

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНА-ГАММА В ТЕСТ-СИСТЕМАХ IGRA – ЗНАЧЕНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА, В ТОМ ЧИСЛЕ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ЛИЦ

В.И. Литвинов, Т.В. Ванеева, Н.В. Куликовская

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»

В настоящее время тесты IGRA (Interferon-Gamma Release Assay) – определение продукции интерферона гамма (ИФН-γ) в реакции лимфоцитов на антигены *M. tuberculosis* – становятся таким же существенным компонентом не только фтизиатрической практики, но и политики органов здравоохранения ряда стран в области туберкулеза, каковыми раньше были кожные туберкулиновые пробы (КТП). При этом в Америке и Японии рекомендуют заменить КТП на IGRA почти во всех ситуациях. В Европе (в частности, в Великобритании) и Канаде в большинстве случаев рекомендуют проведение тестов IGRA лицам с положительными КТП (двухэтапное исследование), за исключением тех ситуаций, когда КТП недостаточно эффективны (например, при глубокой иммуносупрессии) [11, 26, 30, 61, 62, 68, 71, 72, 86, 101, 102].

При разработке тестов IGRA первоначально использовали туберкулин и другие комплексные антигены микобактерий, и результаты, в общем, были примерно такими же, как и при применении КТП. В тех случаях, когда используют такие комплексные антигены, на специфичность и чувствительность реакций влияют предшествующая вакцинация БЦЖ и инфицирование нетуберкулезными микобактериями (НТМБ). Реакция также снижена у больных ВИЧ-инфекцией (на стадии СПИД) [74, 82, 93], о чем будет сказано далее.

Впоследствии было обнаружено, что по крайней мере два белка закодированы в геноме *M. tuberculosis* (регион RD1), но не в геноме *M. bovis* BCG и большинства НТМБ – ESAT-6 (ранний секреторный антиген) и CFP-10 (белок культурального фильтрата). На эти белки (антигены) реагируют Т-клетки (Th1) больных туберкулезом. Вместе с тем гены RD1 локуса *M. tuberculosis*, которые ранее считались специфичными для этого вида микобактерий, на самом деле есть и у ряда НТМБ (*M. kansasii*, *M. marinum*, *M. gastri*, *M. szulgai*) [10, 16, 32, 51, 78].

На основе применения этих белков созданы две коммерческие тест-системы: QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) (затем

QuantiFERON-TB Gold In Tube – QFT-GIT) – оценка продукции ИФН-γ Т-лимфоцитами и T-SPOT.TB (оценка количества клеток, продуцирующих ИФН-γ). Оба теста более «чувствительны», чем КТП; по данным ряда авторов, T-SPOT.TB превосходит в этом отношении QFT (83–97% и 70–89%, соответственно) [31, 32, 45, 51, 63, 79].

Коммерческие тесты IGRA разработаны для выявления иммунного ответа на специфические антигены *M. tuberculosis*, они считаются «коррелирующими» с туберкулезной инфекцией и лицензированы для соответствующего использования. По мнению ряда авторов, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что RD1-специфически продуцирующие ИФН-γ клетки «коррелируют» с наличием заболевания скорее, чем с протективным иммунитетом (это не совсем так – см. ниже – авт.) у индивидуумов, инфицированных *M. tuberculosis*, но не отличаются недавно имевшую место (асимптоматическую) от давно текущей (латентной?) инфекции [31, 32, 51, 63, 79].

Хотя тесты IGRA имеют хорошую чувствительность, для повышения их специфичности, как при сравнении с эффектом вакцинации БЦЖ и инфицирования НТМБ, так и при сопоставлении латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и активного туберкулеза (АТ), необходимо детальное изучение генома микобактерий и получение специфических продуктов (антигенов), что в значительной степени уже сделано в настоящее время.

В связи с широким использованием при туберкулезе тестов IGRA представлялось важным и даже необходимым получить ответ на ряд ключевых вопросов:

1. Какова все-таки информативность этих тестов в диагностике туберкулеза (АТ, ЛТИ)?
2. Как соотносятся их результаты (в том числе с разными антигенами) с данными КТП в эпидемиологических и клинических исследованиях?
3. Какое влияние оказывают на тесты IGRA вакцинация БЦЖ, инфицирование НТМБ и распространенность туберкулеза в регионе?

4. Какое значение имеет постановка тестов IGRA у лиц, контактирующих с больными туберкулезом?

5. Как влияют на результаты IGRA разные виды иммуносупрессии?

6. Можно ли отличить с помощью этих тестов ЛТИ и АТ?

7. Подходят ли тесты IGRA для прогноза развития ЛТИ, а затем АТ (из ЛТИ)?

На часть из этих вопросов получены более или менее полные ответы.

Как уже было сказано выше, в настоящее время в широкой практике применяют две коммерческие тест-системы, основанные на измерении продукции ИФН-γ в ответ на стимуляцию антигенами *M. tuberculosis*.

QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT). Этот тест (производства Cellestis Ltd, Австралия) позволяет количественно охарактеризовать продукцию ИФН-γ *in vitro* в ответ на антигены *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10 и TB7.7). Уровень ИФН-γ косвенно отражает наличие специфических в отношении *M. tuberculosis* Т-клеток.

Тест-система представляет собой двухстадийный метод. На первой стадии в три пробирки с гепарином, промаркированные «antigen» (ESAT-6, CFP-10 и TB7.7), «mitogen» (фитогемагглютинин – ФГА) и «nil» (без антигена и митогена), помещают по 1 мл венозной крови и инкубируют в термостате 16–24 часа при 37 °С. В процессе инкубации продукты секреции клеток (в частности, ИФН-γ) накапливаются в жидкой части крови. Далее пробирки центрифугируют, отделяют плазму, в которой в дальнейшем методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяют концентрацию ИФН-γ в условных единицах.

T-SPOT.TB. Этот тест (производства Oxford Immunotec, Великобритания) измеряет число Т-клеток, продуцирующих ИФН-γ в ответ на антигены *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10), и основан на методе ELISPOT (*enzyme-linked immunosorbent spot*). ELISPOT является модификацией ИФА. Метод позволяет визуализировать секретируемый продукт (ИФН-γ) отдельной Т-клетки в виде пятна нерастворимого преципитата на поверхности мембраны, выстилающей лунку планшета. Таким образом, ELISPOT дает и качественную (тип белка, в случае T-SPOT.TB – это ИФН-γ) и количественную (число отвечающих клеток) информацию.

В процессе выполнения теста из образца цельной гепаринизированной крови выделяют мононуклеарные клетки. Затем подсчитывают их число и помещают 250 тыс. клеток в каждую лунку тестового планшета. На одного пациента предусмотрено четыре лунки: 1) нулевой контроль; 2) антиген А – ESAT-6; 3) антиген Б – CFP-10; 4) положительный контроль – с ФГА. Планшет инкубируют при 37 °С в течение 16–20 ч. В процессе инкубации секретируемый этими клетками ИФН-γ связыва-

ется со специфическими антителами, находящимися на поверхности мембраны, выстилающей лунку, остальные клетки удаляют при промывании. Далее следуют стандартные этапы ИФА, в результате на дне лунки образуется пятно нерастворимого преципитата в месте реакции. Каждое пятно является отпечатком одной ИФН-γ-секретирующей Т-клетки.

Следует обратить внимание на то, что в QFT-GIT стандартизированный объем крови может иметь переменное количество клеток в зависимости от образца, в то время как в T-SPOT.TB тестируется стандартизированное количество клеток.

Наличие положительного и отрицательного контролей в обоих тестах гарантирует, что тест выполнен корректно. Отрицательный контроль отражает фоновый уровень продукции ИФН-γ в образце, положительный контроль отражает способность клеток конкретного пациента продуцировать ИФН-γ.

Для оценки диагностической ценности тестов IGRA авторы обычно описывают их чувствительность, специфичность и долю результатов, оцененных как «неопределенные» или «сомнительные».

Чувствительность измеряет способность теста правильно идентифицировать лиц с определенным (манифестным) заболеванием. При туберкулезе – это доля лиц с АТ и положительным результатом изучаемого теста, т.е. речь идет о способности теста правильно выявлять лиц с АТ и «классифицировать» их в качестве тест-положительных. Ниже будет показано, что доля положительных результатов IGRA среди больных с установленным АТ колеблется в очень широких пределах. В некоторой степени это можно объяснить различными подходами в формировании групп изучаемых больных: одни авторы учитывали всех больных с клинически установленным туберкулезом, другие включали в исследование только пациентов с бактериологически подтвержденным диагнозом. Кроме того, у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом чувствительность тестов может зависеть от выраженности иммуносупрессии.

Специфичность измеряет способность теста правильно идентифицировать лиц, которые на момент обследования не имеют заболевания. При диагностике туберкулеза специфичность означает долю лиц, заведомо не имеющих АТ и у которых результат теста на момент обследования отрицательный, т.е. речь идет о способе корректно выявлять лиц с отсутствием АТ и «квалифицировать» их как тест-отрицательных. Многие авторы указывают на зависимость специфичности тестов IGRA от уровня заболеваемости в регионе. Сложилось мнение, что в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом специфичность тестов IGRA снижена.

Неопределенный результат теста предполагает, что полученные данные трудно интерпретировать как «положительные» или «отрицательные». При исключении нарушений на

преаналитическом и аналитическом этапах анализа пробы возможными причинами получения таких результатов могут быть:

- высокая фоновая продукция ИФН- γ ,
- недостаточное количество мононуклеарных клеток в периферической крови,
- недостаточная продукция ИФН- γ в ответ на ФГА.

