

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА *IN VIVO* И *IN VITRO* У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Т.В. Ванеева¹, Н.В. Куликовская¹, М.А. Краснова¹, Г.В. Бондаренко², И.В. Рыманова², А.Л. Собкин², С.Г. Сафонова¹

THE RESULTS OF APPLICATION OF *IN VITRO* AND *IN VIVO* IMMUNOLOGICAL METHODS OF TUBERCULOSIS DIAGNOSTICS IN HIV-PATIENTS

T.V. Vaneeva, N.V. Kulikovskaya, M.A. Krasnova, G.V. Bondarenko, I.V. Rimanova, A.L. Sobkin, S.G. Safonova

Проанализированы результаты применения кожной пробы с препаратом Диаскинтест® и лабораторного теста T-SPOT®.TB у 75 больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом легких. Показано, что при использовании T-SPOT®.TB доля положительных результатов в целом составляет 60,0% (95% ДИ 48,7–70,4%), при применении кожной пробы – 22,7% (95% ДИ 14,6–33,4%). Выявлена умеренная корреляционная связь результатов обоих тестов и количеством CD4⁺ Т-клеток. Процент положительных результатов T-SPOT®.TB у больных с количеством CD4⁺ Т-клеток от 50 кл/мкл и более достоверно выше таковых у пациентов с содержанием CD4⁺ Т-клеток менее 50 кл/мкл (81,1% против 9,1%, по критерию χ^2 , $p < 0,01$). Результаты двух тестов совпали в 48,0% случаев и были дискордантны в 52,0%, согласованность тестов была низкой ($\kappa = 0,17$; $p < 0,05$). Представленные результаты позволяют сделать заключение о высокой эффективности применения теста T-SPOT®.TB у больных сочетанной патологией ВИЧ-туберкулез. Ограничением для использования этого теста является выраженная иммуносупрессия с количеством CD4⁺ Т-клеток менее 50 кл/мкл.

Ключевые слова: иммунодиагностика, туберкулез, ВИЧ-инфекция, CD4⁺ Т-клетки, Диаскинтест, T-SPOT®.TB

We analyzed the results of application of skin test with Diaskintest® and T-SPOT®.TB laboratory test in 75 HIV-patients with lung TB. It was found, that percentage of positive results consisted of 60.0% (95%CI 48.7–70.4%) using T-SPOT®.TB test and 22.7% (95%CI 14.6–33.4%) using skin test. Moderate correlation relationship of results of both tests and number of CD4⁺ T-cells was shown. The percentage of positive results using T-SPOT®.TB in patients with number of CD4⁺ T-cells from 50 cells/ μ l and more was significantly higher than those one in patients with number of CD4⁺ T-cells lower than 50 cells/ μ l (81.1% against 9.1%, according to χ^2 , $p < 0,01$). The results of both tests coincided in 48.0% of cases and were discordant in 52.0%, coherence of the tests was low ($\kappa = 0.17$; $p < 0.05$). The given results allow us to conclude that using T-SPOT®.TB test was highly effective in HIV-patients with lung TB. The limitation for the test application was severe immunosuppression with number of CD4⁺ T-cells lower than 50 cells/ μ l.

Keywords: immunodiagnosics, tuberculosis, HIV-infection, CD4⁺ T-cells, Diaskintest, T-SPOT®.TB

Введение

В последние годы в России, как и во всем мире, отмечается существенный рост распространения сочетанной инфекции туберкулез – ВИЧ (ТБ-ВИЧ) [6]. Учитывая сложности диагностики вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией на

поздних стадиях, поиск наиболее эффективных методов диагностики и показаний к их использованию остается актуальным.

В настоящее время возможности для диагностики активного туберкулеза широки – наличие клинических симптомов,

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический Центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

² ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница №3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы».

результаты инструментальных (в первую очередь рентгенологических) исследований, бактериологическая и молекулярно-биологическая идентификация *M. tuberculosis*, кожные пробы с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР – препарат ДИАСКИНТЕСТ®). Однако при выраженных нарушениях клеточного иммунитета, наблюдающихся у больных ВИЧ-инфекцией, характерная клиническая и рентгенологическая картина туберкулеза становится стертой [7, 8, 14, 21], а частота обнаружения *M. tuberculosis* в диагностическом материале, по данным ряда авторов, снижается до 30–40% [1]. В этих условиях диагностическая ценность иммунологических методов может возрасти, особенно когда результаты других вышеуказанных исследований противоречивы или недостаточно убедительны. Кроме того, в условиях отсутствия ясного понимания сущности латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) как клинического состояния, исследование диагностических возможностей этих тестов у больных активным туберкулезом является единственным способом оценить их потенциал и в диагностике ЛТИ.

