

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

СКРИНИНГ НА ТУБЕРКУЛЁЗ ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Бородулина Е.А.¹,
Кудлай Д.А.^{2,3},
Кузнецова А.Н.¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89,
Россия)

² ФГБУ «Государственный научный центр
«Институт иммунологии» Федерального
медико-биологического агентства
(115487, г. Москва, Каширское шоссе, 24,
Россия)

³ ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский
Университет) (119991, г. Москва,
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бородулина Елена Александровна,
e-mail: borodulinbe@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Туберкулёз, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, становится практически новым заболеванием, где формируются не только новые подходы к лечению, но и возникает потребность в повышении качества и поиске новых средств ранней диагностики туберкулёзной инфекции.

Цель исследования: оценить диагностическую эффективность теста T-SPOT.TB для выявления латентной туберкулёзной инфекции и клинических форм туберкулёза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Обследовано 396 пациентов, состоящих на учёте в СПИД-центре более года. Всем проводились стандартные обследования на туберкулёз лёгких с применением методик бактериоскопии мокроты с окраской по Цилю – Нильсену; молекулярно-генетического метода, основанного на технологии гибридизации – HAIN-GenoType MTBDRPlus; посева на жидких средах в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960 и на плотных средах Левентейна – Йенсена. В качестве скрининга всем проведён T-SPOT®.TB. При положительных результатах T-SPOT.TB, отрицательных результатах поиска МБТ, отсутствии специфических изменений на рентгенограмме делалось заключение о латентной туберкулёзной инфекции. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

Результаты. По результатам комплексного обследования диагноз туберкулёз был поставлен 174 пациентам, верифицирован с применением различных методов поиска микобактерий туберкулёза у 116 пациентов (66,6 %). Чаще диагностировался инфильтративный (63,8 %) и диссеминированный (24,7 %) туберкулёз. Латентная туберкулёзная инфекция поставлена 52 пациентам, у 170 ВИЧ-инфицированных пациентов данных за туберкулёз на данном этапе не выявлено.

Заключение. T-SPOT.TB может использоваться в диагностическом комплексе наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекцией как скрининг-метод, позволяющий выявить латентный туберкулёз, для проведения профилактической химиотерапии.

Ключевые слова: T-SPOT®.TB, туберкулёз, микобактерии, диагностика, ВИЧ-инфекция, СПИД-центр

Статья получена: 23.06.2021

Статья принята: 25.03.2022

Статья опубликована: 20.05.2022

Для цитирования: Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Кузнецова А.Н. Скрининг на туберкулёз пациентов с ВИЧ-инфекцией. Новые возможности. Acta biomedica scientifica. 2022; 7(2): 83-90. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.9

SCREENING FOR TUBERCULOSIS OF PATIENTS WITH HIV-INFECTION. NEW POSSIBILITIES

Borodulina E.A.¹,
Kudlay D.A.^{2,3},
Kuznetsova A.N.¹

¹ Samara State Medical University
(Chapaevskaya str. 89, Samara 443099,
Russian Federation)

² National Research Center –
Institute of Immunology, Federal
Medical-Biological Agency of Russia
(Kashirskoe highway 24, Moscow
115487, Russian Federation)

³ I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University under the Ministry
of Health of the Russian Federation
(Sechenov University)
(Trubetskaya str. 8/2, Moscow 119991,
Russian Federation)

Corresponding author:

Elena A. Borodulina,
e-mail: borodulinbe@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Tuberculosis associated with HIV infection is becoming almost a new disease, where not only new approaches to treatment are being formed, but there is also a need to improve the quality and search for new means of early diagnosis of tuberculosis infection.

The aim. To evaluate the diagnostic performance of the T-SPOT.TB test for the detection of latent tuberculosis infection and clinical forms of tuberculosis in patients with HIV infection.

Materials and methods. 396 patients registered at the AIDS Center for more than a year were examined. Everyone underwent standard examinations for pulmonary tuberculosis using sputum bacterioscopy techniques with Ziehl – Neelsen staining; a molecular genetic method based on hybridization technology – HAIN-GenoType MTBDRplus; crops on liquid media in the automated BACTEC MGIT 960 system and on Löwenstein–Jensen dense medium. T-SPOT.TB was conducted as a screening for everyone. With positive T-SPOT.TB results, negative results of the MBT search, absence of specific changes on the X-ray a conclusion was made about latent tuberculosis infection. Statistical data processing was carried out using the software package Statistica 10 (StatSoft Inc., USA).

Results. According to the results of a comprehensive examination, tuberculosis was diagnosed in 174 patients, verified using various methods of searching for *Mycobacterium tuberculosis* in 116 patients (66.6%). Infiltrative (63.8%) and disseminated (24.7%) tuberculosis were more often diagnosed. Latent tuberculosis infection was diagnosed in 52 patients, 170 HIV-infected patients have no data for tuberculosis at this stage.

Conclusions. T-SPOT.TB can be used in the diagnostic complex of monitoring patients with HIV infections – as a screening method to detect latent tuberculosis, for preventive chemotherapy.

