IP-10 (399). Применению IGRA-тестов уделяют большое внимание, в особенности у пациентов с ВИЧ-инфекцией [2, 9]. Несмотря на большое число публикаций среди них нет сравнительных исследований по изучению диагностической информативности всех применяемых в настоящее время в Российской Федерации тестов (пробы Манту с 2 ТЕ, пробы с АТР, QuantiFERON®-TB Gold и ELISPOT).

Цель исследования: оценить клиническую значимость и сравнить диагностическую эффективность иммунологических тестов, применяемых для выявления туберкулеза, в том числе среди ВИЧ-позитивных лиц.

Материалы и методы

С 2014 по 2015 г. было проведено сравнительное поперечное одномоментное исследование с включением 239 человек, среди них 124 больных туберкулезом органов дыхания, в том числе с ВИЧ-инфекцией, лица с ВИЧ-инфекцией ($n = 50$) и здоровые лица ($n = 60$). Мужчин – 118 (49,4%) и 121 (50,6%) женщина: в возрасте от 18 до 25 лет – 24 (9,9%), от 25-44 лет – 83 (34,5%), от 44-60 лет – 38 (15,8%) пациентов, 96 (39,8%) человек от 60 до 75 лет.

Критерии включения: возраст от 18 до 75 лет, пациенты с впервые выявленным туберкулезом, имеющие бактериологическое и/или молекулярно-генетическое (ПЦР мокроты и ПВБ) подтверждение туберкулеза, здоровые лица.

Исключались из анализа пациенты: получавшие противотуберкулезное лечение менее одного месяца; имеющие сопутствующие и/или тяжелые оппортунистические заболевания; страдающие микобактериозом.

Пациенты были распределены на четыре группы: I группу ($n = 55$) составили пациенты с туберкулезом органов дыхания (ТОД) и II группу ($n = 69$) – с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, которые явля-

лись группами наблюдения, а также две группы сравнения: лица с ВИЧ-инфекцией ($n = 50$) (III) и здоровые лица (IV) ($n = 60$), включение которых необходимо для расчета показателей информативности иммунологических тестов.

Комплекс диагностики включал оценку клинических проявлений заболевания, рентгенологических изменений по данным обзорной рентгенограммы грудной клетки и многосрезовой компьютерной томографии (МСКТ), данных лабораторного комплекса исследований респираторного материала на наличие микобактерий туберкулеза (МБТ) (мокроты) с использованием микробиологических методов (бактериоскопия, посев на плотные питательные среды – Левенштейна – Йенсена, Финна 2), в жидкую питательную среду с применением анализатора Bactec MGIT 960), ПЦР с использованием системы в формате реального времени (Амплитуб-РВ, Россия).

Всем участникам одновременно проводился забор крови для квантиферонового теста (КФ) (рег. КРД № 5393 от 02.02.2010 г. приказом Росздравнадзора от 04.03.2010 г. № 1682-Пр/10) и ELISPOT (рег. УД № ФСЗ 2012/648), далее также всем проводилась постановка пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с АТР в стандартном разведении (регистрационный номер: ЛСР-006435/08 от 11.08.2008 г.).

Обработку материала проводили с использованием программы SPSS 16.0. Для статистической обработки материала использовали методы описательной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. При этом количественные данные рассчитывали в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Применяли критерий хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса. Статистически значимым считали значение $p \leq 0,05$. Производили расчет показателей диагностической значимости. Для оценки диагностической эффективности проводили определение диагностической чувствительности (ДЧ) – доли лиц с положительными результатами теста среди лиц, страдающих изучаемым заболеванием; диагностической специфичности (ДС) – доли лиц с отрицательными результатами теста среди здоровых лиц без изучаемого заболевания; диагностической эффективности (ДЭ) – среднего значения между ДЧ и ДС.

После получения результатов лабораторного теста вычисляли ПЗПР (прогностической значимости положительного) и ПЗОР (прогностической значимости отрицательного результата). ПЗПР – вероятность наличия заболевания при положительном результате теста; ПЗОР – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста.

Производили расчет показателя отношения шансов (ОР).

По результатам исследования разработан алгоритм диагностики туберкулеза с включением иммунологических методов и проведена дальнейшая

его оценка эффективности с помощью дискриминантного анализа. Построена дифференциально-диагностическая модель, обладающая следующими характеристиками: Wilks' Lambda = 0,1832; F (116,761) = 11,398, $p < 0,000$.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ (выписка № 10.3, исх. № 16 от 04.04.2014 г.)

Результаты исследования

Проведено сравнение методов выявления пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции (I группа) и с ВИЧ-инфекцией (II группа). Больные II группы статистически чаще выявлялись по жалобам (84,1% (58) против 25,5% (14), где $\chi^2 = 11,37$, $p < 0,001$), что свидетельствовало прежде всего о дефектах раннего выявления заболевания у пациентов данной группы. Структура клинических форм туберкулеза во II группе отличалась большим разнообразием (рис. 1).

У пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией достоверно преобладали генерализованные формы заболевания с сочетанием специфического поражения легких и периферических лимфатических узлов, а также селезенки, кишечника и других органов (40,7% против 1,8%, где $\chi^2 = 24,37$, $p < 0,001$). Чаще всего пациенты II группы (ТБ и ВИЧ-инфекция) имели 4В стадию заболевания (45,0; 78,9%), реже 4Б стадию – 21,1% (12). Средний уровень CD4-лимфоцитов составил $246,6 \pm 21,1$ кл/мкл. Вирусная нагрузка – 4,9 lg. В 87,7% случаев (50 из 57 больных) пациенты получали высокоактивную антиретровирусную терапию.

Далее было проведено сравнение результатов иммунологических тестов во всех группах с целью расчета показателей информативности данных методов.

Результаты иммунологических тестов в I группе представлены на рис. 2.

Все тесты имели сопоставимые между собой результаты. Положительные показатели пробы с АТР получены в 72,9% случаев, КФ-теста – в 75,5%, пробы Манту с 2 ТЕ – в 86,5%, ELISPOT – в 89,2% случаев.

Значения тестов в IV группе у здоровых лиц представлены на рис. 3.

Положительные результаты тестов (пробы с АТР, КФ-теста, ELISPOT) у здоровых лиц определялись с одинаковой частотой (12,1; 13,5; 10,8% случаев соответственно), что достоверно ($p < 0,001$) реже, чем по результатам пробы Манту с 2 ТЕ. В группе здоровых лиц частота положительных реакций ELISPOT и КФ-теста коррелировали между собой ($r = 0,708$, $p < 0,01$), тогда как результаты ПМ и АТР достоверно отличались между собой (68,9 и 12,1% соответственно, $p < 0,001$).

Данные представлены в табл. 1.

Согласно представленным в табл. 1 результатам, все тесты имеют одинаковую чувствительность в отличие от специфичности. Проба Манту с 2 ТЕ имеет самую низкую специфичность (31,1%). Диагностическая эффективность методов также существенно не различалась между собой у пробы с АТР, К-теста и ELISPOT, где ПМ показывает результат достоверно ниже ($p < 0,01$).

Далее проведен анализ результатов иммунологических тестов во II группе у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (рис. 4).

Как представлено на рис. 4, положительные результаты получены в 65,1 и 60,3% случаев по ELISPOT и КФ-тесту соответственно, в отличие от АТР и ПМ, которые показали положительные результаты только в 11,1 и 14,3% соответственно. Результаты ELISPOT и КФ-теста были достоверно выше, чем пробы с АТР и ПМ



Рис. 1. Сравнение структуры клинических форм в I и II группах

Fig. 1. Comparison of the structure of clinical forms in Groups I and II

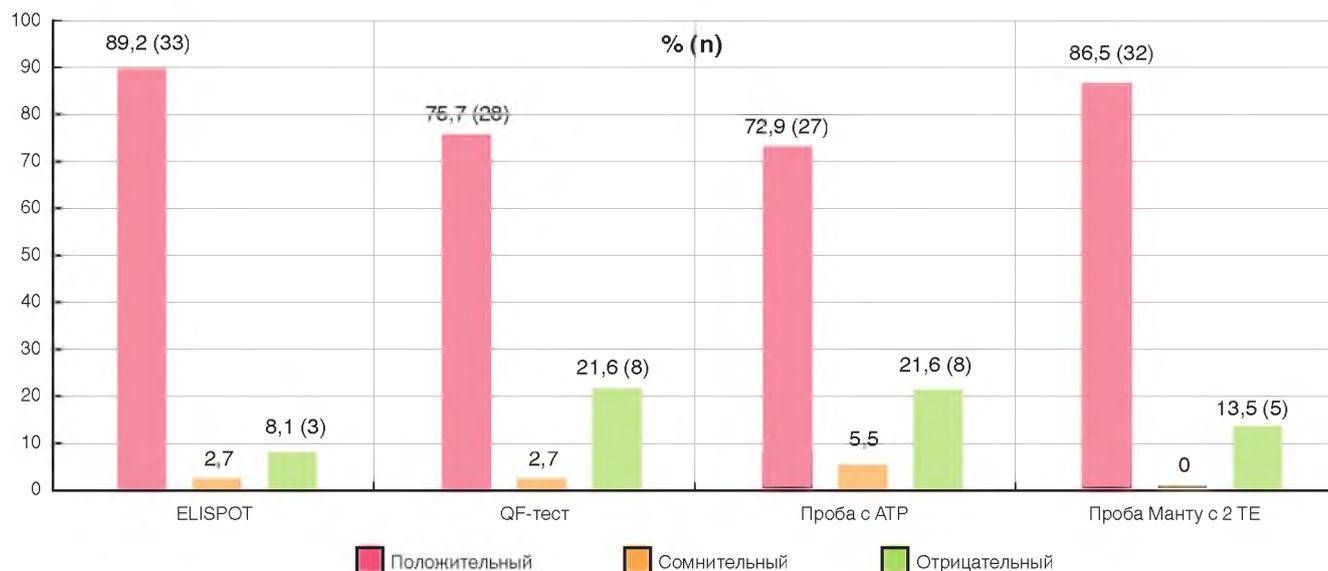


Рис. 2. Результаты иммунологических тестов у больных туберкулезом органов дыхания, МБТ(+)