Основным иммунологическим методом выявления туберкулеза многие годы служили кожные пробы с туберкулином. Сегодня их место (в разных странах в большей или меньшей степени) занимают коммерческие тесты IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*), основанные на оценке высвобождения интерферона-гамма (ИФН-γ) мононуклеарными клетками крови в результате их взаимодействия со специфическими белками *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10). В России в последние несколько лет наряду с туберкулиновыми применяют кожные пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), который также включает в себя специфические белки ESAT-6 и CFP-10. Была продемонстрирована его эффективность в диагностике активного туберкулеза, особенно при применении у детей и подростков [2, 4].

Исследование с помощью кожной пробы с АТР у больных ВИЧ-инфекцией выявило меньшую (по сравнению с пациентами при отсутствии ВИЧ-инфекции) чувствительность теста [5].

В данной ситуации может оказаться целесообразным использование IGRA, в частности коммерческой тест-системы T-SPOT®.TB. Следует отметить, что взгляды на возможности использования IGRA для диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц противоречивы, в ряде национальных программ рекомендуется их применение, в других – нет [13, 16, 19, 22].

На основании утвердившегося мнения о том, что чувствительность тестов, основанных на оценке клеточного иммунного ответа, у больных ВИЧ-инфекцией снижена, предполагалось, что дефицит CD4⁺ Т-клеток будет иметь серьезное отрицательное влияние на результаты IGRA. Однако ряд работ свидетельствует о том, что тесты IGRA обладают более высокой чувствительностью у ВИЧ-инфицированных, чем кожная проба с туберкулином

[17, 20, 23]. Было показано также, что число CD4⁺ Т-лимфоцитов влияет на результаты IGRA у ВИЧ-инфицированных лиц только при очень низком их уровне [12, 15].

Цель исследования

Анализ чувствительности кожной пробы с АТР и коммерческого лабораторного теста, основанного на определении продукции (ИФН-γ) в ответ на взаимодействие со специфическими белками *M. tuberculosis*, у больных сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ при различной степени иммуносупрессии.

Материал и методы

В исследование включены 75 больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, поступивших в ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы» с мая по декабрь 2015 года. Диагноз туберкулеза легких был установлен на основании клинико-рентгенологического обследования. В 46,7% случаев диагноз был подтвержден бактериологическим исследованием мокроты и другого диагностического материала. Всем больным были проведены кожная проба с АТР и тест T-SPOT®.TB.

Иммунологические исследования *in vitro* были выполнены в Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом.

Среди обследованных были 51 мужчина и 24 женщины в возрасте от 24 до 62 лет. У всех пациентов туберкулез был диагностирован впервые: в 80,0% случаев длительность процесса не превышала трех месяцев, в 15,0% – 6 месяцев, в 5,0% – 9 месяцев. В подавляющем большинстве случаев (97,3%) процесс был охарактеризован как активный туберкулез. Среди клинических форм преобладал диссеминированный туберкулез – 38,7%. Доля больных инфильтративным туберкулезом составила 28,0%, туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – 20,0%, очаговым – 5,3%, милиарным – 4,0%, генерализованным – 2,7%, плевритом – 1,2%. Распространенность туберкулезного процесса в пределах одного-двух сегментов легкого была отмечена у 26,7% больных, в пределах доли – у 18,7%, в пределах двух долей – у 1,3%, легкое целиком было поражено у 6,7% больных, оба легких – у 46,0%. У 16,0% больных были обнаружены полости распада в легких (не превышающие 3 см).

У всех больных была поздняя стадия ВИЧ-инфекции: в 40,0% случаев – 4Б, а в 60,0% – 4В. У большинства больных отмечено прогрессирование процесса (77,3%), антиретровирусные препараты на момент исследования принимали 57,3% больных.

Кожную пробу с АТР проводили согласно рекомендациям [2] и оценивали как положительную, отрицательную и сомнительную (последний вариант не был зарегистрирован ни у одного из 75 пациентов).