Неопределенные результаты тестов IGRA встречаются у разных категорий пациентов, однако наиболее остро эта проблема стоит при обследовании иммунокомпрометированных лиц, в частности, больных ВИЧ-инфекцией. Считается, что T-SPOT.TB менее подвержен влиянию дефицита CD4⁺ Т-клеток в крови [55]. Однако при условии, что в этом тесте образцы крови с выраженным дефицитом мононуклеаров «отбраковывают» на этапе пробоподготовки и, следовательно, не учитывают в последующем анализе результатов, это преимущество T-SPOT.TB перед QuantiFERON-TB может быть несколько преувеличено. При получении неопределенного результата производители тест-систем рекомендуют провести исследование на другом образце крови (произведя повторный забор материала). При повторном получении неопределенного результата техническую ошибку можно исключить и признать возможным наличие нарушения Т-клеточного иммунитета у конкретного пациента.

Тесты IGRA в диагностике активного туберкулеза, сопоставление результатов кожной туберкулиновой пробы и тестов IGRA

В 2010 году обновлены рекомендации CDC&P¹ (США) по выявлению туберкулеза: важным их положением является заключение о том, что тесты IGRA могут быть использованы во всех ситуациях, в которых ранее рекомендовали применение КТП [62, 86].

С этим положением согласны далеко не все исследователи, занимающиеся проблемами практического использования тестов IGRA [30, 66, 86, 100].

Следует иметь в виду, что оценку результатов определения чувствительности IGRA при АТ осложняет то, что во многих случаях среди обследованных были не только лица с бактериологически подтвержденным диагнозом АТ. При этом даже установление диагноза АТ на основании обнаружения *M. tuberculosis* является «недостаточным» в повседневной практике, т.к. только менее чем у 50% больных взрослых и 20% детей удается обнаружить микобактерии туберкулеза. В контексте обсуждаемых проблем это важно, так как наличие АТ является исходным критерием для оценки диагностического теста, в том числе IGRA.

Чувствительность тестов, оценивающих продукцию ИФН- γ на специфические (для *M. tuberculosis*) АГ, в диагностике АТ в ряде исследований составила более 85%, специфичность (в популяции с низким риском развития туберкулеза) – 97–100% [16, 52, 67]. Однако, по данным D. Menzies и соавт. (2007) [64], чувствительность тестов IGRA $\geq 70\%$, а специфичность – около 66%.

D. Bendaian и соавт. (2012) [9] и многие другие авторы [30, 47, 62] отметили, что результаты теста IGRA (QFT-G) у больных АТ мало зависели от ВИЧ-инфекции, старческого возраста, «присоединения» экстрапульмонального туберкулеза, вакцинации и ряда других факторов.

G. Mazurek и соавт. (2010) (CDC&P, США) [62] привели «обобщенные» сравнительные данные о чувствительности тестов IGRA и КТП у пациентов с культурально подтвержденным туберкулезом; соответствующие показатели при использовании QFT составили 83% и 89%, а T-SPOT – 90% и 89%. Однако при сопоставлении этих показателей в группах больных АТ (не всегда подтвержденным бактериологически) в ряде работ не было обнаружено достоверных различий, а в других (реже) тесты IGRA имели большую чувствительность. Аналогичным образом в работах, в которых учет бактериовыделения не проводили, показатели QFT и КТП чаще не отличались, а T-SPOT.TB (в некоторых работах) характеризовался более высокой чувствительностью.

Авторы констатировали, что при оценке специфичности тестов IGRA требуется осторожность, поскольку:

- Исходный риск заражения неодинаков у разных больных в составе анализируемых групп.
- Методы тестирования и критерии их интерпретации в разных работах часто отличаются от рекомендованных FDA², на которые ссылается большинство исследователей, использовавших IGRA.
- Некоторые лица, реакции у которых расценены как ложноположительные, могут быть на самом деле инфицированы (не распознана ЛТИ).

Суммарные сведения, полученные в результате анализа чувствительности и специфичности тестов IGRA (в сравнении с КТП), представлены в таблице 1.

Тесты IGRA были разработаны и лицензированы для исследования крови. Однако известно, что специфичные в отношении *M. tuberculosis* Т-клетки скапливаются в «местах инфекции». Вследствие этого растет количество исследований, проводимых с применением другого биологического материала, – это плевральная жидкость, жидкость бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ), асцитическая и спинномозговая (СМЖ) жидкости.

¹ CDC&P (Centers for Disease Control and Prevention) – Центры по контролю и профилактике заболеваний, федеральное агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США.

² FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США.

Таблица 1. Чувствительность (Ч) и специфичность (С) разных тестов IGRA и кожной туберкулиновой пробы (по M. Suster и соавт., 2011; M. Santin и соавт., 2012)

Источник	Страна	Методы и результаты (%)					
		КТП		QFT		T-SPOT	
		Ч	С	Ч	С	Ч	С
Goletti D. et al., 2008	Метаанализ	85,3	48,0	78,1	61,9	82,5	44,3
Pai M. et al., 2008	Метаанализ	–	–	70,0	–	90,0	–
Diel R. et al., 2011	Метаанализ	70,0	–	81,0	99,0	88,0	86,0
ECDC, 2011	Метаанализ	65,0	75,0	80,0	79,0	81,0	59,0
Sester M. et al., 2011	Метаанализ	65,0	75,0	80,0	79,0	81,0	59,0
Sun L. et al., 2011	Метаанализ	71,0	56,0	70,0	100,0	62,0	90,0
Chappini E. et al., 2012	Метаанализ	82,0	83,0	79,0	95,0	74,0	96,0
de Keiser E. et al., 2014	Метаанализ	64,0	70,0	75,0	71,0	90,0	77,0
Mori T. et al., 2004	Япония	–	–	88,0	–	–	–
Ferrara G., 2005	Италия	33,0	–	55,0	–	–	–
Ferrara G., 2006	Италия	70,0	–	71,0	–	91,0	–
Kang Y. et al., 2005	Южная Корея	78,0	–	76,0	–	–	–
Kang Y. et al., 2007	Южная Корея	67,0	–	87,0	–	92,0	–
Meier T. et al., 2005	Германия	89,0	64,0	–	–	97,0	82,0
Ravn P. et al., 2005	Дания	–	–	85,0	–	–	–
Goletti D. et al., 2006	Италия	–	–	83,0	–	91,0	–
Jafari C. et al., 2006	Разные страны Европы	92,0	61,0	–	–	100,0	60,0
Jafari C. et al., 2009	Разные страны Европы	65,0	81,0	–	–	92,0	48,0
Kobashi Y. et al., 2006	Япония	64,0	–	86,0	–	–	–
Kobashi Y. et al., 2008	Япония	60,0	–	81,0	–	87,0	–
Kobashi Y. et al., 2008	Япония	57,0	–	79,0	–	–	–
Kobashi Y. et al., 2012	Япония	59,1	–	86,4	–	95,5	–
Lee J. et al., 2006	Южная Корея	66,7	–	70,1	–	96,6	–
Tsiouris S. et al., 2006	ЮАР	90,0	–	73,0	–	–	–
Adelifa A. et al., 2007	Гамбия	–	–	64,0	–	–	–
Bua A. et al., 2007	Италия	80,0	–	77,0	–	–	–
Detjen A. et al., 2007	Германия	100,0	–	93,0	–	93,0	–
Dewan P. et al., 2007	США	88,0	–	56,0	–	–	–
Kim S. et al., 2007	Южная Корея	47,0	86,0	–	–	94,0	88,0
Kim S. et al., 2009	Южная Корея	50,0	80,0	–	–	89,0	78,0
Kim S. et al., 2009	Южная Корея	50,0	76,0	–	–	93,0	60,0
Losi M. et al., 2007	Разные страны Европы	31,0	89,0	–	–	90,0	67,0
Mazurek G. et al., 2007	США	73,9	–	66,7	–	–	–
Ozekinci T. et al., 2007	Турция	82,0	–	–	–	93,0	–
Pai M. et al., 2007	Индия	–	–	73,0	–	–	–
Wang J. et al., 2007	Тайвань	–	–	–	–	87,0	–
Yanssens J. et al., 2007	Швейцария	–	–	–	–	98,0	–
Baba K. et al., 2008	ЮАР	–	–	94,0	100,0	–	–
Bartu V. et al., 2008	Чехия	62,0	50,0	86,0	85,0	–	–
Chee C. et al., 2008	Сингапур	–	–	81	–	93	–
Chegou N. et al., 2008	ЮАР	–	–	73,0	71,0	–	–
Desanjh D. et al., 2008	Великобритания	82,0	–	–	–	86,0	–
Dominquez J. et al., 2008	Испания	95,0	–	79,0	–	86,0	–
Eum S. et al., 2008	Южная Корея	–	–	79,0	80,0	–	–
Nishimura T. et al., 2008	Япония	–	–	77,0	–	–	–
Soysal A. et al., 2008	Турция	81,0	–	77,0	–	80,0	–
Bianchi L. et al., 2009	Италия	88,0	86,0	94,0	86	–	–
Bamford A. et al., 2010	Великобритания	82,0	–	78,0	–	66,0	–
Garcia-Gusalla M. et al., 2010	Испания	–	–	81,0	–	–	–
Legesse M. et al., 2010	Эфиопия	–	–	65,0	–	–	–
Ling D. et al., 2011	ЮАР	–	–	82,0	–	85,0	–
Wu X., 2011	Китай	–	–	67,7	90,6	77,4	78,1

M. Sester и соавт. (2011) [85] привели результаты метаанализа работ, посвященных различным аспектам применения IGRA. По данным исследования других образцов «жидких компонентов» организма (не крови) – плеврального экссудата и др., при диагностике АТ пулированная чувствительность и специфичность QFT-GIT составила 48% и 80%, а T-SPOT.TB – 88% и 81%.