Fig. 2. Results of immunological tests in those suffering from respiratory tuberculosis MTB (+)

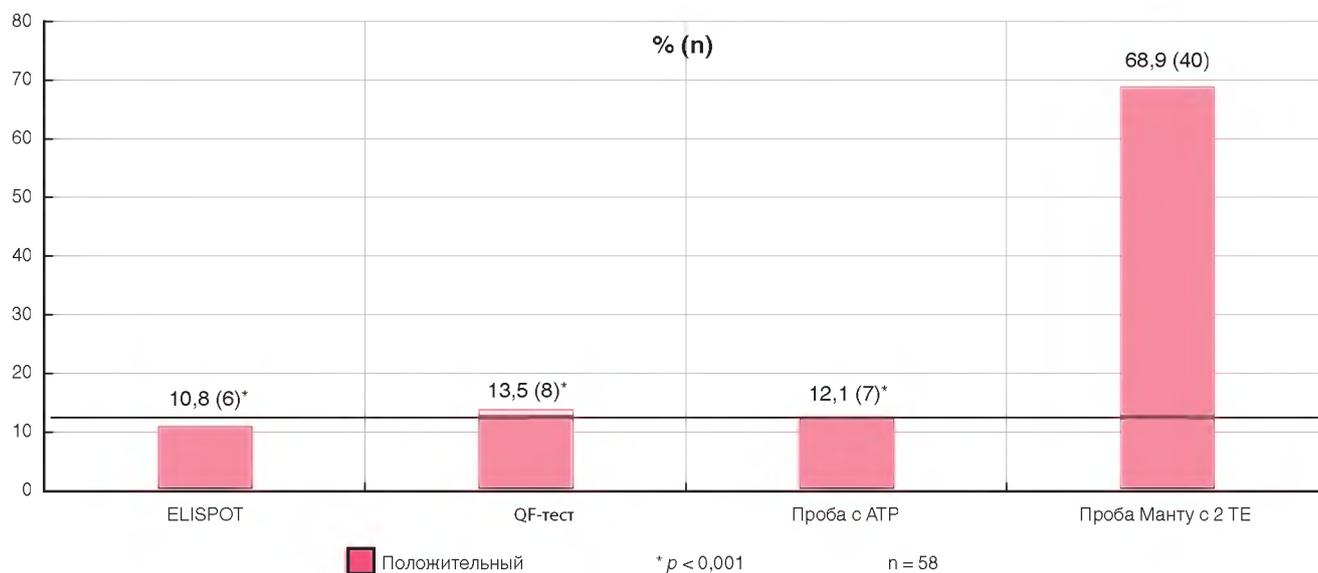


Рис. 3. Результаты иммунологических тестов у здоровых лиц

Fig. 3. Results of immunological tests in those healthy

Таблица 1. Показатели информативности иммунологических тестов (%) у ВИЧ-негативных лиц

Table 1. Rates of immunological tests informativeness (%) in HIV negative patients

Методы диагностики	ДЧ	ДС	ДЭ	ППЭП	ППЭО
Проба Манту с 2 ТЕ	86,5	31,1	58,8	48,1	81,8
Проба с АТФ	79,4	87,9*	82,5	87,1	89,7
КФ-тест	76,5	86,2*	82,0	87,5	83,3
ELISPOT	97,1	89,7*	93,4	91,7	85,0

Примечание: здесь и в табл. 2 * – $p < 0,001$, достоверность различий с результатами пробы Манту с 2 ТЕ.

($p < 0,001$). КФ-тест показывал положительные результаты достоверно чаще как в сравнении с ПМ (60,3% против 14,3%, $\chi^2 = 7,533$, $p < 0,001$), так и с ДСТ (60,3% против 11,1%, $\chi^2 = 9,03$, $p < 0,001$). Результаты ELISPOT также были до-

стоверно чаще положительными по сравнению с ПМ (65,1% против 14,3%, $\chi^2 = 7,75$, $p < 0,001$) и АТФ (65,1% против 11,1%, $\chi^2 = 8,04$, $p < 0,001$). Результаты ELISPOT и QFT коррелировали между собой ($r = 0,498$, $p < 0,01$).

