

УДК 616-002.5-079.3

МЕТОДЫ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

METHODS OF SPECIFIC DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS: A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

Прилуцкий А.С.
Роговая Ю.Д.

Донецкий национальный медицинский университет им. Горького

Prylutskiy OS
Rogovaya YuD

Donetsk National Medical University n.a. Gorky

В настоящем обзоре представлены современные взгляды на вопросы иммунодиагностики туберкулеза.

Рассмотрена целесообразность использования иммунологических методов с целью диагностики активного туберкулеза, а также для выявления латентной туберкулезной инфекции. Показано, что на сегодняшний день не рекомендовано использование серологических методов исследования в связи с противоречивыми данными относительно их точности и ограниченной диагностической значимостью.

Проанализированы преимущества и недостатки существующих в настоящий момент тестов оценки клеточного иммунного ответа, использующихся в качестве скрининговых для диагностики латентного туберкулеза. Отмечена целесообразность комбинации различных доступных в настоящее время методов с использованием в качестве первого этапа диагностики кожных проб, а также усовершенствования методов введения используемых для них антигенов.

Ключевые слова: туберкулиновая кожная проба, проба Манту, прик-тест, диаскин-тест, IGRA, иммунодиагностика.

This review presents modern views on the problems of immunodiagnosis of tuberculosis.

We have examined the advisability of the use of immunological methods for diagnosis of active tuberculosis and detection of latent tuberculous infection. It is shown that nowadays the use of serological diagnostic methods is not recommended because of contradictory information about their accuracy and limited diagnostic significance. Advantages and disadvantages of current methods of assessment of cell-mediated immune response that are used as screening tests for diagnosis of latent tuberculosis have been analyzed.

We point to advisability of combination of different methods that are available nowadays with the use of skin tests as the first step of diagnosis, and improvement of techniques of antigens injections that are used for them.

Keywords: tuberculin skin test, Mantoux test, prick test, diaskin test, IGRA, immunodiagnosis.

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время туберкулез остается одной из острейших проблем здравоохранения, являясь лидирующей причиной смертности от инфекционных болезней. Так, в 2015 году, по данным ВОЗ, в мире было зарегистрировано 10,4 млн новых случаев заболевания и 1,4 млн случаев смерти от туберкулеза [1]. Очевидно, что для снижения показателей заболеваемости и смертности необходимо внедрение методов диагностики, направленных на выявление больных на раннем этапе развития заболевания, что позволит не только своевременно начать специфическую терапию, но и изолировать больных, уменьшая распространение микобактерий туберкулеза.

■ МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ПРИ АКТИВНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Традиционно диагностика активного легочного туберкулеза основана на выделении возбудителя с использованием 1 из 3 методик: непосредственная визуализация *Mycobacterium tuberculosis* посредством микроскопии, рост и изоляция *M. tuberculosis* (культуральное исследование) и амплификация и обнаружение нуклеиновых кислот *M. tuberculosis* (тесты амплификации нуклеиновых кислот — NAAT) [2]. Все эти методики имеют ряд преимуществ и недостатков.

В частности, в развивающихся странах основным методом диагностики легочного туберкулеза остается ми-

микроскопическое исследование мазков мокроты, которое является простым в выполнении и имеет низкую стоимость, но при этом, по мнению многих авторов, обладает довольно низкой чувствительностью (50-60%), которая зависит как от опыта лаборанта, выполняющего анализ, так и от содержания *M. tuberculosis* в образце [3–5].

Идентификация возбудителя путем культурального анализа считается золотым стандартом и имеет более высокую чувствительность, однако в литературе отмечается также ряд недостатков данного исследования. В частности, этот метод требует длительного времени выполнения вследствие медленного роста микобактерий (период до начала терапии составляет 4-8 недель) и необходимости привлечения опытных специалистов для его выполнения [6–7].

На протяжении последних двух десятилетий возрос также интерес к разработке новых средств диагностики туберкулеза, включая метод времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF), направленный на ускорение этапа идентификации положительных культур. Данный метод позволяет идентифицировать микроорганизмы путем получения общего масс-спектра белков в диапазоне 1000-10000 дальтон и сравнения полученного спектра с референсными спектрами [8–9].

Кроме того, предложены методы амплификации нуклеиновых кислот (НААТ), такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющие обнаружить *M. tuberculosis* непосредственно в клинических образцах, однако для использования в странах с низким и слабым уровнем экономического развития ВОЗ были рекомендованы только анализ олигонуклеотидными зондами и система Xpert MTB/RIF, которая предполагает постановку семигнездовой ПЦР в режиме реального времени с последующим тестированием «молекулярными маяками» на наличие мутаций в участке, кодирующем устойчивость к рифампицину [10–12].

Таким образом, данные методы позволяют не только выявить *M. tuberculosis* в образцах, но и установить наиболее частые мутации, обуславливающие резистентность к противотуберкулезным препаратам.

