

## ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А.А. Старшинова<sup>1</sup>, А.М. Пантелеев<sup>2,3</sup>, Е.В. Васильева<sup>4</sup>, В.В. Манина<sup>1</sup>, М.В. Павлова<sup>1</sup>, Н.В. Сапожникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Городская туберкулезная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

### Application of modern immunological methods in the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients

A.A. Starshinova<sup>1</sup>, A.M. Panteleev<sup>2,3</sup>, E.V. Vasil'eva<sup>4</sup>, V.V. Manina<sup>1</sup>, M.V. Pavlova<sup>1</sup>, N.V. Sapozhnikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Science Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> City Tuberculosis Hospital № 2, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции продолжает оставаться самой актуальной проблемой сегодняшнего дня, что связано не только с неуклонным ростом ВИЧ-инфекции, но и с трудностями диагностики туберкулеза. Рентгенографические изменения в легких часто имеют нетипичный характер, клиническая симптоматика появляется при тяжелых и распространенных процессах. В то же время в мировой практике применение IGRA-тестов, к которым относят T-SPOT.TB-тест и QuantiFERON®-TB Gold-тест, уделяют большое значение, в особенности у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В исследовании получены данные при обследовании 41 пациента с туберкулезом органов дыхания, 56 ВИЧ-позитивных пациентов с туберкулезом органов дыхания и 58 здоровых доноров. При активном туберкулезе IGRA-тесты и проба с Диаскинтестом показывают сравнительно одинаковые результаты. На фоне ВИЧ кожные пробы (проба Манту с 2 ТЕ и проба с Диаскинтестом) продемонстрировали прямую зависимость от уровня иммуносупрессии в отличие от IGRA-тестов, что позволяет проводить данные исследования в условиях, когда стандартные кожные пробы не работают.

**Ключевые слова:** ВИЧ, диагностика, иммунологические методы, кожные пробы, туберкулез, IGRA-тесты.

### Введение

ВИЧ-инфекция продолжает оставаться важнейшей медицинской проблемой [1 – 3]. В настоящее время известна высокая частота генерализованных форм туберкулеза (ТБ) в сочетании с ВИЧ-

### Abstract

Combination of TB and HIV-infection is still the most nowadays important problem, and it connects not only with steady growth of HIV infection, but with difficulties in TB diagnosis. X-ray lung studies often have unusual nature, clinical symptomatology appears when process are hard and spread. At the same time in global practice IGRA-tests applying, to which they belong to SPOT.TB test and QuantiFERON®-TB Gold test, they pay great attention to it, particularly among patients with HIV-infection. In study there were data when 41 patients with lung TB were examined, 56 HIV-positive patients with lung TB and 58 healthy donors. When active TB IGRA-test and test with Diaskin test show comparable same results. Against the backdrop of HIV skin tests (Mantoux test with 2 TE and tests with Diaskin test) it was demonstrated direct dependence of level immunosuppression in contrast to IGRA – tests, that allows to carry out these researches in conditions when standard skin tests do not work.

**Key words:** HIV, diagnosis, immunologic methods, skin tests, TB, IGRA-tests.

инфекцией в стадии СПИД. ВИЧ и микобактерия туберкулёза (МБТ) являются синергистами, и их сочетание приводит к трудностям диагностики и лечения туберкулеза, тем самым увеличивая риск смертности в 2 раза [4].

В 1999 г. в РФ было выявлено 515 пациентов с ВИЧ/ТБ, а в 2008 г. — уже 16 813. Число пациентов в 1999 г. увеличилось в 21,9 раза. В 2012 г. общее число больных с ВИЧ-инфекцией в стране составило 613 243. Вероятность развития туберкулезного процесса у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 8 раз выше по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами. Число новых случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, выросло в 45,5 раз и составило 29 708 [2].

Подходы к диагностике туберкулеза остались классическими и в настоящее время претерпели очень незначительные изменения [5]. Диагностика туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией основана на оценке клинической симптоматики, рентгенодиагностике, туберкулинодиагностике и поиске МБТ [1, 5, 6, 7]. Рентгенографические проявления туберкулеза легких у них часто имеют нетипичный характер в связи с первичным туберкулезом (38%) и без рентгенологических изменений — 8,5% [7].

Следует отметить, что при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции в связи с малой специфичностью клинических и рентгенологических данных в современных условиях, особенно при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции, всё большее значение придаётся молекулярно-биологической диагностике [8]. Вместе с тем, во многих случаях, как при легочном, так и при внелегочном туберкулезе клинический диагноз в значительной степени базируется на результатах морфологического исследования [9, 10, 11, 12].