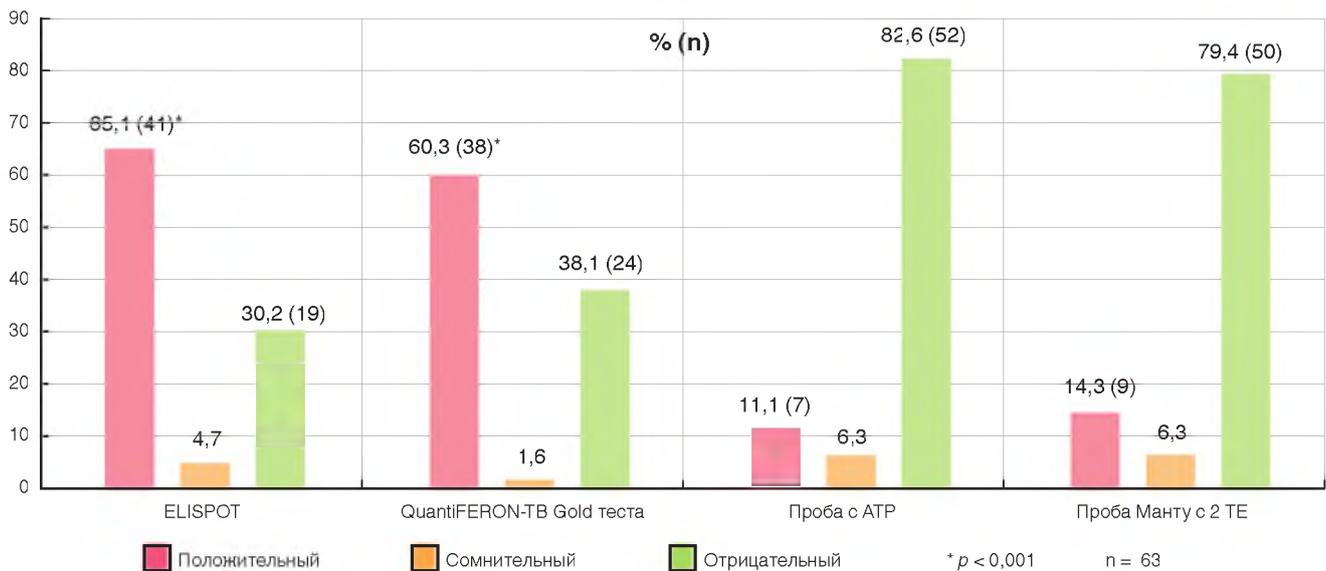


Рис. 4. Результаты иммунологических тестов у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

Fig. 4. Results of immunological tests in those suffering from TB/HIV co-infection

Низкий процент положительных данных тестов *in vivo* (пробы с АТФ и ПМ) обусловлен прежде всего нарушениями в иммунологической реакции гиперчувствительности замедленного типа, которая не может полноценно развиваться на фоне иммуносупрессии. Данный факт обуславливает низкий процент отрицательных результатов данных тестов (от 8 до 20%).

Также был проведен анализ результатов тестов у лиц с ВИЧ-инфекцией в III группе (рис. 5).

Как представлено на рис. 5, число положительных результатов по IGRA-тестам сопоставимо между собой (26,1 и 21,7% по ELISPOT и КФ-тесту соответственно). Закономерность, выявленная во II группе, подтверждена и в III группе. По пробам с АТФ и ПМ положительные данные получены в 2 раза реже, чем по IGRA-тестам.

Полученные во II группе результаты в сопоставлении с данными в IV группе позволили рассчитать показатели информативности всех представленных тестов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией (табл. 2).

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что специфичность всех методов несколько ниже, чем при диагностике туберкулеза без ВИЧ-инфекции (табл. 1). Значимо изменились лишь показатели чувствительности IGRA-тестов (ELISPOT и КФ-тест), так же как пробы с АТФ и ПМ, что отразилось на общей диагностической эффективности тестов в диагностике туберкулеза с ВИЧ-инфекцией. Наиболее высокую эффективность показал ELISPOT, что обусловлено прежде всего методикой постановки теста.

