Методы

© Коллектив авторов, 2021

Бородулина Е.А.¹, Кудлай Д.А.^{2,3}, Кузнецова А.Н.¹, Gladunova E.P.¹,
Kalashnikova E.V.¹**Использование технологической платформы ELISPOT в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией**¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, г. Самара, Российская Федерация² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация**Резюме****Введение.** Проблема неуклонного роста ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (ТБ) в последние годы становится в России все более актуальной. Диагностика ТБ особенно затруднена на стадии выраженного иммунодефицита.**Цель** исследования – оценить возможность применения метода T-SPOT.TB в диагностике ТБ-инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией.**Материал и методы.** За 2019–2020 гг. выполнен анализ результатов T-SPOT.TB у 396 пациентов. В исследование были включены пациенты, удовлетворяющие следующим критериям: возраст 18 лет и старше, диагноз «ВИЧ-инфекция», диспансерное наблюдение в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, проведение компьютерной томографии (КТ) легких, наличие анализа крови методом T-SPOT.TB. На основании результатов теста T-SPOT.TB были сформированы 2 группы пациентов: 1-я группа – с положительным результатом – T-SPOT.TB+ ($n = 143$) и 2-я группа – с отрицательным результатом T-SPOT.TB– ($n = 253$).**Результаты.** ТБ верифицирован обнаружением *Mycobacterium tuberculosis* у 117 пациентов с ВИЧ-инфекцией, при КТ у всех наблюдались изменения, характерные для ТБ, положительный результат T-SPOT.TB был отмечен в 88 % ($n = 103$) случаев. Средний уровень CD4⁺-Т-клеток в этой группе составил $230,05 \pm 15,3$ кл/мкл при 95 % доверительном интервале [190,91–256,2]. Диагноз «латентная туберкулезная инфекция» поставлен 40 пациентам с ВИЧ-инфекцией с положительным результатом T-SPOT.TB при отсутствии изменений при КТ.**Заключение.** T-SPOT.TB может использоваться в диагностическом комплексе наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекцией как скрининг-метод, позволяющий в последующем не только верифицировать диагноз, но и выявить латентный ТБ.**Ключевые слова:** T-SPOT.TB; туберкулез; микобактерии; диагностика; ВИЧ-инфекция

Статья получена 01.06.2021. Принята в печать 16.07.2021.

Для цитирования: Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Кузнецова А.Н., Gladunova E.P., Kalashnikova E.V. Использование технологической платформы ELISPOT в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Иммунология. 2021; 42 (4): 395–402. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-395-402>**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Бородулина Елена Александровна –
доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой
фтизиатрии и пульмонологии
ФГБОУ ВО «СамГМУ»
Минздрава России, Самара,
Российская Федерация
E-mail: borodulinbe@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>

Borodulina E.A.¹, Kudlay D.A.^{2,3}, Kuznetsova A.N.¹, Gladunova E.P.¹,
Kalashnikova E.V.¹**The use of the ELISPOT technological platform in the diagnosis of tuberculosis infection in patients with HIV infection**

¹ Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 443099, Samara, Russian Federation

² National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. The problem of the steady growth of HIV-associated tuberculosis has become more and more urgent in recent years in Russia. Diagnosis of tuberculosis is especially difficult at the stage of severe immunodeficiency.

Aim of the study – to assess the possibility of using the T-SPOT.TB method in the diagnosis of tuberculosis infection in patients with HIV infection.

Material and methods. In the period for 2019–2020, an analysis of the T-SPOT.TB results was carried out in 396 patients. The inclusion criteria for this study were age 18 and older, diagnosis of HIV infection, dispensary observation at the AIDS center, CT scan of the lungs, and the presence of a blood test for T-SPOT.TB. Based on the results of the T-SPOT.TB test, 2 groups were formed: group 1 – with a positive result – T-SPOT.TB+ ($n = 143$) and group 2 with a negative result – T-SPOT.TB– ($n = 253$).

Results. Tuberculosis was verified by detection of *Mycobacterium tuberculosis* in 117 patients with HIV-infection, all CT changes characteristic of tuberculosis, a positive T-SPOT.TB result was in 88 % ($n = 103$) cases. The mean CD4⁺ T cells level in this group was 230.05 ± 15.3 cell/mcl, 95 % CI [190.91– 256.2]. The diagnosis «latent tuberculosis infection» was made in 40 patients with HIV infection with a positive T-SPOT.TB result in the absence of changes on CT.