Диагностика АТ (как и ЛТИ) у детей является «отдельной» проблемой в связи с олиго- или даже абациллярностью и часто «скудными» клинко-рентгенологическими проявлениями заболевания в этом возрасте [12, 23, 32, 53, 90].

По суммарным данным ECDC¹ (2011) [30], у детей чувствительность QFT, T-SPOT.TB и КТП составили 79,9, 42,2% и 65,4%, специфичность – 85,8%, 84,0% и 89,4%, соответственно; доля неопределенных результатов QFT составила 6,3%, а T-SPOT.TB – 8,0%.

По данным L. Sun и соавт. (2011) [94] (результаты метаанализа), при туберкулезе у детей чувствительность тестов IGRA (QFT и T-SPOT.TB) и КТП является сходной; пулированная QFT – 70%, T-SPOT.TB – 62% и 71% – КТП, рассчитанная – 85%, 76% и 85%; а в клинически диагностированных случаях – 64%, 58% и 66%, соответственно. Пулированная специфичность составила 100%, 90%, и 56%, соответственно. Конкордантность между результатами КТП и тестов IGRA у невакцинированных была выше, чем у вакцинированных БЦЖ. В целом, по данным этого метаанализа, тесты IGRA и КТП имеют сходную чувствительность в диагностике туберкулеза у детей, а специфичность IGRA выше, особенно у вакцинированных.

E. Chiappini и соавт. (2012) [20] также привели результаты метаанализа 67 работ, посвященных диагностике туберкулезной инфекции у детей. В большинстве из них показана более высокая специфичность тестов IGRA, чем КТП. Чувствительность тестов в диагностике АТ колебалась от 51,0% до 93,0% для QFT-G/QFT-GIT и от 40,0 до 100,0% – для T-SPOT.TB. Пулированная чувствительность QFT-GIT была 79,0%, T-SPOT.TB – 74,0%, а КТП – 80,0%; пулированная специфичность QFT – 95,0%; T-SPOT.TB – 96,0% и КТП – 83%. Полученные данные свидетельствовали о том, что отрицательные результаты IGRA не исключают наличия туберкулеза. Комбинация КТП и IGRA увеличивает диагностическую чувствительность. Наиболее значительная дискордантность результатов IGRA и КТП имела место у вакцинированных детей раннего возраста.

Важно отметить, что, например, по данным A. Bamford (2010) [7], у 1/3 детей с АТ (даже при наличии бактериовыделения) T-SPOT.TB дает отрицательные или неопределенные результаты.

D. Ling и соавт. (2013) [56] применяли T-SPOT.TB для диагностики АТ у 491 ребенка с туберкулезом без бактериовыделения в двух госпиталях в регионе с высокой пораженностью

туберкулезом (Кейптаун, ЮАР). Авторы отметили, что кашель (более двух недель), лихорадка (более двух недель), ночная потливость, слабость, рвота, семейный контакт (в прошлом) с больным туберкулезом и инфицирование ВИЧ были наиболее важными предшественниками культурально подтвержденного туберкулеза. При этом результаты T-SPOT.TB не стали важным дополнительным методом для диагностики туберкулеза у таких детей.

Особый контингент – это новорожденные и дети раннего возраста. Предполагается, что в этой ситуации можно говорить о несовершенстве иммунного ответа (скорее, это может относиться только к периоду новорожденности, да и то не по всем пунктам – авт.). Соответственно, с этим могут быть связаны трудности иммунодиагностики.

Так, по данным A. Mandalakas и соавт. (2011) [59], два теста IGRA (QFT и T-SPOT.TB) и КТП обладали сходной чувствительностью и специфичностью в диагностике туберкулеза у детей. При этом чувствительность всех тестов была снижена у детей, инфицированных ВИЧ, и младшего возраста. А по данным A. Vua и соавт. (2013) [12], QFT-GIT в группе больных туберкулезом новорожденных имел низкую специфичность (40%), но она увеличивалась с возрастом (77% у детей от 1 до 5 лет и 82% – от 5 до 15 лет).

M. Sester и соавт. (2011) [86] констатировали, что из проведенного ими метаанализа можно сделать три главных вывода:

1. Хотя чувствительность обоих тестов IGRA для диагностики АТ выше, чем КТП, полученных данных недостаточно для того, чтобы исключить КТП из этого процесса (в повседневной практике).
2. Специфичность тестов IGRA в диагностике АТ ниже, чем это было сообщено ранее [28, 72, 80], и не позволяет дифференцировать АТ от ЛТИ.
3. T-SPOT.TB при использовании других жидких компонентов организма (не крови) дает хорошие результаты в диагностике АТ. Но таких исследований немного, и для выработки соответствующих рекомендаций их надо продолжить.

Авторы считают, что методы IGRA должны найти свое применение при туберкулезе, но пока оно ограничено.

J. Metcalfe и соавт. (2011) [66] на основании 789 работ, из которых в метаанализ были включены 27 (844 ВИЧ-инфицированных и 590 не инфицированных ВИЧ лиц), констатировали, что нет достаточных доказательств того, что тесты IGRA превосходят КТП в диагностике АТ (при этом и те, и другие малоэффективны). Они отметили, что примерно у одного из четырех больных с бактериологически подтвержденным туберкулезом результаты тестов IGRA отрицательные, то есть 25% больных АТ «не получают лечения», а у

¹ ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) – Европейский центр профилактики и контроля заболеваний, независимое ведомство Европейского союза, деятельность которого направлена на защиту Европы против инфекционных заболеваний.

ВИЧ-инфицированных это касается 1/3 пациентов. Напротив, из-за недостаточной специфичности тестов IGRA и высокой «распространенности» ЛТИ (в том числе из-за гипердиагностики) в странах со средним и низким доходом до половины пациентов могут получать неоправданное лечение.

По суммарным данным, приведенным ECDC (2011), чувствительность КТП составила 65%, а специфичность – 75%, QFT – 80% и 79%, а T-SPOT.TB – 81% и 59%, соответственно. В итоге эксперты ECDC на основании анализа опубликованных материалов пришли к заключению, что тесты IGRA имеют недостаточные показатели в диагностике АТ и не могут быть использованы для этих целей (а также для дифференциальной диагностики АТ и ЛТИ).

Стратегическая и техническая консультативная группы ВОЗ по туберкулезу (STAG-TB) рассмотрели доказательства и рекомендации экспертной группы «Использование коммерческих тестов IGRA в странах с низким и средним уровнем дохода» (как правило, с высокой распространенностью туберкулезом и/или ВИЧ-инфекции) для разработки стандартных процедур для надзора за заболеваемостью. STAG-TB-группы согласились с выводами группы экспертов ВОЗ и поддержали «стратегию» их отрицательных рекомендаций, не поощряющих использование коммерческих IGRA в странах с низким и средним уровнем дохода [100].

IGRA в выявлении латентной туберкулезной инфекции и дифференциальной диагностике ЛТИ и активного туберкулеза

Для выявления индивидуумов с т. н. «латентной (?)» туберкулезной инфекцией сегодня на практике у нас в стране чаще всего используют КТП, а за рубежом оценку продукции ИФН- γ . Эти тесты на самом деле определяют не инфицирование, а иммунный ответ на антигены *M. tuberculosis*. Неясно, как долго он сохраняется при отсутствии живых микобактерий. Следует еще раз подчеркнуть, что, хотя латентную туберкулезную инфекцию часто ассоциируют с результатами вышеуказанных тестов, но при отсутствии клинических проявлений заболевания эти тесты говорят лишь о наличии иммунного ответа Т-клеток.

По данным многих авторов, тесты IGRA имеют преимущества перед КТП не только для выявления АТ, но и ЛТИ, в первую очередь в связи с использованием в них специфических для *M. tuberculosis* антигенов [28, 47, 69, 72, 82, 83].

Y. Kang и соавт. (2005) [41] в Южной Корее, стране с относительно низкой заболеваемостью туберкулезом и широким применением вакцинации БЦЖ, изучали информативность КТП и QFT-G (в принципе, для выявления главным образом ЛТИ) в четырех группах лиц:

- 1) отсутствие истории экспозиции туберкулезной инфекции (контакта с больными туберкулезом);
- 2) случайный контакт с больными туберкулезом;

- 3) тесный контакт с больными туберкулезом;
- 4) больные активным туберкулезом.

В вышеуказанных группах КТП была положительной в 51,0, 60,0, 71,0 и 78,0%, а QFT – в 4,0, 10,0, 44,0 и 81,0% случаев. Обращают на себя внимание существенно более низкие показатели QFT в первых двух группах, что свидетельствует о специфичности теста. В третьей группе показатель чувствительности QFT был также ниже, чем КТП. В четвертой группе (АТ) различия соответствующих показателей отсутствовали.

По данным A. Detjen и соавт. (2007) [24], в когортах с малым риском инфицирования обобщенная специфичность тестов IGRA составила 90%, а КТП – 85%; в других когортах – 89% и 86%, соответственно [51].