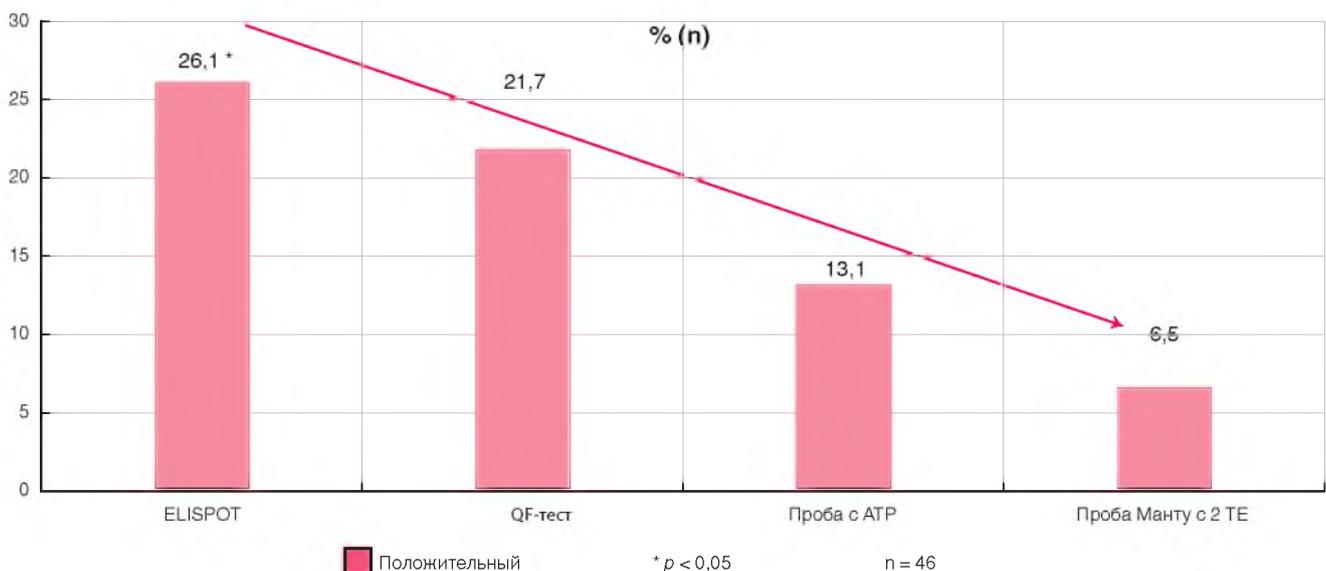


Рис. 5. Результаты иммунологических тестов у лиц с ВИЧ-инфекцией

Fig. 5. Results of immunological tests in those HIV positive

Таблица 2. Показатели информативности иммунологических тестов (%) у ВИЧ-позитивных лиц**Table 2. Rates of immunological tests informativeness (%) in HIV positive patients**

Методы диагностики	ДЧ	ДС	ДЭ	ППЭП	ППЗО
Проба Манту с 2 ТЕ	15,3	31,1	23,2	18,4	26,5
Проба с АТР	11,9	87,9	49,9*	50,0	49,5
QFT	61,3	86,2	73,8*	82,6	67,6
ELISPOT	69,1	89,7	79,4*	87,2	73,2

Полученные данные не позволяют рекомендовать тесты *in vivo* (проба с АТР и ПМ) для диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что объясняется риском получения ложноотрицательного результата, обусловленного иммуносупрессией.

Был разработан алгоритм ранней диагностики туберкулеза с применением иммунологических методов у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Наиболее значимые показатели в диагностике туберкулеза представлены в табл. 3.

Таблица 3. Наиболее значимые показатели при проведении дискриминантного анализа при постановке диагноза туберкулеза**Table 3. The most relevant rates when performing discriminatory analysis for diagnosing of tuberculosis**

Показатели	Wilks'	Partial	F-remove	p-value	Toler.	1-Toler.
CD	0,022542	0,812843	10,99440	0,000000	0,895950	0,104050
T-spot	0,028573	0,786571	10,64997	0,000066	0,892051	0,147949
Квантиферон	0,028474	0,891823	10,39369	0,000014	0,894194	0,155806
Диаскинтест	0,028471	0,892013	10,38444	0,000007	0,783002	0,246998
Проба Манту с 2 ТЕ	0,022052	0,830931	9,71567	0,000000	0,787249	0,212751
Обзорн. р-ма (одностор. поражения)	0,019223	0,953176	2,34569	0,056124	0,413089	0,586911
Обзорн. р-ма (наличие инфильтр.)	0,018499	0,990491	0,45840	0,766190	0,509558	0,490443
Обзорн. р-ма (наличие очагов)	0,018712	0,979241	1,01226	0,402284	0,470448	0,529553
МСКТ (одностор. поражения)	0,020472	0,895059	5,59845	0,000278	0,194351	0,805649
МСКТ (наличие инфильтр.)	0,018372	0,997345	0,12710	0,972485	0,344483	0,655517
МСКТ (наличие очагов)	0,019559	0,936824	3,22009	0,013820	0,207252	0,792748
МСКТ (наличие деструкции)	0,018924	0,968273	1,56463	0,185385	0,859041	0,140959
М/с мокроты	0,020110	0,911145	4,65656	0,001311	0,589909	0,410091
Gene/Xpert	0,019403	0,944351	2,81381	0,026643	0,823252	0,176748
Посев мокроты на Bactec	0,019594	0,935138	3,31200	0,011902	0,407311	0,592689
Посев мокроты пл. среды	0,018605	0,984880	0,73308	0,570417	0,502128	0,497872
Температура	0,018746	0,977454	1,10141	0,357223	0,622560	0,377440
Кашель	0,019203	0,954211	2,29137	0,061127	0,623239	0,376761
Кровохарканье	0,018596	0,985320	0,71140	0,585061	0,776579	0,223421
Потливость	0,018908	0,969070	1,52406	0,196753	0,600441	0,399559
Снижение массы тела	0,018919	0,968534	1,55134	0,189043	0,649213	0,350787
Боли в груд. кл.	0,018712	0,979231	1,01278	0,402007	0,811210	0,188790
Одышка	0,019287	0,950042	2,51095	0,043219	0,792345	0,207655
Слабость	0,019464	0,941417	2,97139	0,020673	0,548714	0,451286
Снижение аппетита	0,018460	0,992595	0,35623	0,839481	0,568346	0,431655