Conclusion. T-SPOT.TB can be used in a diagnostic complex for monitoring patients with HIV infections as a screening method that allows not only to verify the diagnosis in the future, but also to reveal latent tuberculosis.

Keywords: T-SPOT.TB; tuberculosis; mycobacteria; diagnostics; HIV infection

Received 01.06.2021. Accepted 16.07.2021.

For citation: Borodulina E.A., Kudlay D.A., Kuznetsova A.N., Gladunova E.P., Kalashnikova E.V. The use of the ELISPOT technological platform in the diagnosis of tuberculosis infection in patients with HIV infection. *Immunologiya*. 2021; 42 (4): 395–402. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-395-402> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interests.

Введение

В период улучшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу (ТБ) в целом, проблема снижения риска развития активного ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией особенно актуальна [1, 2]. ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией имеет свои клинико-иммунологические и патоморфологические особенности, затрудняющие верификацию диагноза [3]. Проблема диагностики особенно затруднена на стадии выраженного иммунодефицита [4, 5]. К особенностям заболевания относят частое отсутствие характерных клинических проявлений и высокий риск летального исхода [6]. У пациентов с коморбидностью ВИЧ-инфекция/ТБ часто отмечается лекарственная устойчивость микобактерий к противотуберкулезным лекарственным препаратам [1, 6].

Риск развития ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в несколько раз выше, чем в целом в популяции [7]. Диагностика коморбидной патологии ВИЧ-инфекция/ТБ представляет значительные трудности, связанные с особенностями иммунных механизмов за-

болевания. Высокая восприимчивость пациентов с ВИЧ-инфекцией к микобактериям туберкулеза (МБТ) объясняется снижением уровня CD4⁺-Т-клеток, играющих ключевую роль в противотуберкулезном иммунитете. Именно снижение уровня CD4⁺-Т-клеток объясняет недостаточно высокую эффективность иммунологических тестов и кожных диагностических проб [10–12]. Развитие иммунодефицита (снижение уровня CD4⁺-Т-клеток < 350 кл/мкл) приводит к увеличению вероятности перехода латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) в активную форму заболевания и находится в прямой связи с повышением заболеваемости и смертности пациентов с коморбидной патологией ВИЧ-инфекция/ТБ [8, 9].

Перспективным является лабораторный тест на основе методики ELISPOT (тест T-SPOT.TB), действие которого основано на определении количества моноклеарных клеток крови (спотов), выделяющих интерферон- γ (ИФН- γ) в ответ на стимуляцию специфическими белками *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) [13–15]. Антигены ESAT-6 и CFP-10 входят в состав ми-

For correspondence

Elena A. Borodulina –

MD, PhD, Professor,

Head of the Phthisiology

and Pulmonology Chair,

Samara State Medical University

of the MOH of Russia,

Samara, Russian Federation

E-mail: borodulinbe@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>

кобактерий комплекса *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) и отсутствуют в вакцинном штамме BCG и во многих других неvirulentных для человека микобактериях, находящихся в окружающей среде, поэтому на результат не оказывает влияние вакцинация BCG, что объединяет тест *in vitro* T-SPOT.TB с кожной пробой с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении и отличает тесты нового поколения от традиционной пробы Манту [16, 17]. Кроме того, важным фактором получения результата (результат может быть получен в течение 24 ч) и однократное посещение специалиста. Для получения результатов с высоким уровнем доказательности актуальна систематизация данных пациентов, поставленных на учет в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями и обследованных на ТБ тестом на основе метода ELISPOT (T-SPOT.TB), с последующей оценкой значимости в диагностике как активного ТБ любой локализации, подтвержденного рентгенологически и бактериологически, так и ЛТИ. Проведение такой оценки в перспективе может привести к улучшению диагностики ЛТИ у лиц с ВИЧ-инфекцией и повышению эффективности химиопрофилактики ТБ [18, 19].

Цель исследования – оценить возможность применения метода T-SPOT.TB в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на диспансерном наблюдении в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями.

Материал и методы

Пациенты (участники исследования). Проведение исследования основано на действующих в Российской Федерации нормативных документах, определяющих порядок обследования на ТБ групп населения с повышенным риском развития заболевания. В исследование вошли пациенты, проконсультированные фтизиатром в условиях Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями. Настоящее исследование было одобрено комитетом по биоэтике Самарского государственного медицинского университета (протокол № 202 от 09.10.2019) в строгом соответствии с международными требованиями и российскими этическими принципами и нормами. Все участники исследования подписали информированное согласие. Всеми пациентами (методом сплошной выборки) заполнена стандартизированная анкета, одобренная этическим комитетом, включающая данные по ВИЧ-инфекции и риску туберкулезной инфекции.

Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше, диагноз «ВИЧ-инфекция», диспансерное наблюдение в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, проведение компьютерной томограммы (КТ) легких, наличие результата анализа крови методом T-SPOT.TB.

Всем участникам проводилось комплексное обследование с целью диагностики ТБ, включающее

оценку анамнеза, жалоб, возможного контакта с больным ТБ, физикальное и лучевое обследование (КТ органов грудной клетки); поиск МБТ в мокроте больного и/или в бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) (в случае проведения бронхоскопии). Для выявления МБТ использовались методики бактериоскопии с окраской по Цилю–Нильсену, молекулярно-генетический метод, основанный на технологии гибридизации – HAIN-GenoType MTBDRPlus (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Германия), посевы на жидких средах в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson, США), посевы на плотных средах Левенштейна–Йенсена (АО «НПО» «Микроген», Россия).

Лабораторные исследования. Оценка результатов тестирования с помощью T-SPOT.TB проводилась в соответствии с инструкцией по применению набора реагентов. Положительным результатом считали наличие в образце крови ≥ 8 эффекторных Т-клеток, специфически сенсibilизированных к МБТ; сомнительным – от 5 до 7 Т-клеток; отрицательным – ≤ 4 . Диагноз «туберкулез» подтверждался врачебной комиссией противотуберкулезного диспансера. Данные для анализа заносили в таблицу MS Excel, куда не включали персональные данные участников исследования.

В данном исследовании группы формировали по результатам теста T-SPOT.TB. Сформировано 2 группы: 1-я группа – с положительным результатом (T-SPOT.TB+, $n = 143$), 2-я группа – с отрицательным результатом (T-SPOT.TB–, $n = 253$).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного пакета Statistica 10. Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для количественных признаков в сравниваемых группах оценивали средние арифметические и среднеквадратические (стандартные) ошибки среднего ($M \pm m$), рассчитывали границы доверительных интервалов (ДИ). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня принималась нулевая гипотеза.

Для определения достоверности различий в группах сравнения использовали *U*-критерий Манна–Уитни. Анализ качественных признаков проводился через исследование их частот посредством таблиц сопряженности с использованием критерия согласия χ^2 (критерия Пирсона). При работе с малыми выборками применяли критерий Фишера. Для определения зависимостей между переменными проводили корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Кендалла (τ). Достоверным для всех используемых процедур статистического анализа считали уровень значимости $p < 0,05$.

Оценку эффективности метода T-SPOT.TB проводили у лиц с подтвержденным диагнозом ТБ по результатам КТ и с верифицированным диагнозом ТБ путем выявления МБТ (положительный результат анализа на МБТ любым способом) [6]. По результатам проведен-

Таблица 1. Распределение по уровню CD4⁺-Т-клеток в группах ВИЧ-инфицированных пациентов, обследованных методом T-SPOT.TB

Уровень CD4 ⁺ -Т-клеток	T-SPOT.TB+ (n = 143) Абс/%	T-SPOT.TB– (n = 253) Абс/%	Всего (n = 396) Абс/%	Критерий Пирсона (χ^2, p)
<50	0	170/67,19	170/42,9	$\chi^2 = 168,36; p = 0,00$
51–100	13/9,09	51/20,15	64/16,16	$\chi^2 = 8,26; p = 0,04$
101–200	62/43,4	24/9,48	86/21,7	$\chi^2 = 61,65; p = 0,00$
201–300	40/27,97	8/3,16	48/12,12	$\chi^{2*} = 50,49; p = 0,00$
301–400	25/17,48	0	25/5,31	$\chi^{2*} = 44,30; p = 0,00$
401–500	3/2,09	0	3/0,76	$p^{**} = 0,0465$

Примечание. * – критерий Пирсона с поправкой Йетса, ** – точный критерий Фишера.