Вместе с этим данные методы обладают рядом недостатков. В частности, все они являются довольно дорогостоящими и требуют наличия специального

оборудования и обученного персонала. Кроме того, чувствительность этих методов в ряде случаев может быть недостаточной. Так, чувствительность анализа олигонуклеотидными зондами, по данным различных авторов, составляет 58-80% [13–14], а для Xpert MTB/RIF этот показатель достигает 99% для легочных форм с положительным мазком мокроты, 68% — при отрицательном мазке мокроты и от 25,0 до 96,6% для внелегочного туберкулеза [15–18].

Учитывая вышеперечисленные недостатки распространенных методов диагностики активного туберкулеза, а также с целью выявления латентной туберкулезной инфекции особое значение приобретает использование иммунологических методов диагностики. При этом иммунодиагностика туберкулеза, исходя из форм иммунного ответа (**рисунок 1**), может быть разделена на серологические тесты (обнаружение антител различных классов) и исследование специфического клеточного иммунитета (кожные туберкулиновые пробы, анализы, основанные на продукции гамма-интерферона *in vitro* и т.п.). Ряд авторов считает, что в настоящее время серологические методы лучше применять для диагностики активных форм туберкулеза, в то время как туберкулиновые пробы и ИГРА (ИГРА – interferon-gamma release assays) могут использоваться для выявления латентных форм заболевания [2].

■ СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка серологических методов исследования рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений в диагностике активного туберкулеза, что обусловлено рядом преимуществ: эти методы просты в использовании, быстро выполнимы, не требуют больших затрат и сложного оборудования. Однако стоит отметить, что ВОЗ не рекомендует использование вышеуказанных тестов в связи с противоречивыми данными относительно их точности и ограниченной диагностической значимостью даже при активных формах заболевания [19].

Серологические методы диагностики в настоящее время доступны преимущественно в двух формах: лабораторные исследования, основанные на принципе ELISA, и быстрые в выполнении иммунохроматографические тесты, предназначенные для использования в качестве экспресс-тестов. Было проведено большое количество исследований, посвященных оценке таких анализов, которые в последующих были обобщены в нескольких систематических обзорах [20-21]. Кроме того, в рамках Специальной программы исследований и подготовки специалистов по тропическим болезням Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)/UNICEF/UNDP/Мирового банка было опубликовано исследование, в котором представлена оценка 19 коммерческих серологических экспресс-тестов для диагностики туберкуле-

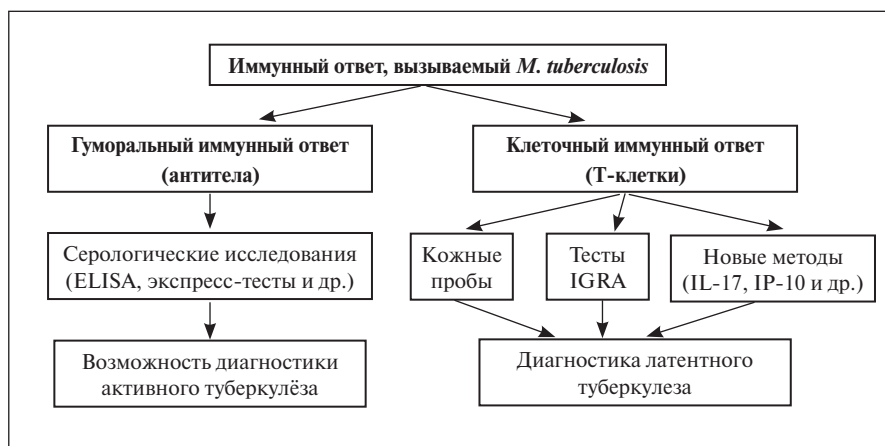


Рисунок 1. Методы иммунодиагностики туберкулеза.

за [22]. Проведенные обзоры показали, что в исследованиях различных авторов регистрируются значительные различия в показателях чувствительности и специфичности, что может свидетельствовать о неточности данных методов исследования (таблица 1). Несмотря на это, на сегодняшний день различные серологические тесты реализуются в странах со слабо развитой системой нормативно-правового регулирования, включая такие страны, как Индия, Китай, Бразилия, Пакистан, Бангладеш и Индонезия [2]. Интересно отметить, что данные системы были разработаны в высокоразвитых странах (Великобритания, Франция и др.), однако не были утверждены для клинического использования в этих странах и в настоящее время производятся только для экспорта [23].

Что касается официальной позиции ВОЗ, следует еще раз подчеркнуть, что в 2011 году был опубликован документ, согласно которому не рекомендуется использование серологических тестов для диагностики туберкулеза в связи со значительной вариабельностью данных об их чувствительности и специфичности [19]. Вместе с тем ВОЗ приветствует проведение исследований по усовершенствованию серологических тестов с целью создания систем экспресс-диагностики [23].

■ ИММУНОДИАГНОСТИКА ЛАТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Как отмечалось выше, диагностика латентного туберкулеза в настоящее время основывается на методах оценки клеточного иммунного ответа. Данные методы можно разделить на несколько групп: кожные пробы с туберкулином или набором специфических антигенов, методы, основанные на продукции гамма-интерферона (IGRA), исследовании других цитокинов.

