



Межрегиональная общественная организация
«МОСКОВСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ»

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ, ХИМИОПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ГРУППАХ РИСКА У ВЗРОСЛЫХ

Под редакцией *Е.М. Богородской, Л.В. Слогоцкой*

Утверждены 03 ноября 2015 г. на заседании Межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров» (МОО «МОФ»)

СОСТАВИТЕЛИ:

- Афанасьева Р.Р.** – заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;
- Белиловский Е.М.** – заведующий отделом эпидемиологического мониторинга ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук;
- Богородская Е.М.** – директор ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный внештатный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук;
- Борисов С.Е.** – заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор;
- Борисова М.И.** – доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кандидат медицинских наук;
- Веретенцева Н.А.** – заведующая отделением организации профилактического обследования взрослого населения на туберкулез ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;
- Грбарник А.Е.** – заведующий родильным домом ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;
- Ильченко А.Д.** – заведующий отделением организации противотуберкулезной помощи мигрантам и социально дезадаптированным лицам ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;
- Колпакова Л.В.** – заведующая филиалом по САО ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;
- Кривцова О.В.** – заместитель директора по экономике ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;
- Левченко М.В.** – заведующая филиалом по ВАО ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;
- Литвинов В.И.** – научный руководитель ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН;
- Лукина Г.В.** – руководитель научно-исследовательского отдела ревматологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор;
- Мохирева Л.В.** – заведующая филиалом по ЮЗАО ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России», доктор медицинских наук;
- Никитина Г.В.** – научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;
- Сельцовский П.П.** – заместитель директора по научно-организационной работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор;
- Сенчихина О.Ю.** – заместитель по медицинской части заведующего филиалом «Детское отделение» ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук;
- Синицын М.В.** – заместитель главного врача по медицинской части (для работы с пациентами с сочетанной туберкулез/ВИЧ-инфекцией) ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук;
- Слогоцкая Л.В.** – заведующая научно-клиническим отделом ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук;
- Туктарова Л.М.** – главный врач ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».
- Рецензент:
Свиштунова А.С. – доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ДЛЯ СБОРА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Поиск в электронных базах данных, печатных изданиях.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, Embase, Biosis, Web of Science, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane central register of controlled trial (CENTRAL), Websites of World Health Organization и TB Alert, e-library, а также печатные издания, не вошедшие в эти базы данных. Глубина поиска составляла 100 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов.
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Метаанализы, систематические или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований «случай-контроль» или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай-контроль» или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования «случай-контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования «случай-контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например, описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств

- Метаанализ опубликованных статей и защищенных диссертационных исследований;

- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, используемых для доказательств, изучается методология для того, чтобы убедиться в возможности влияния на уровень доказательств, который присваивается публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, то есть по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. По всем вопросам был достигнут консенсус.

Таблица доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов, или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4, либо экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (A-D), приводится при изложении текста рекомендаций.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – это состояние, при котором имеется стойкий иммунный ответ на антигены микобактерий туберкулеза, при отсутствии локальных форм (клинических проявлений) заболевания.

Тестами, определяющими это состояние, являются:

1. **Проба Манту** (иммунный ответ с формированием специфической аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа на туберкулин PPD – ответная реакция как на содержащиеся в нем антигены *Mycobacterium tuberculosis*, так и на антигены вакцинного штамма *Mycobacterium bovis BCG* и подавляющего числа нетуберкулезных микобактерий).

2. **Лабораторные тесты IGRA** (*interferon-gamma release assay*), исследующие высвобождение интерферона- γ Т-лимфоцитами крови пациента в ответ на стимуляцию их специфическими для *Mycobacterium tuberculosis* белками (CFP-10, ESAT-6): тесты QuantiFERON®-TB Gold (Австралия) и T-SPOT®. TB (Великобритания).

3. **Кожные тесты** – основаны на формировании специфической аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа на внутрикожное введение специфических антигенов: рекомбинантного белка (CFP-10–ESAT-6) (аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) – препарат Диаскинтест®, Россия) и смеси этих же белков (С-Тб, Дания).

Существует два вида тестов, позволяющих отличить иммунный ответ на антигены микобактерий туберкулеза от вакцинного штамма BCG (*Mycobacterium bovis BCG*):

1. Лабораторные тесты IGRA, исследующие высвобождение интерферона- γ Т-лимфоцитами крови пациента в ответ на стимуляцию их специфическими для *Mycobacterium tuberculosis* белками (CFP-10, ESAT-6): тесты QuantiFERON®-TB Gold (Австралия) и T-SPOT®. TB (Великобритания).

2. Кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, основанным на реакции клеточного иммунитета на внутрикожное введение рекомбинантного белка (CFP-10–ESAT-6) с формированием специфической аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа (препарат Диаскинтест®, Россия).

Положительные тесты IGRA и кожные пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным имеют большее положительное прогностическое значение, то есть вероятность развития заболевания, по сравнению с туберкулиновой пробой. А отрицательные результаты тестов обладают отрицательной прогностической ценностью, то есть указывают на низкую вероятность развития туберкулеза при этих результатах (*уровень доказательности В*).

Положительная реакция на туберкулин обладает низкой прогностической ценностью для оценки риска развития туберкулеза, но отрицательная реакция – высокой отрицательной прогностической ценностью (*уровень доказательности В*).

Основываясь на данных крупных международных исследований, нашедших отражение в инструкциях к туберкулинам, производимых за рубежом, для повышения специфичности туберкулиновой пробы Манту у взрослых необходимо рассматривать как положительные пробы, начиная с папулы размером 10 мм (*уровень доказательности В*).

Доказана высокая экономическая эффективность применения тестов IGRA и кожных проб с АТР, по сравнению с пробой Манту, для выявления ЛТИ, при этом кожные пробы оказываются значительно более дешевыми (*уровень доказательности С*).

При назначении превентивной терапии рекомендуется исходить из положительного теста с АТР или IGRA. Опираясь на данные высокоспецифичных тестов, можно говорить о существенном сокращении лиц, которым показано превентивное лечение (*уровень доказательности В*).

Поскольку проба Манту для выявления ЛТИ у взрослых неэффективна из-за высокого процента положительных реакций на эту пробу, сохранившуюся в течение жизни из-за ранее проведенной вакцинации или инфицирования, согласно Приказу Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855, для раннего выявления туберкулезной инфекции рекомендуется проводить пробу с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный лицам, относящимся к группам высокого риска по заболеванию туберкулезом с учетом эпидемиологических, медицинских и социальных факторов риска.

Нормативно-правовое обеспечение применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и проведения превентивной химиотерапии:

1. Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855 (дополнение приложения № 4 «Инструкция по применению туберкулиновых проб» к Приказу Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О внесении изменений об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания» приложением № 2 – «Рекомендациями по применению аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении»).

2. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 17.04.2015 г. № 308 «О применении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы при обследовании групп риска по туберкулезу».

3. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 20.01.2016 г. № 23 «О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 17.04.2015 г. №308».

Высокий риск развития заболевания туберкулезом имеют взрослые лица, которым обследование на латентную инфекцию с помощью **аллергена туберкулезного рекомбинантного** рекомендовано проводить с указанной кратностью:

По медицинским показаниям:

1. Больным ВИЧ-инфекцией – 2 раза в год по назначению врача-фтизиатра.

2. Лицам, принимающим иммуносупрессорные препараты – 2 раза в год.

3. Лицам перед назначением терапии генно-инженерными биологическими препаратами – не реже 1 раза в 6 месяцев или по показаниям – 1 раз в 3 месяца на базе медицинских организаций, осуществляющих лечение, с последующей консультацией фтизиатра.

4. Лицам, находящимся в учреждениях психиатрического профиля – 1 раз в год.

5. Лицам, состоящим на учете в наркологических медицинских организациях – 1 раз в год.

По эпидемиологическим показаниям:

6. Лицам, находящимся в контакте с больными туберкулезом по месту жительства, работы и учебы (IV группа диспансерного учета) – 2 раза в год.

7. Иностранцам гражданам и лицам без гражданства для получения разрешения на временное проживание, вида на жительство или разрешения на работу в Российской Федерации, в связи с тем, что эти граждане прибывают из территорий с высоким распространением туберкулеза – однократно.

8. Студентам колледжей и вузов, прибывшим из субъектов Российской Федерации и стран с показателем заболеваемости туберкулезом 60 и выше на 100 тыс. населения – 2 раза в год в течение первых трех лет после зачисления в учебные заведения.

9. Лицам, освобожденным из следственных изоляторов и исправительных учреждений Федеральной службы исполнения наказаний России – 2 раза в год в течение первых двух лет после освобождения.

10. Работникам медицинских и аптечных организаций – 1 раз в год.

По социальным показаниям:

11. Лицам, попавшим в трудную жизненную ситуацию (в т.ч. лицам БОМЖ), находящимся в учреждениях, подведомствен-

ных Министерству социальной защиты населения, а также при обращении в лечебно-профилактические учреждения – 1 раз в год.

В связи с высокой опасностью заражения окружающих в случае их заболевания туберкулезом, обследование с применением кожной пробы с препаратом Аллерген туберкулезный рекомбинантный рекомендовано проводить:

12. Лицам из окружения беременных женщин и новорожденных – однократно.

13. Декретированным контингентам при профилактических медицинских осмотрах – 1 раз в год.

Выявление туберкулезной инфекции в соматических, психиатрических, наркологических и инфекционных (включая СПИД-центры) стационарах:

14. Обследованию подлежат все поступившие в стационар с клинической картиной заболевания, которая позволяет заподозрить туберкулез (с интоксикационной или респираторной симптоматикой). Назначает обследование врач-фтизиатр. Кожная проба с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный проводится и оценивается медицинским персоналом из фтизиатрических организаций, если в стационаре нет подготовленной медицинской сестры и условий для проведения пробы.

При положительной или сомнительной пробе с АТР необходимо прежде всего исключить заболевание туберкулезом. Лицам, у которых впервые отмечена сомнительная или положительная реакция на пробу с препаратом Аллерген туберкулезный рекомбинантный, должно быть проведено полное клинико-рентгенологическое обследование на туберкулез в противотуберкулезных учреждениях. Превентивная терапия у лиц с латентной туберкулезной инфекцией существенно уменьшает риск развития у них активного процесса (в 5–7 раз) (*уровень доказательности С*).

При ухудшении динамики кожных проб или лабораторных тестов IGRA, сохранении контакта с источником туберкулезной инфекции, наличии иммунодефицита рекомендовано проведение повторных курсов химиопрофилактики по решению врачебной комиссии противотуберкулезного учреждения (*уровень доказательности С*).

Химиопрофилактические режимы одинаковы у взрослых и детей, различаются лишь дозы, которые у детей корректируются в зависимости от веса (*уровень доказательности В*).

Для превентивного противотуберкулезного лечения могут быть использованы любые противотуберкулезные препараты. В качестве монотерапии при превентивном противотуберкулезном лечении допустимо только использование изониазида. В качестве двухкомпонентных режимов превентивного лечения приемлемы сочетания изониазида с этамбутолом, изониазида с пиразинамидом, изониазида с рифампицином; сочетание рифампицина с пиразинамидом нежелательно

из-за более высокого риска гепатотоксичности (*уровень доказательности С*).

Схемы химиотерапии, рекомендуемые для превентивной химиотерапии/химиопрофилактики:

- 6 месяцев изониазид (6Н) (*уровень доказательности В*).
- 3 месяца изониазид + рифампицин (ЗНР) (*уровень доказательности В*).
- 3 месяца изониазид + пиразинамид (ЗНЗ) (*уровень доказательности D*).
- 3 месяца изониазид + этамбутол (ЗНЕ) (*уровень доказательности D*).

Применение резервных препаратов должно допускаться только в исключительных случаях, при наличии контакта с больным туберкулезом, у которого достоверно диагностирована лекарственная устойчивость к изониазиду и/или рифампицину, либо при указаниях о перенесенном больным туберкулезе с достоверно подтвержденной множественной лекарственной устойчивостью МБТ (*уровень доказательности С*).

При выявлении неустраняемых побочных реакций токсического характера возможна замена препарата на аналог либо на другой противотуберкулезный препарат (изониазида – только на два препарата). В случае неустраняемых аллергических реакций замена на аналоги не показана и препараты данной группы исключают из режима химиотерапии (*уровень доказательности С*).

Организация превентивного противотуберкулезного лечения

Превентивное противотуберкулезное лечение проводят под наблюдением врача-фтизиатра, который несет ответственность за правильность, безопасность и эффективность лечения.

Весь курс лечения можно проводить в амбулаторных условиях либо в санатории, с учетом наличия и тяжести сопутствующих заболеваний, материально-бытовых условий жизни пациента, его психологических особенностей и степени социальной адаптации, местных условий.

Независимо от места проведения лечения должны быть соблюдены требования к режиму лечения и контролю его проведения, а также преемственность между лечебными учреждениями.

Обследование больных при превентивном противотуберкулезном лечении

В обязательный комплекс обследования перед началом лечения входят:

- сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование;
- рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции;
- клинические анализы крови, мочи;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови;

- общий белок крови и его фракции;
- определение содержания глюкозы/сахара крови;
- ЭКГ;
- осмотр окулиста (перед назначением этамбутола).

При наличии сопутствующих заболеваний проводят консультации соответствующих специалистов и необходимые исследования.

Особенности обследования и назначения превентивной терапии имеют лица, принимающие иммуносупрессорные препараты (ИСП), и беременные женщины.

Неотъемлемой частью национальной программы применения различных классов иммуносупрессорных препаратов (ИСП) должны быть мероприятия по снижению риска развития туберкулеза, поскольку полностью предотвратить развитие туберкулеза на фоне лечения препаратами, обладающими иммуносупрессорным действием, в принципе, невозможно, так как это напрямую связано с механизмом их действия. Содержание и объем мероприятий зависят от конкретных условий применения ИСП и эпидемической ситуации по туберкулезу, что требует решения ряда вопросов клинического и организационного характера (*уровень доказательности С*).

На фоне лечения любыми иммуносупрессорными препаратами необходимо проведение скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции перед назначением и в ходе лечения (*уровень доказательности С*).

Основными принципами снижения риска заболевания туберкулезом у пациентов, принимающих ИСП, должны стать:

- обязательное обследование больных на наличие активного туберкулеза, посттуберкулезных изменений или латентной туберкулезной инфекции перед началом терапии;
- проведение пациентам с посттуберкулезными изменениями или латентной туберкулезной инфекцией перед лечением ИСП превентивной противотуберкулезной терапии;
- регулярное (не реже 1 раза в 12 или 6 месяцев – в зависимости от вида иммуносупрессорных препаратов) проведение исследований для исключения развития активного туберкулеза и мониторинга латентной туберкулезной инфекции при помощи тестов с применением специфических для *M. tuberculosis* антигенов: проба с АТФ или тесты IGRA (*уровень доказательности С*).

Наибольший риск туберкулеза связан с приемом ингибиторов ФНО- α . Назначение превентивного курса противотуберкулезной терапии при констатации наличия латентной туберкулезной инфекции у больных, которым планируется лечение данной группой препаратов, следует считать обязательным (*уровень доказательности С*).

При скрининге на туберкулез перед назначением иммуносупрессорных препаратов флюорографическое исследование нецелесообразно, необходимо проводить как минимум

рентгенографическое исследование органов грудной клетки в двух проекциях. Проведение компьютерной томографии (КТ) грудной клетки рекомендуется в тех случаях, когда необходимо особо надежно документировать их исходное состояние. Обязательными показаниями к КТ являются любые выявленные при рентгенографии изменения органов дыхания, анамнестические указания на перенесенный в прошлом туберкулез органов дыхания или изменение чувствительности к туберкулину более чем на 6 мм, а также впервые выявленная положительная проба с АТР или проба IGRA (*уровень доказательности С*).

Оценку результатов скринингового обследования производит фтизиатр, который должен дать заключение о наличии или отсутствии туберкулеза, посттуберкулезных изменений, оценить вероятность наличия у пациента латентной инфекции и определить целесообразность проведения химиопрофилактики или превентивного лечения.

Туберкулез любой локализации является противопоказанием к назначению ИСП. Вопрос о лечении ИСП может быть повторно рассмотрен только после завершения полноценного курса комплексного лечения туберкулеза в соответствии с действующими методическими документами (*уровень доказательности С*).

Начало лечения ингибиторами ФНО- α допустимо не ранее чем через 4 недели от начала превентивного противотуберкулезного лечения, прочие ИСП можно назначать одновременно с противотуберкулезной эмпирической терапией. Наблюдение за больными со стороны фтизиатра следует продолжать еще в течение 6 месяцев после завершения терапии ИСП (*уровень доказательности С*).