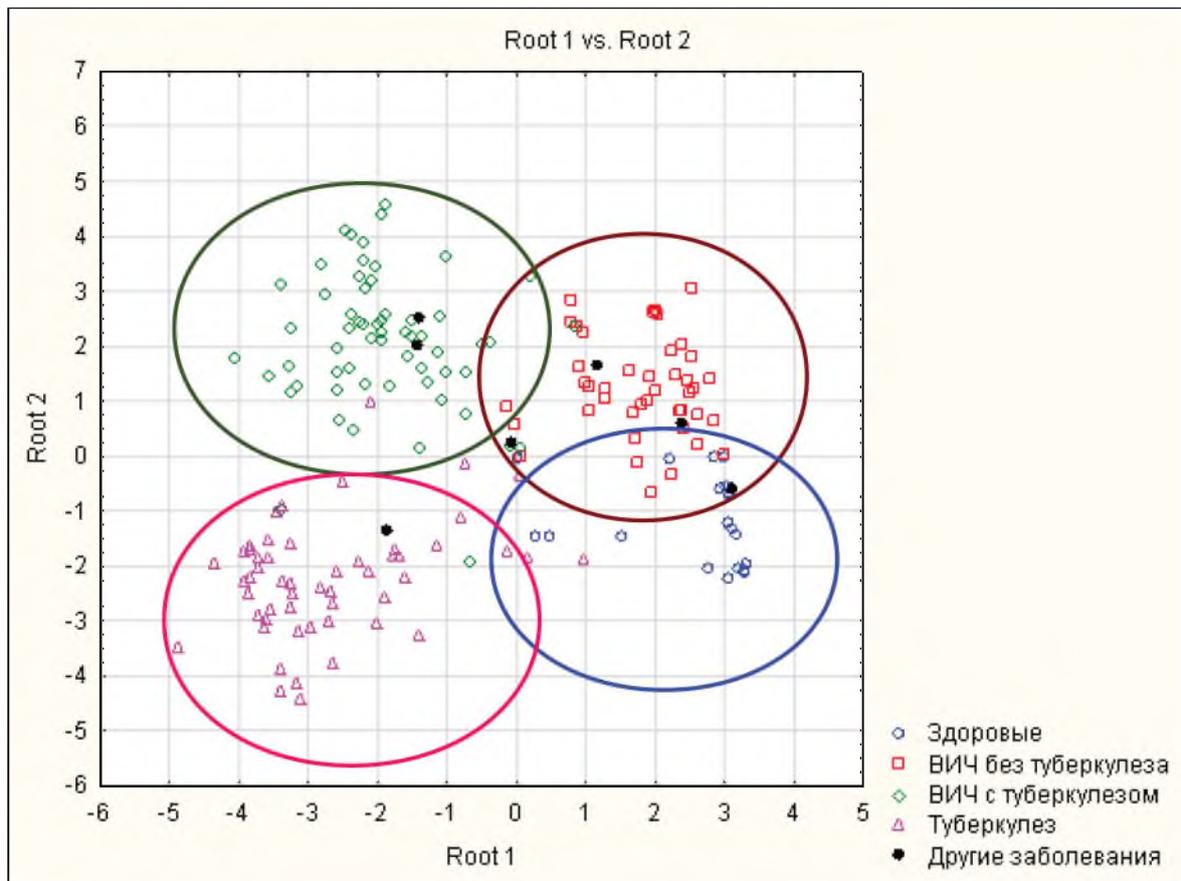


Рис. 6. Дискриминантный анализ алгоритма диагностики туберкулеза с применением иммунологических методов (проба с АТР, ELISPOT, КФ-тест)

Fig. 6. Discriminatory analysis of tuberculosis diagnostic procedure when using immunological tests (ATR tests, ELISPOT, Quantiferon)

Показатель Wilks' Lambda = 04025 approx. $F(52,272) = 20,841$ $p < 0,0000$. Диагностическая точность и прогностическая значимость алгоритма – 90,24%.

Провели дискриминантный анализ представленного алгоритма в сравнении со стандартным схемой с включением пробы Манту с 2 ТЕ (рис. 6).

На рис. 6 видно, что на плоскости первых двух дискриминантных функций все наблюдения довольно компактно создали три отдельных облака – здоровые лица, пациенты с туберкулезом и пациенты с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Лица с ВИЧ-инфекцией (П) не создали своего облака и равномерно распределились по всему полю. Wilks' Lambda = 0,1832; $F(116,761) = 11,398$, $p < 0,0000$. Диагностическая точность и прогностическая значимость алгоритма – 96,67%, что несколько выше, чем с применением ПМ.