M. Pai и соавт. (2008) [73] провели метаанализ 38 исследований, посвященных использованию IGRA-тестов в диагностике ЛТИ. Они установили, что пулированная чувствительность QFT-G была 70%, QFT-GIT – 70% и 90% – T-SPOT.TB. Пулированная специфичность QFT-тестов у не вакцинированных БЦЖ была 99% и у вакцинированных – 96%. Пулированная специфичность T-SPOT.TB у вакцинированных – 93%, а у не вакцинированных – даже 97%. Авторы пришли к заключению, что тесты IGRA обладают «выдающейся» специфичностью, не зависящей от предшествующей вакцинации БЦЖ, при этом T-SPOT.TB имеет большую чувствительность.

M. Sadatsafavi и соавт. (2010) [81] сравнивали результаты 19 исследований – также проведен метаанализ эффективности использования трех методов: КТП, T-SPOT.TB и QFT в выявлении ЛТИ. Авторы установили, что, хотя специфичность тестов IGRA (но не КТП) является высокой, чувствительность всех трех методов недостаточна.

Сегодня неясно, какое число индивидуумов остается инфицированными *M. tuberculosis* после реверсии (перехода в отрицательные) КТП и/или теста на продукцию ИФН- γ . Также неизвестно, как долго адаптивный иммунный ответ сохраняется при отсутствии живых микобактерий. Вместе с тем такая реверсия чаще определяется при оценке продукции ИФН- γ , чем при КТП. Это объясняется тем, что продукция ИФН- γ связана с присутствием специфичных эффекторов памяти в отношении *M. tuberculosis* и терминальных дифференцированных эффекторных клеток памяти, а персистенция этих клеток требует продолжающейся антигенной стимуляции. В противоположность этому кожные пробы зависят от пропорции клеток с фенотипом центральной памяти [30].

В литературе имеются противоречивые данные об эффективности использования тестов IGRA для диагностики ЛТИ у детей разного возраста [22, 39, 58, 60].

Так, S. Machingaidze и соавт. (2011) [57] на основании метаанализа 20 работ констатировали, что тесты IGRA более специфичны, чем КТП для диагностики ЛТИ у детей. Чувствительность тестов IGRA в странах с низкой заболеваемостью

туберкулезом составила 70%, а с высокой – 55% (она мало отличалась от чувствительности КТП).

L. Ge и соавт. (2014) [35] провели метаанализ результатов семи исследований (627 пациентов) – сравнивали эффективность применения КТП и тестов IGRA у детей в возрасте до 5 лет для выявления ЛТИ. Авторы пришли к заключению, что тесты IGRA имеют несколько большую чувствительность и специфичность и могут служить в качестве дополнительных исследований при выявлении ЛТИ.

Чувствительность тестов IGRA в выявлении ЛТИ определяют в сравнении с результатами, полученными при АТ. При этом данные ряда авторов свидетельствуют о том, что тесты IGRA недостаточно информативны для дифференциальной диагностики ЛТИ и АТ, прогноза перехода ЛТИ в АТ, они не могут быть методами «слежения» за эффективностью химиопрофилактики при ЛТИ [46, 64, 65, 70, 96, 97]. Ни КТП, ни тесты IGRA также не могут дифференцировать АТ, ЛТИ и состояние после перенесенного туберкулеза [8, 25, 38, 48].

Вообще, во многих исследованиях установлено, что при активном туберкулезе антиген-индуцированная продукция ИФН- γ , как и количество секретирующих ИФН- γ клеток, не меньше, а часто даже выше, чем при латентном [18, 40, 41, 42, 44, 49, 78, 98].

IGRA у ВИЧ-инфицированных

Определенные особенности имеются в результатах использования иммунологических исследований (в первую очередь тестов IGRA) для диагностики туберкулеза у иммунокомпрометированных лиц. В связи с этим считаем целесообразным кратко обсудить эту проблему на примере наиболее распространенного и социально значимого вида патологии, протекающей с выраженными нарушениями иммунитета – ВИЧ-инфекции.

Считается, что при выраженных нарушениях иммунитета (в т.ч. ВИЧ-инфекции) туберкулез (как и ряд других заболеваний) имеет малосимптомное течение и диагностика его в значительной степени затруднена. По данным ряда авторов, у таких пациентов редко обнаруживают микобактерии в мокроте (до 20%), а клинико-рентгенологическая симптоматика скудная или «атипичная». Это, естественно, может затруднять постановку диагноза, который удается установить через значительный промежуток времени, и, соответственно, лечение назначают с большой задержкой [13, 34, 36, 82, 84, 85].

Основным иммунологическим методом выявления АТ и ЛТИ у ВИЧ-инфицированных лиц многие годы были КТП. Сегодня их место (в разных странах в большей или меньшей степени) занимают тесты IGRA (сами по себе или в сочетании с КТП).

Взгляды на возможности использования IGRA для диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц противоречивы, в ряде национальных программ их применение рекомендуется, в других – нет [43, 55, 75, 76, 86, 95].

Первоначально предполагалось, что ВИЧ-инфекция будет иметь серьезное «отрицательное» влияние на результаты тестов IGRA. Однако большое количество работ свидетельствовало о том, что тесты IGRA обладают даже более высокой чувствительностью у ВИЧ-инфицированных, чем КТП, в том числе у детей [16, 54, 58, 77, 92]. Более того, оказалось (не во всех работах), что число CD4⁺ Т-лимфоцитов влияет на результаты IGRA у ВИЧ-инфицированных лиц только при очень низком их уровне (см. далее) [21, 77, 92].

Однако есть данные, свидетельствующие о том, что информативность тестов IGRA при выявлении туберкулеза в меньшей степени снижается при обусловленной ВИЧ-инфекцией иммуносупрессии, чем при ряде других ее видов [82].

Большое число работ было посвящено сравнению диагностических возможностей разных вариантов тестов IGRA при туберкулезе (ЛТИ и АТ) у ВИЧ-инфицированных лиц. В большинстве работ у больных с ВИЧ-инфекцией с подозрением на ЛТИ (или при наличии АТ) отмечена низкая согласованность тестов IGRA и КТП.

P. Weinfurter и соавт. (2011) [99] привели результаты обследования 1653 лиц в США, из них у 19,5% определены положительные КТП, а у 14,0% – тест IGRA (QFT-GIT). Дискордантность КТП(+) / QFT(-) ассоциировалась с инфицированием ВИЧ (обратная связь). Авторы констатировали, что тесты IGRA были более эффективны в диагностике ЛТИ у лиц, рожденных за границей (в частности, ВИЧ-инфицированных). Вместе с тем чувствительность обоих тестов у ВИЧ-инфицированных лиц была снижена.

M. Santin и соавт. (2012) [82] суммировали данные обследования 6514 ВИЧ-инфицированных лиц и сопоставили результаты, полученные в странах с высокой (более 40 на 100 тыс. населения), низкой и средней (до 40 на 100 тыс.) заболеваемостью. По суммарным данным, средняя чувствительность QuantiFERON-TB составила 61%, а T-SPOT.TB – 65%, средняя специфичность – 72% и 70%, соответственно. Прогностическое значение (в плане вероятности развития активного туберкулеза в последующем) составило для QuantiFERON-TB 8,3%, а для T-SPOT.TB – 10%, в тех случаях, когда реакции были положительными, и 0% – когда реакции были отрицательными. Число неопределенных результатов для QuantiFERON-TB составило 8,2%, а для T-SPOT.TB – 5,9%; их частота была выше в странах с высокой пораженностью туберкулезом (12,0% и 7,7%), чем с низкой/средней (3,9% и 4,3%), а также у больных с числом CD4⁺ Т-лимфоцитов < 200 кл/мкл (11,6% и 11,4%), чем > 200/мкл (3,1% и 7,9%, соответственно).

J. Doyle и соавт. (2014) [29] установили, что из 970 ВИЧ-инфицированных пациентов тест IGRA (QFT-G) у 96,4% дал отрицательные, у 3,2% – положительные и у 0,4% – сомнительные реакции. Проба QFT-G была положительной у родившихся в Австралии в 2,0%, а за границей – в 5,3%, в том числе в Африке – в 12,7%.

По данным J. de Souza и соавт. (2014) [89], при обследовании ВИЧ-инфицированных лиц в 6,0% случаев была диагностирована ЛТИ (1,3% – КТП, 2,7% – QFT-GIT и 2,0% – оба теста), конкордантность результатов двух тестов – 96,0%.

Вместе с тем существует мнение, что у иммунокомпрометированных (в первую очередь ВИЧ-инфицированных) лиц тесты оценки продукции ИФН- γ (как и КТП) не дают достоверной информации о наличии как АТ, так и ЛТИ [19, 87 и др.].

Так, J. Chen и соавт. (2011) [19] привели данные метаанализа (суммировали результаты 16 работ). Чувствительность при диагностике АТ у ВИЧ-инфицированных лиц составила 76,7% для QFT-GIT и 77,4% – для T-SPOT.TB, специфичность – 76,1% и 63,1%, соответственно. Авторы пришли к заключению, что в связи с недостаточной чувствительностью/специфичностью нет оснований рекомендовать тесты для широкого применения на практике у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Таким образом, поскольку развитие ЛТИ и впоследствии АТ является нередким осложнением ВИЧ-инфекции, связанным с решающей ролью нарушений иммунитета в патогенезе туберкулеза, диагностика туберкулеза (по возможности ранняя) является важной проблемой при ВИЧ-инфекции. Для этих целей уже многие годы применяют КТП, а в последнее десятилетие – тесты IGRA. Сегодня основной проблемой, имеющей чрезвычайное практическое значение, является достижение прогресса в диагностике ЛТИ и прогнозе развития АТ. Вероятно, к решению этой проблемы удастся приблизиться, используя продукты «латентных» локусов *M. tuberculosis* (DOS и др.).