Кожные пробы

Первой разработанной кожной пробой, которая использовалась в здравоохранении на протяжении многих лет и до сих пор представлена в руководствах ВОЗ и национальных рекомендациях многих стран мира, является туберкулиновая проба (проба Манту, TST) [24–27]. Данная проба выполняется путем внутрикожного введения очищенного белка туберкулина, полученного при фильтрации культуры микобактерий туберкулеза. При условии инфицирования *M. tuberculosis* туберкулин вызывает реакцию гиперчувствительности замедленного типа, опосредованную Т-лимфоцитами, которая оценивается по наличию и размерам гиперемии и инфильтрата в месте введения через 72 ч [28]. Поскольку

Тип анализа	Форма туберкулеза	Чувствительность	Специфичность	Ссылка
ELISA	Легочная	10-90%	47-100%	[21]
ELISA	Внелегочная	0-100%	59-100%	[20]
Экспресс-тест	Легочная	1-60%	53-99%	[22]

Таблица 1. Характеристики серологических исследований (по данным систематических обзоров)

туберкулин содержит смесь антигенов, в том числе и не специфичных для *M. tuberculosis*, эта реакция может быть ложноположительной в условиях предшествующей вакцинации БЦЖ или на фоне инфекций, вызванных нетуберкулезными микобактериями. Кроме того, возможно развитие ложноотрицательных реакций у пациентов с иммунодефицитом с недостаточным Т-клеточным ответом, включая ВИЧ-инфицированных лиц, пациентов с иммунодефицитом, вызванным приемом различных лекарственных средств, включая глюкокортикостероиды, и др. (рисунок 2). Ложноотрицательные реакции могут регистрироваться также при тяжелом течении туберкулеза (менингит, милиарный туберкулез, казеозная пневмония и др.), сопровождающимся выраженным угнетением реактивности организма, и других состояниях [29–31]. В связи с вышеизложенным при анализе литературы отмечена существенная вариабельность показателей специфичности туберкулиновой пробы, которые в различных исследованиях составили соответственно: по данным А.А. Старшиновой и соавт. (2013) – 19,6%; JR Starke et al. (2014) – 56%; E De Keyser et al. (2014) – 57% [32–34]. Чувствительность же туберкулиновой пробы достигает по данным E De Keyser et al. (2014) – 64%; JR Starke et al. (2014) – 71%; А.А. Старшиновой и соавт. (2013) – 84,1% [32–34].



Рисунок 2. Причины ложноотрицательного результата туберкулиновой пробы.

Из недостатков туберкулиновой пробы отмечают также плохую стандартизацию теста, его травматичность и болезненность, необходимость введения чужеродного белка при его проведении, субъективную оценку результатов и необходимость повторного визита для интерпретации результата [35]. Для устранения ряда представленных выше недостатков Е.А. Бородулина и соавт. предлагают альтернативный метод введения туберкулина [36–37].

Авторы показывают, что прик-тест с туберкулином является не менее информативным, чем проба Манту, предполагающая внутрикожное введение, но при этом он обладает рядом преимуществ: проба стандартизована (задается одинаковая глубина повреждения кожи, менее зависима от квалификации среднего медицинского персонала), менее травматична и болезненна. В связи с последним этот метод более физиологически и психологически комфортен для детей, вследствие чего он более приемлем для проведения скрининга [37]. Указывается, что для прик-теста также требуется меньшая поверхность кожи, а оценка пробы носит более объективный характер [36].

Следует отметить, что в последнее десятилетие в Российской Федерации начала активно применяться новая внутрикожная проба отечественного производства — диаскин-тест. Он позволяет существенно уменьшить важные из вышеперечисленных недостатков стандартной туберкулиновой пробы: недостаточную чувствительность и специфичность. Принцип данного теста аналогичен пробе Манту, однако вместо туберкулина вводится так называемый «аллерген туберкулезный рекомбинантный», включающий в себя набор специфических белковых молекул, уникальных для *M. tuberculosis*: ESAT-6 (early secreted antigenic target 6, молекулярной массой 6 кДа) и протеин 10 (CFP10 – culture filtrate protein 10, МВ 10 кДа). Проведенные исследования показали, что использование вышеуказанных антигенов, специфичных для *M. tuberculosis*, обусловило более высокую специфичность, достигающую в исследованиях: А.А. Старшиновой и соавт. (2013) – 89,4%, Т.Ю. Салиной и соавт. (2010) – 83,3% [38,32]. При этом отмечается более высокая чувствительность этого теста в сравнении с пробой Манту, которая составляет по данным различных авторов 77,3–94,4% [32, 38–39]. Важно отметить, что отдельное исследование, проведенное на небольшой выборке, показало, что диаскин-тест может быть отрицательным у больных с тяжелым течением туберкулеза и с сопутствующими заболеваниями [40]. Вышеуказанные достоинства метода показывают, что он имеет более высокую чувствительность и специфичность, однако, учитывая преимущества метода введения препарата посредством прик-теста, предложенного Е.А. Бородулиной, целесообразно апробировать введение специфических антигенов данным способом.