Если при проведении терапии ИСП появляется респираторная симптоматика (кашель, отделение мокроты, кровохарканье или кровотечение, боли в груди, одышка) или интоксикационный синдром, необходимо проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки (при возможности КТ) и микробиологического исследования мокроты с последующей консультацией фтизиатра. При появлении интоксикационного синдрома, но при отсутствии респираторных жалоб необходимо исключить возможность внелегочного туберкулеза (*уровень доказательности С*).

Если при проведении терапии ИСП появляется положительный результат пробы с АТР или тестов IGRA, это указывает на высокий риск перехода латентной инфекции в туберкулез и требует прекращения терапии ИСП и назначения профилактического курса противотуберкулезной терапии (*уровень доказательности С*).

Поскольку в инструкции к туберкулину и аллергену туберкулезному рекомбинантному противопоказаний к применению кожных тестов у беременных нет, первоначально ставят пробу Манту. При наличии положительной реакции после

12 недель гестационного срока ставят пробу с АТР (тест IGRA – на любом сроке беременности) (*уровень доказательности D*).

Беременным при положительных реакциях на пробы с АТР и тесты IGRA обзорная рентгенография органов грудной клетки и КТ проводятся только при наличии клинических симптомов, позволяющих заподозрить туберкулез (*уровень доказательности С*).

Беременным женщинам при наличии латентной туберкулезной инфекции превентивная химиотерапия проводится начиная с 12 недель беременности, исключая применение препаратов, обладающих доказанным нежелательным воздействием на плод (*уровень доказательности С*).

Беременным женщинам при отсутствии данных за туберкулез, при наличии положительной реакции на пробу с АТР или положительного теста IGRA совместно с фтизиатром назначают курс превентивной химиотерапии (изониазид 0,6 или феназид по 0,5 в сутки в течение 3 месяцев) с обязательным динамическим наблюдением и контрольным обследованием после родов (*уровень доказательности С*).

У беременных, больных ВИЧ-инфекцией, лечение латентной туберкулезной инфекции проводится изониазидом в стандартных дозах в сочетании с любой показанной схемой антиретровирусной терапии в течение всего периода гестации. Возможно также использовать рифампицин или рифабутин (в зависимости от схемы АРВТ), либо пиразинамид, но длительность лечения этими препаратами не должна превышать 3–4 месяца (*уровень доказательности С*).

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, территориальный показатель заболеваемости туберкулезом в г. Москве составляет 28,0 на 100 тыс. и превышает аналогичный среди постоянного населения столицы в 1,74 раза (min. 1,55, max. 1,93). Разрыв значений обеспечивает мигрирующее население – инородные, иностранные граждане и бездомные, составившие в 2015 г. 44,9% (1541 чел.) от всех впервые выявленных больных. В этих группах заболеваемость составила 30–40, 40–50 и 1800–1900 на 100 тыс., соответственно. При этом среди социально благополучных москвичей заболеваемость составляет 8–10 на 100 тыс. Таким образом, основной резервуар туберкулезной инфекции сконцентрировался в группах риска.

Организация раннего выявления латентной инфекции у ВИЧ-инфицированных на территории Центра СПИД обеспечила увеличение охвата профилактикой лиц с латентной инфекцией с 4 до 43,8% с 2013 по 2015 г. За три года число больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, состоящих на учете на конец года, снизилось на 182 человека (20,4%).

В стандарт скрининга на туберкулез лиц из групп риска в поликлиниках приказом Департамента здравоохранения города Москвы № 308 внедрено использование кожной пробы с АТР. Основанием стал положительный пилотный проект

выявления латентной туберкулезной инфекции в ЮЗАО г. Москвы в 2015–2016 гг. Поставлено 30 749 проб, положительными были 6,2 на 1000 (95%ДИ 5,3–7,1), сомнительными – 3,1 на 1000 (95%ДИ 2,5–3,8). Обследованы больные сахарным диабетом, хроническими заболеваниями легких, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Превентивное лечение для предотвращения локальной формы туберкулеза получили 111 человек (46%), из которых никто не заболел.

Таким образом, проба с АТР позволяет концентрировать группы риска по туберкулезу (*уровень доказательности С*) [Богородская Е.М. и др., 2016].

1. ТЕСТЫ, ДИАГНОСТИРУЮЩИЕ ЛАТЕНТНУЮ ТУБЕРКУЛЕЗНУЮ ИНФЕКЦИЮ. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – это состояние, при котором имеется стойкий иммунный ответ на антигены микобактерий туберкулеза (МБТ) при отсутствии локальных форм (клинических проявлений) заболевания.

Тестами, определяющими это состояние, являются:

1. Проба Манту (иммунный ответ с формированием специфической аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа на туберкулин PPD – ответная реакция как на содержащиеся в нем антигены *Mycobacterium tuberculosis*, так и на антигены вакцинного штамма *Mycobacterium bovis BCG* и подавляющего числа нетуберкулезных микобактерий).

2. Лабораторные тесты IGRA (*interferon-gamma release assay*), исследующие высвобождение интерферона- γ Т-лимфоцитами крови пациента в ответ на стимуляцию их специфическими для *Mycobacterium tuberculosis* белками (CFP-10, ESAT-6): тест QuantiFERON®-TB Gold (Австралия) и T-SPOT®. TB (Великобритания).

3. Кожные тесты – основаны на формировании специфической аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа на внутрикожное введение специфических антигенов: рекомбинантного белка (CFP-10–ESAT-6) (аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) – препарат Диаскин-тест®, Россия) и смеси этих же белков (С-Тб, Дания).

В основе иммунологических тестов, определяющих ЛТИ, лежит общая реакция организма – гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ).

После инфицирования человека происходит столкновение МБТ с Т-лимфоцитами и следует быстрая пролиферация и превращение их в клетки-эффекторы [von Andrian U., Maskau S., 2000], которые затем мигрируют к инфицированному участку. Активация Т-клеток в лимфатических узлах обычно происходит в период 3–8 недель после инфицирования. Активированные Т-клетки являются ядром специфического клеточного иммунитета, который в конечном счете может ограничить размножение МБТ и распространение инфекции. Одновременно

развиваются кожные реакции замедленного типа на антигены туберкулеза, что показывают положительные кожные тесты [Авербах М.М. и др., 1974, 1976; Литвинов В.И., 1974; Литвинов В.И. и др., 1976; Vukmanovic-Stejic M. et al., 2006].

ГЗТ к кожным аллергенам обычно развивается в течение 6–8 недель после начала туберкулезной инфекции [Каграманов А.И., 1947; Яхнис Б.Л., 1947; Соркина Э.З., 1960; Menzies R. et al., 1999, 2000]. Промежуток времени между последним контактом и кожной пробой должен быть не менее восьми недель для выявления положительной реакции [Menzies R., 2000].

Кожные пробы основаны на определении состояния гиперчувствительности замедленного типа к аллергенам, входящим в состав МБТ, возникшего вследствие заражения микобактериями туберкулеза или иммунизации вакциной ВСГ. Особенно ярко ГЗТ проявляется на коже в месте введения аллергена. В первые 24 часа развивается отек всех слоев кожи, а в более поздние сроки (через 72 часа) – мононуклеарная реакция с большим числом гистиоцитов. В связи с расширением капилляров, протоптыванием тканевой жидкости, скоплением нейтрофилов и моноцитов образуется инфильтрат (папула). При гиперергических реакциях с выраженным некрозом в месте введения аллергена обнаруживают элементы специфического воспаления с эпителиоидноклеточными бугорками.

В первых кожных пробах использовали в качестве аллергена туберкулин – сначала старый туберкулин Коха, затем очищенный туберкулин, усовершенствованный Ф. Зейберт – PPD – фильтрат убитой нагреванием культуры микобактерий туберкулеза.

На протяжении более 100 лет туберкулин был фактически единственным аллергеном, позволявшим оценить степень иммунного ответа на наличие инфекции. К пробам, использовавшим туберкулин в качестве аллергена в разных концентрациях, относят кожные пробы, названные по именам их разработчиков: Пирке, Манту, Коха и др. [Гайкович Р., 1913; Маркузон В.Д., 1920; Кисель А.А., 1922, 1925]. Один из первых систематизированных обзоров литературы, опубликованной в разных странах относительно распространения туберкулезной инфекции в начале XX века по результатам кожных проб, представлен в книге В.Д. Маркузона «Клиника туберкулеза легких у детей и подростков» (1934). Автор приводит данные зарубежных исследователей по использованию не только кожных проб Пирке, но и подкожных туберкулиновых проб Коха, проводимых в первое десятилетие XX века. Так, в Дюссельдорфе инфицированность детского населения составила 100%, в Вене – 94%, а в Граце – 58,0%. В СССР в 1920-е годы инфицированность по пробе Пирке была следующей: в Москве в возрасте одного года – 83,0%, а в возрасте четырех лет – 87,0%, 13–15 лет – 93,2%; в Сочи в 13–15 лет – 88,0%, в Краснодаре – 88%. Эти данные особенно интересны тем, что на эти показатели не оказывала влияние поствакцинальная аллергия, поскольку не проводилась вакцинация ВСГ.

Однако после внедрения вакцинации BCG проба с туберкулином реагирует не только на инфицирование микобактериями туберкулеза, но и на вакцинацию BCG, и на сенсibilизацию нетуберкулезными микобактериями. Именно поэтому проба с туберкулином при выявлении туберкулезной инфекции отличается низкой специфичностью – из-за большого числа ложноположительных реакций [Thompson N. et al., 1979; Richards N. et al., 1979; Sepulveda R. et al., 1988, 1990; Friedland I., 1990; Cauthen G. et al., 1994; Menzies R. et al., 1994; Cauthen G. et al., 1994; Menzies R. et al., 1994; Horowitz H. et al., 1995].

В мире в основном используется три вида туберкулина: датский – PPD RT23 (в большинстве стран), американский – PPD-S и российский – PPD-L. Несмотря на то, что первые два изготовлены идентично из одного штамма микобактерий (*humanus*), 2 TE PPD RT23 эквивалентны 5 TE PPD-S [Comstock G., 1964]. Российский туберкулин PPD-L изготовлен из двух штаммов (*humanus* и *bovis*) и сопоставление его с другими туберкулинами в массовых исследованиях не проводилось. В первых двух туберкулинах определены три границы положительных результатов в зависимости от группы риска и наличия вакцинации. Так, в инструкции к датскому туберкулину папула 15 мм – граница положительного результата у вакцинированных, а у детей, не вакцинированных BCG, в возрасте до 5 лет – папула более 10 мм.

Чувствительность и специфичность туберкулиновой пробы зависят от того, какая граница положительного результата выбрана. По данным немецких исследователей, при папуле более 5 мм специфичность пробы Манту с 2 TE PPD RT23 составляет 64,5% [Diel R. et al., 2009], и даже при таком низком пороге остаются не выявленными инфицированные лица. По данным K. Aissa (2008), при папуле 10 мм у не вакцинированных и 15 мм у вакцинированных специфичность составила всего 34%. У вакцинированных лиц из-за низкой специфичности пробы Манту ее проведение не рекомендуется [Pollock N., 2014].

Чувствительность туберкулиновой пробы также зависит от выбранной границы положительного результата. По данным R. Diel и соавт. (2009), чувствительность пробы Манту при латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) при папуле более 10 мм составляла 72%, а при размере папулы более 15 мм – только 39,7%. В метаанализе 14 зарубежных исследований совокупная чувствительность туберкулиновой пробы составила 71% [Menzies D. et al., 2007].

Связь между положительными реакциями на туберкулин и риском развития активного туберкулеза исследовали с участием не вакцинированных лиц, в противном случае BCG оказала бы влияние на результаты [Styblo K., 1980, 1985; Menzies R., 2000, 2003; Watkins R. et al., 2000].

Так как большие реакции на туберкулин чаще вызваны туберкулезной инфекцией, чем маленькие, существует четкая

положительная корреляция между размером положительной туберкулиновой пробы и риском развития туберкулеза [Watkins R. et al., 2000; Marks G. et al., 2000; Chee C. et al., 2001; Radhakrishna S. et al., 2003]. Корреляция может быть также вызвана более активным клеточным иммунным ответом при инфекции, которая приведет к заболеванию [Fine P. et al., 1994; Fine P., 1995], а может быть вызвана большой инфицирующей дозой [Grzybowski S. et al., 1995; Sepkowitz K., 1996]. С другой стороны, корреляция возможна вследствие обширных реакций у недавно инфицированных лиц [Leung C. et al., 2006], что соответствует данным о том, что влияние размера реакции на риск развития туберкулеза особенно велико у детей и подростков и убывает с возрастом [Horsburgh C., 2004].

В России завышена чувствительность туберкулиновой пробы за счет того, что положительным результатом считается папула 5 мм. В результате специфичность теста с 2 TE PPD-L резко снижена, что связано с массовой вакцинацией детей. Очевидно, что, исходя из данных крупных международных исследований, нашедших отражение в инструкциях к туберкулинам, производимых за рубежом, необходимо для повышения специфичности туберкулиновой пробы Манту у взрослых исходить из минимума положительного результата в 10 мм.

Тесты с высокоспецифичными для *M. tuberculosis* белками ESAT-6 и CFP-10

В 1998 году была завершена расшифровка генома *M. tuberculosis* [Cole S. et al., 1998]. Секвенирование цельного генома *M. tuberculosis* оказало непосредственное влияние на понимание биологии данного возбудителя. Сравнительные исследования геномов *M. bovis* и *M. bovis BCG* [Mahairas G. et al., 1996] и сравнительный анализ *M. tuberculosis* H₃₇Rv и BCG [Behr M. et al., 1999; Dillon D. et al., 2000; Covert B. et al., 2001; Camus J. et al., 2002] привели к идентификации зоны RD1, присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствующей во всех штаммах вакцины *M. bovis BCG* и большинстве нетуберкулезных микобактерий. Два из наиболее полно описанных антигенов, годных для использования в диагностических целях (ESAT-6 и CFP-10), кодируются в зоне RD1. В связи с их отсутствием в *M. bovis BCG* эти два белка представляют особый интерес при разработке специфического диагностического теста, дифференцирующего инфекцию и вакцинацию BCG [Harboe M. et al., 1996; Berthet F. et al., 1998; Arend S. et al., 2000; Brusasca P. et al., 2001; Aagaard C. et al., 2004; Brodin P. et al., 2005; Dietrich J. et al., 2005; Connell T. et al., 2008; Kanunfre K. et al., 2008; Ahmad S., 2010].

Применение лабораторных тестов, использующих специфичные антигены *M. tuberculosis* – анализа продукции IFN-γ (IGRA), для диагностики туберкулезной инфекции

В последние 15 лет были разработаны и во многих странах разрешены к коммерческому применению два варианта

теста для диагностики латентной туберкулезной инфекции, основанные на исследовании продукции Т-клетками интерферона- γ (IGRA – *interferon-gamma release assay*). Один из них, QuantiFERON® (QFT), его поздние версии – QuantiFERON®-TB Gold (QFT-G) QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) (Cellestis, Victoria, Australia), использует твердофазный иммуносорбентный анализ для измерения антигенспецифичной продукции интерферона- γ (IFN- γ) циркулирующими Т-клетками в цельной крови. Другой тест, T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec, Oxford, United Kingdom), использует технику Elispot для измерения количества мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих интерферон- γ (IFN- γ).

Последние версии обоих методов продукции интерферона- γ используют более специфичные антигены *M. tuberculosis* – ESAT-6, CFP-10 и TB7.7.

Поскольку ESAT-6 и CFP-10 экспрессируются при размножении микобактерий [Andersen P. et al., 1995; Vordermeier H. et al., 2002; Shi L. et al., 2004; Dietrich J. et al., 2005], иммунный ответ на эти антигены у восприимчивых людей коррелирует с прогрессированием инфекции [Doherty T. et al., 2002; Mori T. et al., 2004; Mazurek G. et al., 2007; Bakir M. et al., 2008; Diel R. et al., 2008; Lienhardt C. et al., 2010].

Тесты IGRA обладают высокой чувствительностью и специфичностью [Johnson P. et al., 1999; Andersen P. et al., 2000, 2007; Brock I. et al., 2001, 2004; Munk M. et al., 2001; Arend S. et al., 2007; Mack U. et al., 2009].

Эти тесты, несмотря на их высокую специфичность, имеют и ряд недостатков – они дорогостоящие и трудновыполнимые, поскольку для их проведения необходимы лабораторное оснащение и квалифицированный персонал. Вместе с тем такой тест должен быть недорогим, хорошо воспроизводимым и легко оцениваемым, пригодным для широкомасштабного применения, а также не должен требовать создания лабораторной инфраструктуры и длительного обучения персонала.

В России был разработан препарат аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР – препарат Диаскинтест®), который представляет собой комплекс рекомбинантных белков CFP-10–ESAT-6, продуцируемых *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT [Киселев В.И. и др., 2008]. Он предназначен для внутрикожного применения – техника не отличается от пробы Манту, доза 0,2 мкг в 0,1 мл.