Тесты IGRA и CD4⁺ Т-клетки

Имеется большое количество работ, в которых изучено влияние состояния иммунологической реактивности (в первую очередь CD4⁺ Т-клеток) на развитие и течение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Риск заболевания туберкулезом увеличивается с сероконверсией (увеличение антигенной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов) в 2–3 раза в течение первых двух лет после «критического» уменьшения числа CD4⁺ Т-клеток [37, 88].

По данным G. Antonucci и соавт. (1995) [6], у ВИЧ-инфицированных больных (в Италии), получавших антиретровирусную терапию, риск развития туберкулеза взаимосвязан с числом CD4⁺ Т-лимфоцитов: 0,5, 1,8 и 4,7 случая (в год на 100 пациентов) при числе CD4⁺ > 350, 200–350 и < 200, соответственно.

I. Latorre и соавт. (2010) [50] при постановке T-SPOT.TB, QFT-GIT и КТП у ВИЧ-инфицированных лиц получили положительные результаты (ЛТИ) в 9,3%, 6,7% и 12,0% случаев, соответственно. У пациентов с CD4⁺ < 200 кл/мкл определен только один (5,0%) положительный результат в T-SPOT.TB, а QFT и КТП всегда были отрицательными. Напротив, у лиц с числом CD4⁺ > 200 кл/мкл, при использовании T-SPOT.TB, QFT и КТП определяли 10,9%,

9,1% и 16,4% положительных реакций, соответственно. Авторы отметили, что на результаты тестов IGRA меньше влияет вакцинация БЦЖ, эти тесты более специфичны, чем КТП, они более эффективны при использовании у ВИЧ-инфицированных лиц, но их информативность зависит от числа CD4⁺ Т-лимфоцитов.

A. Fujita и соавт. (2011) [33] установили, что у ВИЧ-инфицированных лиц снижена продукция ИФН- γ (IGRA). При этом QFT-G может быть эффективным методом диагностики туберкулеза только при количестве CD4⁺ Т-лимфоцитов больше, чем 50 кл/мкл.

C. Cheallagh и соавт. (2013) [17] обследовали 256 ВИЧ-инфицированных пациентов. Из них у 18% и 11% определяли положительные реакции (QFT-IT и T-SPOT.TB, соответственно), а у 2% и 7%, соответственно, неопределенные. Отрицательные результаты QFT-IT и неопределенные T-SPOT.TB были более характерными для лиц с низким (< 100 кл/мкл) количеством CD4⁺ Т-лимфоцитов.

Однако, по данным ECDC (2011), чувствительность T-SPOT.TB у ВИЧ-инфицированных при количестве CD4⁺ < 300 кл/мкл, < 200 кл/мкл, < 100 кл/мкл составила 95,4%, 92,9% и 87,5%, соответственно, а специфичность – 100,0% во всех подгруппах (то есть влияние числа CD4⁺ Т-клеток незначительное).

Заключение

Следует особо подчеркнуть, что в разных странах тесты IGRA применяют в разных ситуациях (в сочетании с КТП и без) (табл. 2).

Сегодня все-таки скорее следует считать, что тесты IGRA имеют преимущества перед КТП в самых различных ситуациях. При этом двухэтапное обследование (КТП, а затем тесты IGRA) является оптимальным в эпидемиологических исследованиях, а только тесты IGRA – в клинических [5, 66, 86].

В общем, создается впечатление (по данным большинства работ), что тесты IGRA более эффективны, чем КТП, для выявления ЛТИ, в частности, среди лиц, контактирующих с больными туберкулезом, эмигрантов и медицинских работников [47, 66, 83].

Тесты IGRA имеют также преимущество при оценке – эффективность/цена [4, 27, 62, 70].

A. Catanzaro и C. Dally (2013) [14] привели результаты третьего глобального симпозиума (Сан-Диего, США) по проблемам тестов IGRA – главным образом речь шла об использовании коммерческих тестов (QFT-GIT и T-SPOT.TB). Показано, что при применении специфических антигенов (на тот период главным образом кодируемых RD1 локусом) эти тесты имеют большую чувствительность и существенно большую специфичность, чем КТП в выявлении ЛТИ и АТ. Их результаты практически не зависят от предшествующей вакцинации БЦЖ и инфицирования микобактериями. Они также ограничивают круг пациентов с ЛТИ, которым показано превентивное лечение.

Таблица 2. Рекомендации для применения тестов IGRA (по С. Denkinger и соавт., 2011)

Рекомендации		Указания или заявленная позиция
Для диагностики активного туберкулеза		
Применение IGRA, но только в качестве дополнительного теста (только тогда, когда другие диагностические тесты не выявляют АТ)	у взрослых	ECDC, США-CDC, Великобритания, Франция (только для внелегочного туберкулеза), Австралия, Словакия, Япония, Нидерланды, Норвегия, Болгария, Португалия, Дания, Австрия
	у детей	ECDC, Канада, США (CDC и AAP), Великобритания, Швейцария, Австралия, Словакия, Япония (дети старше 12 лет), Саудовская Аравия, Нидерланды, Норвегия, Болгария, Португалия, Хорватия, Дания, Австрия
Против использования IGRA	у взрослых	ВОЗ, Канада, Швейцария, Саудовская Аравия, Хорватия, Ирландия, Южная Корея, Бразилия
	у детей	ВОЗ, Франция, Ирландия, Южная Корея, Бразилия
Нет рекомендаций		Германия, Италия, Испания, Финляндия, Польша, Чехия
Для обследования «контактов» – взрослых		
Только КТП		ВОЗ, Бразилия, ECDC (в странах с высоким уровнем заболеваемости)
КТП с последующей постановкой IGRA, если КТП положительная (или только IGRA у БЦЖ-вакцинированных лиц или независимо от вакцинации БЦЖ)		Канада (контакты с низким уровнем риска), Германия, Италия, Швейцария, Испания, Саудовская Аравия, Нидерланды, Норвегия, Болгария, Португалия, Ирландия, ECDC (в странах с низким уровнем заболеваемости), для Великобритании и Южной Кореи (только у взрослых моложе 35 лет)
И КТП, и IGRA		Канада (контакты высокого риска), Чехия, Хорватия, Австрия, Австралия (IGRA может рассматриваться в качестве дополнительного теста)
Или КТП, или IGRA		США, Дания, Финляндия (IGRA - предпочтительно, если проводят БЦЖ-вакцинацию, во всех трех странах), Южная Корея (только у взрослых моложе 35 лет), Австрия
Только IGRA		Словакия, Япония, Франция
Для обследования «контактов» – детей		
Только КТП		ВОЗ, ECDC, Франция, Бразилия, Швейцария (IGRA в дополнение только в сомнительных случаях), Словакия (у невакцинированных БЦЖ детей), Южная Корея (для детей младше 5 лет)
Только КТП (у детей 0-4 лет); КТП с последующей постановкой IGRA, если КТП положительная (для детей 5-17 лет)		Канада (контакты с низким уровнем риска), Япония, Ирландия, США-AAP (для детей старше 5 лет IGRA может заменить КТП)
КТП с последующей постановкой IGRA, если КТП положительная		Германия, Италия, Испания, Саудовская Аравия, Нидерланды (в зависимости от БЦЖ-вакцинации и результатов КТП, только КТП может быть достаточно), Болгария, а для детей старше 5 лет только в Португалии и Великобритании
КТП с последующей постановкой IGRA, если КТП отрицательная		Португалия (для детей младше 5 лет), Великобритания (для детей 2-5 лет)
Или КТП или IGRA		Дания, США-CDC (но КТП является предпочтительной у детей младше 5 лет), Южная Корея (для детей старше 5 лет, но КТП предпочтительна), Финляндия
И КТП и IGRA		Канада (контакты высокого риска), Чехия, Хорватия, Австралия (IGRA может рассматриваться в дополнение для детей старше 2 лет)
Только IGRA		Норвегия

J. Starke (2014) [91] отметил, что в тестах IGRA (в том числе коммерческих) применяют специфические для *M. tuberculosis* антигены (в отличие от КТП). Эти тесты не дают ложноположительных результатов, зависящих от вакцинации БЦЖ и инфицирования НТМБ. Однако тесты IGRA имеют незначительное преимущество перед КТП по чувствительности, и для обоих методов характерна более низкая чувствительность у иммунокомпрометированных лиц и детей. Ни КТП, ни тесты IGRA не отличают АТ от ЛТИ. Автор пришел к выводам, что: 1) IGRA-тесты имеют большую специфичность у вакцинированных БЦЖ детей, чем КТП (т.е. дают меньше ложноположительных результатов); 2) при использовании вместе с КТП они увеличивают чувствительность в плане определения ЛТИ, особенно у лиц с высоким риском прогрессирования – от ЛТИ к АТ; 3) тесты IGRA помогают в диагностике АТ.