Тесты, основанные на продукции гамма-интерферона, и другие лабораторные методы

Разработка тестов IGRA является достижением последних десятилетий в диагностике латентного туберкулеза. IGRA представляют собой исследования крови *in vitro*, позволяющие количественно оценить специ-

фический клеточный иммунитет. Наиболее распространенными тестами IGRA, доступными во многих странах, являются QuantiFERON-TB® Gold In-Tube (QFT-GIT) (Cellestis Ltd., Австралия) и T-SPOT.TB® (Oxford Immunotec, Великобритания). В обоих указанных тестах осуществляется стимуляция Т-клеток специфическими антигенами ESAT-6 и CFP10 (которые используются и в диаскин-тесте), однако в исследовании QFT-GIT проводится измерение уровней IFN γ методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), в то время тест T-SPOT.TB основан на методе подсчета количества клеток, продуцирующих IFN γ [31].

К настоящему времени было проведено значительное количество исследований по оценке IGRA, и на основании нескольких систематических обзоров можно сделать определенные выводы относительно основных характеристик, преимуществ и недостатков этих тестов [41–46]. Так, среди преимуществ IGRA отмечается отсутствие травматизации и необходимости введения антигена в организм тестируемого; более объективная оценка полученных результатов, не зависящая от кожной чувствительности; отсутствие перекрестной реактивности с БЦЖ и видами микобактерий, не вызывающими туберкулез, за счет использования специфических рекомбинантных антигенов; необходимость осуществления меньшего количества посещений медицинского работника, чем для кожных проб; более быстрое получение результатов [41–46].

Однако стоит отметить, что тесты IGRA, как и туберкулиновые пробы, отражают реакцию клеток иммунной системы при сенсибилизации к *M. tuberculosis* при различных клинических формах туберкулезной инфекции. Имеются данные, что они не позволяют дифференцировать латентную туберкулезную инфекцию и активную форму туберкулеза [44]. Также в отдельном исследовании отмечается низкая специфичность IGRA у пациентов с активным туберкулезом в условиях высокой распространенности инфекции. Так, по результатам исследований ВОЗ, чувствительность QFT-GIT и T-SPOT.TB в отношении активных форм туберкулеза составила 73% и 83% соответственно. Специфичность – 49% и 58% соответственно [47]. Эти показатели свидетельствуют в пользу низкой применимости IGRA в качестве теста, подтверждающего диагноз активного туберкулеза, в странах, эндемичных по этому заболеванию, с высоким уровнем латентного туберкулеза в популяции [44–45]. По мнению ряда авторов, в целом IGRA и туберкулиновые пробы не показаны для диагностики активного туберкулеза у взрослых [44–45, 48]. Следует подчеркнуть, что при диагностике латентной туберкулезной инфекции IGRA показали чрезвычайно высокую специфичность (>95%) за счет отсутствия перекрестной реакции с антигенами нетуберкулезных микобактерий. При этом стоит отметить, что специфичность в этих исследованиях была рассчитана у лиц с низким риском заражения в странах с низкой частотой встречаемости туберкулеза [45, 49].

Несмотря на важные преимущества, описанные нами ранее, следует отметить также ряд недостатков лабораторных тестов, основанных на продукции гамма-

интерферона. Среди них: высокая стоимость методов, сложность их выполнения, необходимость специального технического оснащения лаборатории и обученного персонала. Следует также отметить, что во многих исследованиях отмечается значительная вариабельность результатов IGRA при обследовании одного и того же пациента. Так, A Zwerling et al. (2013) при повторных исследованиях лиц с интервалом в 1 год сообщают о реверсии (изменение положительного результата на отрицательный) 62% и конверсии (изменение отрицательного результата на положительный) 5,3% для теста QFT-GIT [50]. M Joshi et al. (2014) приводят данные об уровне реверсии QFT-GIT 45% и конверсии 3,2% при интервале 1 год [51]. Для теста T-SPOT.TB в исследовании TC King et al. (2015) показан уровень реверсии 17,6% и конверсии 0,8% при интервале между исследованиями >150 дней [52]. На наш взгляд, высокие показатели вариабельности тестов IGRA связаны, по крайней мере отчасти, с общей высокой вариабельностью индукции синтеза цитокинов в клеточных культурах (спонтанных и стимулированных), отмеченной нами при проведении различных исследований даже у здоровых пациентов (IL-8, TNF α и др). Правда, имеются данные, что использование автоматического анализатора ELISA вместо ручных методов может снизить вариабельность теста QFT-GIT [53].

Что касается официальной позиции ВОЗ относительно использования кожных тестов и IGRA для диагностики латентного туберкулеза, выполнение туберкулиновых проб рекомендуется в качестве скрининговых в странах, имеющих средний и низкий уровень экономического развития. При этом, несмотря на высокий уровень вариабельности, заявляется о возможности замены туберкулиновой пробы тестами IGRA в странах, имеющих высокий уровень экономического развития [27].