Таблица 1. Результаты теста T-SPOT®.TB у больных коинфекцией ВИЧ/ТБ с разной выраженностью иммуносупрессии

Количество CD4 ⁺ (клеток в мкл)	Количество больных (абс.)	Результаты теста					
		положительный		отрицательный		неопределенный	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 50	22	2	9,1	15	68,2	5	22,7
50-199	27	20	74,1	5	18,5	2	7,4
200-499	17	14	82,4	3	17,7	–	–
≥ 500	9	9	100,0	–	–	–	–
Всего	75	45	60,0	23	30,7	7	9,3

Определение содержания CD4⁺ Т-клеток проводили методом проточной цитометрии на цитофлуориметре FC500 с использованием моноклональных антител CD45/CD4/CD8/CD3 и частиц для определения абсолютного подсчета FLOW-COUNT FLUOROSPHERES по методике производителя (Beckman Coulter, США).

Сенсибилизацию к антигенам *Mycobacterium tuberculosis* определяли *in vitro* с помощью тест-системы T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec Limited, Великобритания) согласно инструкции и обучающему руководству производителя. Для этого из гепаринизированной венозной крови выделяли мононуклеарные клетки, помещали их в лунки микротитровального планшета в количестве 250 000 в каждой лунке из расчета четыре лунки на одного пациента: одна контрольная лунка, одна лунка с добавлением митогена, одна лунка с добавлением ESAT-6, одна лунка с добавлением CFP-10. Планшет инкубировали при 37 °C и 5% CO₂ в течение 18–20 часов. Затем проводили процедуру визуализации Т-клеток, продуцирующих ИФН-γ, методом ELISPOT. Подсчет Т-клеточных точек «отпечатков» осуществляли с использованием цифрового USB-микроскопа. Результат исследования оценивали как положительный, отрицательный или неопределенный (согласно инструкции производителя).

Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия χ^2 . Взаимосвязь между количеством CD4⁺ Т-клеток и результатами других тестов оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмана (ρ). Для оценки согласованности результатов тестов рассчитывали коэффициент каппа Коэна (κ). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

У обследованных больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/ТБ количество CD4⁺ Т-клеток находилось в пределах от 0 до 870 кл/мкл, (медиана – 112 кл/мкл, межквартильный размах 36,0–284,0). По выраженности иммуносупрессии больные были разделены на четыре группы: менее 50 клеток/мкл, от 50 до 199, от 200 до 499 и от 500 и более кл/мкл. В I группу вошли 22 больных с количеством CD4⁺ Т-клеток от 0 до 47 кл/мкл, во II – 27 (от 54 до 191 кл/мкл), в III – 17 (от 203 до 482 кл/мкл), в IV – 9 (от 509 до 870 кл/мкл).

В целом положительные результаты теста T-SPOT®.TB отмечены у 45 больных, что составило 60%, 95% доверительный интервал (95%ДИ) 48,7–70,4% (табл. 1).

В I группе (22 больных) было два положительных результата T-SPOT®.TB (9,1%; 95%ДИ 1,3–29,0%), во II – у 20 из 27 больных (74,1%; 95%ДИ 55,1–87,1%), в III – у 14 из 17 больных (82,4%; 95%ДИ 58,2–94,6%), а в IV – у 9 из 9 пациентов (100%; 95%ДИ 65,5–100%). Общая доля положительных результатов у больных с количеством CD4⁺ Т-клеток от 50 кл/мкл и более составила 81,1% (95%ДИ 68,4–89,6%).

Неопределенные результаты были отмечены у семи из 75 пациентов (9,3%; 95%ДИ 4,3–18,3%), из них у пяти больных с количеством CD4⁺ менее 50 кл/мкл (22,7%; 95%ДИ 9,7–43,9%) и у двух из 27 с числом Т-клеток от 50 до 199 кл/мкл (7,4%; 95%ДИ 1,0–24,5%). В III и IV группах не было зафиксировано ни одного неопределенного результата. В шести случаях результаты теста были оценены как неопределенные в связи с отсутствием реакции на Т-клеточный митоген (положительный контроль), что не позволило интерпретировать отрицательные результаты в лунках с антигенами как отсутствие специфически сенсибилизированных Т-клеток. У одного больного выраженная спонтанная продукция ИФН-γ (отрицательный контроль) не дала возможности трактовать положительный ответ в лунках с антигенами как специфический.