Заключение

Выявление туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 84,1% случаев происходит при предъявлении жалоб и в 40,7% случаев на стадии генерализации заболевания, что, по-видимому, свидетельствует о дефектах при раннем выявлении заболевания.

В диагностике туберкулеза органов дыхания проба с АТР (87,9%), ELISPOT (89,7%), КФ-тест (86,2%) имеют высокую специфичность в отличие от пробы Манту с 2 ТЕ с ППД-Л (31,1%). Диагностическая чувствительность тестов существенно не различается (79,4; 97,1; 76,5; 84,5% соответственно).

У лиц с ВИЧ-инфекцией наиболее информативны IGRA-тесты (ELISPOT – 79,4%, КФ-тест – 73,8%). Проба с АТР (49,9%) и проба Манту с 2 ТЕ (23,2%) имеют низкую информативность, что обусловлено методикой проведения самих тестов. Применение IGRA-тестов позволяет выявить латентную туберкулезную инфекцию у лиц с ВИЧ-инфекцией в 21,7% с применением КФ-теста и в 26,1% с ELISPOT, что достоверно выше, чем при применении пробы с АТР и ПМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л. П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 22 с.
2. Белокуров М. А. и др. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 98-104.
3. Журавлев В. Ю. и др. Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезного поражения // Мед. академический журнал. – 2009. – № 4. – С. 68-75.

4. Журавлев В. Ю. и др. Молекулярно-генетические технологии в этиологической диагностике диссеминированного туберкулеза легких // Журнал микробиол. эпидемиол. и иммунобиологии. – 2010. – № 3. – С. 77-81.
5. Зими́на В. Н. и др. Профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 3-8.
6. Корнева Н. В. и др. Сравнение результатов пробы Манту и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 49.
7. Литвинов В. И. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции // Рос. медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 1-4.
8. Пантелеев А. М. Бактериовыделение и лекарственная устойчивость МБТ при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных людей в Санкт-Петербурге // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2011. – № 2. – С. 57-62.
9. Пантелеев А. М. и др. Применение T-spot у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 9. – С. 52-53.
10. Пантелеев А. М. Клиническое представление о патогенезе генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 26-31.
11. Пантелеев А. М., Оттен Т. Ф. Микобактериальные инфекции // Вирус иммунодефицита человека – медицина / под ред. Н. А. Белякова и А. Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский мед.-образоват. центр, 2010. – С. 227-247.
12. Рахманова А. Г. и др. Характеристика летальных исходов от туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 120-123.
13. Старшинова А. А. и др. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной инфекции у детей // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 40-43.
14. Старшинова А. А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика): Дис.... д-ра мед. наук. – СПб., 2013. – 200 с.
15. Старшинова А. А., Корнева Н. В., Довгалюк И. Ф. Современные иммунологические тесты в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 170-171.
16. Цинзерлинг В. А., Свистунов В. В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические аспекты // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 56-60.
17. Яблонский П. К. и др. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей // Мед. иммунология. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 37-44.
18. Haridas V. et al. TB-IRIS, T-cell activation, and remodeling of the T-cell compartment in highly immunosuppressed HIV-infected patients with TB // AIDS. – 2015. – Vol. 29, № 3. – P. 263-273.
19. Lawn S. D. Diagnosis of pulmonary tuberculosis // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 280-288.
7. Litvinov V.I. et al. New skin test for tuberculous infection diagnostics. *Ros. Meditsinsky Journal*, 2009, no. 1, pp. 1-4.
8. Pantelev A.M. Bacillary excretion and drug resistance in case of tuberculosis in HIV patients in St.Petersburg. *VICH-Infektsiya i Immunosuprssiya*, 2011, no. 2, pp. 57-62. (In Russ.)
9. Pantelev A.M. et al. Use of T-spot in HIV patients *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 9, pp. 52-53. (In Russ.)
10. Pantelev A.M. Clinical understanding of pathogenesis of tuberculosis generalization in HIV patients. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2015, no. 2, pp. 26-31. (In Russ.)
11. Pantelev A.M., Otten T.F. *Mikobakterialnye infektsii. Virus immunodefitsita cheloveka – meditsina*. [Mycobacterial infections. Human immunodeficiency virus – medicine]. Ed. by N.A. Belyakov and A.G. Rakhmanova, St. Petersburg, Baltysky Med. Obrazovat. Centr Publ., 2010, pp. 227-247.
12. Rakhmanova A.G. et al. Description of lethal outcomes in those suffering from TB/HIV co-infection. *VICH-Infektsiya i Immunosuprssiya*, 2012, vol. 4, no. 2, pp. 120-123. (In Russ.)
13. Starshinova A.A. et al. Diagnostic opportunities of modern immunological tests when defining the activity of tuberculous infection in children. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2012, no. 8, pp. 40-43. (In Russ.)
14. Starshinova A.A. *Tuberkulez u detey iz semejnogo ochaga infektsii (diagnostika, klinicheskoe techenie, profilaktika)*. Diss. dokt. med. nauk. [Tuberculosis in children exposed to tuberculosis in their families (diagnostics, clinical course, prevention). Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2013, 200 p.
15. Starshinova A.A., Korneva N.V., Dovgalyuk I.F. Modern immunological tests for diagnostics of chest lymph nodes tuberculosis in children. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2011, no. 5, pp. 170-171. (In Russ.)
16. Tsinzerling V.A., Svistunov V.V. Tuberculosis with concurrent HIV infection: clinical and morphological aspects. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 6, pp. 56-60. (In Russ.)
17. Yablonsky P.K. et al. The relevance of modern immunological tests in tuberculosis diagnostics in children. *Med. Immunologiya*, 2013, vol. 15, no. 1, pp. 37-44. (In Russ.)
18. Haridas V. et al. TB-IRIS, T-cell activation, and remodeling of the T-cell compartment in highly immunosuppressed HIV-infected patients with TB. *AIDS*, 2015, vol. 29, no. 3, pp. 263-273.
19. Lawn S.D. Diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2013, vol. 19, no. 3, pp. 280-288.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии
Минздрава России,
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский просп., д. 2-4.