Вместе с тем результаты многих исследований, суммированные, в частности, G. Mazurek и соавт. (2010) [62], A. Cattamanchi и соавт. (2011) [15], R. Diel и соавт. (2011) [28], M. Santin и соавт. (2012) [82], неоднозначны по разным позициям и в целом свидетельствуют о том, что:

- Чувствительность и специфичность определения ИФН-γ (в первую очередь с помощью коммерческих тест-систем) при их применении без других методов (в т.ч. у ВИЧ-инфицированных лиц) являются недостаточными как для установления, так и для исключения диагноза активного туберкулеза.
- Довольно широко распространено мнение, что оба теста IGRA имеют существенное значение в диагностике активного, но не латентного туберкулеза.
- Практическое значение имеет то, что риск развития туберкулеза через короткие и средние временные промежутки

<i>Для обследования ВИЧ-инфицированных</i>	
Только КТП	ВОЗ, Бразилия
КТП с последующей постановкой IGRA, если КТП положительная (и БЦЖ-вакцинированных)	Испания
КТП с последующей постановкой IGRA, если КТП отрицательная	Канада, Италия, Саудовская Аравия, Испания, Ирландия
Или КТП, или IGRA	Дания, Южная Корея, Австрия
И КТП, и IGRA	ECDC, Португалия, Хорватия, Словакия, Нидерланды, США (если первоначально тест отрицательный), Южная Корея, Великобритания
Только IGRA	Швейцария, Болгария, Франция, Великобритания (если CD4+ в пределах 200-500 кл/мкл)
Никаких конкретных рекомендаций	Германия, Чехия, Норвегия, Япония, Финляндия, Австралия
<i>Для скрининга ЛТИ перед лечением ингибиторами ФНО-α</i>	
Только КТП	Бразилия
КТП с последующей постановкой IGRA, если КТП положительная	Испания, Норвегия
КТП с последующей постановкой IGRA, если КТП отрицательная	Канада, Италия, Испания, Саудовская Аравия
Или КТП, или IGRA	Австралия-АРА, Дания (IGRA предпочтительно), Южная Корея
И КТП, и IGRA	ECDC, Великобритания (альтернатива – только IGRA), США (если первоначально тест отрицательный), Португалия, Хорватия, Чешская Республика, Словакия, Нидерланды, Южная Корея, Ирландия (КТП предпочтительно)
Только IGRA	Германия, Швейцария, Болгария, Япония, Франция, Польша, Австрия
Нет рекомендаций	Финляндия, Австралия-NTAC
<i>Для скрининга иммигрантов</i>	
КТП с последующей постановкой IGRA, если КТП положительная	Великобритания (для детей в возрасте 5-15 лет), Италия, Швейцария, Испания, Норвегия, Ирландия, Болгария, Франция (у детей), Словакия, Нидерланды (только для детей; в зависимости от вакцинации БЦЖ и результата КТП, только КТП может быть достаточно)
И КТП, и IGRA	Чехия, Великобритания (для взрослых 16-35 лет; или, альтернативно, только IGRA)
Или КТП, или IGRA	США (IGRA предпочтительно у БЦЖ-вакцинированных лиц), Канада, Австралия
Только IGRA	Франция (у взрослых)
Нет рекомендаций / не рекомендуется	Германия, Япония, Саудовская Аравия, Бразилия, Португалия, Хорватия, Дания, Южная Корея, Финляндия, Польша, Австрия
<i>Для обследования медицинских работников</i>	
Только КТП	Бразилия, Южная Корея, Канада, Саудовская Аравия, Ирландия, Австрия
КТП с последующей постановкой IGRA, если КТП положительная	Испания, Нидерланды, Болгария
Или КТП, или IGRA	США, Швейцария, Италия (у БЦЖ-вакцинированных IGRA предпочтительнее)
Только IGRA	Словакия, Япония, Швейцария, Нидерланды, Португалия, Франция
Нет рекомендаций / не рекомендуется	Австралия, Чехия, Норвегия, Хорватия, Дания, Германия, Великобритания, Финляндия, ECDC

(до двух лет) при отрицательных результатах IGRA теста очень низкий (в том числе у ВИЧ-инфицированных лиц).

- С другой стороны, выявлена незначительная взаимосвязь между положительными результатами тестов IGRA и развитием туберкулеза в короткий и средний период времени.

- Иммуносупрессия, обусловленная ВИЧ-инфекцией (оцениваемая по числу CD4⁺ Т-лимфоцитов), не всегда оказывает влияние на результаты тестов IGRA, но все-таки в большей степени отрицательно влияет на результаты QuantiFERON-TB, чем T-SPOT.TB.

В соответствии с рекомендациями CDC&P (США) [62] КТП и тесты IGRA следует использовать как вспомогательные средства для диагностики инфекции, вызванной *M. tuberculosis*. Эти тесты могут быть применены с целью наблюдения или для выявления лиц, которым следует назначить лечение, включая тех, которые

могут иметь высокий риск развития инфекции (ЛТИ) или перехода в АТ при наличии инфицирования. Тесты IGRA могут быть использованы вместо КТП в ситуациях, при которых CDC&P ранее рекомендовали КТП в качестве вспомогательного средства диагностики латентной инфекции и туберкулеза. Несмотря на особые предпочтения (в отдельных странах), использование обоих тестов является приемлемым в медицинской практике.

В ряде ситуаций тесты IGRA являются предпочтительными, а КТП – приемлемыми:

- Для тестирования лиц, для которых высока вероятность не явиться для прочтения результатов КТП; например, следует расширить использование тестов IGRA у бездомных и наркоманов.
- Для тестирования лиц, получавших БЦЖ (при вакцинации или лечении рака); использование тестов IGRA в этих случаях

может повысить диагностическую специфичность и облегчит принятие решения о лечении ЛТИ.

КТП является предпочтительной, а тесты IGRA – приемлемыми при тестировании детей младше 5 лет. Некоторые эксперты рекомендуют использование в этой возрастной группе тестов IGRA совместно с КТП для повышения диагностической чувствительности.

В определенных ситуациях (также в соответствии с указанными рекомендациями) может быть рассмотрено использование обоих тестов (одновременно).

Это может быть «полезно», если первый тест (КТП или IGRA) отрицательный, в следующих ситуациях:

- Когда увеличен риск инфицирования, риск прогрессирования и риск неблагоприятного исхода (ВИЧ-инфицированные, дети до 5 лет).

- Когда существует подозрение на АТ (например, при наличии рентгенологических признаков АТ) – желательно подтверждение диагноза обнаружением *M. tuberculosis*. У таких пациентов при отрицательном первом тесте второй рассматривается как подтверждение наличия инфекции (однако даже несколько отрицательных результатов при любой комбинации тестов не может исключить инфекцию *M. tuberculosis*).

Использование обоих тестов может быть оправдано при изначально положительном результате одного из них в следующих ситуациях:

- Когда нужно исключить инфекцию у медицинского работника иностранного происхождения, которому проводилась вакцинация БЦЖ.

- У здоровых лиц с низким риском инфицирования и развития АТ.

В первой ситуации положительный тест IGRA даст больше оснований для проведения лечения ЛТИ, чем только положительная КТП. Во второй – положительный результат второго теста подтвердит наличие инфекции.

Эксперты ECDC (2011) [30] в результате проведенного обзора исследований и анализа пришли к заключению, что:

- Тестирование IGRA должно проходить в контексте общей оценки риска развития ЛТИ с учетом истории болезни, факторов риска, рентгенологического исследования грудной клетки и КТП.

- На наличие ЛТИ следует обследовать лиц, которые могут извлечь пользу от профилактического лечения.

- Клиническое/биологическое состояние, определяемое как ЛТИ, варьирует в широких пределах. Оно включает в себя как лиц, ранее заразившихся и инфицированных *M. tuberculosis* с последующим их персистированием (с неопределенными периодами реактивации/дормантности), так и лиц, ранее заразившихся и инфицированных *M. tuberculosis* с первичными поражениями и последующим «самоизлечением» (?).

- Тесты IGRA напрямую не выявляют ЛТИ. Они указывают на наличие адаптивного иммунного ответа, направленного на определенный набор антигенов *M. tuberculosis* (сегодня главным образом реакция на ESAT-6, CFP-10, а в QFT-GIT – и на антиген TB7.7).

Во многих работах указано, что интерпретация КТП и тестов IGRA, а также сравнение эффективности их применения затруднены из-за отсутствия «золотого стандарта» диагностики ЛТИ. Поэтому для выявления этого «состояния» требуются новые диагностические инструменты. Вместо этого для оценки точности тестов IGRA в качестве замены лиц с ЛТИ используют пациентов с АТ. Это представляет собой существенное ограничение, так как данные о результатах тестов IGRA, полученные у лиц с АТ, не могут быть «перенесены» на лиц с ЛТИ [30, 62, 70].

В каждой конкретной ситуации грамотный исследователь выберет оптимальные методы, чтобы рекомендовать их в широкую практику, а нормальный врач поймет, как их интерпретировать. Конечно, «золотым» (даже «платиновым») доказательством диагноза туберкулеза является обнаружение *M. tuberculosis*. Но:

- Это удастся далеко не всегда (особенно у детей, у которых чаще всего имеют место так называемые «ограниченные формы» туберкулеза).

- Если определять *M. tuberculosis* методом бактериоскопии (а это чаще всего и бывает, особенно в развивающихся странах), то нельзя их отличить от НТМБ.

- Хорошим «стандартом» являются рентгенофлюорографические исследования. Квалифицированный рентгенолог очень редко «перепутает» туберкулез с какой-то другой патологией.

- И наконец, у детей очень даже «золотой» является туберкулиновая проба, правда, если пациенты не вакцинированы и если в данном регионе не распространены НТМБ. Но туберкулиновая проба – это «золотой стандарт» не для диагностики туберкулеза, а для того чтобы заподозрить инфицирование микобактериями. А дальше будьте любезны – включайте весь имеющийся арсенал диагностики.