Приведенные данные демонстрируют зависимость характера результатов T-SPOT®.TB у больных ВИЧ-инфекцией с наличием активного туберкулеза от степени иммуносупрессии: по мере снижения Т-хелперов в крови количество положительных результатов снижалось со 100% до 9,1% (несомненно, что увеличение числа наблюдений внесет коррективу в первую цифру), и напротив, число неопределенных результатов увеличилось с 7,4% до 22,7% при снижении CD4⁺ Т-клеток в первых двух группах и полностью отсутствовало у больных с числом CD4⁺-клеток 200 кл/мкл и более. Корреляционная связь результатов, полученных в тесте T-SPOT®.TB у больных ВИЧ/ТБ, и количества CD4⁺ Т-клеток в крови была умеренной (коэффициент корреляции $\rho = 0,28$; $p \leq 0,01$). Также выявлено, что доля положительных результатов достоверно различалась у больных с количеством CD4⁺ Т-клеток менее 50 кл/мкл и пациентов с количеством этих клеток от 50 кл/мкл и более (9,1% и 81,1%, соответственно; по критерию χ^2 , $p < 0,01$).

Таблица 2. Результаты кожной пробы с АТР у больных коинфекцией ВИЧ/ТБ с разной выраженностью иммуносупрессии

Количество CD4+ (клеток/мкл)	Количество больных (абс.)	Результаты теста			
		положительный		отрицательный	
		абс.	%	абс.	%
< 50	22	–	–	22	100,0
50-199	27	6	22,2	21	77,8
200-499	17	5	29,4	12	70,6
≥ 500	9	6	66,7	3	33,3
Всего	75	17	22,7	58	77,3

Полученные результаты согласуются с данными других авторов в отношении общей доли положительных результатов у больных коинфекцией ВИЧ/ТБ [10, 11, 18] и низкой чувствительности теста T-SPOT®.TB у больных ВИЧ-инфекцией с содержанием CD4+ Т-клеток ниже 50 кл/мкл [9]. В то же время эти исследователи не отметили различий в частоте положительных результатов T-SPOT®.TB у больных с разной степенью выраженности иммуносупрессии, но подтвердили наши наблюдения о высоком проценте неопределенных результатов у больных с иммуносупрессией ниже 50 кл/мкл [9, 10].

В целом положительные результаты при проведении кожной пробы с АТР отмечены у 17 больных, что составило 22,7% (95%ДИ 14,6–33,4%) (табл. 2).

В I группе (22 пациента) не было отмечено ни одного положительного результата пробы с АТР, во II – положительные результаты теста были зафиксированы у шести больных (22,2%; 95% ДИ 10,3–41,1%), в III – у пяти из 17 больных (29,4%; 95% ДИ 13,9–53,4%), в IV – у шести из девяти пациентов (66,7%; 95% 35,1–88,3%).

Полученные результаты демонстрируют низкую чувствительность кожной пробы с АТР у больных коинфекцией ВИЧ/ТБ. Показана зависимость результатов пробы с АТР от степени иммуносупрессии: по мере снижения числа CD4+ Т-клеток в крови количество положительных результатов снижалось с 66,7% при их содержании более 500 кл/мкл до полного отсутствия таковых у пациентов с их числом менее 50 кл/мкл. Корреляционная связь результатов, полученных в пробе с АТР, и количества CD4+ Т-клеток в крови была более выраженной по сравнению с T-SPOT®.TB (коэффициент корреляции $r = 0,46$; $p \leq 0,01$).

В других работах было отмечено снижение доли положительных результатов пробы с АТР у пациентов сочетанной инфекцией ВИЧ/ТБ по сравнению с не инфицированными ВИЧ

больными туберкулезом [2, 3], однако эти изменения были менее выражены, чем в нашем исследовании. Так, в одном исследовании общий процент положительных результатов пробы с АТР у больных коинфекцией ВИЧ/ТБ составил 63,9% [3], а в другом – 40% [2], и в одной, и в другой работе была отмечена зависимость числа положительных результатов кожной пробы от количества CD4+ Т-клеток.