Бактериовыделение среди пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией зафиксировано лишь в 48,8% случаев (в 53,3% — методом микроскопии, в 26,6% — методом посева и лишь в 0,1% — с применением молекулярно-генетических методов). Смертность пациентов с ВИЧ-инфекцией обусловлена в 50% случаев наличием туберкулезной инфекции, при этом выявление данного контингента пациентов в 61,8% случаев происходит по жалобам [6].

В последние годы в диагностике туберкулезной инфекции в мировой практике применяются IGRA-тесты (interferon gamma release assay) (Enzim linked immune SPOT (ELISPOT) и QuantiFERON®-TB Gold тест) [11, 12], в Российской Федерации — проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [13–16]. Применению IGRA-тестов уделяют большое внимание, в особенности у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В России сравнительных исследований по изучению эффективности применения данных IGRA-тестов в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией крайне мало. Также не проводилось сравнение диагностической значимости тестов *in vitro* и *in vivo* (пробы Манту с 2 ТЕ и АТР) в диагностике туберкулезной инфекции.

**Цель исследования** — повысить эффективность ранней диагностики туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне высокого уровня иммуносупрессии с применением иммунологических методов *in vitro* и *in vivo*.

### Материалы и методы

За период с 2014 по 2015 г. было проведено сравнительное проспективное исследование пациентов ( $n=155$ ) с туберкулезом органов дыхания, ВИЧ-позитивных пациентов с туберкулезом органов дыхания и здоровых доноров. Пациенты были распределены на три группы: I группа ( $n=41$ ) составили пациенты с туберкулезом органов дыхания; II ( $n=56$ ) — с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Из исследования исключались лица, у которых по результатам бактериологического обследования был выявлен рост нетуберкулезных микобактерий. III группу сравнения составили здоровые лица ( $n=58$ ).

Пациенты с ВИЧ-инфекцией были распределены на четыре подгруппы по уровню CD4-лимфоцитов: менее 100 кл/мкл, от 100 до 199 кл/мкл, от 200 до 350 кл/мкл и более 350 кл/мкл.

Комплекс диагностики включал оценку клинических проявлений заболевания, проведение иммунологических тестов (пробы Манту с 2ТЕ, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), QuantiFERON®-TB Gold (QFT), Enzim linked immune SPOT (ELISPOT)). Всем участникам исследования было проведено рентгенологическое обследование (обзорная рентгенограмма грудной клетки, многосрезовая компьютерная томография (МСКТ), исследование респираторного материала на наличие МБТ (промывных вод бронхов, мокроты) с использованием микробиологических методов (бактероскопии, посева на плотные питательные среды (Левенштейна — Йенсена, Финна 2), на жидкую питательную среду ВАСТЕС MGIT 960), ПЦР реального времени с использованием системы амплитуд- RW («Синтол», Россия).

Обработка материала проводилась с использованием программы SPSS 16.0. Применялся критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Различия считались значимыми при  $p<0,05$ . Проводился расчет показателей диагностической значимости: диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), диагностической информативности (ДИ), расчет фактора риска (RR), прогностической значимости положительного (ПЗПР) и отрицательного результата (ПЗОР).

### Результаты и обсуждение

Согласно представленным в таблице 1 данным, в I группе больных туберкулезом частота положительных результатов пробы Манту с 2 ТЕ (tuberculin skin test (TST), АТР, QuantiFERON®-TB Gold (QFT) теста и ELISPOT достоверно не различалась.

Таблица 1

## Результаты иммунологических методов в исследуемых группах

Группы	Проба Манту с 2ТЕ (TST)		АТР		QuantiFERON®-TB Gold теста (QFT)		ELISPOT	
	-	+	-	+	-	+	-	+
I (ТБ) n = 41	9,8 (4)	90,2 (37)	21,9 (9)	78,1 (32)	25,0 (10)	75,0* (31)	7,4 (3)	92,6* (38)
II (ТБ + ВИЧ) n = 56	80,4 (47)	19,6 (9)	82,6 (46)	17,4 (10)	37,5 (21)	62,5 (35)	30,2 (17)	69,8 (39)
III (здоровые) n = 58	8,7 (5)	91,3 (53)	87,9 (51)	12,1 (7)	86,5 (50)	13,5 (8)	89,2 (52)	10,8 (6)

\* $p < 0,001$  при сравнении результатов тестов в I и III группах.

Во всех случаях частота положительно реагирующих была достоверно выше частоты отрицательного результата.