ной диагностики оценивали чувствительность (S_p) – доля истинно положительных случаев ТБ (подтвержденных обнаружением МБТ), которые были правильно идентифицированы методом T-SPOT.TB:

$$S_p = \frac{TP}{TP + FN} \times 100 \%,$$

Специфичность (S_p) – доля истинно отрицательных случаев результата T-SPOT.TB у пациентов с исключением ТБ-инфекции:

$$S_p = \frac{TN}{TN + FP} \times 100 \%,$$

где TP (TruePositives) – верно классифицированные положительные примеры (истинно положительные случаи); FN (FalseNegatives) – отрицательные результаты при доказанном ТБ; FP (FalsePositives) – положительные результаты при отсутствии активного ТБ; TN (TrueNegatives) – верно классифицированные отрицательные примеры (истинно отрицательные случаи).

Учитывая, что в настоящее время отсутствует «золотой стандарт» диагностики ЛТИ, оценить специфичность в проведенном исследовании не представлялось возможным. В связи с этим положительные результаты T-SPOT.TB при отсутствии признаков активного заболевания были классифицированы как ЛТИ.

Результаты

Среди обследованных преобладали лица мужского пола – 269 (68 %), женщин было 127 (32 %). Сред-

ний возраст составил $40,95 \pm 8,02$ года, ДИ [7,57–8,52]; в 1-й группе – $39,59 \pm 7,26$ лет, ДИ [6,50–8,21], во 2-й – $41 \pm 7,93$ год, ДИ [7,30–8,69] ($U = 16\ 108,00$ $p = 0,0709$). Различий по показателю «возраст» не выявлено ($p > 0,05$). Большинство из обследованных были неработающими трудоспособного возраста – 249 (62,88 %) ($\chi^2 = 6,85; p = 0,0089$).

Все пациенты были разделены в группах по уровню CD4⁺-Т-клеток (табл. 1). В обеих группах было отмечено снижение уровня CD4⁺-Т-клеток, но в большей степени это наблюдалось в группе с отрицательным результатом T-SPOT.TB.

Заражение ВИЧ в 80 % произошло при потреблении инъекционных наркотиков (ПИН). Давность выявления ВИЧ-инфекции среди всех обследованных составила $7,80 \pm 6,41$ года, ДИ [5,99–6,89]: в 1-й группе $8,04 \pm 6,35$ года, ДИ [5,69–7,19], во 2-й группе – $7,66 \pm 6,46$ года, ДИ [5,94–7,07] ($U = 17\ 271,50; p = 0,4549$). Средний срок постановки на учет у специалистов составил $3,40 \pm 4,75$ года, ДИ [4,44–5,10]: в 1-й группе $4,63 \pm 5,29$ года, ДИ [4,74–5,99], во 2-ой группе – $3,64 \pm 4,38$ года, ДИ [4,03–4,80] ($U = 16\ 773,50; p = 0,2292$). Различия по наличию в анамнезе ВИЧ-инфекции в группах не выявлены ($p > 0,05$). Постоянно наблюдаться в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями в течение последнего года стали 43,9 % ($n = 174$) всех обследованных.

При оценке данных КТ в группах наблюдения без изменений в легочной ткани большинство обнаружено во 2-й группе – 70 % ($n = 177$), в 1-й – 28 % ($n = 40$), ($p = 0,000001$) (табл. 2).

Положительный результат T-SPOT.TB и изменения при КТ имели 103 пациента; отрицательный резуль-

Таблица 2. Изменения легочной ткани в группах по данным компьютерной томографии

Изменение легочной ткани	T-SPOT.TB+ (n = 143) Абс/%	T-SPOT.TB– (n = 253) Абс/%	Критерий Пирсона (χ^2, p)
Без патологии (n = 217)	40/28	177/70	$\chi^2 = 65,03; p = 0,00$
Очаговая тень (n = 28)	17/11,9	11/4,3	$\chi^{2*} = 6,80; p^* = 0,009$
Фокус (инфильтрат) (n = 97)	55/38,5	42/16,6	$\chi^2 = 23,61; p = 0,000$
Диссеминация легочной ткани (n = 41)	23/16,1	18/7,1	$\chi^2 = 7,92; p = 0,0049$
Полиморфизм изменений (n = 4)	2/1,3	2/0,8	$p^{**} = 0,4569$
Плевральный выпот (n = 9)	6/4,2	3/1,2	$p^{**} = 0,0599$

Примечание. * – критерий Пирсона с поправкой Йетса (χ^{2*}, p^*); ** – точный критерий Фишера.