В РФ диагностика латентного туберкулеза в настоящее время полностью основывается на кожных пробах. Так, детям, вакцинированным БЦЖ, с 12 месяцев до 7 лет 1 раз в год в обязательном порядке с целью скрининга выполняется проба Манту (2 ТЕ ППД-Л). Детям, не вакцинированным БЦЖ, туберкулиновая проба проводится с возраста 6 месяцев 2 раза в год. Помимо этого, проба Манту используется с целью отбора лиц для проведения вакцинации БЦЖ, начиная с 2 месяцев [26, 28]. Диаскин-тест выполняется детям из вышеуказанных возрастных групп при положительном результате пробы Манту в качестве следующего этапа диагностики. Кроме того, этот тест используется с целью скрининга у детей в возрасте от 8 до 18 лет 1 раз в год. Стоит отметить, что детям, относящимся к группам риска, но не находящимся

на диспансерном учете у фтизиатра, соответствующие кожные тесты выполняют 2 раза в год. При сомнительном или положительном результате диаскин-теста показано выполнение дополнительных инструментальных (рентгенография, КТ, МРТ) и лабораторных исследований (микроскопические и бактериологические исследования, ПЦР-диагностика) [26, 28].

Таким образом, как показал проведенный обзор литературы, на сегодняшний день отсутствуют идеальные методы диагностики туберкулеза, и особенно остро стоит вопрос относительно раннего выявления лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза, на латентной стадии. В связи с этим продолжается активный поиск новых альтернативных маркеров инфекции и осуществляются попытки усовершенствования существующих методов (в том числе и лабораторных). В частности, потенциальными биомаркерами могут быть IL-17 [54], хемокин IP-10 [55] и соотношение IFN- γ /TNF- α [56] и др., а для серологического исследования больных с подозрением на активный туберкулез предлагается использовать рекомбинантные протеины Rv0220, Rv2958c, Rv2994 и Rv3347c [57].

ВЫВОДЫ

1. Использование доступных на сегодняшний день серологических методов исследования не рекомендовано в связи с противоречивыми данными относительно их точности и ограниченной диагностической значимостью, что обуславливает необходимость усовершенствования данных методов.

2. Выполненный аналитический обзор литературы показал, что существующие в настоящий момент способы оценки клеточного иммунного ответа, используемые в качестве скрининговых для выявления латентного туберкулеза, имеют как преимущества, так и недостатки, в связи с чем требуется их усовершенствование и/или разработка новых дополнительных методик.

3. В целях оценки преимуществ совмещения метода введения прик-тестом рекомбинантных белков *M. tuberculosis* целесообразно исследование чувствительности и специфичности вышеуказанного метода при использовании ESAT-6 (early secreted antigenic target 6, молекулярной массой 6 кДа) и протеин 10 (CFP10 – culture filtrate protein 10, MB 10 кДа).

4. В настоящее время для усиления диагностической чувствительности и специфичности целесообразно комбинировать доступные методы специфической диагностики туберкулеза, используя в качестве первого этапа диагностики кожные тесты. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2016*. Geneva: World Health Organization; 2016.
2. Pinto L, Grenier J, Schumacher S, Denking C, Steingart K, Pai M. Immunodiagnosis of Tuberculosis: State of the Art. *Medical Principles and Practice*. 2012;21(1):4-13. doi: 10.1159/000331583 PMID: 22024473
3. Haldar S, Sankhyan N, Sharma N, Bansal A, Jain V, Gupta VK, Juneja M, Mishra D, Kapil A, Singh UB, Gulati S. Detection of Mycobacterium tuberculosis GlcB or HspX antigens or

devR DNA impacts the rapid diagnosis of tuberculous meningitis in children. *PLoS One*. 2012;7(9):e44630. doi: 10.1371/journal.pone.0044630 PMID: 22984534

4. Boehme C, Sacks S, O'Brien R. The changing landscape of diagnostic services for tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(1):17-31 doi: 10.1055/s-0032-1333468 PMID: 23460003