При сравнении результатов иммунологических тестов в II группе у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией положительные результаты QFT определялись достоверно чаще в сравнении как с TST (62,5% против 19,6%,  $t = 5,73$ ,  $p < 0,001$ ), так и с ДСТ (62,5% против 17,4%,  $t = 6,03$ ,  $p < 0,001$ ). Результаты ELISPOT также были достоверно чаще положительными по сравнению с TST (69,8% против 19,6%,  $t = 5,75$ ,  $p < 0,001$ ) и АТР (69,8% против 17,4%,  $t = 6,04$ ,  $p < 0,001$ ). Результаты ELISPOT и QFT коррелировали между собой ( $r = 0,498$ ,  $p < 0,01$ ).

В III группе здоровых лиц частоты положительных реакций на ELISPOT и QFT коррелировали между собой ( $r = 0,708$ ,  $p < 0,01$ ), тогда как результаты TST и АТР между собой отличались достоверно (91,3 и 12,1% соответственно,  $t = 7,02$ ,  $p < 0,001$ ).

Сравнение результатов TST в группах продемонстрировало отсутствие разницы между положительными результатами в I и III группе (90,2% и 91,3% соответственно). У больных туберкулезом и туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией выявлены значимые различия (90,2% и 19,6% соответственно), т.е. на фоне ВИЧ-инфекции не развивается реакция гиперчувствительности замедленного типа при введении туберкулина. Максимально высокую частоту положительных результатов отмечали в группе здоровых (91,3%), которая сопоставима с результатами пробы Манту с 2 ТЕ у больных ТБ (90,2%).

Полученные результаты позволили рассчитать показатели диагностической значимости тестов (табл. 2).

Наиболее высокие показатели диагностической значимости имеет ELISPOT. Сопоставимые показатели выявлены у АТР и QFT. При этом проба Манту с 2 ТЕ показала диагностическую эффективность в два раза ниже, чем остальные тесты.

Положительные результаты QFT достоверно чаще встречались в группах больных туберкулезом, чем в группах лиц без туберкулеза ( $p < 0,05$ ).

При сравнении результатов тестов у больных ТБ + ВИЧ с различным уровнем CD4+ лимфоцитов выявили, что у самой сложной категории пациентов (уровень CD4+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл) TST и АТР во всех случаях не показали ни одного положительного результата (табл. 3).

Положительные результаты QFT и ELISPOT регистрировали у 52,9 и 58,8% пациентов с максимальной иммуносупрессией. Достоверных различий между частотой положительных результатов этих тестов найдено не было. Число положительных результатов QFT было достоверно выше, чем результаты пробы Манту с 2ТЕ ( $t = 3,92$ ,  $p < 0,05$ ) и АТР ( $t = 3,17$ ,  $p < 0,05$ ). Аналогичные результаты были получены при сравнении Т-SPOT и кожных проб ( $t = 5,2$ ,  $t = 4,2$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

В подгруппе больных с уровнем CD4-лимфоцитов от 101 до 200 кл/мкл по кожным пробам были получены идентичные результаты, также с низким процентом положительного результата (8,3% в обеих подгруппах). Результаты

Таблица 2

## Сравнение показателей диагностической значимости иммунологических тестов

Метод	ДЧ (%)	ДС (%)	ДЭ (%)	ПЗПР (%)	ПЗОП (%)
ELISPOT	92,6	89,7	91,2	84,6	89,7
QFT	75,6	86,2	80,6	79,5	83,3
АТР	78,1	87,9	83,0	82,1	85,0
TST	90,2	8,6	49,4	39,7	15,3

**Результаты иммунологических методов у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (II группа) при различном уровне CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов**

Подгруппы	TST		ATP		QFT		ELISPOT	
	–	+	–	+	–	+	–	+
CD4 <sup>+</sup> менее 100 кл/мкл (n = 17)	100,0 (17)	0	100,0 (17)	0 (0)	47,1 (8)	52,9 (9)	41,2 (7)	58,8 (10)
CD4 <sup>+</sup> 101 – 200 кл/мкл (n = 12)	91,7 (11)	8,3 (1)	91,7 (11)	8,3 (1)	33,3 (5)	66,7 (7)	45,5 (5)	58,4 (7)
CD4 <sup>+</sup> 201 – 350 кл/мкл (n = 13)	76,9 (10)	23,1 (3)	92,3 (12)	7,7 (1)	38,4 (5)	61,6 (8)	38,4 (5)	61,6 (8)
CD4 <sup>+</sup> более 350 кл/мкл (n = 17)	70,6 (12)	29,4 (5)	82,4 (14)	17,6 (3)	29,4 (5)	70,6 (12)	23,5 (4)	76,5 (13)

QFT и ELISPOT были достоверно более высокими (66,7 и 58,4% соответственно,  $p < 0,05$ ). Так же, как в подгруппе с максимальной иммуносупрессией, результаты IGRA-тестов у пациентов с уровнем CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов от 101 до 200 кл/мкл достоверно между собой не различались ( $p < 0,05$ ), тогда как различия между ними и кожными пробами (ATP и TST) были достоверными.

У пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов от 201 до 350 кл/мкл достоверных различий между частотой положительных реакций на ATP и TST не было выявлено. Также результаты IGRA-тестов между собой не различались. Различия между TST и ELISPOT, ATP и ELISPOT оставались достоверными ( $p < 0,05$ ), а при сопоставлении положительных результатов QFT и TST различия оказались недостоверными.

У больных с максимально высоким иммунным статусом (выше 350 кл/мкл) частота положительно реагирующих на TST была выше, чем на ATP (29,4% и 17,6% соответственно). Положительные результаты ELISPOT были получены чаще (76,5%), чем QFT (70,6%).

При сопоставлении частоты положительных результатов ELISPOT в подгруппах больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл и более 350 кл/мкл достоверных различий выявлено не было. Аналогичные результаты были получены при анализе QFT.

### Заключение

Таким образом, положительные результаты IGRA-тестов (QFT и T-SPOT) и пробы с ДСТ регистрировались чаще в сравнении с пробой Манту с 2 ТЕ в группах больных активным туберкулезом в сравнении с пробой Манту с 2 ТЕ. При этом результаты кожных туберкулиновых проб (ДСТ и TST) продемонстрировали зависимость от уровня иммуносупрессии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, так как при её наличии эти диагностические методы были отрицательными.

Наряду с этим, важным аспектом является отсутствие зависимости IGRA-тестов от степени снижения показателей CD4-лимфоцитов у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что позволяет проводить данные исследования в условиях значительной иммуносупрессии, когда стандартные кожные туберкулиновые пробы не работают.

Ограничением настоящего исследования была малая выборка больных, оказывавшая влияние на полученные результаты, а также невозможность оценки чувствительности и специфичности данных методов у лиц без туберкулеза в связи с отсутствием референтного метода (во всех случаях стандартные туберкулиновые кожные пробы были отрицательными).

### Литература

1. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение / В.В. Покровский [и др.]. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2003. – 488 с.
2. Нечаева, О.Б. Целевые индикаторы и показатели государственной программы развития здравоохранения России до 2020 г. / О.Б. Нечаева, С.А. Стерликов, Н.Б. Хуриева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 25–34.
3. Яблонский, П.К. Российская фтизиатрия сегодня – выбор пути развития / П.К. Яблонский // Медицинский альянс. – 2013. – № 3. – С. 5–24.
4. Вирус иммунодефицита человека – медицина / под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – 752 с.
5. Молекулярно-генетические технологии в этиологической диагностике диссеминированного туберкулеза легких / В.Ю. Журавлев [и др.] // Журн. микробиол. эпидемиол. и иммунобиологии. – 2010. – № 3. – С. 77–81.
6. Алексеева, Л.П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... к.м.н. / Л.П. Алексеева. – М., 2008. – 22 с.
7. Профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зимица [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 3–8.
8. Характеристика летальных исходов от туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией / А.Г. Рахманова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 120–123.

9. Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезного поражения / В.Ю. Журавлев [и др.] // Медицинский академический журнал. — 2009. — № 4. — С. 68–75.

10. Цинзерлинг, В.А. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические аспекты / В.А. Цинзерлинг, В.В. Свистунов // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 6. — С. 56–60.

11. Применение T-spot у больных ВИЧ-инфекцией / А.М. Пантелеев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 9. — С. 52–53.

12. Яблонский, П.К. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей / П.К. Яблонский [и др.] // Медицинская иммунология. — 2013. — Т. 15, № 1. — С. 37–44.

13. Старшинова, А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика) : дис..... д-ра мед. наук / А.А. Старшинова. — СПб., 2013. — 200 с.

14. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции / В.И. Литвинов [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2009. — № 1. — С. 1–4.

15. Старшинова, А.А. Современные иммунологические тесты в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / А.А. Старшинова, Н.В. Корнева, И.Ф. Довгальук // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 5. — С. 170–171.

16. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания / М.А. Белокуров [и др.] // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 98–104.

#### References

1. VICH-infektsiya: klinika, diagnostika, lechenie / V.V. Pokrovskiy [i dr.]. — M.: GEOTAR - Media, 2003. — 488 s.

2. Nechaeva, O.B. Tselevye indikatory i pokazateli gosudarstvennoy programy razvitiya zdravookhraneniya Rossii do 2020 g. / O.B. Nechaeva, S.A. Sterlikov, N.B. Khurieva // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2014. — № 12. — S. 25–34.