Таблица 3. Результаты диагностических методов, использованных в диагностике туберкулеза, по отношению к результату T-SPOT.TB

Метод (количество исследований)	МБТ+ (n = 117) абс/%	T-SPOT.TB+ (n = 143) абс/%	T-SPOT.TB– (n = 253) абс/%	Критерий Пирсона (χ^2 , p) (сравнение по проведенным исследованиям)
Бактериоскопия мазка с окраской по Цилю–Нильсену (n = 396)	55/11,89	27/6,82	28/7,07	$\chi^2 = 0,02$ p = 0,8888
HAIN-GenoTypeMTBDRPlus (n = 395)	44/11,14	22/5,57	22/5,57	$\chi^2 = 0,00$ p = 1,0000
Bactec™ MGIT™ 960 (n = 383)	90/23,5	55/14,36	35/9,14	$\chi^2 = 5,04$ p = 0,0248
Посев на твердую питательную среду Левенштейна–Йенсена (n = 391)	94/24,04	55/14,07	39/9,97	$\chi^2 = 3,10$ p = 0,0785
Всего идентифицировано	117	103	14	p = 0,0000

тат T-SPOT.TB при наличии изменений картины КТ – 76 пациентов. Положительный результат T-SPOT.TB при отсутствии изменений на КТ отмечен у 40 пациентов (латентный ТБ); отрицательный результат T-SPOT.TB при нормальной КТ обнаружен у 177 обследованных. Положительные результаты T-SPOT.TB у лиц с изменениями при КТ наблюдались в 57,5 % случаев.

Решающее значение при постановке диагноза «туберкулез» имеет обнаружение МБТ. Самым надежным способом подтверждения диагноза «туберкулез легких» является обнаружение *M. tuberculosis* в мокроте или БАЛЖ [17]. Диагноз считали верифицированным в случае подтверждения наличия МБТ любым способом [6]. По результатам комплексного обследования с применением различных методов поиска МБТ выявлены 117 пациентов с диагнозом «туберкулез легких» (табл. 3).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, из 117 пациентов, у которых были выявлены МБТ, положительный результат T-SPOT.TB зарегистрирован у 103 (88 %) человек. Таким образом, чувствительность метода (S_c) составила 88,0 %.

Анализ показал, что у пациентов при положительном результате T-SPOT.TB имеются изменения картины КТ и выявление МБТ [коэффициент ранговой корреляции Кендалла (τ)], $\tau = 0,4052$ ($Z = 12,0427$; $p = 0,0000$). Средний уровень CD4⁺-Т-клеток в этой группе составил $230,05 \pm 15,3$ кл/мкл, 95 % ДИ [190,91–256,2].

У пациентов с положительным результатом T-SPOT.TB при отсутствии изменений при КТ и отсутствии МБТ поставлен диагноз «латентная туберкулезная инфекция» для наблюдения их как группы повышенного риска по ТБ и проведения превентивной химиотерапии. Отрицательный результат T-SPOT.TB получен у 253 обследуемых пациентов, из них у 177 пациентов изменения при КТ отсутствуют, у 50 человек присутствуют изменения при КТ и выделение МБТ (диагноз «туберкулез» верифицирован), а у оставшихся 26 человек диагностированы другие заболевания легких. Таким образом, активный ТБ исключен в 51,3 % ($n = 203$), из них большинство – 87,2 % ($n = 177$) имели отрицательный результат T-SPOT.TB.

Обсуждение

Одной из важнейших медицинских причин, провоцирующих развитие ТБ, является ВИЧ-инфекция [1, 3]. Сочетание с ВИЧ-инфекцией создает трудности для диагностики и лечения ТБ. Последний может развиваться на любой стадии течения ВИЧ-инфекции, приобретая атипичные проявления при снижении уровня CD4⁺-Т-клеток < 350 клеток/мкл. В настоящей работе для оценки эффективности применяемых методов и возможности включения в скрининг методики T-SPOT.TB для выявления ТБ при ВИЧ-инфекции/СПИДе методом сплошной выборки проведено исследование среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, стоящих на учете в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями.

Сложности диагностики ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов связаны с особенностями его клинических проявлений, меньшей чувствительностью иммунологических тестов (ТКП, тест с АТР), частым наличием нескольких заболеваний, обусловленных ВИЧ-инфекцией, схожестью рентгенологических изменений в легких с таковыми, наблюдаемыми при других вторичных и оппортунистических заболеваниях, что отмечается многими авторами [8, 20]. По данным И.Б. Викторовой и соавт., при ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией реже выявляются микобактерии [6]. Проведенное нами исследование подтверждает сложность диагностики ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией: отмечается разнообразие клинических и рентгенологических проявлений.