Первые же данные по испытанию АТР [Литвинов В.И. и др., 2009; Слогодкая Л.В. и др., 2009] показали высокую, почти 100%-ную специфичность пробы с АТР (положительные реакции отсутствовали после вакцинации BCG, при нетуберкулезных заболеваниях). Кожная проба с АТР обладает высокой чувствительностью: частота положительных реакций у детей и подростков с нелеченым туберкулезом органов дыхания составила 97,3% (95% ДИ 94,9–99,6%). Эти данные доказаны на больших клинических и эпидемиологических исследованиях

[Слогодкая Л.В. и др., 2010–2015]; отрицательные реакции отмечались в случаях, когда дети непосредственно сразу после рождения с еще не сформированным иммунитетом попадали в очаг массивной туберкулезной инфекции. При этом результаты пробы Манту у них также были отрицательными.

Частота положительных реакций на пробу с АТР, в отличие от пробы Манту, при латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков, наблюдаемых в диспансерных группах риска, соответствует степени риска развития заболевания: она наибольшая у лиц с выражением реакций на пробу Манту из семейного контакта с больными туберкулезом-бактериовыделителями – 94,9% (95% ДИ 87,9–100%), что достоверно выше, чем в других группах, $p < 0,0001$.

Тесты IGRA определяют *in vitro* только образование ИФН- γ циркулирующими Т-клетками, в то время как в кожных пробах в реакции гиперчувствительности замедленного действия участвуют CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты, а также цитокины: ИФН- γ , фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ФНО- β , интерлейкин-8 и другие.

В Дании проводятся клинические испытания кожного теста с аналогичным препаратом, который назван С-Тб. Этот препарат отличается от российского Диаскинтеста® тем, что представляет собой смесь рекомбинантных белков ESAT-6 и CFP-10, а в российском препарате эти белки «сшиты» воедино.

K. Weldingh, P. Andersen (2008) изучали кожные реакции на препарат С-Тб и на туберкулин (PPD) на морских свинках, привитых BCG и не привитых и зараженных *Mycobacterium tuberculosis*. Эксперимент показал, что у не вакцинированных BCG животных кожная реакция на ESAT-6/CFP-10 развилась вскоре после инфицирования и оставалась положительной за все время прогрессирования болезни. Напротив, вакцинированные BCG животные первоначально сопротивлялись развитию болезни, однако спустя 20 недель после инфицирования развилась положительная реакция на ESAT-6/CFP-10 и продолжала увеличиваться до момента гибели. У вакцинированных BCG животных реакция на туберкулин (PPD) была положительной уже на 4-й неделе после инфицирования.

Эти данные позволили авторам предположить возможность развития прогностического кожного теста на основе ESAT-6/CFP-10, который позволит проводить идентификацию лиц, имеющих самый высокий риск развития активного туберкулеза в ближайшем будущем.

Проведенные клинические испытания С-Тб у 151 здорового, вакцинированного BCG добровольца показали специфичность 99,7%. При этом специфичность туберкулина PPD RT23 была 63%. В дозе 0,1 мкг С-Тб (ESAT-6/CFP-10) сравнение с IGRA (QFT-IT) показало совпадающие результаты у больных туберкулезом в 82% случаев [Aggerbeck H. et al., 2013].

Проба с АТР имеет более высокую чувствительность, вероятно, потому, что его доза в два раза выше – 0,2 мкг.

Доклинические и клинические исследования АТР, проводимые с разными дозами препарата, показали, что доза 0,1 мкг обладает значительно более низкой чувствительностью, чем доза 0,2 мкг, что объяснило выбор последней [Бочарова И.В., Демин А.В., 2011; Слогодкая Л.В., 2011]

Сопоставление лабораторных тестов IGRA, пробы с АТР и туберкулином

Сопоставление лабораторных тестов IGRA и туберкулинодиагностики, проведенные рядом зарубежных исследователей, показали, что если принять в качестве положительной пробы Манту размер папулы 15 мм, то совпадение тестов более 90%, а при более низких границах – совпадение менее 30% [Diel R., 2009; Rafiza S., 2011; Vinton P., 2009; Topić R., 2008]. Между двумя тестами IGRA совпадение свыше 90% [Diel R., 2009].

Проведенные сопоставления пробы с АТР и тестов IGRA (QuantIFERON® G-IT) показали их совпадение более чем в 90% случаев [Слогодкая Л.В. и др., 2012, 2013; Лозовская М.Э. и др., 2015] – несовпадение касалось случаев, когда отрицательный кожный тест соответствовал результатам тестов IGRA, находящимся на границе положительных и отрицательных результатов. Многие западные ученые считают, что границы тестов IGRA требует корректировки [van Zyl-Smit R. et al., 2009].

Российский тест с АТР отличается тем, что папула любого размера расценивается как положительная реакция.

Прогноз развития активного туберкулеза у лиц с латентной инфекцией и обоснование для применения превентивного лечения

По многочисленным исследованиям, которые сравнивали прогностическое значение развития туберкулеза при положительной реакции на пробу Манту и тесты IGRA, как правило, высокие показатели продукции ИФН- γ в тестах IGRA коррелировали с повышенным риском развития туберкулеза [Higuchi K. et al., 2008; del Corral H. et al., 2009; Lienhard H. et al., 2010; Metcalfe J. et al., 2010; Schluger N., Burzinski J., 2010; Diel R. et al., 2011; Leung C. et al., 2011].

Положительные результаты тестов IGRA имеют большее положительное прогностическое значение, т.е. вероятность развития заболевания, по сравнению с туберкулиновой пробой [Cerezales S., Benitez D., 2001; Klarks S. et al., 2007; Kik S. et al., 2010; Diel R. et al., 2011].

Вероятность прогрессирования туберкулеза при положительных результатах тестов IGRA варьирует от 8,0 до 15,0%, превышая соответствующую прогностическую значимость пробы Манту (3,0%) [Diel R. et al., 2010; Leung C. et al., 2010]. При конверсии результатов тестов IGRA в 8,5 раза увеличивается риск развития туберкулеза из ЛТИ [Machingaidze S. et al., 2012].

Установлено, что отрицательные результаты тестов IGRA обладают отрицательной прогностической ценностью, то есть указывают на низкую вероятность развития туберкулеза [Schablon A. et al., 2001].

Большой обзор зарубежной литературы с метаанализом указывает, что положительная реакция на туберкулин обладает низкой прогностической ценностью для оценки риска развития туберкулеза [Rangaka M. et al., 2012].

Обоснование применения превентивного лечения

По результатам многочисленных исследований, превентивная терапия у лиц с латентной туберкулезной инфекцией существенно уменьшает риск развития у них активного процесса [Comstock G. et al., 1971; Andersen P. et al., 2007; Mack U. et al., 2009; Ahmad S., 2010].

До появления тестов IGRA и кожной пробы с АТР при решении вопроса о превентивной терапии лиц с ЛТИ использовали результаты туберкулиновой пробы Манту. И в итоге ее нередко назначали лицам, не инфицированным *M. tuberculosis*, а вакцинированным BCG. Исходя из этого, постановка новых высокоспецифичных тестов уменьшает (по сравнению с пробой Манту) число лиц, подлежащих превентивной терапии [Борисов С.Е. и др., 2011; Слогодкая Л.В. и др., 2015; Nienhaus A. et al., 2013; Lind D. et al., 2011].

Зарубежные исследователи считают, что положительные тесты IGRA являются основанием для превентивной терапии [Lalvani A., Pareek M., 2010; Mazurek G. et al., 2010; CDC, 2011; Schluger N., 2013; X. Murtinez-Lucasa et al., 2015], без повышения риска развития туберкулеза в случае, когда игнорируется положительная кожная проба и отрицательный тест IGRA [Munoz L., Santin M., 2013].

Установлено, что среди лиц, имеющих семейный контакт с больными туберкулезом, заболевают лица с положительным тестом IGRA [Diel R. et al., 2008]. Частота развития туберкулеза у контактов была многократно выше у лиц с положительными, чем отрицательными результатами QFT-GIT [Singh S. et al., 2012; Yoshiyama T. et al., 2010]. Опираясь на данные этих тестов, можно говорить о существенном сокращении лиц, которым показано превентивное лечение [Salinas C. et al., 2010; Campainha S. et al., 2012].

В Москве, несмотря на то, что у детей из групп риска по пробе Манту показания к превентивной терапии были снижены в три раза и она проводилась только лицам с положительной реакцией на АТР, заболеваемость из групп риска (VI ГДУ) значительно снизилась [Слогодкая Л.В. и др., 2015].

Такие же данные получены для пробы с АТР в Саратовской области. Там детям, наблюдавшимся в VI группе, у которых была положительная реакция на АТР, провели превентивную терапию, а с отрицательными – нет, среди последних никто не заболел [Волчкова И.Л., 2015]. По данным Л.В. Поддубной (2015), у детей с ЛТИ положительная реакция прямо коррелировала с наличием контакта с больными-бактериовыделителями в отличие от контактов с больными туберкулезом без бактериовыделения и лиц из здорового окружения.

Прогноз развития туберкулеза у медицинских работников. Тесты IGRA широко используют не только для выявления и

диагностики ЛТИ, но и для обоснования назначения превентивного лечения у медицинских работников [Yoshiyama T., 2010]. Отмечено, что в случае развития туберкулеза у медицинских работников, предварительно у них отмечались положительные результаты теста [Costa J. et al., 2010]. Положительные результаты теста в этой группе лиц имеют положительное прогностическое значение, а отрицательные – отрицательное [Baha A. et al., 2010].

Показано, что из медицинских работников положительные тесты IGRA встречаются чаще у лиц с длительным сроком работы и опасностью заражения на рабочем месте [Hassan M., Diab A., 2014]. Такие же результаты получены и при обследовании медицинских работников в России при использовании кожной пробы с АТФ [Slogotskaya L. et al., 2013].

Схемы превентивной химиотерапии

Превентивная химиотерапия, проведенная у детей и подростков с гиперергическими туберкулиновыми пробами, с нарастанием туберкулиновой чувствительности и виражом туберкулиновых реакций, а также находящихся в очагах туберкулезной инфекции, в несколько раз (от 3 до 7 раз – в разных ситуациях) снижает вероятность развития туберкулеза, а в случае развития заболевания процесс протекает более благоприятно. В российских руководствах в качестве превентивной терапии рекомендуются комбинации препаратов изониазида с пиразинамидом или этамбутолом, а в случае наличия контакта с источником лекарственно-резистентных микобактерий – в зависимости от лекарственной чувствительности [Лебедева Л.В., 1975; Митинская Л.А. и др., 1978, 1985; Овсянкина Е.С. и др., 2010].

У взрослых публикации об эффективности превентивной химиотерапии, которая назначается по результатам специфических тестов (с АТФ и IGRA), при длительном наблюдении за пациентами из групп риска крайне ограничены [Борисов С.Е. и др., 2011].

По снижению уровня интерферона- γ и негативации теста QFT после превентивной химиотерапии возможно судить об эффективности лечения [Lee S. et al., 2010]. Такая же динамика результатов пробы с АТФ наблюдалась после превентивной терапии у детей [Слогодская Л.В. и др., 2012].

Согласно консенсусу экспертов TBNET (Tuberculosis Network European Trials Group) [Mack U. et al., 2009], положительная туберкулиновая реакция имеет слабую прогностическую ценность, в то время как положительный тест IGRA, напротив, – высокую. Поэтому при назначении превентивной терапии рекомендуется исходить из результатов последнего. В странах, где проводят тесты IGRA (в т.ч. в США, Канаде, Великобритании, Италии, Германии, Швейцарии, Нидерландах, Южной Корее и Норвегии) показано, что этот метод диагностики является наиболее рекомендуемым. Считают, что его применение позволит снизить число лиц, которые ошибочно расцениваются как инфицированные, а также тех, кому назначена превентивная терапия.

Опираясь на данные новых высокоспецифичных тестов, можно говорить о существенном сокращении лиц, которым показано превентивное лечение [Борисов С.Е. и др., 2011; Слогодская Л.В. и др., 2015; Lind D. et al., 2011; Salinas C. et al., 2010; Campainha S. et al., 2012].

Отмечено, что интересам пациента, который получает превентивную химиотерапию, отвечают схемы лечения, которые имеют низкую токсичность и обещают высокую эффективность с максимально коротким сроком лечения. Предлагается подходить к лечению с оценкой всех рисков для пациента и возможности закончить курс превентивной терапии. Американское торакальное общество рекомендует 9 месяцев лечения изониазидом [Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection, 2000], Британское торакальное общество – 6 месяцев. При этом отмечается, что рифампицин-содержащие схемы короче и имеют меньше побочных эффектов. Британское торакальное общество рекомендует 3 месяца применять рифампицин + изониазид [Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society], в то время как Американское торакальное общество рекомендует 4 месяца только рифампицин [Lyons R., 1979]. Рекомендация основана на более низком риске побочных эффектов препарата, в то время как комбинация изониазид + рифампицин обладает кумулятивным эффектом [Steele M. et al., 1991]. Отмечено, что с возрастом увеличивается риск развития лекарственного гепатита [Chang K. et al., 2007].

Предыдущие метаанализы лечения ЛТИ показали безопасность и эффективность монотерапии изониазидом для ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных взрослых и детей [Ayieko J. et al., 2014; Smieja M. et al., 2000; Woldehanna S., Volmink J., 2004]. Эти схемы рекомендуются ВОЗ в условиях ограниченных ресурсов при минимальной длительности 6 месяцев. Центры по контролю и профилактике заболеваний также сообщают, что изониазид рекомендуется в течение 6 или 9 месяцев [Smieja M. et al., 2000; CDC&P, 2013] на основе прагматичного компромисса между эффективностью и токсичностью [Comstock G. et al., 1999; CDC&P, 2000; Menzies D. et al., 2011].

По данным одного из самых последних и наиболее полных обзоров с метаанализом по лечению латентной туберкулезной инфекции [Stagg H. et al., 2014], по сравнению с монотерапией изониазидом, доказательная база для всех других методов лечения относительно небольшая. Монотерапия рифампицином обычно используется 3–4 месяца при достаточной эффективности и низком уровне гепатотоксичности в сравнении с другими методами лечения. Короткий курс монотерапии рифампицином, как сообщается, по крайней мере столь же эффективен, как изониазидом [Sharma S. et al., 2013]. Схемы, содержащие пиразинамид, оказались эффективными, но, как правило, токсичными.

Вместо 9 месяцев ежедневной монотерапии изониазидом [Sterling T. et al., 2011] еженедельный прием изониазида и рифапентина в течение 12 недель под непосредственным наблюдением был недавно рекомендован в Соединенных Штатах [CDC&P, 2013]. Длительный период полувыведения рифапентина является ключевым фактором в пользу режима с еженедельным приемом рифапентина + изониазида. Даже короткие схемы могут быть возможны в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, которые также имеют длительный период полувыведения, например, бемаквиллин.

У рифабутина профиль безопасности ожидается схожим с рифампицином [Davies G., 2007], но это должно быть официально проверено. Схемы RFB-INH могут оказаться перспективными [Matteelli A. et al., 1999]. Схемы, содержащие рифампицин, могут быть так же, если не более, эффективны, как и монотерапия изониазидом для лечения ЛТИ. В свете их эффективности и соображений более низкой стоимости такие схемы должны быть рассмотрены с точки зрения врачей и глобальной политики. Существуют два основных перспективных направления исследований: режим рифабутин + изониазид и короткие схемы (в т.ч. монотерапия рифампицином).

2. ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ СРЕДИ ЛИЦ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ ИЛИ СОМНИТЕЛЬНЫМИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ТЕСТАМИ

Систематизированный обзор и метаанализ M. Rangaka и соавт. (2012) показали, что заболеваемость туберкулезом IGRA-положительных лиц составляла 4–48 случаев на 1000 человеко-лет за среднее время наблюдения 4 года (2–6 лет), а IGRA-негативных пациентов – 2–24 случая. По данным одних и тех же исследований, среди IGRA-положительных заболевших было в 2 раза больше, чем среди IGRA-негативных. Исключение представляет Индия, где практически одинаковое число случаев. Следует учитывать, что в этих странах заболеваемость во многом зависит от суперинфекции, а не от реактивации латентной инфекции, поэтому для стран с низкой заболеваемостью и высокими доходами различия в числе заболевших могут быть более значимыми. Но, с другой стороны, в этих странах проводится превентивная терапия.

Сравнение различных соотношений реакций на тесты IGRA и туберкулиновую пробу Манту показало, что соотношение, в котором имеется положительная реакция IGRA, соответствует большему числу заболевших и большему риску развития заболевания.