Следует подчеркнуть, что большая часть приведенных выше соображений относится к регионам с низкой заболеваемостью, где «прогностические» показатели могут отличаться от данных, полученных в регионах с высокой заболеваемостью. При этом следует учитывать, что метаанализы и систематические обзоры включают ограниченное число исследований и что длительность последующего наблюдения в большинстве работ составило только два года.

F. Yates и соавт. (2015) [103] отметили, что терапевты часто не учитывают рекомендации CDC&P (США) в отношении диагностики ЛТИ (в частности, различия в результатах КТП и тестов IGRA у вакцинированных БЦЖ лиц). В связи с этим необходимо

осуществлять обучение клиницистов по соответствующим программам.

В итоге необходимо отметить, что тестам IGRA уделено столь большое внимание потому, что сегодня эти методы наиболее реально используют для выявления ЛТИ и оценки риска перехода ЛТИ в АТ (и, соответственно, для обоснования назна-

чения превентивной терапии). В настоящее время имеются предпосылки для того, чтобы «конкретизировать» результаты тестов IGRA с помощью «дормантных» антигенов, а также попытаться заменить (в ряде ситуаций) эти методы на кожные тесты (их «прообразом», в частности, является препарат ДИАСКИНТЕСТ®) [1, 2, 3].

Литература

1. Пальцев М.А. (ред) Кожная проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. // М.: ШИКО. – 2011. – 256 с.
2. Словоцкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В. и др. Чувствительность нового кожного теста «ДИАСКИНТЕСТ®» при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2010. – № 1. – С. 10-15.
3. Словоцкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 1. – С. 99-103.
4. Al-Oraiey I. Diagnosis of latent tuberculosis: Can we do better? // Ann. Thorac. Med. – 2009. – Vol. 4. – N. 1. – P. 5-9.
5. Amicosante M., Ciccozzi M., Marcova R. Rational use of immunodiagnostic tools for tuberculosis infection: guidelines and cost effectiveness studies. // New Microbiol. – 2010. – Vol. 33. – N. 2. – P. 93-107.
6. Antonucci G., Girardi E., Raviglione M.C., Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – N. 2. – P. 143-148.
7. Bamford A.R., Crook A.M., Clark J.E. et al. Comparison of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in predicting active tuberculosis (TB) in children in the UK: a paediatric TB network study. // Arch. Dis. Child. – 2010. – Vol. 95. – N. 3. – P. 180-186.
8. Barry C., Boshoff H., Dartois V. et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. // Nat. Rev. Microbiol. – 2009. – Vol. 7. – N. 12. – P. 845-855.
9. Bendayan D., Hendler A., Litman K., Polansky V. The role of interferon-gamma release assays in the diagnosis of active tuberculosis. // Isr. Med. Assoc. J. – 2012. – Vol. 14. – N. 2. – P. 107-110.
10. Brock I., Weldingh K., Leyten E.M.R. et al. Specific T-cell epitopes for immunoassay-based diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection. // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42. – N. 6. – P. 2379-2387.
11. Brouqui P., Delaigue S., Parola P., Drancourt M. Interferon-gamma release assay: use and misuse. // Clin. Microbiol. Infect. – 2012. – Vol. 18. – N. 11. – P. 1053-1054.
12. Bua A., Molicotti P., Cannas S. et al. Tuberculin skin test and QuantiFERON in children. // New Microbiol. – 2013. – Vol. 36. – N. 2. – P. 153-156.
13. Burman W.J., Jones B.E. Clinical and radiographic features of HIV-related tuberculosis. // Semin. Respir. Infect. – 2003. – Vol. 18. – N. 4. – P. 263-271.
14. Catanzaro A., Daley C. A summary of the Third Global Interferon-γ Release Assay Symposium. // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. – 2013. – Vol. 34. – N. 6. – P. 619-624.
15. Cattamanchi A., Smith R., Steingart K. et al. 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. – Vol. 56. – N. 3. – P. 230-238.
16. Chapman A., Munkanta M., Wilkinson K. et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells. // AIDS. – 2002. – Vol. 16. – P. 2285-2293.
17. Cheallagh C.N., Fitzgerald I., Grace J. et al. Interferon Gamma Release Assays for the diagnosis of latent tb infection in HIV-infected individuals in a low TB burden country. // PloS One. – 2013. – Vol. 8. – N. 1. – e53330.
18. Chee C., Barkham T., Khinmar K. et al. Quantitative T-cell interferon-gamma responses to Mycobacterium tuberculosis-specific in active and latent tuberculosis. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 28. – P. 667-670.
19. Chen J., Sun J., Zhang R. et al. T-SPOT.TB in the diagnosis of active tuberculosis among HIV-infected patients with advanced immunodeficiency. // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2011. – Vol. 27. – P. 289-294.
20. Chiappini E., Accetta G., Bonsignori F. et al. Interferon-γ release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a systematic review and meta-analysis. // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2012. – Vol. 25. – N. 3. – P. 557-564.
21. 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.
22. Connell T.G., Zar H.J., Nicol M.P. Advances in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in HIV-infected and HIV-uninfected children. // J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 204. – N. 4. – P. 1151-1158.
23. Cruz A.T., Starke J.R. Pediatric tuberculosis. // Pediatr. Rev. – 2010. – Vol. 31. – N. 1. – P. 13-25.
24. Detjen A., Keil T., Roll S. et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 45. – P. 322-328.
25. Dheda K., Schwander S., Zhu B. et al. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. // Respirology. – 2010. – Vol. 15. – P. 433-450.
26. Diel R., Wrighton-Smith P., Zellweger J. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay testing for the treatment of latent tuberculosis. // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 30. – N. 2. – P. 321-332.
27. Diel R., Loddenkemper R., Meywald-Walter K. et al. Predictive value of a whole blood IFN-γ assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 177. – N. 10. – P. 1164-1170.

28. Diel R., Goletti D., Ferrara G. et al. Interferon- γ release assays in the diagnosis of latent *M. tuberculosis* infection: A systematic review and meta-analysis. // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37. – N. 1. – P. 88-99.
29. Doyle J.S., Bissessor M., Denhold J.T. et al. Latent Tuberculosis screening using interferon-gamma release assays an Australian HIV-infected cohort: is routine testing worthwhile? // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2014. – Vol. 66. – N. 1. – P. 48-54.
30. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.
31. Ewer K., Deeks J., Alvarez L. et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – N. 9364. – P. 1168-1173.
32. Ferrara G., Losi M., D'Amico R. et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367. – P. 1328-1334.
33. Fujita A., Ajisawa A., Harada N. et al. Performance of a whole-blood Interferon-Gamma Release Assay with *Mycobacterium* RD1-specific antigens among HIV-infected persons. // *Clin. Dev. Immunol.* – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 325295.
34. Garcia G.F., Moura A.S., Ferreira C.S., Rocha M.O. 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.
35. Ge L., Ma J.C., Han M. et al. Interferon- γ release assay for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in children younger than 5 years: a meta-analysis. // *Clin. Pediatr.* – 2014. – Vol. 53. – N. 13. – P. 1255-1263.
36. Getahun H., Harrington M., O'Brien R., Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people HIV infection or AIDS in resource-constrained setting: informing urgent policy changes. // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – N. 9578. – P. 2042-2049.
37. Glynn J.R., Murray J., Bester A. et al. Effect of duration of HIV infection and secondary tuberculosis transmission on tuberculosis incidence in the South African gold mines. // *AIDS.* – 2008. – Vol. 22. – N. 14. – P. 1859-1867.
38. Grardion D., Erard V. *Mycobacterium tuberculosis* infection: signification, role and performance of measure of cell-mediated immune response. // *Rev. Med. Suisse.* – 2014. – Vol. 10. – N. 425. – P. 816-819.
39. Hausteijn T., Ridout D., Hartley J. et al. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon-gamma release assay for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children correlates with age and immune status. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2009. – Vol. 28. – N. 8. – P. 669-673.
40. Janssens J., Roux-Lombard P., Perneger T. et al. Quantitative scoring of an interferon-gamma assay for differentiating active from latent tuberculosis. // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 30. – P. 722-728.
41. Kang Y., Lee H., Yoon H. et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon-gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis burden country. // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293. – N. 22. – P. 2756-2771.
42. Kanunfre K., Leite O., Lopes M. et al. Enhancement of diagnostic efficiency by a gamma interferon release assay for pulmonary tuberculosis. // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 1028-1030.
43. 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.
44. Kunnath-Velayudhan S., Gennaro M. Immunodiagnosis of tuberculosis: a dynamic view of biomarker discovery. // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2011. – Vol. 24. – N. 4. – P. 792-805.
45. Lalvani A., Pathan A., Durkan H. et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 2017-2021.
46. Lalvani A. Diagnosis tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. // *Chest.* – 2007. – Vol. 131. – N. 6. – P. 1898-1906.
47. Lalvani A., Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection. // *Br. Med. Bull.* – 2010. – Vol. 93. – P. 69-84.
48. Lange C., Pai M., Drobniewski F., Migliori G. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of active tuberculosis: sensible or silly? // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – N. 6. – P. 1250-1253.
49. Latorre I., De Souza-Galvao M., Ruiz-Manzano J. et al. Quantitative evaluation of T-cell response after specific antigen stimulation in active and latent tuberculosis infection in adults and children. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 65. – N. 3. – P. 236-246.
50. Latorre I., Martinez-Lacasa X., Font R. et al. IFN- γ response on T-cells based assays in HIV-infected patients for detection of tuberculosis infection. // *BMC Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10. – P. 348.
51. Lee J., Choi H., Park I. et al. Comparison of two commercial interferon-gamma assay for diagnosis *Mycobacterium tuberculosis* infection. // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – N. 1. – P. 24-30.
52. Lein A., von-Reyn C., Ravn P. et al. Cellular immune responses to ESAT-6 discriminate between patients with pulmonary disease due to *Mycobacterium tuberculosis*. // *Clin. Diagn. Lab.* – 1999. – Vol. 6. – P. 606-609.
53. Lewinsohn D.A., Gennaro M.L., Scholvinck L., Lewinsohn D. *M. tuberculosis* immunology in children: diagnostic and therapeutic challenges and opportunities. // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2004. – Vol. 8. – N. 5. – P. 658-674.
54. Liebeschuetz S., Bamber S., Ewer K. et al. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 2196-2203.
55. Ling D., Pai M., Davids V. et al. Are interferon- γ release assays useful for diagnosing active tuberculosis in a high-burden setting? // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – P. 649-656.
56. Ling D., Nicol M.P., Pai M. et al. Incremental value of T-SPOT.TB for diagnosis of active pulmonary tuberculosis in children in a high-burden setting: a multivariable analysis. // *Torax.* – 2013. – Vol. 68. – N. 9. – P. 860-866.
57. Machingaidze S., Wiysonge C.S., Gonzalez-Angulo Y. et al. The utility of an interferon-gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2011. – Vol. 30. – N. 8. – P. 694-700.