Поскольку большинством исследователей отмечена прямая зависимость доли положительных результатов иммунологических тестов на туберкулез от содержания CD4+ Т-клеток в крови, вероятная причина таких расхождений кроется в различиях доли больных с выраженным дефицитом Т-хелперов. В нашем исследовании процент больных с дефицитом CD4+ Т-клеток менее 200/мкл составил 65,3% (49 из 75 пациентов), почти у половины из них (22 из 49) содержание Т-хелперов было менее 50 кл/мкл. В двух упомянутых выше работах такие больные (менее 200 Т-хелперов/мкл) составили 46,6% и 52,8%, при этом в последнем исследовании лишь у 58,3% больных была диагностирована ВИЧ-инфекция 4-й стадии. Как было отмечено выше, в наше исследование были включены только больные ВИЧ-инфекцией на поздней стадии (4Б и 4В).

Совпадения результатов кожной пробы с АТР и теста T-SPOT®.TB были отмечены у 36 больных (48,0%), из них у 15 (20,0%) результаты обоих тестов были положительными, у 21 (28,0%) – отрицательными (табл. 3). Результаты тестов оказались дискордантными у 39 пациентов (52,0%), из них у 30 (40,0%) наблюдалась отрицательная кожная проба с АТР при положительном результате T-SPOT®.TB, у двух (2,7%) – положительная кожная проба при отрицательном результате T-SPOT®.TB, у семи (9,3%) больных с неопределенными результатами теста T-SPOT®.TB кожные пробы с АТР были отрицательными. Результаты двух тестов не были согласованы между собой

Таблица 3. Сопоставление результатов кожной пробы с АТР и теста T-SPOT®.TB у больных коинфекцией ВИЧ/ТБ

Кожная проба с АТР	Результат теста T-SPOT®.TB					
	положительный		отрицательный		неопределенный	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
положительная	15	20,0	2	2,7	–	–
отрицательная	30	40,0	21	28,0	7	9,3

($\kappa = 0,17$; $p < 0,05$) и не коррелировали ни с одной из клинических характеристик туберкулезного процесса и ВИЧ-инфекции.

Ввиду того, что в обоих исследованных тестах используются специфические для *M. tuberculosis* белки ESAT-6 и CFP-10, столь выраженные расхождения в их результатах оказались неожиданными. Сходство механизмов межклеточного взаимодействия, задействованных в кожной реакции на антигены *M. tuberculosis* и в реакции *in vitro* предполагало их большую согласованность. Можно допустить, что высокий процент положительных результатов в тесте T-SPOT®.TB (за исключением больных с содержанием CD4⁺ Т-клеток менее 50/мкл) связан с возможностью концентрировать Т-клетки до определенного (стандартного) уровня в необходимом объеме и минимизировать влияние неизвестных факторов на процесс активации и продукции ИФН- γ сенсibilизированными Т-лимфоцитами. В то же время иммунный ответ на внутрикожное введение АТР является, с одной стороны, более зависимым от количества

Т-хелперов в циркулирующей крови, с другой – более комплексным и длительным, что позволяет влиять на него факторам, сопутствующим ВИЧ-инфекции.

Заключение

Представленные результаты позволяют сделать заключение о высокой эффективности применения теста T-SPOT®.TB у больных сочетанной патологией ВИЧ-туберкулез. Ограничением для использования этого теста является выраженная иммуносупрессия с количеством CD4⁺ Т-клеток менее 50 кл/мкл. Несмотря на скептицизм международных рекомендаций относительно использования тестов IGRA в диагностике активного туберкулеза и учитывая сложности диагностики вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях, можно полагать, что его применение поможет расширить возможности лабораторной диагностики в выявлении активного туберкулеза у данной категории пациентов.