Проба с АТР позволяет концентрировать группы риска по туберкулезу. Эта проба показала высокую эффективность проведенных скрининговых исследований. Так, выявляемость туберкулеза среди лиц с положительными реакциями на АТР составила 5,0% обследованных, столько же (5%) выявлены с посттуберкулезными изменениями (IIIA группа), в то время как

выявляемость туберкулеза среди туберкулинположительных детей была в 40 раз меньше – 0,13%, что свидетельствует о высокой специфичности пробы с АТР [Слогодская Л.В. и др., 2015]. Аналогичные данные получены в других регионах России. [Моисеева Н.Н., Одинец В.С., 2015; Долженко Е.Н., 2015; Бармина Н.А. и др., 2015; Сотнева И.Б., Павлушин А.В., 2015].

3. ВЫЯВЛЕНИЕ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В ГРУППАХ ВЫСОКОГО РИСКА У ВЗРОСЛЫХ

Нормативно-правовое обеспечение применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и проведения превентивной химиотерапии:

1. Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855 (дополнение приложения № 4 «Инструкция по применению туберкулиновых проб» к Приказу Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О внесении изменений об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания» приложением № 2 – «Рекомендациями по применению аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении»).

2. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 17.04.2015 г. № 308 «О применении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы при обследовании групп риска по туберкулезу».

3. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 20.01.2016 г. № 23 «О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 17.04.2015 г. № 308».

Поскольку проба Манту для выявления ЛТИ у взрослых неэффективна из-за высокого процента положительных реакций на эту пробу, сохранившихся с течение жизни в результате ранее проведенной вакцинации или инфицирования, согласно Приказу Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855, для раннего выявления туберкулезной инфекции рекомендуется проводить пробу с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный лицам, относящимся к группам высокого риска по заболеванию туберкулезом, с учетом эпидемиологических, медицинских и социальных факторов риска.

Высокий риск развития заболевания туберкулезом имеют взрослые лица, которым обследование на латентную инфекцию с помощью АТР рекомендовано проводить с указанной кратностью:

По медицинским показаниям:

1. Больным ВИЧ-инфекцией – 2 раза в год по назначению врача-фтизиатра.
2. Лицам, принимающим иммуносупрессорные препараты – 2 раза в год.

3. Лицам перед назначением терапии генно-инженерными биологическими препаратами – не реже 1 раза в 6 месяцев или по показаниям – 1 раз в 3 месяца на базе медицинских организаций, осуществляющих лечение, с последующей консультацией фтизиатра.

4. Лицам, находящимся в учреждениях психиатрического профиля – 1 раз в год.

5. Лицам, состоящим на учете в наркологических медицинских организациях – 1 раз в год.

По эпидемиологическим показаниям:

6. Лицам, находящимся в контакте с больными туберкулезом по месту жительства, работы и учебы (IV группа диспансерного учета) – 2 раза в год.

7. Иностранцам гражданам и лицам без гражданства для получения разрешения на временное проживание, вида на жительство или разрешения на работу в Российской Федерации, в связи с тем что эти граждане прибывают из территорий с высоким распространением туберкулеза – однократно.

8. Студентам колледжей и вузов, прибывшим из субъектов Российской Федерации и стран с показателем заболеваемости туберкулезом 60 и выше на 100 тысяч населения – 2 раза в год в течение первых трех лет после зачисления в учебные заведения.

9. Лицам, освобожденным из следственных изоляторов и исправительных учреждений Федеральной службы исполнения наказаний России – 2 раза в год в течение первых двух лет после освобождения.

10. Работникам медицинских и аптечных организаций – 1 раз в год.

По социальным показаниям:

11. Лицам, попавшим в трудную жизненную ситуацию (в т.ч. лицам БОМЖ), находящимся в учреждениях, подведомственных Министерству социальной защиты населения, а также при обращении в лечебно-профилактические учреждения – 1 раз в год.

В связи с высокой опасностью заражения окружающих в случае их заболевания туберкулезом, обследование с применением кожной пробы с препаратом АТР рекомендовано проводить:

12. Лицам из окружения беременных женщин и новорожденных – однократно.

13. Декретированным контингентам при профилактических медицинских осмотрах – 1 раз в год.

Выявление туберкулезной инфекции в соматических, психиатрических, наркологических и инфекционных (включая СПИД-центры) стационарах:

14. Обследованию подлежат все, поступившие в стационар с клинической картиной заболевания, которая позволяет заподозрить туберкулез (с интоксикационной или респираторной симптоматикой). Назначает обследование врач-фтизиатр. Кожная проба с АТР проводится и оценивается медицинским

персоналом фтизиатрических организаций, если в стационаре нет подготовленной медицинской сестры и условий для проведения пробы.

Организация проведения проб

Для проведения обследования с помощью пробы с препаратом АТР необходимо на базе поликлиник и стационаров для обслуживания взрослого населения организовать бригады под методическим руководством врача-фтизиатра, включающие врача-терапевта и медицинскую сестру. Врач-фтизиатр участвует в теоретической и практической подготовке членов бригады, организует работу бригады. Он проводит выборочную оценку качества постановки кожной пробы с препаратом АТР и ее результатов непосредственно в учреждениях, где работает бригада. Проводит отбор пациентов на дополнительное обследование и консультацию во фтизиатрических учреждениях для определения группы диспансерного наблюдения.

Врач-терапевт, обслуживающий данный контингент взрослого населения, формирует группы риска по туберкулезу, подлежащие обследованию с помощью кожной пробы с препаратом АТР, участвует в ее проведении, оценке проб, контролирует внесение результатов в медицинскую документацию. Составляет отчет о результатах работы бригады.

Медицинская сестра поликлиники, имеющая справку-допуск к проведению пробы с препаратом АТР, осуществляет постановку пробы и участвует в оценке ее результатов, ведет медицинскую документацию, в которой регистрирует постановку пробы и ее результат, обеспечивает направление лиц с положительными реакциями на консультацию фтизиатра.

Бригады работают по графику, который составляется и утверждается главным врачом территориальной поликлиники и участковым фтизиатром.

Лицам, у которых впервые отмечена сомнительная или положительная реакция на АТР, должно быть проведено полное клинико-рентгенологическое обследование на туберкулез в противотуберкулезных учреждениях.

Обследование на туберкулез по клиническим показаниям

Клиническое исследование больных должно быть направлено на выявление характерных для активного заболевания жалоб и симптомов, а также биологических, медицинских, поведенческих и социальных факторов, повышающих риск заболевания туберкулезом. При клиническом исследовании должен быть тщательно собран анамнез жизни и заболевания, выявлены и детализированы жалобы, проведен осмотр больного и физикальное исследование.

При сборе анамнеза должно быть в обязательном порядке установлено наличие или отсутствие в прошлом у больного туберкулеза любой локализации или прохождение им обследования в противотуберкулезных учреждениях, наличие контакта с больными любыми формами туберкулеза (дома, на

работе, в кругу друзей и знакомых; в прошлом или в настоящее время), наличие туберкулеза в семье и у кровных родственников. При контакте с больным-бактериовыделителем следует уточнить лекарственную чувствительность выделяемых им МБТ.

Риск заболевания туберкулезом повышается при наличии сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, ВИЧ-инфекция, алкоголизм, наркомания и токсикомания, пневмокозиозы), хронических стрессовых ситуаций, злоупотребления алкоголем, неблагоприятных условий труда и быта. Наличие всех этих дополнительных факторов риска должно быть тщательно проверено, поскольку это может послужить основанием для выбора более активной тактики превентивного этиотропного лечения.

При расспросе больного должны быть выявлены и детализированы жалобы как интоксикационного характера, указывающие на наличие активного воспаления, так и связанные с поражением туберкулезом того или иного органа и системы.

Особые трудности представляет диагностика внелегочного туберкулеза, поэтому пациенты с подозрительными жалобами и/или анамнестическими указаниями на перенесенный внелегочный туберкулез должны быть направлены для дальнейшего обследования и вынесения заключения о наличии или отсутствии туберкулеза в противотуберкулезное учреждение, где есть возможность проведения технически сложных лучевых и инструментальных исследований.

Обследование на туберкулез

Флюорографическое исследование нецелесообразно, необходимо проводить как минимум *рентгенографическое исследование* органов грудной клетки в двух проекциях.

При выявлении ограниченных участков затемнения легочной ткани, инфильтратов, округлых, полостных образований, диссеминированных процессов в легких, очагов невысокой и средней плотности, увеличения в размерах внутригрудных лимфатических узлов, жидкости в плевральной полости, необходимо исключить туберкулез, и больной должен быть срочно направлен в противотуберкулезный диспансер.

Предположения о перенесенном ранее туберкулезе должны возникнуть при обнаружении четко очерченных очагов (т.н. «плотных»), а также (в сочетании с очагами) участков фиброза и/или утолщения плевральных листков, плевральных наслоений, кальцинатов в легочной ткани и внутригрудных лимфатических узлах. Во всех этих случаях необходимо проведение консультации фтизиатра.

По принятой в России терминологии *остаточные посттуберкулезные изменения* – это плотные, кальцинированные очаги и фокусы различной величины, фиброзно-рубцовые и цирротические изменения (в том числе с остаточными санированными полостями), плевральные наслоения, послеопе-

рационные изменения в легких, плевре и других органах и тканях, функциональные отклонения, определяемые после констатации клинического излечения. Малые остаточные изменения – единичные (до трех), мелкие (до 1 см), плотные и обызвествленные очаги, ограниченный фиброз (в пределах двух сегментов). К большим остаточным изменениям относят все более выраженные изменения.

Рентгенологическая документация должна тщательно сохраняться, поскольку может появиться необходимость ее повторного пересмотра при контрольных обследованиях на фоне дальнейшего лечения.

Микробиологическое исследование с целью обнаружения возбудителя туберкулеза должно быть проведено при наличии у больного мокроты, при дизурии и/или наличии изменений в моче (в первую очередь – микро- или макрогематурии) или при получении иного диагностического материала (экссудаты, ликвор, гной, отделяемое свищей, менструальная кровь, материалы пунктатов и иных биопсий различных органов, операционный материал). На первом этапе должна быть проведена трехкратная микроскопия диагностического материала с использованием окраски по Цилю-Нельсену (в клинико-диагностической лаборатории) или люминесцентная микроскопия (в противотуберкулезных учреждениях) и с направлением материала на посев. Обнаружение в диагностическом материале МБТ указывает на наличие у больного туберкулезного процесса, однако при их отсутствии исключить туберкулез нельзя.

Оценка результатов и определение необходимых действий после комплексного скринингового обследования на туберкулез

Оценку результатов скринингового обследования производит фтизиатр, который должен дать заключение о наличии или отсутствии туберкулеза, посттуберкулезных изменений, оценить вероятность наличия у пациента латентной инфекции и определить целесообразность проведения химиопрофилактики или превентивного лечения.

При подозрении на туберкулез любой локализации обследование должно быть продолжено в противотуберкулезном учреждении, с применением расширенного микробиологического и лучевого, а также дополнительных методов исследования (иммунологических и молекулярно-биологических, эндоскопических, а при необходимости – и хирургических).

При наличии признаков перенесенного ранее туберкулеза любой локализации или только латентной инфекции должен быть оценен риск развития туберкулеза и принято решение о проведении превентивного этиотропного лечения. Для обоснованного решения последнего вопроса необходима оценка всех имеющихся факторов риска заболевания туберкулезом у каждого пациента.

Выявление туберкулезной инфекции в соматических, психиатрических, наркологических и инфекционных (включая СПИД-центры) стационарах

Обследованию подлежат все лица, поступившие в соматический, психиатрический, наркологический или инфекционный стационар (включая СПИД-центры) с клинической картиной заболевания, которая позволяет заподозрить туберкулез (с интоксикационной или респираторной симптоматикой). Назначает обследование врач-фтизиатр. Кожная проба с АТР проводится и оценивается медицинским персоналом фтизиатрических организаций, если в стационаре нет подготовленной медицинской сестры и условий для проведения пробы.

При положительной или сомнительной пробе на АТР необходимо прежде всего исключить заболевание туберкулезом.

Тактика наблюдения пациентов в диспансерных группах риска противотуберкулезного учреждения (IV, «0»)

Если у пациента с положительной реакцией на АТР в процессе обследования исключен диагноз туберкулеза, он подлежит наблюдению в группах риска (IV, «0») и ему проводится превентивная химиотерапия.

Общий порядок формирования групп диспансерного наблюдения и организация противотуберкулезных мероприятий при ЛТИ

Согласно Приказу Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855, лица старше 18 лет при наличии сомнительной или положительной реакции на кожную пробу с препаратом АТР подлежат наблюдению в противотуберкулезных диспансерах по «0» группе (при отсутствии локальных проявлений).

Вопрос о принятии окончательного решения относительно группы диспансерного наблюдения и тактики лечения возлагается на врачебную комиссию противотуберкулезного учреждения.

4. РЕЖИМЫ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛИЦ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

До настоящего времени официальных публикаций в отношении рекомендуемых или обязательных схем химиопрофилактики или превентивного лечения взрослых лиц с латентной туберкулезной инфекцией в Российской Федерации не было. Имеется указание в приказе Минздрава России от 23 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» в отношении назначения противорецидивных курсов лицам, состоящим в III группе диспансерного наблюдения, а также химиопрофилактики лицам, состоящим в IV группе диспансерного наблюдения за взрослыми, на срок 3–6 месяцев. В приказе Минздравсоцразвития России от 29 октября 2009 г. № 855 указано, что лицам старше 18 лет при сомнительной/положительной реакции на АТР и при отсутствии у них туберкулеза

показано наблюдение у фтизиатра по «0» группе диспансерного учета с проведением лечебно-профилактических мероприятий (по показаниям).

Опыт применения химиопрофилактики туберкулеза у детей должен стать основой для назначения превентивной терапии взрослых – быть индивидуальным с учетом всех рисков развития нежелательных побочных реакций и оценки приверженности пациента к лечению, в которой немаловажную роль играет длительность приема лекарств.

Согласно «Рекомендациям по применению кожной пробы с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения (Диаскинтест®) для идентификации туберкулезной инфекции у детей и диспансерного наблюдения в противотуберкулезных учреждениях» (Методические рекомендации, утвержденные Департаментом здравоохранения города Москвы, 2010 г.), при положительных реакциях на АТР детям, наблюдаемым в VI группе диспансерного учета, рекомендуется назначать два противотуберкулезных препарата: при нормергической реакции в течение 3 месяцев изониазид + пипразинамид/этамбутол (3HZ/HE), при выраженной и гиперергической – в течение 6 месяцев изониазид + пипразинамид/этамбутол (6HZ/HE), при сомнительных реакциях – изониазид в течение 3 месяцев (3H). Детям, наблюдаемым по контакту с больным туберкулезом, при отрицательных реакциях на АТР рекомендуется 3HZ/HE, а при положительной реакции – 6HZ/HE.

За все время наблюдения с 2010 года выраженных гепатотоксических реакций у детей не фиксировалось, а заболеваемость в группах риска снизилась [Слогодская Л.В. и др., 2015].

Консенсус TBNET [Mack U. et al., 2009] определил, что химиопрофилактические режимы одинаковы у взрослых и детей, различаются лишь дозы, которые у детей корректируются в зависимости от веса (*уровень доказательности В*). При этом отмечено, что у детей гепатотоксические реакции развиваются реже.

Превентивную терапию у лиц без ВИЧ-инфекции рекомендуется проводить одним из следующих режимов химиотерапии (за исключением лиц, принимающих генно-инженерные биологические препараты – у них имеется особенность режимов химиотерапии):

- 6 месяцев изониазид (6H);
- 3 месяца изониазид + рифампицин (3HR);
- 3 месяца изониазид + пипразинамид (3HZ);
- 3 месяца изониазид + этамбутол (3HE).

Эти режимы химиотерапии проводятся с добавлением пипридоксина гидрохлорида, гепатопротекторов.

Если у пациента есть контакт с больным туберкулезом, вызванным микобактериями с лекарственной устойчивостью к этим препаратам, то тогда курс химиотерапии включает препараты, к которым сохранена чувствительность, по решению врачебной комиссии.

Коррекция превентивного противотуберкулезного лечения

При выявлении неустраняемых побочных реакций токсического характера возможна замена препарата на аналог либо на другой противотуберкулезный препарат (изониазид – только на два препарата). В случае неустраняемых аллергических реакций замена на аналоги не показана, и препараты данной группы исключают из режима химиотерапии.

Организация превентивного противотуберкулезного лечения

Превентивное противотуберкулезное лечение проводят под наблюдением врача-фтизиатра, который несет ответственность за правильность, безопасность и эффективность лечения.

Весь курс лечения можно проводить в амбулаторных условиях либо в санатории, с учетом наличия и тяжести сопутствующих заболеваний, материально-бытовых условий жизни пациента, его психологических особенностей и степени социальной адаптации, местных условий.