58. Mandalakas A., Hesselting 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.
59. Mandalakas A.M., Detjen A.K., Hesselting A.C. et al. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – Vol. 15. – N. 8. – P. 1018-1032.
60. Markova R., Drenska R., Minchev P. et al. Association of age with the level of response in the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay for children with active tuberculosis. // *New Microbiol.* – Vol. 34. – N. 1. – P. 81-85.
61. Mazurek G., Jereb J., Lobue P. et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection. United States. // *MMWR Recomm. ReP.* – 2005. – Vol. 16. – N. 54. – P. 49-55.
62. Mazurek G., Jereb J., Vernon A. et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection. // *MMWR Recomm. Rep.* – 2010. – Vol. 59. – P. 1-25.
63. Meier T., Eulenbruch H.P., Wrighton-Smith P. et al. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T.SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 24. – N. 8. – P. 529-536.
64. 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. – Vol. 146. – P. 340-354.
65. Menzies D., Jahdali H.A., Otaibi B.A. Recent developments in treatment of latent tuberculosis infection. // *Indian J. Med. Res.* – 2011. – Vol. 133. – N. 3. – P. 257-266.
66. 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. // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204. – N. 15. – P. 1120-1129.
67. Mori T., Sakatani M., Yamagishi F. et al. Specific detection of tuberculosis infection: An interferon-gamma-based assay using new antigens. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 59-64.
68. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control.* London: Royal College of Physicians; 2006.
69. Pai M., Riley L., Colford J. Jr Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. // *Lancet Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 4. – N. 12. – P. 761-776.
70. Pai M., Kalantri S., Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* – 2006. – Vol. 6. – P. 413-422.
71. Pai M., O'Brien R. Serial testing for tuberculosis: can we make sense of T cell assay conversions and reversions? // *PLoS One.* – 2007. – Vol. 4. – N. 6. – e208.
72. Pai M., O'Brien R. New diagnostics for latent and active tuberculosis: state of the art and future prospects. // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 29. – P. 560-568.
73. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149. – N. 3. – P. 177-184.
74. Pottumarthy S., Morris A.J., Harrison A.C., Wells V.C. Evaluation of the tuberculin gamma interferon assay: potential to replace the Mantoux skin test. // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37. – N. 10. – P. 3229-3232.
75. 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.
76. Raby E., Moyo M., Devendra A. et al. The effects of HIV on the sensitivity of a whole blood IFN- γ release assay in Zambian adults with active tuberculosis // *PLoS One.* – 2008. – Vol. 3. – N. 6. – e2489.
77. 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.
78. Ravn P., Munk M., Andersen A. et al. Prospective evaluation of a whole blood test using mycobacterium tuberculosis specific antigen ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. // *Clin. Diagn. Labor. Immunol.* – 2005. – Vol. 12. – N. 4. – P. 491-496.
79. Richeldi L., Ewer K., Losi M. et al. Early diagnosis of subclinical multidrug-resistant tuberculosis. // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140. – N. 9. – P. 709-713.
80. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – P. 736-742.
81. Sadatsafavi M., Shahidi N., Marra F. et al. A statistical method was used for the meta-analysis of tests for latent TB in the absence of a gold standard, combining random-effect and latent-class methods to estimate test accuracy. // *J. Clin. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 63. – N. 3. – P. 257-269.
82. Santin M., Munoz L., Rigau D. Interferon- γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV- infected adults: a systematic review and meta-analysis. // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – N. 3. – e32482.
83. Schluger N., Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB. // *Chest.* – 2010. – Vol. 138. – N. 6. – P. 1456-1463.
84. 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.
85. Sester M., Giehl C., McNerney R. et al. Challenges and perspectives for improved management of HIV/Mycobacterium tuberculosis co-infection. // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 36. – N. 6. – P. 1242-1247.
86. Sester M., Sotgiu G., Lanke 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.
87. Simpson T., Tomaro J., Jobb C. Implementation of an interferon-gamma release assay to screen for tuberculosis in refugees and immigrants. // *J. Immigr. Minor. Health.* – 2013. – Vol. 15. – N. 4. – P. 686-692.
88. Sonnenberg P., Glynn J., Fielding K. et al. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 191. – N. 2. – P. 150-158.

89. Souza J.M., Evangelista M.S., Trajman A. Added value of QuantiFERON TB-gold in tube for detecting latent tuberculosis among persons living with HIV/AIDS. // Biomed. Rec. Int. – 2014. – Vol. 2014. – Article ID 294963.
90. Starke J.R. New concepts in childhood tuberculosis. // Curr. Opin. Pediatr. – 2007. – Vol. 19. – N. 3. – P. 306-313.
91. Starke J.R. Interferon- γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. // Pediatrics. – 2014. – Vol. 134. – N. 6. – P. 1763-1773.
92. 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.
93. Streeton J., Desem N., Jones S. Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1998. – Vol. 2. – P. 443-450.
94. Sun L., Xiao J., Miao Q. et al. Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis. // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2011. – Vol. 63. – N. 2. – P. 165-173.
95. Tan C.K., Hung C.C., Lai C.C. et al. Diagnosis of active tuberculosis by enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma in HIV-infected patients. // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2010. – Vol. 53. – N. 4. – P. 546-547.
96. Wallis R., Pai M., Menzies D. et al. Biomarkers and diagnostics for tuberculosis: progress, needs, and translation into practice. // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 1920-1937.
97. Walzl G., Ronacher K., Hanekom W. et al. Immunological biomarkers of tuberculosis. // Nat. Rev. Immunol. – 2011. – Vol. 11. – N. 5. – P. 343-354.
98. Wang S., Powell D., Nagaraja H. et al. Evaluation of a modified interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in adult and paediatric populations that enables delayed processing. // Scand. J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 42. – N. 11-12. – P. 845-850.
99. Weinfurter P., Blumberg H.M., Goldbaum G. et al. Predictors of discordant tuberculin skin test and QuantiFERON®-TB Gold In-Tube results in various high-risk groups. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2011. – Vol. 15. – N. 8. – P. 1056-1061.
100. WHO. World Health Organization website. Available: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564380_eng.pdf. Accessed 2011 September 22.
101. Winthrop K.L., Weinblatt M.E., Daley C.L. You can't always get what you want, but if you try sometimes (with two tests – TST and IGRA – for tuberculosis) you get what you need. // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – Vol. 71. – N. 11. – P. 1757-1760.
102. Wrighton-Smith P., Zellweger J. Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – P. 45-50.
103. Yates F., Janakiraman A., Headly A. et al. Attitudes towards latent tuberculosis among physicians in training: the role of BCG vaccination. // J. Community Health. – 2015. – Vol. 40. – N. 2. – P.364-366.

Сведения об авторах

Литвинов Виталий Ильич – научный руководитель ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

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

Тел. + 7 (495) 268-04-15

e-mail: mnpcbtlv@yandex.ru

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

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

Тел. + 7 (495) 603-30-33, тел./факс + 7 (499) 785-20-82

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

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

Тел. + 7 (495) 603-30-33

www.in-tub.ru

ПЕРВЫЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ИНТЕРНЕТ-РЕСУРС ПО ФТИЗИАТРИИ И ДРУГИМ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ



Полный спектр необходимых услуг фтизиатрам:

- Полный реестр нормативных и методических документов по проведению противотуберкулёзных мероприятий (1971-2016 гг.)
- Доступ к online-версии журнала «Туберкулез и социально значимые заболевания»
- Возможности для самостоятельного непрерывного повышения уровня знаний (модули, тесты, видеоконференции)
- Полный архив семинаров, тренингов, заседаний, конференций МОО «МОФ» (презентации, видео, лекции, фотоотчеты)
- Информацию о ведущих специализированных мероприятиях и интернет-ресурсах в России и в мире
- Информацию о зарегистрированных противотуберкулёзных препаратах в России и в мире (статьи, исследования, рекомендации)

ЖДЕМ ВАС НА ВАШЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ САЙТЕ