Подозрение на туберкулез в основном формируется по данным КТ. Различные изменения наблюдались у 179 пациентов (46 % от обследованных). Всем пациентам проводился T-SPOT.TB, положительный результат наблюдался в 36 % случаев ($n = 143$). И КТ, и T-SPOT.TB не являются абсолютными методами. При проведении лабораторных исследований МБТ были выявлены различными методами у 117 пациентов (в 29 % случаев) из 396 обследованных. Из 117 случаев верифицированного ТБ 103 (88,0 %) пациента имели положительный результат T-SPOT.TB с характерными изменениями на рентгенограмме.

Положительные результаты T-SPOT.TB выявлены у 40 пациентов с отсутствием изменений при КТ. С учетом множества рисков по ТБ им был поставлен диагноз «латентная туберкулезная инфекция».

Диагноз «латентная туберкулезная инфекция» становится актуальным в клинической практике диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов для выявления ТБ-инфекции до появления специфических изменений в органах.

Заключение

Включение метода T-SPOT.TB в алгоритм диагностики ТБ представляется перспективным для повышения эффективности профилактических мероприятий по

предупреждению ТБ среди ВИЧ-инфицированных контингентов. T-SPOT.TB способен дополнять бактериологические методы, так как позволяет выявлять мононуклеары, выделяющие ИФН- γ в ответ на стимуляцию специфическими белками *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10). T-SPOT.TB может использоваться в диагностическом комплексе наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекцией как скрининг-метод ($\chi^2 = 30,74$, $p = 0,000001$), позволяющий в последующем не только верифицировать диагноз, но и выявить пациентов с ЛТИ как группу риска по развитию активного ТБ любой локализации для проведения профилактических мероприятий.

Вклад авторов. Вклад всех авторов в работу равнозначен.

Литература

1. Зими́на В.Н., Васи́льева И.А., Кра́вченко А.В., Зю́зя Ю.Р., Само́йлова А.Г. Диагностика туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2014; (10): 3–10. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-10-87-92>
2. Вдоушкина Е.С., Бородулина Е.А., Калинин А.В., Рогожкин П.В. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в регионе с высоким распространением ВИЧ. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96 (12): 64–5. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-12-64-65>
3. Mendez-Samperio P. Diagnosis of tuberculosis in HIV co-infected individuals: current status, challenges and opportunities for the future. Scandinavian journal of immunology. 2017; 86 (2): 76–82. DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.12567>
4. Зими́на В.Н., Ми́кова О.Е., Ва́рецкая Т.А., Обо́рин Д.А., Де́гтярева С.Ю., Серге́ев В.И. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией при использовании современного алгоритма этиологической диагностики заболевания. Инфекционные болезни. 2018; 16 (1): 28–34. DOI: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-1-28-34>
5. Pai M., Sotgiu G. Diagnostics for latent TB infection: incremental, not transformative progress. European Respiratory Journal. 2016; 47 (3): 704–6. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01910-2015>
6. Викторова И.Б., Дегтярева С.Ю., Кулабухова Е.И., Белобородова Е.Н., Зими́на В.Н. Обнаружение *Mycobacterium tuberculosis* в мокроте у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез различными методами (обзор литературы). Журнал инфектологии. 2018; 10 (2): 30–8. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-2-30-38>
7. Scott L., da Silva P., Boehme C.C., Stevens W., Gilpin C.M. Diagnosis of opportunistic infections: HIV co-infections: tuberculosis. Curr. Opin. HIV AIDS. 2017; 12 (2): 129–38. DOI: <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000345>
8. Каминский Г.Д., Кудлай Д.А., Панова А.Е., Паролина Л.Е., Перегудова А.Б., Пшеничная Н.Ю., Самойлова А.Г., Тестов В.В., Тинькова В.В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство / под редакцией И.А. Васильевой. Москва. 2020, 152 с.
9. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and metaanalysis. European Respiratory Journal. 2019; 12 (54 (3)): 1901394. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>
10. Дудченко А.В., Карпина Н.Л., Авербах М.М. Новый подход к иммунодиагностике туберкулеза у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции. Вестник центрального научно-исследова-

тельского института туберкулеза. 2020; (4): 31–7. DOI: <https://doi.org/10.7868/S2587667818040040>

11. Небесная Е.Ю., Бахшиева Л.И., Багешева Н.В., Дубровская И.И., Зенкова Л.А., Мордык Д.И., Моисеева М.В. Результаты иммунодиагностики туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения общесоматического стационара. Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2020; (2): 74–81. DOI: <https://doi.org/10.7868/S2587667820020090>

12. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98 (8): 63–74. DOI: <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>

13. Higuchi K., Sekiya Y., Igari H., Watanabe A., Harada N. Comparison of specificities between two interferon-gamma release assays in Japan. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2012; 16 (9): 1190–1192. DOI: <http://doi.org/10.5588/ijtld.11.0829>

14. Huo Z., Peng L. Accuracy of the interferon- γ release assay for the diagnosis of active tuberculosis among HIV-seropositive individuals: a systematic review and meta-analysis. BMC Infectious Diseases. 2016; 16 (350). DOI: <http://doi.org/10.1186/s12879-016-1687-8>

15. Kussen G.M.B., Dalla-Costa L.M., Rossoni A., Raboni S.M. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. J. Infect. Dis. 2016; 20 (1): 69–75. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.10.007>

16. Русских О.Е., Кудлай Д.А. Место IGRA-тестов (тесты на определение интерферона-гамма) в диагностике туберкулезной инфекции. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (6): 231–5. DOI: <http://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235>

17. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П., Борисов А.Г. Клиническая иммунология. Красноярск : Поликор, 2020. 386 с. DOI: <http://doi.org/10.17513/np.438>

18. Ayubi E., Doosti-Irani A., Moghaddam A.S., Sani M., Nazarzadeh M., Mostafavi E. The clinical usefulness of tuberculin skin test versus interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis in HIV patients: a meta-analysis. PLoS ONE. 2016; 11 (9): e0161983. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0161983>

19. Chiappini E., Accetta G., Bonsignori F., Boddi V., Galli L., Biggeri A., De Martino M. Interferon- γ release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a systematic review and meta-analysis. Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2012; 25 (3): 557–64. DOI: <http://doi.org/10.1177/039463201202500301>

20. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых МКБ 10: A15-A19». Год утверждения (частота пересмотра): 2020.

References

1. Zimina V.N., Vasilyeva I.A., Kravchenko A.V., Zyuzya Yu.R., Samoilova A.G. Diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients. Tuberculosis and lung diseases. 2014; (10): 3–10. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-10-87-92> (in Russian)

2. Vdoushkina E.S., Borodulina E.A., Kalinkin A.V., Rogozhkin P.V. Tuberculosis in HIV patients in the region with high hiv prevalence. Tuberculosis and lung diseases. 2018; 96 (12): 64–5. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-12-64-65> (in Russian)

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru

Диаскинтест®

- Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции¹
- Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²
- Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

РУ №ЛСР-006435/08

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

ОГРН 1093316000370. Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10.

Generium

1. 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. 2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года). 3. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартынов В.А., Демин А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 1. — С.10-15.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