Литература

1. Зими́на В.Н. Совершенство диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 44 с.
2. Кожная проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции/ под ред. М.А. Пальцева. – М.: Медицина, 2010. – 176 с.
3. Поддубная Л.В., Чикурова Т.Н., Федорова М.В. и др. Чувствительность кожной пробы с аллергеном туберкулезом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 11. – С. 16-20.
4. Слогоцкая Л.В., Кочетков Я.А., Синчихина О.Ю. и др. Динамика кожной пробы (Диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции// Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 2. – С. 59-63.
5. Слогоцкая Л.В., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., и др. Чувствительность и специфичность Диаскинтеста при внелегочной локализации туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией и без нее. // Иммунология. – 2011. – № 3. – С. 116-119.
6. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.
7. Фролова О.П., Кравченко А.В., Мартынов А.А., Батыров Ф.А. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: пособие для врачей. – М., 2007. – 120 с.
8. Burman W., Jones B. Clinical and radiographic features of HIV-related tuberculosis. // Semin. Respir. Infect. – 2003. – Vol. 18. – N. 4. – P. 263-271.
9. Cai R., Chen J., Guan L. et al. Relationship between T-Spot.TB responses and numbers of circulating CD4⁺ T-cells in HIV infected patients with active tuberculosis. // Biosci. Trends. – 2014. – Vol. 8. – N. 3. – P. 163-168.
10. Cattamanchi A., Ssewenyana I., Davis J. et al. Role of interferon-gamma release assays in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with advanced HIV infection // BMC Infect. Dis. – 2010. – Vol. 10. – P. 75.
11. Chen J., Zhang R., Wang J. et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. // PloS One. – 2011. – Vol. 6. – N. 11. – e26827.
12. Clark S., Martin S., Pozniak A. et al. Tuberculosis antigen-specific immune responses can be detected using enzyme-linked immunospot technology in human immunodeficiency virus (HIV)-1 patients with advanced disease. // Clin. Exp. Immunol. – 2007. – Vol. 150. – N. 2. – P. 238-244.
13. Denking C.M., Dheda K., Pai M. Guidelines on interferon- γ release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? // Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – Vol. 17. – P. 806-814.
14. Garcia G., Moura A., Ferreira C., Rocha M. Clinical and radiographic features of HIV-related pulmonary tuberculosis according to the level of immunosuppression. // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2007. – Vol. 40. – N. 6. – P. 622-626.
15. Kabeer B., Sikhamani R., Swaminathan S. et al. Role of interferon gamma release assay in active TB diagnosis among HIV infected individuals. // PLoS ONE. – 2009. – Vol. 4. – N. 5. – e5718.
16. Kaplan J.E., Benson C., Holmes K.K. et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. // MMWR Recomm. Rep. – 2009. – Vol. 58 (RR-4). – P. 1-207.
17. Mandalakas A., Hesselning A., Chegou N. et al. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2008. – Vol. 12. – N. 4. – P. 417-423.

18. Metcalfe J., Everett C., Steingart K. et al. Interferon- γ release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204. – N. 4. – P. 1120-1129.
19. Pozniak A.L., Coyne K.M., Miller R.F. et al. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011. // *HIV Med.* – 2011. – Vol. 12. – N. 9. – P. 517-524.
20. Rangaka M., Diwakar L., Seldon R. et al. Clinical, Immunological, and epidemiological importance of antituberculosis T cell responses in HIV-infected Africans. // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 44. – P. 1639-1646.
21. Schutz C., Meintjes G., Almajid F. et al. Clinical management of tuberculosis and HIV-1 co-infection. // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 36. – N. 6. – P. 1460-1481.
22. Sester M., Sotgiu G., Lange C. et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37. – N. 1. – P. 100-111.
23. Stephan C., Wolf T., Goetsch U., et al. Comparing QuantiFERON-tuberculosis gold, T-SPOT tuberculosis and tuberculin skin test in HIV-infected individuals from a low prevalence tuberculosis country. // *AIDS.* – 2008. – Vol. 22. – N. 18. – P. 2471-2479.

Сведения об авторах

Ванеева Татьяна Валерьевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. + 7 (495) 603-30-33

e-mail: vaneevatv@rambler.ru

Куликовская Наиля Вафиновна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. + 7 (495) 603-30-33

e-mail: nailya-2009@yandex.ru

Краснова Мария Александровна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. + 7 (495) 603-30-33

e-mail: dna77@mail.ru

Бондаренко Галина Борисовна – заведующая бактериологической лабораторией ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 125466, г. Москва, Куркинское ш., д. 29

Тел. + 7 (495) 571-40-87

Рыманова Ирина Вячеславовна – заведующая туберкулезным легочным отделением для ВИЧ-инфицированных пациентов ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 125466, г. Москва, Куркинское ш., д. 29

Тел. + 7 (495) 571-22-47

Собкин Александр Лазаревич – главный врач ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 125466, г. Москва, Куркинское ш., д. 29

Тел. + 7 (495) 571-71-45

Сафонова Светлана Григорьевна – заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. + 7 (495) 603-30-33

e-mail: safonova.s.g.@inbox.ru