Независимо от места проведения лечения должны быть соблюдены требования к режиму лечения и контролю его проведения, а также преемственность между лечебными учреждениями.

Обследование больных при превентивном противотуберкулезном лечении

В обязательный комплекс обследования перед началом лечения входят:

- сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование;
- рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции;
- клинические анализы крови, мочи;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови;
- общий белок крови и его фракции;
- определение содержания глюкозы/сахара крови;
- ЭКГ;
- осмотр окулиста (перед назначением этambutола).

При наличии сопутствующих заболеваний проводят консультации соответствующих специалистов и необходимые исследования.

5. ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЛИЦ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИММУНОСУПРЕССОРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, И БЕРЕМЕННЫХ. ПРЕВЕНТИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

5.1. Выявление латентной туберкулезной инфекции у лиц, получающих иммуносупрессорные лекарственные препараты (ИСП), превентивная химиотерапия

В настоящее время накоплен достаточно обширный опыт использования мощных средств воздействия на иммунное воспаление – глюкокортикоидов, цитотоксических препаратов, а в последние годы – и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), обладающих селективным действи-

ем на определенные механизмы развития хронического воспаления.

Чем эффективнее и длительнее иммуносупрессивное действие лекарственных препаратов, тем больше опасность снижения устойчивости организма больного к различным инфекциям, среди которых важное место принадлежит туберкулезу.

Основные принципы снижения риска заболевания туберкулезом при иммуносупрессивной терапии

С учетом международного и отечественного опыта, исходя из сложившихся российских эпидемиологических условий и существующей нормативной базы, основными принципами снижения риска заболевания туберкулезом у данной группы пациентов должны стать:

- обязательное обследование больных на наличие активного туберкулеза, следов перенесенного туберкулеза или латентной туберкулезной инфекции перед началом терапии иммуносупрессорными препаратами (ИСП);
- проведение пациентам с посттуберкулезными изменениями или латентной туберкулезной инфекцией перед началом лечения иммуносупрессорными препаратами превентивной противотуберкулезной терапии, объем которой зависит от наличия и характера посттуберкулезных изменений, а также дополнительных факторов риска эпидемиологического (контакт с больными туберкулезом), медицинского (сопутствующие заболевания, возраст) и социального характера;
- регулярное (не реже 1 раза в 12 или 6 месяцев – в зависимости от вида иммуносупрессорных препаратов – проведение исследований в ходе терапии ИСП для исключения развития туберкулеза и мониторинга латентной туберкулезной инфекции).

Скрининг (первичное обследование) больных, имеющих показания к лечению иммуносупрессорными препаратами

Для решения вопроса о латентной туберкулезной инфекции перед назначением иммуносупрессорных препаратов требуется проведение исследований для выявления специфического клеточного иммунного ответа на антигены МБТ: кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным или тестов IGRA.

Лечение ГИБП, в первую очередь ингибиторами ФНО- α , является фактором, существенно повышающим риск заболевания туберкулезом.

Наличие посттуберкулезных изменений органов дыхания и/или иных органов, а также указания об установлении в прошлом диагноза туберкулеза являются факторами, повышающими риск заболевания туберкулезом (рецидива туберкулеза). В связи с этим целесообразно назначение больным с туберкулезом в анамнезе превентивного лечения.

При полном отсутствии как посттуберкулезных изменений в органах дыхания, так и указаний на возможный внелегочный

туберкулез, необходимо оценить вероятность наличия у больного латентной туберкулезной инфекции, что повышает риск развития туберкулеза на фоне лечения ИСП.

Объем и длительность превентивного лечения должны варьироваться в зависимости от наличия и числа дополнительных факторов риска эпидемиологического (контакт с больными туберкулезом), медицинского (сопутствующие заболевания, возраст) и социального характера.

Начало лечения ингибиторами ФНО- α допустимо не ранее чем через 4 недели от начала превентивного противотуберкулезного лечения, прочие ИСП можно назначать одновременно с противотуберкулезной эмпирической терапией.

Обследование больных, получающих лечение иммуносупрессорными препаратами с целью мониторинга латентной туберкулезной инфекции

В связи с достаточно высокой вероятностью контакта больных, получающих ИСП, с источниками туберкулезной инфекции, невозможно ограничиться, по примеру большинства стран Европы, только скринингом перед началом приема ИСП. На фоне лечения ИСП больные должны регулярно проходить обследования, в ходе которых должно быть исключено развитие активного туберкулеза и оценена динамика состояния латентной туберкулезной инфекции.

Наблюдение за больными со стороны фтизиатра следует продолжать еще в течение 6 месяцев после завершения терапии ИСП.

При появлении клинической симптоматики – интоксикационных, респираторных либо подозрительных на развитие внегочечного туберкулеза жалоб – внеочередное обследование на туберкулез должно быть проведено безотлагательно.

В случае появления респираторной симптоматики (кашель, отделение мокроты, кровохаркание или кровотечение, боли в груди, одышка) или интоксикационного синдрома (повышение температуры тела, потливость, слабость, снижение массы тела) необходимо проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки (при возможности – КТ) и микробиологического исследования мокроты с последующей консультацией фтизиатра.

При появлении интоксикационного синдрома, но при отсутствии респираторных жалоб необходимо исключить возможность внегочечного туберкулеза.

После исключения у этих больных туберкулеза необходимо проведение пробы с АТР или теста IGRA.

Положительный результат проб со значительной степенью вероятности указывает на высокий риск перехода латентной инфекции в клинически манифестированное заболевание и требует прекращения терапии ГИБТ и назначения профилактического курса противотуберкулезной терапии. Терапия ГИБП может быть возобновлена через 8 недель после начала противотуберкулезной терапии. Альтернативой может быть

переход на лечение менее опасными в отношении развития активного туберкулеза ГИБП.

При отрицательных результатах проб терапия ГИБП может быть продолжена.

Длительность проведения превентивного противотуберкулезного лечения должна составлять по меньшей мере 12 недель. Прием ингибиторов ФНО- α можно начинать не ранее чем через 4 недели после начала превентивного лечения, прочих генно-инженерных биологических препаратов – одновременно с началом превентивного лечения.

5.2. Выявление латентной туберкулезной инфекции у беременных. Превентивная химиотерапия

Беременность является значимым фактором повышенного риска заболевания туберкулезом. Заболеваемость туберкулезом беременных и родильниц в 1,5–2 раза превышает общий показатель заболеваемости у женщин. Наиболее опасен в плане присоединения туберкулеза первый триместр беременности [Фтизиатрия. Национальное руководство, 2007; Ковганко П.А., 2005; Greer J., 2007]. Если женщина больна туберкулезом, то беременность обычно приводит к прогрессированию заболевания, а у переболевших туберкулезом женщин высок риск рецидива. Таким образом, обследованию должны подвергаться все женщины, относящиеся к социальным, эпидемиологическим или медицинским группам риска по туберкулезу. Особую группу риска составляют беременные с ВИЧ-инфекцией.

Нормативно-правовое обеспечение применения кожных тестов для выявления туберкулезной инфекции у беременных и лиц из окружения беременных:

- Приложение № 5 «К порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Минздрава России от 01.11.2012 г. № 572н, определяет порядок оказания противотуберкулезной помощи женщинам в период беременности, родов и в послеродовом периоде, в частности, перечень критериев, по которым беременным необходимо осуществить постановку туберкулиновой пробы и проводить консультацию врача-фтизиатра.

- Постановление Правительства Российской Федерации от 25.12.2001 г. № 892 «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» (собрание законодательства Российской Федерации, 2001 г. № 53 (2.2) ст. 5185 регламентирует необходимость обязательного внеочередного флюорографического обследования лиц, проживающих с беременными.

- Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855; Приложение 4 к Приказу Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 «О внесении изменений об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания».

• Приказ ДЗМ г. Москвы от 17.04.2015 г. № 308 «О применении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным...» указывает на необходимость проведения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным лицам из окружения беременных и новорожденных.

Безопасность применения кожных проб Манту и пробы с АТФ или теста IGRA у беременных

Поскольку в инструкции к туберкулину и аллергену туберкулезному рекомбинантному противопоказаний к применению кожных тестов у беременных нет, первоначально ставят пробу Манту. При наличии положительной реакции после 12 недель гестационного срока ставят пробу с АТФ (тест IGRA – на любом сроке беременности).

Прежде всего необходимо исключить заболевание туберкулезом.

Особенности обследования беременных при положительных реакциях на пробы:

– обзорная рентгенография органов грудной клетки и КТ проводятся только при наличии клинических симптомов, позволяющих заподозрить туберкулез;

– специальное акушерско-гинекологическое обследование – УЗИ и пренатальный скрининг по срокам, определение состояния плода, матки, плаценты и родовых путей;

– исследование мокроты, отделяемого половых путей, мочи, кала, операционного материала на МБТ;

– исследование мочи на специфическое и неспецифическое бактериовыделение, проба Зимницкого, Нечипоренко, цистоскопия – по показаниям.

Превентивная химиотерапия у беременных

При отсутствии данных за туберкулез, при наличии положительной реакции на пробу с АТФ или положительного теста

IGRA совместно с фтизиатром беременным назначают курс превентивной химиотерапии (изониазид 0,6 или феназид по 0,5 в сутки в течение 3 месяцев в сочетании с витамином В₆) с обязательным динамическим наблюдением и контрольным обследованием после родов.

Беременным превентивная химиотерапия проводится в соответствии с показаниями начиная с 12 недель беременности, исключая применение препаратов, обладающих доказанным нежелательным воздействием на плод.

У беременных, больных ВИЧ-инфекцией, лечение латентной туберкулезной инфекции обычно проводится изониазидом в стандартных дозах в сочетании с любой показанной схемой антиретровирусной терапии в течение всего периода гестации. Возможно также использовать рифампицин, или рифабутин (в зависимости от схемы антиретровирусной терапии), либо пиразинамид, но длительность лечения этими препаратами не должна превышать 3–4 месяца [American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America., 2000; New York City Department of Health and Mental Hygiene, Bureau of Tuberculosis Control., 1999; Department of Health and Human Services, 2006].

Беременным, получающим противотуберкулезную терапию, проводятся регулярные контрольные обследования:

1. Бактериологические исследования мокроты, мочи, кала проводят ежемесячно при наличии ВИЧ-инфекции.

2. При отсутствии ВИЧ-инфекции ежемесячно проводят контрольные бактериологические исследования мокроты.

3. Еженедельно общий анализ крови и мочи.

4. Еженедельно биохимический анализ крови для контроля функции печени и почек.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ ЛИТЕРАТУРЫ ОБЗОРЫ И МЕТААНАЛИЗЫ

1. Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.
2. Akolo C., Adetifa I., Shepperd S. et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – 1:CD000171.
3. Cattamanchi A., Smith R., Steingart K. et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2011. – v. 56. – P. 230-238.
4. Deville W., Buntinx F., Bouter L. et al. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines // *BMC Med. Res. Methodol.* – 2002. – v. 2. – P. 9.
5. Diel R., Goletti D., Ferrara G. et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* – 2011. – v. 37 (1). – P. 88-99.
6. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active tuberculosis: a metaanalysis // *Chest.* – 2009. – v. 137. – P. 952-968.
7. Diel R., Loddenkemper R., Niemann S. et al. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-gamma release assay for developing active tuberculosis: an update // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – v. 183. – P. 88-95.
8. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis // *Chest.* – 2012. – v. 142. – P. 63-75.

9. Esmail H., Barry C., Young D., Wilkinson R. The ongoing challenge of latent tuberculosis // DOI: 10.1098/rstb.2013.0437 Published 12 May 2014.
10. Ferebee S. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review // *Bibl. Tuberc.* – 1970. – v. 26. – P. 28-106.
11. Fox G., Barry S., Britton W., Marks G. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* – 2012. – v. 41. – P. 140-156.
12. Fox W., Ellard G., Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1999. – v. 3. – S. 231-279.
13. Fox B., Kramer M., Mor Z. et al. The QuantiFERON-TB GOLD assay for tuberculosis screening in healthcare workers: a cost-comparison analysis // *Lung.* – 2009. – v. 187 (6). – P. 413-419.
14. Goletti D., Stefania C., Butera O. et al. Accuracy of immunodiagnostic tests for active tuberculosis using single and combined results: a multicenter TBNET Study // *PLoSOne.* – 2008. – v. 3. – e3417.
15. Jo K., Hong Y., Park J. et al. Prevalence of latent tuberculosis infection among health care workers in South Korea: A Multicenter Study // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* – 2013. – v. 75 (1). – P. 18-24.
16. Joshi R., Reingold A.L., Menzies D., Pai M. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review // *PLoS Med.* – 2006. – v. 3 (12). – e494.
17. Loefflang M., Deeks J., Gatsonis C. et al. Systematic reviews of diagnostic test accuracy // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – v. 149. – P. 889-897.
18. Li J. et al. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000 // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – v. 41. – P. 83-91.
19. Lijmer J., Bossuyt P., Heisterkamp S. Exploring sources of heterogeneity in systematic reviews of diagnostic tests // *Stat. Med.* – 2002. – v. 21. – P. 1525-1537.
20. Ling D., Pai M., Davids V. et al. Incremental value of interferon-gamma release assays for diagnosis of active tuberculosis in smear-negative patients in a high-burden setting: a multivariable analysis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – v. 181. – A2262. (American Thoracic Society International Conference; 2010; New Orleans, LA.).
21. 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. – v. 146. – P. 340-354.
22. Menzies D., Gardiner G., Farhat M. et al. Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2008. – v. 12. – P. 498-505.
23. Metcalfe J., Everett C., Steingart K. et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis // *J. Infect. Dis.* – 2011. – v. 204. – S1120-S1129.
24. Pai M., Riley L., Colford J. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review // *Lancet Infect. Dis.* – 2004. – v. 4. – P. 761-776.
25. 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. – v. 149. – P. 177-184.
26. Rangaka M., Wilkinson K., Glynn J. et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* – 2011. – v. 12. – P. 45-55.
27. Rutter C., Gatsonis C. A hierarchical regression approach to meta-analysis of diagnostic test accuracy evaluations // *Stat. Med.* – 2001. – v. 20. – P. 2865-2884.
28. Seidler A., Nienhaus A., Diel R. Review of epidemiological studies on the occupational risk of tuberculosis in low-incidence areas // *Respiration.* – 2005. – v. 72. – P. 431-446.
29. Sharma S., Sharma A., Kadhavan T., Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – v. 7. – CD007545.
30. Singh J., Wells G., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – Issue 2. – CD008794.
31. Smieja M., Marchetti C., Cook D., Smaill F. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000. – v. 2000. – CD001363.
32. Stagg H. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* – 2014. – v. 161. – N. 6. – P. 419-428.
33. Steele M., Burk R., DesPrez R. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis // *Chest.* – 1991. – v. 99. – P. 465-471.
34. Trajman A., Steffen R.E., Menzies D. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an overview of the evidence // *Pulm. Med.* – 2013. – v. 2013. – P. 601-737.
35. Treglia G., Taralli S., Calcagni M.L. et al. Is there a role for fluorine-18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography in evaluating patients with mycobacteriosis? A systematic review // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2011. – v. 35. – P. 387-393.
36. Wang L., Turner M., Elwood R. et al. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements // *Thorax.* – 2002. – v. 57. – P. 804-809.
37. Watkins R., Brennan R., Plant A. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2000. – v. 4. – P. 895-903.
38. Wells G., Pertersen J., Welch V. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies and meta-analyses. [Электронный ресурс] URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm. (Дата обращения 20.02.2010).

39. Wells G., Shea B., O'Connell D. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. [Электронный ресурс] URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm. (Дата обращения 25.03.2010).
40. Whiting P., Rutjes A., Reitsma J. et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews // *BMC Med. Res. Methodol.* – 2003. – v. 3. – P. 25.
41. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings: towards universal access // *Recommendations for a public health approach.* – 2006 revision. [Электронный ресурс] URL: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adult/en/index.html>.2006. (Дата обращения 01.11.2010).
42. WHO. Antiretroviral therapy for pregnant women and preventing HIV infection in infants in resource-limited settings: towards universal access // *Recommendations for a public health approach.* – 2006 revision. [Электронный ресурс] URL: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/pmtct/en/index.html>.2006. (Дата обращения 01.11.2010).
43. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. – 2013.
44. Global tuberculosis report: WHO. – 2014.
45. WHO. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. – Geneva, 2010. [Электронный ресурс] URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708_eng.pdf. (Дата обращения 01.11.2010).
46. WHO: Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: Policy Statement. 2011.– WHO/HTM/TB/2011.18. [Электронный ресурс] URL: <http://www.who.int/tb/laboratory/policystatements/en>. (Дата обращения 10.10.2012).
47. Zwerling A., van den Hof S., Scholten J. et al. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review // *Thorax.*– 2011. (doi: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.143180> published online Jan 12).