3. Yablonskiy, P.K. Rossiyskaya ftiziatriya segodnya - vybor puti razvitiya // Meditsinskiy al'yans. — 2013. — № 3. — S. 5–24.

4. Virus immunodefitsita cheloveka — meditsina / pod. red. N.A. Belyakova i A.G. Rakhmanovoy. — SPb: Baltiyskiy meditsinskiy obrazovatel'nyy tsentr, 2010. — 752 s.

5. Molekulyarno-geneticheskie tekhnologii v etiologicheskoy diagnostike disseminirovannogo tuberkuleza legkikh / V.Yu. Zhuravlev [i dr.] // Zhurn. mikrobiol. epidemiol. i immunobiologii. — 2010. — №3. — S.77-81.

6. Alekseeva, L.P. Osobennosti vyyavleniya, klinicheskogo techeniya i lecheniya bol'nykh tuberkulezom i VICH-infektsiy : avtoref. dis. ... k.m.n. / L.P. Alekseeva. — M., 2008. — 22 s.

7. Profilaktika tuberkuleza u bol'nykh VICH-infektsiy / V.N. Zimina [i dr.] // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2013. — № 10. — S. 3–8.

8. Kharakteristika letal'nykh iskhodov ot tuberkuleza u bol'nykh s VICH-infektsiy / A.G. Rakhmanova [i dr.] // VICH-infektsiya i immunosupressii. — 2012. — Т. 4, №2. — S. 120–123.

9. Innovatsionnye tekhnologii v diagnostike i lechenii tuberkuleznogo porazheniya / V.Yu. Zhuravlev [i dr.] // Meditsinskiy akademicheskii zhurnal. — 2009. — № 4. — S. 68–75.

10. Tsinerling, V.A. Tuberkulez v sochetanii s VICH-infektsiy: kliniko-morfologicheskie aspekty / V.A. Tsinerling, V.V. Svistunov // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2014. — № 6. — S. 56–60.

11. Primenenie T-spot u bol'nykh VICH-infektsiy / A.M. Panteleev [i dr.] // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2014. — № 9. — S.52-53.

12. Yablonskiy, P.K. Znachenie sovremennykh immunologicheskikh testov v diagnostike tuberkuleza u detey / P.K. Yablonskiy [i dr.] // Meditsinskaya immunologiya. — 2013. — Т. 15, № 1. — С. 37–44.

13. Starshinova, A.A. Tuberkulez u detey iz semeynogo ochaga infektsii (diagnostika, klinicheskoe techenie i profilaktika) : dis..... d-ra med. nauk / A.A. Starshinova. — SPb., 2013. — 200 s.

14. Novyy kozhnyy test dlya diagnostiki tuberkuleznoy infektsii / V.I. Litvinov [i dr.] // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. — 2009. — № 1. — S. 1–4.

15. Starshinova, A.A. Sovremennyye immunologicheskie testy v diagnostike tuberkuleza vnutrigrudnykh limfaticeskikh uzlov u detey / A.A. Starshinova, N.V. Korneva, I.F. Dovgalyuk // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2011. — № 5. — S. 170–171.

16. Vozmozhnosti immunologicheskikh metodov v differentsial'noy diagnostike sarkoidoza i tuberkuleza organov dykhaniya / M.A. Belokurov [i dr.] // Zhurnal infektologii. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 98–104.

#### Авторский коллектив:

*Старшинова Анна Ангреевна* — руководитель отдела фтизиопульмонологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н.; тел.: 8(812)297-22-63, факс: 8(812) 579-25-73, e-mail: starshinova\_777@mail.ru

*Пантелеев Александр Михайлович* — руководитель отделения по лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных Городской туберкулезной больницы № 2, профессор кафедры социально значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)293-54-22; факс: 8(812)554-16-91, e-mail: alpanteleev@gmail.com

*Васильева Елена Викторовна* — председатель совета молодых ученых Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.б.н.; тел.: 8(812)232-80-35, e-mail: ev\_vasilyeva@pasteurorg.ru

*Манина Вера Владимировна* — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; тел.: 8(812)297-22-63, факс: 8(812) 579-25-73; e-mail: manivera@yandex.ru

*Павлова Мария Васильевна* — руководитель отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)579-25-06, факс: 8(812)579-25-73; e-mail: spbniif\_all@mail.ru

*Сапожникова Надежда Валентиновна* — старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: 8(812)579-25-06, факс: 8(812)579-25-73; e-mail: spbniif\_all@mail.ru