5. Molicotti P, Bua A, Zanetti S. Cost-effectiveness in the diagnosis of tuberculosis: choices in developing countries.

- J Infect Dev Ctries.* 2014;8(1):24-38. doi: 10.3855/jidc.3295 PMID: 244237096.
6. Lagier J-C, Edouard S, Pagnier I, Mediannikov O, Drancourt M, Raoult D. Current and past strategies for bacterial culture in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(1):208-36. doi: 10.1128/CMR.00110-14 PMID: 25567228
 7. Mehta PK, Dahiya B, Sharma S, Singh N, Dharra R, Thakur Z, Mehta N, Gupta KB, Gupta MC, Chaudhary D. Immuno-PCR, a new technique for the serodiagnosis of tuberculosis. *J Microbiol Methods.* 2017; pii: S0167-7012(17)30119-7. [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.mimet.2017.05.009 PMID: 28527886
 8. El Khéchine A, Couderc C, Flaudrops C, Raoult D, Drancourt M. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry identification of mycobacteria in routine clinical practice. *PLoS One.* 2011;6(9):e24720. doi: 10.1371/journal.pone.0024720 PMID: 21935444
 9. Saleeb PG, Drake SK, Murray PR, Zelazny AM. Identification of mycobacteria in solid-culture media by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2011;49(5):1790-4. doi: 10.1128/JCM.02135-10 PMID: 21411597
 10. World Health Organization. *Policy Statement: Molecular line probe assays for the rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB).* Geneva: World Health Organization, 2008.
 11. Mehta PK, Raj A, Singh N, Khuller GK. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2012;66(1):20-36. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.00987.x PMID: 22574812
 12. World Health Organization. *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update.* Geneva: World Health Organization, 2013.
 13. Barnard M, Gey van Pittius NC, van Helden PD, Bosman M, Coetzee G, Warren RM. The diagnostic performance of the GenoType MTBDRplus version 2 line probe assay is equivalent to that of the Xpert MTB/RIF assay. *J Clin Microbiol.* 2012;50(11):3712-6. doi: 10.1128/JCM.01958-12 PMID: 22972826
 14. Crudu V, Stratan E, Romancenco E, Allerheiligen V, Hillemann A, Moraru N. First evaluation of an improved assay for molecular genetic detection of tuberculosis as well as rifampin and isoniazid resistances. *J Clin Microbiol.* 2012;50(4):1264-9. doi: 10.1128/JCM.05903-11 PMID: 22301019
 15. Friedrich SO, von Groote-Bidlingmaier F, Diacon AH. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of pleural tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2011;49(12):4341-2. doi: 10.1128/JCM.05454-11 PMID: 21998430
 16. Lawn SD, Zumla AI. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis using the Xpert® MTB/RIF assay. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(6):631-5. doi: 10.1586/eri.12.43 PMID: 22734954
 17. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD009593. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub2 PMID: 23440842
 18. Penz E, Boffa J, Roberts DJ, Fisher D, Cooper R, Ronsley PE, James MT. Diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/RIF assay for extra-pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(3):278-84, i-iii. doi: 10.5588/ijtld.14.0262 PMID: 25686134
 19. World Health Organization. *Policy Statement: Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis.* Geneva: World Health Organization, 2011.
 20. Steingart KR, Henry M, Laal S, Hopewell PC, Ramsay A, Menzies D, Cunningham J, Weldingh K, Pai M. A systematic review of commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Postgrad Med J.* 2007;83(985):705-12. doi: 10.1136/thx.2006.075754 PMID: 17989270
 21. Steingart KR, Flores LL, Dendukuri N, Schiller I, Laal S, Ramsay A, Hopewell PC, Pai M. Commercial serological tests for the diagnosis of active pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: an updated systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine.* 2011;8(8):e1001062. doi: 10.1371/journal.pmed.1001062 PMID: 21857806
 22. World Health Organization and UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. *Laboratory-based evaluation of 19 commercially-available rapid diagnostic tests for tuberculosis.* Geneva: World Health Organization, 2008.
 23. Morris K. WHO recommends against inaccurate tuberculosis tests. *Lancet* 2011;377:113-114. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60005-6 PMID: 21226229
 24. European Centers for Disease Control and Prevention: Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: European Centers for Disease Control and Prevention, 2011. Available at: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf Accessed May 31, 2017.
 25. American Academy of Pediatrics: Tuberculosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW. *Red book, 29th Edition: Report of the Committee on Infectious Diseases.* Elk Grove Village, Illinois, USA: American Academy of Pediatrics; 2012:736-759
 26. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 951 от 29 декабря 2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». Доступно по: <http://www.ramld.ru/articles/article.php?id=621> Ссылка активна на 31.05.2017.
 27. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii №951 ot 29 dekabrya 2014 g. «Ob utverzhdenii metodicheskikh rekomendatsii po sovershenstvovaniyu diagnostiki i lecheniya tuberkuleza organov dykhaniya». Available at: <http://www.ramld.ru/articles/article.php?id=621> Accessed May 31, 2017. (In Russ.).
 27. World Health Organization. *Implementing tuberculosis diagnostics. Policy framework.* Geneva: World Health Organization; 2015.
 28. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: РООИ «Здоровье человека»; 2015.
 29. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoi tuberkuleznoi infektsii u detei. M.: ROOI «Zdorov'e cheloveka»; 2015. (In Russ.).
 29. Schaaf HS, Zumla A. *Tuberculosis: a comprehensive clinical reference.* London: Elsevier Saunders; 2009.
 30. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, Migliori GB, Rieder HL, Zellweger JP, Lange C. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur. Respir. J.* 2010;36(4):925-949. doi: 10.1183/09031936.00201609. PMID: 20889463
 31. Turetz ML, Carr KC. Diagnosis and management of latent tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(2):205-11. doi: 10.1097/QCO.0000000000000253 PMID: 26836374
 32. Старшинова А.А., Павлова М.В., Довгальюк И.Ф., Журавлев В.Ю. Иммунологические и молекулярно-генетические методы диагностики туберкулеза. Инновационные технологии во фтизиатрии и пульмонологии. Научная сессия ФГБУ СПб НИИ фтизиопульмонологии; Апрель 5, 2013; СПб. Доступно по: <http://www.spbnii.ru/nii042013/18.pdf> Ссылка активна на 31.05.2017.
 - Starshinova AA, Pavlova MV, Dovgalyuk IF, Zhuravlev VYu. Immunologicheskie i molekulyarno-geneticheskie metody diagnostiki tuberkuleza. Innovatsionnye tekhnologii vo