Старшинова Анна Андреевна
доктор медицинских наук, руководитель отдела
фтизиопульмонологии.
Тел./факс: 8 (812) 297-22-63, 8 (812) 579-25-73.
E-mail: starshinova_777@mail.ru

Манина Вера Владимировна
аспирант.
E-mail: manivera@yandex.ru

Афонин Дмитрий Николаевич
доктор медицинских наук, руководитель отдела
научно-технической информации.
E-mail: spb_niif@mail.ru

Журавлев Вячеслав Юрьевич
кандидат медицинских наук, руководитель отдела
лабораторной диагностики.
Тел.: 8 (812) 579-25-01.
E-mail: jouraulev-slava@mail.ru

REFERENCES

1. Alekseeva L.P. *Osobennosti vyavleniya, klinicheskogo techeniya i lecheniya bolnykh tuberkulezom i VICH-infektsiyey*: Diss. kand. med. nauk. [Specifics of detection, clinical progression and treatment of TB/HIV patients. Cand. Diss.]. Moscow, 2008, 22 p.
2. Belokurov M.A. et al. Opportunities of immunological tests in the differential diagnostics of respiratory tuberculosis and sarcoidosis. *Journal Infektologii*, 2015, vol. 7, no. 2, pp. 98-104. (In Russ.)
3. Zhuravlev V.Yu. et al. Innovative technologies in diagnostics and treatment of tuberculous lesions. *Med. Akademicheskyy Journal*, 2009, no. 4, pp. 68-75. (In Russ.)
4. Zhuravlev V.Yu. et al. Molecular genetic technologies in etiologic diagnostics of disseminated pulmonary tuberculosis. *Journal Microbiol. Epidemiol. I Immunobiologii*, 2010, no. 3, pp. 77-81. (In Russ.)
5. Zimina V.N. et al. Prevention of tuberculosis in HIV patients. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2013, no. 10, pp. 3-8. (In Russ.)
6. Korneva N.V. et al. Comparison of results with Mantoux testing and Diaskintest in various manifestations of tuberculous infection. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2013, no. 6, pp. 49. (In Russ.)

Истомина Евгения Викторовна

врач-пульмонолог.
Тел./факс: 8 (812) 579-25-06, 8 (812) 579-25-73.
E-mail: spbnif_all@mail.ru

Пантелеев Александр Михайлович

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. И. П. Павлова,
доктор медицинских наук, профессор кафедры социально
значимых инфекций.
194214, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 93.
Тел./факс: 8 (812) 293-54-22; 8 (812) 554-16-91.
E-mail: alpanteleev@gmail.com

Поступила 13.05.2016

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg Phthisiopulmonology Research Institute,
Russian Ministry of Health,
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036.

Anna A. Starshinova

Doctor of Medical Sciences, Head of Phthisiopulmonology
Department.
Phone/Fax: +7 (812) 297-22-63; +7 (812) 579-25-73.
E-mail: starshinova_777@mail.ru

Vera V. Manina

Post-Graduate Student.
E-mail: manivera@yandex.ru

Dmitry N. Afonin

Doctor of Medical Sciences, Head of Scientific Technical
Information Department.
E-mail: spb_nif@mail.ru

Vyacheslav Yu. Zhuravlev

Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory
Diagnostics Department.
Phone: +7 (812) 579-25-01.
E-mail: jouravlev-slava@mail.ru

Evgeniya V. Istomina

Pulmonologist.
Phone/Fax: +7 (812) 579-25-06; +7 (812) 579-25-73.
E-mail: spbnif_all@mail.ru

Alexander M. Panteleev

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor of Social Infections
Department.
93, Morisa Toreza Ave., St. Petersburg, 194214
Phone/Fax: +7 (812) 293-54-22; +7 (812) 554-16-91.
E-mail: alpanteleev@gmail.com

Submitted on 13.05.2016