3. Mendez-Samperio P. Diagnosis of tuberculosis in HIV co-infected individuals: current status, challenges and opportunities for the future. *Scandinavian journal of immunology*. 2017; 86 (2): 76–82. DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.12567>
4. Zimina V.N., Mikova O.E., Varetzkaya T.A., Oborin D.A., Degtyareva S.Yu., Sergevin V.I. Detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum in patients with HIV infection using a modern algorithm for etiological diagnosis. *Infectious diseases*. 2018; 16 (1): 28–34. DOI: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-1-28-34>
5. Pai M., Sotgiu G. Diagnostics for latent TB infection: incremental, not transformative progress. *European Respiratory Journal*. 2016; 47 (3): 704–6. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01910-2015> (in Russian)
6. Viktorova I.B., Degtyareva S.Yu., Kulabukhova E.I., Beloborodova E.N., Zimina V.N. Detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum in patients with HIV / tuberculosis coinfection by various methods (literature review). *Journal of Infectology*. 2018; 10 (2): 30–8. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-2-30-38> (in Russian)
7. Scott L., da Silva P., Boehme C.C., Stevens W., Gilpin C.M. Diagnosis of opportunistic infections: HIV co-infections: tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017; 12 (2): 129–38. DOI: <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000345>
8. Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregodova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tin'kova V.V. Doctor's tactics in the detection, diagnosis and prevention of co-infection with HIV and tuberculosis. Practical guide / edited by I.A. Vasilyeva. Moscow, 2020, 152 p. (in Russian)
9. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2019; 12 (54(3)): 1901394. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>
10. Dudchenko A.V., Karpina N.L., Averbakh M.M. A new approach to immunodiagnosis of tuberculosis in patients with late stage of HIV infection. *Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis*. 2020; (4): 31–7. DOI: <https://doi.org/10.7868/S2587667818040040> (in Russian)
11. Nebesnaya E.Yu., Bakhshieva L.I., Bagisheva N.V., Dubrovskaya I.I., Zenkova L.A., Mordyk D.I., Moiseeva M.V. Results of immunodiagnostics of tuberculosis in patients of the pulmonology department of a general somatic hospital. *Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis*. 2020; (2): 74–81. DOI: <https://doi.org/10.7868/S2587667820020090> (in Russian)
12. Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and lung diseases*. 2020; 98 (8): 63–74. DOI: <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74> (in Russian)
13. Higuchi K., Sekiya Y., Igari H., Watanabe A., Harada N. Comparison of specificities between two interferon-gamma release assays in Japan. *Int. J. Tuberc. LungDis*. 2012; 16 (9): 1190–2. DOI: <http://doi.org/10.5588/ijtld.11.0829>
14. Huo Z., Peng L. Accuracy of the interferon- γ release assay for the diagnosis of active tuberculosis among HIV-seropositive individuals: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2016; 16 (350). DOI: <http://doi.org/10.1186/s12879-016-1687-8>
15. Kussen G.M.B., Dalla-Costa L.M., Rossoni A., Raboni S.M. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. *J. Infect. Dis*. 2016; 20 (1): 69–75. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.10.007>
16. Russkikh O.E., Kudlay D.A. The place of IGRA tests (tests for the determination of interferon-gamma) in the diagnosis of tuberculosis infection. *Pediatrics. The magazine named after G.N. Speransky*. 2020; 99 (6): 231–5. DOI: <http://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235> (in Russian)
17. Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Kozlov I.G., Kudlay D.A., Prodeus A.P., Borisov A.G. Clinical immunology. Krasnoyarsk: Polikor, 2020. 386 p. DOI: <http://doi.org/10.17513/np.438> (in Russian)
18. Ayubi E., Doosti-Irani A., Moghaddam A.S., Sani M., Nazarzadeh M., Mostafavi E. The clinical usefulness of tuberculin skin test versus interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis in HIV patients: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016; 11 (9): e0161983. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0161983>
19. Chiappini E., Accetta G., Bonsignori F., Boddi V., Galli L., Biggeri A., De Martino M. Interferon- γ release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. 2012; 25 (3): 557–64. DOI: <http://doi.org/10.1177/039463201202500301>
20. Clinical recommendations «Tuberculosis in adults ICD 10: A15-A19». Year of approval (frequency of revision): 2020. (in Russian)

Сведения об авторах

Бородулина Елена Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, Самара, Российская Федерация
E-mail: borodulinbe@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; проф. каф. фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация
E-mail: D624254@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Кузнецова Алена Николаевна – аспирант каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, Самара, Российская Федерация
E-mail: alena-suetina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7634-0106>

Гладунова Елена Павловна – д-р фарм. наук, доцент, профессор каф. управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, Самара, Российская Федерация
E-mail: epg87@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8137-7197>

Калашникова Елена Викторовна – врач-рентгенолог, лаборант каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, Самара, Российская Федерация
E-mail: kalashnikovaev@sanamet.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8862-6520>

Authors' information

Elena A. Borodulina – MD, PhD, Prof., Head of the Phthysiology and Pulmonology Chair, SamSMU, MOH of Russia, Samara, Russian Federation
E-mail: borodulinbe@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>

Dmitry A. Kudlay – MD, PhD, Leader Researcher of Lab. of Personalized Medicine and Molecular Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; Prof. of Pharmacology Chair, Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First MSMU of the MOH of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
E-mail: D624254@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Alena N. Kuznetsova – Post-graduate Student of the Phthysiology and Pulmonology Chair, SamSMU, MOH of Russia, Samara, Russian Federation
E-mail: alena-suetina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7634-0106>

Elena P. Gladunova – Dr.Sci, PhD, Associate Prof., Prof. of the Chair of Management and Economics of Pharmacy, SamSMU, MOH of Russia, Samara, Russian Federation
E-mail: epg87@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8137-7197>

Elena V. Kalashnikova – Radiologist, Lab. Assistant of the Phthysiology and Pulmonology Chair, SamSMU, MOH of Russia, Samara, Russian Federation
E-mail: kalashnikovaev@sanamet.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8862-6520>