- ftiziatrii i pul'monologii. Nauchnaya sessiya FGBU SPb NII ftiziopul'monologii; Aprel' 5, 2013; SPb. Available at: <http://www.spbniiif.ru/niiif042013/18.pdf> (In Russ.).
33. 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. doi: 10.1179/2295333714Y.0000000043. PMID: 25018132
34. Starke JR, Committee on Infectious Diseases. Interferon- γ Release Assays for Diagnosis of Tuberculosis Infection and Disease in Children. *Pediatrics.* 2014;134(6):e1763-73. doi: 10.1542/peds.2014-2983. PMID: 25422024
35. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med.* 2007;146(5):340-354. doi: 10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00006 PMID: 17339619
36. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А., Табашникова А.И., Титугина А.Ю. Туберкулиновые пробы и их сравнительная оценка. *Туберкулез и болезни легких.* 2010;87(8):13-17.
- Borodulina EA, Borodulin BE, Amosova EA, Tabashnikova AI, Titugina AYU. Tuberculin tests and their comparative assessment. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2010;87(8):13-17. (In Russ.).
37. Бородулина Е.А., Пятин В.Ф., Бородулин Б.Е. Инновационные подходы к повышению качества проведения туберкулинодиагностики у детей. *Управление качеством медицинской помощи.* 2013;(2):34-38.
- Borodulina EA, Pyatin VF, Borodulin BE. Innovative approaches to improving quality of tuberculin diagnostics in children. *Upravlenie kachestvom meditsinskoi pomoshchi.* 2013;(2):34-38. (In Russ.).
38. Салина Т.Ю., Морозова Т.И., Паролина Л.Е., Александрова Е.Н., Докторова Н.П., Шилов В.Н., Баринбойм О.Н. Информативность использования иммунологического теста (Диаскин-тест®) в дифференциальной диагностике туберкулеза и другой легочной патологии. *Int. J. on Immunorehab.* 2010;12(2):122a.
- Salina TYu, Morozova TI, Parolina LE, Aleksandrova EN, Doktorova NP, Shilov VN, Barinboim ON. Informativity of using of immunological test (Diaskin-test®) in differential diagnosis of tuberculosis and other lung diseases. *Int. J. on Immunorehab.* 2010;12(2):122a. (In Russ.).
39. Слогодская Л.В., Иванова Д.А., Кочетков Я.А., Куликовская 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-GIT. *Туберкулез и болезни легких.* 2012;89(10):27-32.
- Slogotskaya LV, Ivanova DA, Kochetkov YaA, Kulikovskaya NV, Vaneeva TV, Filippov AV. Results of the skin test containing recombinant CFP-10-ESAT-6 protein versus the laboratory test QuantiFERON-GIT. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2012;89(10):27-32. (In Russ.).
40. Слогодская Л. В. *Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным, содержащим рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулезной инфекции.* Дис. д-ра мед. наук. М., 2011. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/effektivnost-kozhnogo-testa-s-allergenom-tuberkulyoznym-soderzhashchim-rekombinantnyy-belok-cfp10-esat6-v-diagnostike-vyya>
- Slogotskaya LV. *Effektivnost' kozhnogo testa s allergenom tuberkuleznym, soderzhashchim rekombinantnyi belok CFP10-ESAT6, v diagnostike, vyyavlenii i opredelenii aktivnosti tuberkuleznoi infektsii.* Dis. d-ra med. nauk. M., 2011. Available at: <http://medical-diss.com/medicina/effektivnost-kozhnogo-testa-s-allergenom-tuberkulyoznym-soderzhashchim-rekombinantnyy-belok-cfp10-esat6-v-diagnostike-vyya> (In Russ.).
41. Pai M, Minion J, Steingart K, Ramsay A. New and improved tuberculosis diagnostics: evidence, policy, practice, and impact. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:271-284. doi: 10.1097/MCP.0b013e328338094f PMID: 20224410
42. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, Marston BJ, Huang L, Hopewell PC, Pai M. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals – a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;56(3):230-238. doi: 10.1097/QAI.0b013e31820b07ab PMID: 21239993
42. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, Marston BJ, Huang L, Hopewell PC, Pai M. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals – a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;56(3):230-238. doi: 10.1097/QAI.0b013e31820b07ab. PMID: 21239993
43. Mandalakas AM, Detjen A, Hesselning AC, Benedetti A, Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(8):1018-1032. doi: 10.5588/ijtld.10.0631 PMID: 21669030
44. Metcalfe JZ, Everett C, Steingart K, Cattamanchi A, Huang L, Hopewell PC, Pai M. Interferon-gamma release assays for active pulmonary TB diagnosis in adults in low and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2011, 204 (suppl 4):S1120-9. doi: 10.1093/infdis/jir410 PMID: 21996694
45. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, Bossink A, Dheda K, Diel R, Dominguez J, Lipman M, Nemeth J, Ravn P, Winkler S, Huitric E, Sandgren A, Manissero D. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011;37(1):100-111. doi: 10.1183/09031936.00114810 PMID: 20847080
46. Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. *Thorax.* 2012;67(1):62-70. doi: 10.1136/thx.2010.143180 PMID: 21228420
47. World Health Organization: *Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement.* Geneva: World Health Organization; 2011.
48. Lange C, Pai M, Drobniewski F, Migliori GB. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: sensible or silly? *Eur Respir J* 2009;33(6):1250-1253. doi: 10.1183/09031936.00019709 PMID: 19483044
49. Pai M, Zwerling A, Menzies D. T-cell based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008;149(3):177-184. doi: 10.7326/0003-4819-149-3-200808050-00241 PMID: 18593687
50. Zwerling A, Benedetti A, Cojocariu M, McIntosh F, Pietrangelo F, Behr MA, Schwartzman K, Menzies D, Pai M. Repeat IGRA testing in Canadian health workers: conversions or unexplained variability? *PLoS One.* 2013; 8(1):547-48 doi: 10.1371/journal.pone.0054748 PMID: 23382955
51. Joshi M, Monson TP, Joshi A, Woods GL. IFN- γ release assay conversions and reversions. Challenges with serial testing in U.S. health care workers. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(3):296-302. doi: 10.1513/AnnalsATS.201310-378OC. PMID: 24446969
52. King TC, Upfal M, Gottlieb A, Adamo P, Bernacki E, Kadlecck CP, Jones JG, Humphrey-Carothers F, Rielly AF, Drewry P, Murray K, DeWitt M, Matsubara J, O'Dea L, Balsler J, Wrighton-Smith P. T-SPOT® TB Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) Performance in Healthcare Worker Screening at 19 US Hospitals. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(3):367-73. doi: 10.1164/rccm.201501-0199OC PMID: 26017193
53. Whitworth WC, Goodwin DJ, Racster L, West KB, Chuke SO, Daniels LJ, Campbell BH, Bohanon J, Jaffar AT, Drane W, Sjoberg PA, Mazurek GH. Variability of the QuantiFERON®-TB Gold In-Tube Test Using Automated