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РУКОВОДСТВА

1. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – v. 161. – S. 221-247.
2. Treatment of tuberculosis (Blumberg H. et al.): American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America// *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – v. 167. – P. 603-662.
3. Manual of Tuberculosis. Brandli O., Desgrandchamps D., Gabathuler U. et al. – Bern, Swiss Lung League, 2007. (www.lung.ch).
4. Interferon- γ release assays for latent tuberculosis infection: Canadian Tuberculosis Committee/ Public Health Agency of Canada // *Canada Communicable Disease Report.* – 2007.
5. Updated recommendations on interferon-gamma release assays for latent tuberculosis infection: Canadian Tuberculosis Committee // *CCDR.* – 2010. – v. 36. – P. 1-21.
6. Acquired rifamycin resistance in persons with advanced HIV disease being treated for active tuberculosis with intermittent rifamycin-based regimens: Centers for Disease Control and Prevention // *MMWR.* – 2002. – v. 51. – P. 214-215.
7. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection: Centers for Disease Control and Prevention // *MMWR.* – 2003. – v. 52. – P. 735-739.
8. Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors: Centers for Disease Control and Prevention // *MMWR.* – 2004. – v. 53. – 38 p.
9. National TB program objectives and performance targets 2015: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. – 2009. [Электронный ресурс] URL: <http://www.cdc.gov/tb/programs/evaluation/indicators/default.htm>. (Дата обращения 10.03.2010).
12. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society // *Thorax.* – 2000. – v. 55. – P. 887-901.
13. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States: Department of Health and Human Services. – 2006. [Электронный ресурс] URL: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>. (Дата обращения 10.03.2010).
14. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents: Department of Health and Human Services. – 2006. [Электронный ресурс] URL: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. (Дата обращения 10.03.2010).
15. Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose [Recommendations for background studies in tuberculosis] (Diel R., Forssbohm M., Loytved G. et al.) // *Pneumologie.* – 2007. – v. 61. – P. 440-455.
16. Recommendations for environmental contact tracing in tuberculosis (Diel R., Forssbohm M., Loytved G. et al.): German Central Committee against Tuberculosis // *Gesundheitswesen.* – 2007. – v. 69. – P. 488-503.
17. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. – 2013.
18. Global tuberculosis report. WHO. – 2014.
19. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC // *MMWR Recomm. Rep.* – 2005. – v. 54. – P. 1-47.
20. Guidelines for preventing the transmission of mycobacterium tuberculosis in health-care settings // *MMWR.* – 2005. – v. 54 (RR-17). – P. 1-141. (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5417a1.htm>).

21. Test de detection de la production d'interferon- γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses [Test to detect the production of interferon- γ for the diagnosis of tuberculosis infection]: St Denis la Plaine, Haute Autorite de Sante. – 2006. [Электронный ресурс] URL: www.has-sante.fr.
22. Mack U., Migliori G.B., Sester, M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement // *Eur. Respir. J.* – 2009. – v. 33. – P. 956-973.
23. 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.
24. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for its Prevention and Control // London, National Institute for Health and Clinical Excellence. – 2006. [Электронный ресурс] URL: (www.nice.org.uk).
25. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for its Prevention and Control // London, National Institute for Health and Clinical Excellence. – 2011. [Электронный ресурс] URL: (www.nice.org.uk).
26. New York City Department of Health and Mental Hygiene, Bureau of Tuberculosis Control // Clinical Policies and Protocols, 3rd Edition.–1999. [Электронный ресурс] URL: (<http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/tb/manu.pdf>).
27. Rangaka M., Boulle A., van Cutsem G. et al. Isoniazid preventive therapy plus combined antiretroviral therapy to prevent tuberculosis in HIV-infected persons (ART-IPT Study): a pragmatic randomized trial. [Электронный ресурс] URL: <http://www.thelancet.com/protocol-reviews/09PRT-2885>. (Accessed Aug 10, 2011).
28. Rieder H., Chadha V., Nagelkerke N. et al. Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high-prevalence countries // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – v. 15 (Suppl. 1). – S1-S25.
29. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – v. 161. – S221-S247.
30. Woldehanna S., Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons// *Cochrane Database Syst Rev.*– 2004.– 1 (CD000171).
31. British Thoracic Society Standards of Care Committee /BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment // *Thorax.* – 2005. – v. 60. – P. 800-805.
32. Diel R., Hauer B., Loddenkemper R. et al. [Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF- α -inhibitor treatment in rheumatic diseases] // *Pneumologie.* – 2009. – v. 63. – P. 329-334.
33. Dixon W., Hyrich K., Watson K. et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – v. 69. – P. 22-528.
34. The risk of tuberculosis related to tumor necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement (Solovic I., Sester M., Gomez-Reino J. et al.) // *Eur. Respir. J.* – 2010. – v. 36 (5). – P. 1185-1206.

КНИГИ, СТАТЬИ, ДИССЕРТАЦИИ

1. Авгушевич Н.Л. Методика и практика борьбы с туберкулезом: Сб. методических материалов. Опыт работы г. Москвы и Московской области. – М.: Биомедгиз, 1936. – 607 с.
2. Авербах М.М., Гергерт В.Я., Литвинов В.И. Повышенная чувствительность замедленного типа и инфекционный процесс. – М.: Медицина, 1974. – 246 с.
3. Авербах М.М., Литвинов В.И., Гергерт В.Я., Галкин Ю.М. Роль центральных органов иммунитета, Т- и В-систем, межклеточного взаимодействия и медиаторов в устойчивости к туберкулезу // *Иммунология и иммунопатология туберкулеза* /под ред. М.М. Авербаха. – М.: Медицина, 1976. – С. 89-105.
4. Авербах М.М., Чернушенко Е.Ф., Литвинов В.И. и др. Клинико-иммунологические исследования при туберкулезе // *Иммунология и иммунопатология туберкулеза* / под ред. М.М. Авербаха. – М.: Медицина, 1976. – С. 177-217.
5. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевен Н.И. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: Рос. общество фтизиатров, 2015. – 35 с.
6. Алексеева Л.П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 44 с.
7. Альтшуллер И.Н. Профилактика и лечение туберкулеза // М. – Л.: Государственное издательство, 1928. – 342 с.
8. Арлюк. Туберкулез // *Журнал. Всеросс. Лиги для борьбы с туберкулезом.* – 1913.– № 1.
9. Бармина Н.А., Барышникова Л.А., Шурыгин А.А., Рейхардт В.В. Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста // *Туберкулез и болезни легких.* – 2015. – № 5. – С. 40-41.
10. Богородская Е.М., Борисов С.Е., Мохирева Л.В., Ильченко А.Д., Синецын М.В. Профилактика туберкулеза в группах высокого риска как основа для снижения заболеваемости в г. Москве в относительно благоприятной эпидемиологической ситуации // *Московская медицина.* – 2016. – № 1. – С. 85.
11. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогоцкая Л.В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // *Туберкулез и болезни легких.* – 2011. – № 6 – С. 42-50.
12. Волчкова И.Л., Казимирова Н.Е., Панкратова Л.Э. Использование пробы с Диаскинтестом для отбора на превентивную терапию детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией // *Туберкулез и болезни легких.* – 2015. – № 5. – С. 64-65.
13. Туберкулез и борьба с ним: справочное рук-во / под ред. В.А. Воробьева, В.А. Любарского, В.Д. Маркузона, Е.Г. Мунблита, Д.И. Шифмана и В.С. Хольцмана. – М.: Изд-во Наркомздрава РСФСР, 1926. – 572 с.

14. Гайкович Р. Лечение бугорчатки легких и других органов туберкулинами. – СПб.: Изд. К.Л. Риккера, 1913. – 272 с.
15. Долженко Е.Н., Шейкис Е.Г., Серегина И.В. Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 56-57.
16. Каграманов А.И. Ранняя диссеминация туберкулезных бактерий в организме ребенка // Туберкулез у детей раннего возраста / под ред. З.А. Лебедевой, А.Е. Рабухина. – М.: Медгиз, 1947. – С. 18-28.
17. Ковганко П.А. Влияние легочного и внелегочного туберкулеза на течение беременности, родов и перинатальные исходы: дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 2005. – 286 с.
18. Кисель А.А. Туберкулез у детей. – Харьков, 1922. – 16 с.
19. Кисель В.А. Реакция Пирке в раннем детском возрасте // Вопросы туберкулеза. – 1925. – Т. 4. – С. 84-88.
20. Лебедева Л.В. Химиопрофилактика туберкулеза у детей и подростков (показания, методика, эффективность): дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1971.
21. Литвинов В.И. Иммуноморфология и иммунологическое значение повышенной чувствительности замедленного типа при туберкулезе: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1974. – 387 с.
22. Литвинов В.И., Авербах М.М., Гергерт В.Я. и др. Повышенная чувствительность замедленного типа в противотуберкулезном иммунитете // Иммунология и иммунопатология туберкулеза / под ред. М.М. Авербаха. – М.: Медицина, 1976. – С. 50-72.
23. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. – М.: МНПЦБТ, 2008. – 256 с.
24. Литвинов В.И., Слогоцкая Л.В., Сельцовский П.П. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции // Рос. мед. журнал. – 2009. – № 1. – С. 52-56.
25. Макаров О.В., Каюкова С.М., Стаханов В.А. Беременность и туберкулез // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 1. – С. 23-26.
26. Маркузон В.Д. Охрана детей от туберкулеза. – М.: Изд. Народного комиссариата здравоохранения, 1920. – 84 с.
27. Маркузон В.Д. Клиника туберкулеза легких у детей и подростков: практическое пособие для врачей / под ред. Д.И. Шифмана. – М.: Медгиз, 1934. – 400 с.
28. Митинская Л.А. Туберкулез у детей. – М.: ЗАО «Кудесники», 2004. – 196 с.
29. Моисеева Н.Н., Одинец В.С. Опыт применения кожной пробы с Диаскинтестом при массовом обследовании на туберкулез // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 92-93.
30. Овсянкина Е.С., Слогоцкая Л.В., Губкина М.Ф. Рекомендации по применению кожной пробы с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения (Диаскинтест®) для идентификации туберкулезной инфекции у детей и диспансерного наблюдения в противотуберкулезных учреждениях: методические рекомендации. – М.: МНПЦБТ. – 2010. – 29 с.
31. Поддубная Л.В., Шилова Е.П., Степченко И.М., Кононенко В.Г. Эпидемиологические факторы и иммунологические пробы в формировании групп риска по заболеванию туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 153-154.
32. Приказ Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
33. Приказ Минздравсоцразвития России от 29 октября 2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».
34. Приказ Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания».
35. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2015 г. / под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2016. – 261 с..
36. Ридер Г. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом / пер. с англ. – М.: Изд-во «Весь мир», 2001. – 192 с.
37. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В. и др. Чувствительность нового кожного теста «Диаскинтест®» при туберкулезной инфекции у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С. 10-15.
38. Слогоцкая Л.В., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. и др. Динамика кожной пробы (Диаскинтест®) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 2. – С. 59-63.
39. Слогоцкая Л.В., Иванова Д.А., Кочетков Я.А. и др. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10–ESAT-6 и лабораторного теста QuantiFERON-GIT // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 10. – С. 27-33.
40. Слогоцкая 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.
41. Соркина Э.З. Первичная туберкулезная инфекция у детей. – М.: Медгиз, 1960. – 160 с.
42. Сотнева И.Б., Павлушин А.В. Использование пробы с Диаскинтестом для массового обследования детей и подростков Нижегородской области в 2013 г. // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 173.
43. Фролова О.П., Кравченко А.В., Мартынов А.А., Батыров Ф.А. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: пособие для врачей. – Тверь: ООО «Триада», 2007. – 120 с.

44. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. – 512 с.
45. Aagaard C., Brock I., Olsen A. et al. Mapping immune reactivity toward Rv2653 and Rv2654: two novel low-molecular-mass antigens found specifically in the *Mycobacterium tuberculosis* complex // *J. Infect. Dis.* – 2004. – v. 189. – P. 812-819.
46. Aderaye G., Bruchfeld J., Assefa G. et al. The relationship between disease pattern and disease burden by chest radiography, *M. tuberculosis* load, and HIV status in patients with pulmonary tuberculosis in Addis Ababa // *Infection.* – 2004. – v. 32. – P. 333-338.
47. Aggerbeck H., Giemza R., Joshi P. et al. Randomised clinical trial investigating the specificity of a novel skin test (C-Tb) for diagnosis of *M. tuberculosis* infection // *PLoS ONE.* – 2013. – v. 8. – e64215.
48. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Clinical and Developmental Immunology.* – 2010. – P. 1-17.
49. Aichelburg M., Rieger A., Breitenacker F. et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – v. 48. – P. 954-962.
50. Aichelburg M., Tittes J., Breitenacker F. et al. Prognostic value of indeterminate IFN- γ release assay results in HIV-1 infection // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – v. 50. – P. 2767-2769.
51. Aissa K., Madhi F., Ronsin N. et al. Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – v. 177. – P. 1041-1047.
52. Andersen P., Andersen A., Sorensen A., Nagai S. Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice // *J. Immunol.* – 1995. – v. 154 (7). – P. 3359-3372.
53. Andersen P., Munk M., Pollock J., Doherty T. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis // *Lancet.* – 2000. – v. 356. – P. 1099-1104.
54. Andersen P., Doherty T., Pai M., Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? // *Trends Mol. Med.* – 2007. – v. 13 (5). – P. 175-182.
55. von Andrian U., Mackay C. T-cell function and migration. Two sides of the same coin // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – v. 343 (14). – P. 1020 – 1034.
56. Arend S., Andersen P., van Meijgaarden K. et al. Detection of active tuberculosis infection by T-cell responses to early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10 // *J. Infect. Dis.* – 2000. – v. 181. – P. 1850-1854.
57. Arend S., Thijsen S., Leyten E. et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – v. 175 (6). – P. 618-627.
58. Ayieko J., Abuogi L., Simchowitz et al. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: a meta-analysis // *BMC Infect. Dis.* – 2014. – 14: 91.
59. Bakir M., Millington K., Soysal A. et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – v. 149 (11). – P. 777-787.
60. Behr M., Wilson M., Gill W. et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray // *Science.* – 1999. – v. 284. – P. 1520-1523.
61. Berthet F., Rasmussen P., Rosenkrands I. et al. *Mycobacterium tuberculosis* operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10) // *Microbiology.* – 1998. – v. 144 (11). – P. 3195-3203.
62. Brodin P., de Jonde M., Majlessi L. et al. Functional analysis of early secreted antigenic target-6, the dominant T-cell antigen of *Mycobacterium tuberculosis*, reveals key residues involved in secretion, complex formation, and immunogenicity // *J. Biol. Chem.* – 2005. – v. 280. – P. 953-959.
63. Brock I., Munk M., Kok-Jensen A. et al. Performance of whole blood IFN- γ test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10 // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2001. – v. 5. – P. 462-467.
64. Brock I., Weldingh K., Lillebaek T. et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – v. 170. – P. 65-69.
65. Brusasca P., Colangeli R., Lyashchenko K. et al. Immunological characterization of antigens encoded by the RD1 region of the *Mycobacterium tuberculosis* genome // *Scand. J. Immunol.* – 2001. – v. 54. – P. 448-452.
66. Campaignha S., Gomes T., Carvalho A., Duarte R. Negative predictive value of TST and IGRA in anti-TNF treated patients // *Eur. Respir. J.* – 2012. – V. 40. – N. 3. – P. 790-791.
67. Camus J., Pryor M., Médigue C., Cole S. Re-annotation of the genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv // *Microbiology.* – 2002. – v. 148 (10). – P. 2967-2973
68. Cauthen G., Snider D., Onorato I. Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian refugees // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – v. 149 (6). – P. 1597-1600.
69. Cecchini D., Ambrosioni J., Brezzo C. et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome // *AIDS.* – 2007. – v. 21. – P. 373-374.
70. Chang K, Leung C, Yew W, Tam C. Standard antituberculosis treatment and hepatotoxicity: do dosing schedules matter? // *Eur. Respir. J.* – 2007. – v. 29. – P. 347-351.
71. 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. – v. 16. – P. 2285-2293.
72. Chee C., Soh C., Boudville I. et al. Interpretation of the tuberculin skin test in *Mycobacterium bovis* BCG-vaccinated Singaporean schoolchildren // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – v. 164. – P. 958-961.
73. 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. – v. 150. – P. 238-244.

74. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence // *Nature*. – 1998. – v. 393. – P. 537-544.
75. Comstock G., Edwards L., Livesay V. Tuberculosis morbidity in the U.S. Navy: its distribution and decline // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1974. – v. 110. – P. 572-580.
76. Comstock G., Livesay V., Woolpert S. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence // *Am. J. Epidemiol.* – 1974. – v. 99. – P. 131-138.
77. Comstock G., Edwards P. The competing risks of tuberculosis and hepatitis for adult tuberculin reactors // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1975. – v. 111. – P. 573-577.
78. Comstock G. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1999. – v. 3. – P. 847-850.
79. Connell T., Curtis N., Ranganathan S. et al. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – v. 149. – P. 177-184.
80. del Corral H., Paris S., Marin D. et al. IFN-gamma response to *Mycobacterium tuberculosis*, risk of infection and in household contacts of tuberculosis patients in Colombia // *PloS One*. – 2009. – v. 4 (12). – e8257.
81. Costa J., Silva R., Ferreira J., Nienhaus A. Active tuberculosis among health care workers in Portugal // *J. Bras. Pneumol.* – 2011. – Vol. 37. – N. 5. – P. 636-645.
82. Costa J., Ringshausen F., Nienhaus A. Screening for tuberculosis and prediction of disease in Portuguese healthcare workers // *J. Occup. Med. Toxicol.* – 2011. – v. 6. – P. 19.
83. Covert B., Spencer J., Orme I., Belisle J. The application of proteomics in defining the T-cell antigens of *Mycobacterium tuberculosis* // *Proteomics*. – 2001. – v. 1. – P. 574-586.
84. Crump J., Tanner D., Mirrett S. et al. Controlled comparison of BACTEC 13 A, MYCO/F LYTIC, Bact/ALERT MB, and ISOLATOR 10 systems for detection of mycobacteremia // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – v. 41. – P. 1987-1990.
85. Daley C. The typically 'atypical' radiographic presentation of tuberculosis in advanced HIV disease // *Tuberc. Lung Dis.* – 1995. – v. 76. – P. 475-476.
86. Di Perri G., Cazzadori A., Vento S. et al. Comparative histopathological study of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus infected and non-infected patients // *Tuberc. Lung Dis.* – 1996. – v. 77. – P. 244-249.
87. Diel R., Nienhaus A., Schaberg T. Cost-effectiveness of isoniazid chemoprevention in close contacts // *Eur. Respir. J.* – 2005. – v. 26. – P. 465-473.
88. Diel R., Goletti D., Ferrara G. et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent *M. tuberculosis* infection: A systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* – 2010. – v. 37 (1). – P. 88-89.
89. Diel R., Loddenkemper R., Meywald-Walter K. et al. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis* // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – v. 177 (10). – P. 1164-1170.
90. Dietrich J., Aagaard C., Leah R. et al. Exchanging ESAT-6 with TB10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT-6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy // *J. Immunol.* – 2005. – v. 174. – P. 6332-6339.
91. Dillon D., Alderson M., Day H. et al. Molecular and immunological characterization of *Mycobacterium tuberculosis* CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in *Mycobacterium bovis* BCG // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – v. 38. – P. 3285-3290.
92. Doherty T., Demissie A., Olobo J. et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – v. 40. – P. 704-706.
93. Elliott J., Vohith K., Saramony S. et al. Immunopathogenesis and diagnosis of tuberculosis and tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome during early antiretroviral therapy // *J. Infect. Dis.* – 2009. – v. 200. – P. 1736-1745.
94. Ellner J., Goldberger M., Parenti D. *Mycobacterium avium* infection and AIDS: a therapeutic dilemma in rapid evolution // *J. Infect. Dis.* – 1991. – v. 163. – P. 1326-1335.
95. Fine P. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity // *Lancet*. – 1995. – v. 346 (8986). – P. 1339-1345.
96. Fine P., Sterne J., Ponnighaus J., Rees R. Delayed-type hypersensitivity, mycobacterial vaccines and protective immunity // *Lancet*. – 1994. – v. 344 (8932). – P. 1245-1249.
97. Friedland I. The booster effect with repeat tuberculin testing in children and its relationship to BCG vaccination // *S. Afr. Med. J.* – 1990. – v. 77 (8). – P. 387-389.
98. Garcia-Elorriaga G., Martinez-Velazquez M., Gaona-Flores V. et al. Interferon γ in patients with HIV/AIDS and suspicion or latent tuberculosis infection // *Asian Pac. J. Trop. Med.* – 2013. – v. 6 (2). – P. 135-138.
99. Goletti D., Weissman D., Jackson R. et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation // *J. Immunol.* – 1996. – v. 157. – P. 1271-1278.
100. Gordin F., Chaisson R., Matts J. et al. Rifampin and pyrazinamide vs. isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial // *JAMA*. – 2000. – v. 283. – P. 1445-1450.
101. Greer J., Nelson-Piercy C., Walters B.N.J. *Maternal Medicine: Medical Problems in Pregnancy*. – Churchill Livingstone, Elsevier, 2007. – 367 p.
102. Grzybowski S., Allen E. The challenge of tuberculosis in decline. A study based on the epidemiology of tuberculosis in Ontario, Canada // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1964. – v. 90. – P. 707-720.
103. Grzybowski S., Barnett G.D., Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis // *Bull. Int. Union Tuberc.* – 1975. – v. 50. – P. 90-106.
104. Haldar, P. Contact screening with single-step IGRA testing and risk of active TB infection: the Leicester cohort // *Thorax*. – 2009. – v. 64. – A5-A74.

105. Hassan M., Diab A. Detection of latent tuberculosis infection among laboratory personnel at a University Hospital in Eastern Saudi Arabia using an interferon gamma release assay // *J. Infect. Public Health.* – 2014. – Vol. 7 (4). – P. 289-295.
106. Harboe M., Oettinger T., Wiker H. et al. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG // *Infect. Immun.* – 1996. – v. 64. – P. 16-22.
107. Harstad I., Winje B., Helda E. et al. Predictive values of QuantiFERON-TB Gold testing in screening for tuberculosis disease in asylum seekers // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – v. 14. – P. 1209-1211.
108. Higuchi K., Harada N., Fukazawa K. et al. Relationship between whole-blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2008. – v. 88 (3). – P. 244-248.
109. Hill P., Jackson-Sillah D., Fox A. et al. Incidence of tuberculosis and the predictive value of ELISPOT and Mantoux tests in Gambian case contacts // *PLoS One.* – 2008. – v. 3. – e1379.
110. Horowitz H., Luciano B., Kadel J., Wormser G. Tuberculin skin test conversion in hospital employees vaccinated with bacilli Chalmette-Guerin: recent *Mycobacterium tuberculosis* infection or booster effect? // *Am. J. Infect. Control.* – 1995. – v. 23 (3). – P. 181-187.
111. Horsburgh C. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – v. 350 (20). – P. 2060-2067.
112. Johnson P., Stuart R., Grayson M. et al. Tuberculin-Purified Protein Derivative, MPT-64-, and ESAT-6-stimulated gamma interferon responses in medical students before and after *Mycobacterium bovis* BCG vaccination and in patients with tuberculosis // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 1999. – v. 6. – P. 934-937.
113. Jonnalagadda S., Lohman Payne B., Brown E. et al. Latent tuberculosis detection by interferon gamma release assay during pregnancy predicts active tuberculosis and mortality in human immunodeficiency virus type 1-infected women and their children // *J. Infect. Dis.* – 2010. – v. 202. – P. 1826-1831.
114. Jones B., Young S., Antoniskis D. et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – v. 148. – P. 1292-1297.
115. Kall M., Coyne K., Garrett N. et al. Latent and subclinical tuberculosis in HIV infected patients: a cross-sectional study // *BMC Infect. Dis.* – 2012. – v. 12. – P. 107.
116. 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. – v. 15. – P. 1028-1030.
117. Kik S., Franken W., Mensen M. et al. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts // *Eur. Respir. J.* – 2010. – v. 35. – P. 1346-1353.
118. Lalvani A., Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection // *Br. Med. Bull.* – 2010. – v. 93. – P. 69-84.
119. Lee J., Choi H., Park I.-H. et al. Comparison of two commercial interferon- γ assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Eur. Respir. J.* – 2006. – v. 28. – P. 24-30.
120. Leung C., Yew W., Chang K. et al. Risk of active tuberculosis among schoolchildren in Hong Kong // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2006. – v. 160 (3). – P. 247-251.
121. Leung C., Yam W., Yew W. et al. T-Spot TB outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease // *AJRCCM.* – 2010. – v. 182. – P. 834-840.
122. Lienhardt C., Fielding K., Hane A. et al. Evaluation of the prognostic value of IFN- γ release assay and tuberculin skin test in household contacts of infectious tuberculosis cases in Senegal // *PLoS ONE.* – 2010. – v. 5 (5). – e10508.
123. 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. – v. 38. – P. 649-656.
124. Lyons R. Orange contact lenses from rifampin // *N. Engl. J. Med.* – 1979. – v. 300. – P. 372-373.
125. Machingaidze S., Verver S., Mulenga H. et al. Predictive value of recent QuantiFERON conversion for tuberculosis disease in adolescents // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – v. 186 (10). – P. 1051-1056.
126. Mahomed H., Hawkridge T., Verver S. et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study // *PLoS One.* – 2011. – v. 6. – e17984.
127. Mandalakas A., Hesselink A., Chegou N. et al. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2008. – v. 12 (4). – P. 417-423.
128. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis* // *J. Bacteriol.* – 1996. – v. 178. – P. 1274-1282.
129. Marks G., Bai J., Simpson S. et al. Incidence of tuberculosis among a cohort of tuberculin-positive refugees in Australia: reappraising the estimates of risk // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – v. 162 (5). – P. 1851-1854.
130. Martinez Lacasa X., Canals Font R., Jaen Manzanera A., Cuchi Burgos E., Lite J. Comparative study of concordance and costs between tuberculin skin test and QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube[®] in the diagnosis of latent tuberculosis infection among contacts of patients with pulmonary tuberculosis // *Med. Clin. (Barc.)* – 2015. – Vol. 145. – N. 10. – P. 427-432.
131. Martinez-Lacasa X., Font R., Gonzalez S. et al. Usefulness of QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube[®] in screening for latent tuberculosis infection in health workers // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2015. – Vol. 33. – N. 8. – P. 525-531.
132. Matteelli A., Olliaro P., Signorini L. et al. Tolerability of twice-weekly rifabutin-isoniazid combinations versus daily isoniazid for latent tuberculosis in HIV-infected subjects: a pilot study // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1999. – Vol. 3 (11). – P. 1043-1046.

133. Mazurek G., Weis S., Moonan P. et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and 2 whole-blood interferon-gamma release assays in persons with suspected tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – v. 45. – P.837–845.
134. 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. – v. 59. – P. 1-25.
135. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – v. 159 (1). – P. 15-21.
136. Menzies R. Tuberculin skin testing. In: *Tuberculosis: a comprehensive international approach* / ed. by L.B. Reichman, E.S. Hershfield. – NY: Marcel Dekker. Inc., 2000. – P. 279-322.
137. Menzies D., Fanning A., Yuan L., FitzGerald J. Factors associated with tuberculin conversion in Canadian microbiology and pathology workers // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – v. 167(4). – P. 599-602.
138. Menzies R., Vissandjee B., Rocher I., St Germain Y. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – v. 120 (3). – P. 190-198.
139. 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. – v. 170. – P. 59-64.
140. Mtei L., Matee M., Herfort O. et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – v. 40. – P. 1500-1507.
141. Munk M., Arend S., Brock I. et al. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis // *J. Infect. Dis.* – 2001. – v. 183 (1). – P. 175-176.
142. Muñoz L., Santin M. Interferon- γ release assays in solid organ transplant recipients: everything begins with a single small step // *Clin. Infect. Dis.* – 2014.
143. Nakata K., Rom W., Honda Y. et al. *Mycobacterium tuberculosis* enhances human immunodeficiency virus-1 replication in the lung // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – v. 155. – P. 996-1003.
144. Nienhaus A., Schablon A., Bâcle C. et al. Evaluation of the interferon-gamma release assay in healthcare workers // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* – 2008. – v. 81 (3). – P. 295-300.
145. O'Brien R.J., Long M.W., Cross F.S. et al. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin among children treated for tuberculosis // *Pediatrics.* – 1983. – v. 72. – P. 491-499.
146. Ormerod L.P. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis // *Arch. Dis. Child.* – 1998. – v. 78. – P. 169-171.
147. 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 (6). – e208.
148. Pai M., Joshi R., Bandyopadhyay M. et al. Sensitivity of a whole-blood interferon-gamma assay among patients with pulmonary tuberculosis and variations in T-cell responses during anti-tuberculosis treatment // *Infection.* – 2007. – v. 35. – P. 98-103.
149. Pai M., Menzies D. The new IGRA and the old TST: making good use of disagreement // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – v. 175. – P. 529-531.
150. Pai M. Spectrum of latent tuberculosis – existing tests cannot resolve the underlying phenotypes // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2010. – v. 8. – P. 242.
151. Passalent L., Khan K., Richardson R. et al. Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head-to-head comparison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and expert physician panel // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – P. 1-6.
152. Piana F., Codecasa L., Cavallerio P. et al. Use of a T-cell-based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients // *Eur. Respir. J.* – 2006. – v. 28. – P. 31-34.
153. Pollock N., McAdam A., Pai M. et al. Interferon γ -release assays for diagnosis of latent tuberculosis in healthcare workers in low-incidence settings: pros and cons // *Clin. Chem.* – 2014. – v. 60 (5). – P. 714-718.
154. Pullar N., Steinum H., Tonby K. et al. Low prevalence of positive interferon-gamma tests in HIV-positive long-term immigrants in Norway // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18. – N. 2. – P. 180-187.
155. Pullar N., Steinum H., Bruun J., Dyrhol-Riise A. HIV patients with latent tuberculosis living in a low-endemic country do not develop active disease during a 2 year follow-up; a Norwegian prospective multicenter study // *BMC Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 14. – P. 667.
156. Radhakrishna S., Frieden T., Subramani R. Association of initial tuberculin sensitivity, age and sex with the incidence of tuberculosis in south India: a 15-year follow-up // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2003. – v. 7 (11). – P. 1083-1091.
157. Rafiza S., Rampal K., Tahir A. Prevalence and risk factors of latent tuberculosis infection among health care workers in Malaysia // *BMC Infect. Dis.* – 2011. – v. 11. – P. 19.
158. Rangaka N., Gideon H., Wilkinson K. et al. Interferon release does not add discriminatory value to smear-negative HIV-tuberculosis algorithms // *Eur. Respir. J.* – 2011. – v. 39. (1). – P. 163-171.
159. Rangaka M., Wilkinson K., Glynn J. et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* – 2012. – v. 12. – P. 45-55.
160. Richards N., Nelson K., Batt M. et al. Tuberculin test conversion during repeated skin testing, associated with sensitivity to nontuberculous mycobacteria // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1979. – v. 120 (1). – P. 59-65.
161. Samandari T., Nyirenda S., Tedla Z. et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2011. – v. 377. – P. 1588-1598.