and Manual Methods. *PLoS One*. 2014; 9(1):e86721 doi: 10.1371/journal.pone.0086721. PMID: 24466211

54. Buchwald UK, Adetifa IM, Bottomley C, Owiafe PK, Donkor S, Bojang AL, Sutherland JS. 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 doi: 10.1371/journal.pone.0116268. PMID: 25549338

55. Gunluoglu G, Seyhan EC, Kazancioglu R, Gunluoglu Z, Veske NS, Yazar EE, Altin S. 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. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3245. PMID: 25758071

56. Prabhavathi M, Pathakumari B, Raja A. IFN- γ /TNF- α 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):238-49 doi: 10.1016/j.jinf.2015.04.032. PMID: 25936741

57. You X, Li R, Wan K, Liu L, Xie X, Zhao L, Wu N, Deng X, Wang L, Zeng Y. Evaluation of Rv0220, Rv2958c, Rv2994 and Rv3347c of *Mycobacterium tuberculosis* for serodiagnosis of tuberculosis. *Microb Biotechnol*. 2017;10(3):604-611. doi: 10.1111/1751-7915.12697. PMID: 28217905

■ Участие авторов

Дизайн исследования: Прилуцкий А.С.

Сбор и обработка материала: Роговая Ю.Д., Прилуцкий А.С.

Написание текста: Прилуцкий А.С., Роговая Ю.Д.

Редактирование: Прилуцкий А.С.

Конфликт интересов отсутствует.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Прилуцкий А.С. — м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии ДонНМУ им. М. Горького.
E-mail: aspr@mail.ru

Роговая Ю.Д. — студентка ДонНМУ им. М. Горького.
E-mail: julia.rogovaia@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Prylutskyi OS — PhD, professor, head of the Department of clinical immunology, allergology and endocrinology of Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky.
E-mail: aspr@mail.ru

Rogovaya YuD — student of Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky.
E-mail: julia.rogovaia@yandex.ru

■ Контактная информация

Прилуцкий Александр Сергеевич

Адрес: ул. Порт-Артурная, 212, г. Донецк, Украина, 83060.

E-mail: aspr@mail.ru

Тел.: +38 050 222 84 20

■ Contact information

Prylutskyi Oleksandr Sergeevich

Address: 212 Port-Artturnaya st., Donetsk, Ukraine, 83060.

E-mail: aspr@mail.ru

Phone: +38 050 222 84 20