162. Santin M., Casas S., Saumoy M. et al. Detection of latent tuberculosis by the tuberculin skin test and whole-blood interferon- γ release assay, and the development of active tuberculosis in HIV-seropositive persons // *Diagn. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2011. – v. 69 (1). – P. 59-65.
163. 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 // *PLoSOne.* – 2012. – v. 7 (3). – e32482.
164. Sepkowitz K. Tuberculin skin testing and the health care worker: lessons of the Prophit Survey // *Tuberc. Lung Dis.* – 1996. – v. 77 (1). – P. 81-85.
165. Sepulveda R., Burr C., Ferrer X. et al. Booster effect of tuberculin testing in healthy 6-year-old school children vaccinated with *Bacillus Calmette-Guerin* at birth in Santiago, Chile // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1988. – v. 7. – P. 578-581.
166. Sepulveda R., Ferrer X., Latrach C., Sorensen R. The influence of *Calmette-Guerin* bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1990. – v. 142 (1). – P. 24-28.
167. Seibert F. The isolation and properties of the purified protein derivative of tuberculin // *Amer. Rev. Tuberc.* – 1934. – v. 30. – P. 713-720.
168. Schluger N., Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB // *Chest.* – 2010. – v. 138 (6). – P. 1456-1463.
169. Shi L., North R., Gennaro M. Effect of growth state on transcription levels of genes encoding major secreted antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in the mouse lung // *Infect. Immun.* – 2004. – v. 72 (4). – P. 2420-2424.
170. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Litvinov V. et al. Prevalence of tuberculosis infection estimated by skin testing with recombinant protein CFP-10-ESAT-6 among hospital workers in Moscow // *EAACI-WAO World Allergy and Asthma Congress 2013, Milan, Italy.* [Электронный ресурс] URL: http://www.postersessiononline.com/173580348_eu/congresos/EAACI2013/aula/P_1158_EAACI2013.pdf.
171. Spyridis N., Spyridis P., Gelesme A. et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – v. 45. – P. 715-722.
172. Stagg H., Zenner D., Harris R., et al. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* – 2014. – v. 161. – P. 419-428.
173. Sterling T., Villarino M., Borisov A. et al. TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – v. 365. – P. 2155-2166.
174. Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis // *Adv. Tuberc. Res.* – 1980. – v. 20. – P. 1-63.
175. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculosis infection and the risk of developing infectious tuberculosis // *Bull. Int. Union Tuberc.* – 1985. – v. 60. – P. 117-119.
176. Talati N., Seybold U., Humphrey B. et al. Poor concordance between interferon-gamma release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals // *BMC Infect.* – 2009. – v. 9. – P. 15.
177. Tanaka D., Niwatsukino H., Oyama T. et al. Progressing features of atypical mycobacterial infection in the lung on conventional and high-resolution CT (HRCT) images // *Radiat. Med.* – 2001. – v. 19. – P. 237-245.
178. Thompson N., Glassroth J., Snider D., Farer L. The booster phenomenon in serial tuberculin testing // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1979. – v. 119 (4). – P. 587-597.
179. Topić R., Dodig S., Zorčić-Letoja I. Interferon-gamma and immunoglobulins in latent tuberculosis infection // *Arch. Med. Res.* – 2009. – v. 40 (2). – P. 103-108.
180. Vinton P., Mhrshahi S., Johnson P. et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test and tuberculin skin test for identification of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in healthcare staff and association between positive test results and known risk factors for infection // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2009. – v. 30 (3). – P. 215 – 221.
181. Vordermeier M., Chambers H., Cockle M. et al. Correlation of ESAT-6-specific gamma interferon production with pathology in cattle following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination against experimental bovine tuberculosis // *Infect. Immun.* – 2002. – v. 70. – P. 3026-3032.
182. Vukmanovic-Stejic M., Reed J., Lacy K. et al. Mantoux test as a model for a secondary immune response in humans // *Immunol. Lett.* – 2006. – v. 107 (2). – P. 93-101.
183. Weldingh K., Andersen P. ESAT-6/CFP-10 skin test predicts disease in *M. tuberculosis*-infected guinea pigs // *PLoS ONE.* – 2008. – Vol. 3 (4). – P. 1978.
184. Whalen C., Horsburgh C., Hom D. et al. Site of disease and opportunistic infection predict survival in HIV-associated tuberculosis // *AIDS.* – 1997. – v. 11. – P. 455-460.
185. Wolstenholme G., Cameron M. CIBA foundation symposium on experimental tuberculosis bacillus and host with an addendum on leprosy. Editors for the CIBA Foundation. – Boston: Little, Broun & Company, 1955.
186. Yoshiyama T., Harada N., Higuchi K. et al. Use of the QuantiFERON TB-Gold test for screening tuberculosis contacts and predicting active disease // *Int. J. Tubercul. Lung Dis.* – 2010. – v. 14 (7). – P. 819-827.

Приложение 1.

Сведения о проведении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (раствор для внутрикожного введения) у взрослых

Сведения о проведении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (раствор для внутрикожного введения)						
за период		(год, месяц) в		(наименование медицинской организации)		
(адрес медицинской организации)						
№ п/п	Контингенты лиц, подлежащих проведению кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным	Обследовано лиц	Результаты теста			Выявлено случаев туберкулеза
			отрицательный	сомнительный	положительный	
1.	ВИЧ-инфицированные лица					
2.	Лица перед назначением терапии генно-инженерными биологическими препаратами и во время проведения данного лечения					
3.	Лица из окружения беременных женщин и новорожденных					
4.	Лица, попавшие в трудную жизненную ситуацию и находящиеся в организациях, подведомственных Департаменту социальной защиты города Москвы					
5.	Лица, попавшие в трудную жизненную ситуацию, при обращении в медицинские организации за медицинской помощью					
6.	Лица, находящиеся в медицинских организациях психиатрического и психоневрологического профиля					
7.	Лица, состоящие на учете в филиалах ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы»					
8.	Лица, освобожденные из следственных изоляторов и исправительных учреждений Федеральной службы исполнения наказаний России					
9.	Лица, из числа декретированных контингентов при прохождении профилактических медицинских осмотров					
10.	Работники медицинских и аптечных организаций государственной системы здравоохранения города Москвы при прохождении предварительных и периодических медицинских осмотров					
11.	Лица, принимающие иммуносупрессорные препараты					
12.	Больные туберкулезом при переводе в III группу диспансерного учета, а также при снятии с диспансерного учета					
13.	Иностранцы граждане и лица без гражданства при обращении с целью получения разрешения на временное проживание, вида на жительство или разрешения на работу в Российской Федерации					
14.	Лица, подвергшиеся риску заражения туберкулезом (IV группа диспансерного учета) по месту жительства, работы или учебы					
15.	Лица, обследованные по эпидемиологическим показаниям на туберкулез в возрасте 15 лет и старше из окружения детей и подростков, у которых зарегистрирована положительная реакция на кожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным					
ИТОГО						

ИНФОРМИРОВАННОЕ ДОБРОВОЛЬНОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ КОЖНЫХ ПРОБ (ПРОБА МАНТУ 2 ТЕ-ППДЛ, ДИАСКИНТЕСТ) ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ИЛИ ОТКАЗ ОТ НИХ

Я, нижеподписавшийся (аяся) _____

(фамилия, имя, отчество - полностью)

_____ года рождения, проживающий (ая) по адресу: _____

являясь законным представителем (мать, отец, усыновитель, опекун, попечитель)

_____ (фамилия, имя, отчество несовершеннолетнего или недееспособного гражданина - полностью, год рождения) настоящим подтверждаю, что проинформирован (а) о том, что:

В соответствии с действующими нормативными правовыми актами, регламентирующими проведение санитарно-эпидемиологических (профилактических) мероприятий, направленных на предупреждение распространения туберкулеза среди населения:

- ежегодная постановка пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, начиная с 12-месячного возраста, является обязательным и основным методом для раннего выявления туберкулеза у детей. Для пробы Манту 2 ТЕ ППД-Л применяют раствор очищенного туберкулина в стандартном разведении, который при внутрикожном введении вызывает местную иммунную реакцию;

- для повышения качества диагностики туберкулеза проводится постановка кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест). Диаскинтест представляет собой рекомбинантный белок, который при внутрикожном введении вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию.

Мне понятен смысл и цели проведения кожных проб для диагностики туберкулеза.

К моменту проведения проб у лица, мной представляемого, нет никаких острых жалоб на здоровье (температуры, боли, озноба, слабости и др.), кожных заболеваний, аллергических состояний.

Мне ясно и я принимаю тот факт, что после проведения проб могут наблюдаться местные реакции (покраснение, уплотнение кожи) и иногда кратковременные общие реакции (недомогание, головная боль, повышение температуры).

Я поставил (а) в известность медицинского работника о наличии реакций на предшествующие пробы у лица, мной представляемого.

Я предупрежден (а) о том, что:

- в соответствии с действующими нормативными правовыми актами, регламентирующими проведение санитарно-эпидемиологических (профилактических) мероприятий, направленных на предупреждение распространения туберкулеза среди населения, что здоровым детям все профилактические прививки можно производить непосредственно после оценки результатов пробы Манту;

- статьей 5 Федерального закона от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (ред. от 31.12.2014) при отсутствии профилактических прививок предусмотрен временный отказ в приеме ребенка в дошкольное, образовательное, оздоровительное учреждение в случае возникновения массовых инфекционных заболеваний или при угрозе возникновения эпидемий;

- отказ от прививок, а также диагностических проб, может повлечь за собой серьезную опасность для здоровья ребенка и нарушает его право на жизнь и здоровье, провозглашенные Конституцией Российской Федерации, Конвенцией о правах ребенка (1989 г.), Оттавской Декларацией о праве ребенка на здоровье (1998г.).

Я ознакомлен (а) и согласен (на) со всеми пунктами настоящего документа, положения которого мне разъяснены, мною поняты. В соответствии со ст. 20 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

Добровольно соглашаюсь на проведение пробы Манту 2 ТЕ ППД-Л / Диаскинтеста (подчеркнуть нужное) и прошу персонал медицинского учреждения о ее постановке.

Добровольно отказываюсь от проведения пробы Манту 2 ТЕ ППД-Л / Диаскинтеста (подчеркнуть нужное).

_____ (фамилия, имя, отчество несовершеннолетнего или недееспособного гражданина)

Дата "___" _____ 20___ года.

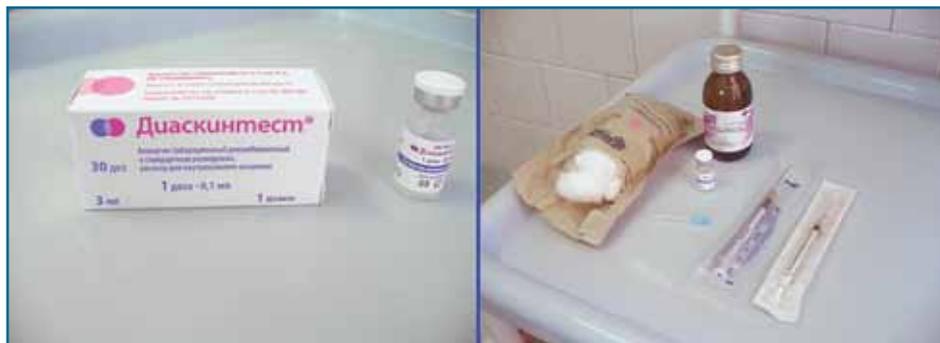
Подпись законного представителя _____

Расписался в моем присутствии:

_____ (должность, Ф. И. О.)

_____ / (подпись)

ПРИМЕНЕНИЕ КОЖНОЙ ПРОБЫ С ПРЕПАРАТОМ «АЛЛЕРГЕН ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ» В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ



Показания к проведению кожной пробы с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный»

Согласно приказу Минздравсоцразвития от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменений в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109» препарат «Аллерген туберкулезный рекомбинантный» используется во всех возрастных группах с целью:

- диагностики туберкулеза, оценки активности процесса и выявления лиц с высоким риском развития туберкулеза;
- дифференциальной диагностики туберкулеза;
- дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии (гиперчувствительности замедленного типа);
- наблюдения за эффективностью лечения в комплексе с другими методами.

Перед проведением кожной пробы необходимо получение от обследуемого (законного представителя) информированного добровольного согласия на проведение кожной пробы и обследование.

Противопоказания к проведению кожной пробы с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный»

Абсолютные противопоказания

Индивидуальная непереносимость препарата, неадекватные реакции на пробу с препаратом в анамнезе. В этом случае взамен кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным проводят лабораторную пробу со специфичными туберкулезными антигенами (квантифероновый тест – QuantiFERON® TB Gold или T-SPOT®.TB), с этой целью у больного производят забор крови из вены.

Относительные противопоказания

- Аллергические состояния (в том числе с выраженными кожными проявлениями).
- Острые инфекционные и соматические заболевания. Для диагностики туберкулезной инфекции и локальной формы туберкулеза у больных хроническими соматическими и инфекционными заболеваниями, в том числе в период обострения, кожная проба с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный» используется по согласованию со специалистом, наблюдающим пациента. При наличии клинической картины заболевания, сходной с таковой при активном туберкулезе, проведение кожной пробы с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный» является обязательным.

Техника проведения внутрикожной пробы с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный»

Препарат вводит медицинская сестра, имеющая справку-допуск к проведению пробы с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный», выданную противотуберкулезным учреждением.

В результате хронометража кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, проведенного в МНПЦ борьбы с туберкулезом, было установлено (табл.), что у взрослых лиц длительность проведения кожной пробы составляет 4,88 минуты, а время считывания – 1,08 минуты. Соответственно, количество кожных проб, которое может быть проведено в прививочном кабинете, не должно превышать 60 в смену.

Таблица. Результаты хронометража кожной пробы с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный» у взрослых методом видеосъемки

Манипуляции	Время, мин (M±m)
Длительность процедуры без считывания	4,88±0,2
Считывание пробы	1,08±0,02
Проб в смену (6 часов) *	до 60

* При подготовительно-заключительном времени – 20% от продолжительности смены

Проведение кожной пробы предусматривает осуществление следующих технологических операций (схема 1):

1. Идентификация личности обследуемого лица (направление, список – при массовой иммунодиагностике).
2. Занесение данных в журнал (ФИО, возраст, адрес, №, серия, срок годности диагностикума, дата постановки пробы, дата оценки результата, результат).
3. Психологическая подготовка обследуемого лица, заполнение информированного добровольного согласия.
4. Обработка рук медицинской сестры кожным антисептиком.
5. Надеть перчатки одноразовые, обработать их кожным антисептиком.
6. Подготовка необходимого инструментария и флакона в лоток (туберкулиновый одноразовый шприц, иглы, пинцет анатомический, стерильные ватные шарики или салфетки, 70° этиловый спирт).
7. Набрать 0,2 мл (2 дозы) препарата в шприц, 1 дозу выпустить в стерильный ватный шарик.

8. Обработать предплечье стерильной салфеткой, шариком с 70° этиловым спиртом и просушить стерильным ватным шариком.
9. Провести внутривенную инъекцию.
10. Выдача обследуемому лицу талона на чтение пробы с указанием даты, времени, номера кабинета.

11. Чтение пробы специалистом (медицинской сестрой, имеющей справку-допуск или врачом, прошедшим специальное обучение).
12. Запись в журнал и первичную медицинскую документацию результатов пробы.

Схема 1. Основные технологические операции



1. Резиновую пробку флакона с препаратом обрабатывают салфеткой, смоченной 70% этиловым спиртом.



2. Для забора препарата используется игла для внутримышечного введения, которая остается во флаконе и накрывается стерильной салфеткой.



3. В туберкулиновый шприц набирают 0,2 мл (2 дозы) препарата, меняют иглу (насаживают короткую с косым



срезом № 04), в стерильный ватный тампон выпускают раствор до метки 0,1 мл (1 доза).



4. 0,1 мл препарата вводят в положении пациента сидя, строго внутривенно в область внутренней поверхности средней трети предплечья.



5. Образуется папула в виде «лимонной корочки» размером 7-10 мм в диаметре беловатого цвета.



6. Открытый флакон хранят не более 2 часов после вскрытия в асептических условиях.

После проведения внутрикожной пробы обследуемому (сопровождающему лицу) выдается талон-извещение на посещение врача с целью учета результатов реакции на «Аллерген туберкулезный рекомбинантный». Талон-извещение выдается в произвольной форме с указанием: учреждения, номера пациента, даты и времени посещения врача.

До сих пор проявлений неспецифической аллергии на пробу с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный» не было отмечено. Однако необходимо соблюдать требования к оснащению кабинета, где проводится кожная проба, в частности, обязательно наличие средств неотложной и противошоковой терапии.

Учет реакции проводят через 72 часа путем измерения папулы или гиперемии на месте введения препарата, для этого их измеряют линейкой поперечно продольной оси папулы или гиперемии (схема 2).

Необходимо отметить наличие или отсутствие общей реакции на пробу с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный» (температура, озноб и др.).

Общая реакция организма может наблюдаться при выраженных туберкулезных изменениях в организме, хроническом течении процесса, в частности, туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов у детей. При этом общая реакция сопровождается выраженной местной реакцией – гиперергической с наличием лимфангита, лимфаденита.

Общая реакция в виде повышения температуры, но при отсутствии местных проявлений, может наблюдаться у больных ВИЧ-инфекцией. Такую реакцию следует расценивать как положительную.

Результаты пробы фиксируются в учетных формах (025/у, 003/у, 081/у):

- медицинская карта амбулаторного больного – форма № 025/у;
- медицинская карта стационарного больного – форма № 003/у;
- медицинская карта больного туберкулезом – форма № 081/у.

В учетных документах указывают:

- название препарата;
- предприятие-изготовитель, номер серии, срок годности;
- дату проведения пробы;
- введение препарата в правое или левое предплечье;
- реакцию на пробу (местную и общую).

Схема 2. Учет результатов реакции



Отрицательная – полное отсутствие инфильтрата или гиперемии, либо наличие только уколочной реакции (0-1 мм).
Сомнительная – наличие только гиперемии любого размера.



Гиперергическая – инфильтрат 15 мм и более, любой размер инфильтрата при наличии везикул, лимфангита, некроза, реакции региональных лимфатических узлов.



Положительная – наличие инфильтрата любого размера.
Разновидности положительных реакций:
– слабopоложительная (инфильтрат 2-4 мм)
– средней интенсивности (инфильтрат 5-9 мм)
– выраженная (инфильтрат 10 мм и более).



Гиперергическая – с наличием везикул, лимфангита, некроза, реакции региональных лимфатических узлов.