Key words: T-SPOT.TB, tuberculosis, mycobacteria, diagnostics, HIV-infection, AIDS center

Received: 23.06.2021

Accepted: 25.03.2022

Published: 20.05.2022

For citation: Borodulina E.A., Kudlay D.A., Kuznetsova A.N. Screening for tuberculosis of patients with HIV-infection. New possibilities. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 83-90. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.9

ОБОСНОВАНИЕ

Лица, живущие с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС), являются наиболее подверженной заболеванию туберкулёзом (ТБ) группой риска. По данным ВОЗ, наличие ВИЧ-инфекции увеличивает вероятность заболевания туберкулёзом в 19 раз, что значительно выше, чем при наличии других значимых факторов риска, таких, как диабет (в 1,5 раза), злоупотребление алкоголем (в 3,2 раза), недоедание (в 3,2 раза) [1]. Туберкулёз у ЛЖВС имеет свои клинико-иммунологические и патоморфологические особенности, часто отсутствуют характерные клинические проявления, затрудняющие верификацию диагноза [2, 3]. Коморбидность туберкулёза и ВИЧ-инфекции характеризуется общностью многих клинических проявлений, сложность верификации туберкулёза возникает при уровне CD4⁺ менее 300 клеток. Наличие отягощённого социального статуса повышает вероятность смерти при коморбидности ВИЧ/туберкулёз [4, 5]. Формирование крупного очага ВИЧ-инфекции на территориях высокого риска ТБ неизбежно приводит к интеграции эпидемиологических процессов этих инфекций и негативно влияет на распространение ТБ как зависимой от ВИЧ-инфекции патологии. Усиление напряжённости эпидемиологической ситуации по ТБ проявляется нарастающими с высокой скоростью заболеваемостью и смертностью лиц, коинфицированных ВИЧ – значимой доли этой когорты пациентов среди больных активным ТБ, что, безусловно, требует повышенных мер эпидемиологического контроля над этими социально значимыми инфекциями [6].

Развитие иммунодефицита (снижение CD4⁺-клеток менее 350 кл/мкл) приводит к увеличению вероятности перехода латентной туберкулёзной инфекции в активную форму заболевания и находится в прямой связи с повышением заболеваемости и смертности пациентов с коморбидной патологией ВИЧ/ТБ [7, 8]. На сегодня ключевую роль в снижении распространения туберкулёза среди ВИЧ-позитивной популяции, наряду со систематическим скринингом ТБ и выполнением требований инфекционного контроля, играют раннее начало антиретровирусной терапии (АРВТ) и химиопрофилактика туберкулёза. Охват профилактическим лечением ТБ категории пациентов, наиболее подверженных ТБ, с уровнем CD4⁺-клеток < 350 кл/мл, остаётся недостаточным [9].

Эффективность химиопрофилактики туберкулёза у ЛЖВС можно повысить путём повышения эффективности выявления «латентной туберкулёзной инфекции». Традиционно, для раннего выявления туберкулёзной инфекции используются иммунологические тесты [10]. В случае использования кожных тестов, отмечена недостаточная эффективность при иммуносупрессии, при этом чем выше уровень супрессии, тем менее чувствительны тесты [11].

Тест T-SPOT.TB, основанный на методике ELISPOT, заключается в определении количества мононуклеарных клеток крови (спотов), выделяющих интерферон-гамма (ИФН-γ) в ответ на стимуляцию специфическими белками *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) [12–16]. Проведение такой оценки может в перспективе привести к улучше-

нию диагностики латентной туберкулёзной инфекции (ЛТИ) у лиц с ВИЧ-инфекцией и повышению эффективности химиопрофилактики туберкулёза [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить диагностическую эффективность теста T-SPOT.TB для выявления ЛТИ и клинических форм ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Ретроспективное нерандомизированное исследование выполнялось в период 2019–2020 гг. Объектом исследования были 396 пациентов обоёго пола, удовлетворяющих критериям включения, в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст – 40,95 ± 8,02 года).

Критерии соответствия. Критериями включения в исследование служили возраст 18 лет и старше, диагноз «ВИЧ-инфекция», диспансерное наблюдение в СПИД-центре и информированное согласие на взятие крови для проведения теста T-SPOT.TB.

Условия проведения. В исследование вошли пациенты, состоящие на диспансерном наблюдении в ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД».

Методы регистрации исходов. Всем пациентам (методом сплошной выборки) заполнена стандартизованная анкета, одобренная этическим комитетом, включающая данные по ВИЧ-инфекции и риску туберкулёзной инфекции. Данные для анализа заносились в таблицу MS Excel (Microsoft Corp., США) и не содержали персональных данных участников исследования [18].

Для выявления МБТ использовались методики бактериоскопии с окраской по Цилю – Нильсену; молекулярно-генетический метод, основанный на технологии гибридизации – HAIN-GenoType MTBDRPlus; посе-вы на жидких средах в автоматизированной системе VASTEC™ MGIT™ 960; посе-вы на плотных средах Левенштейна – Йенсена. Оценка результатов T-SPOT.TB проводилась в соответствии с инструкцией по применению набора реагентов: положительным результатом считали наличие в образце крови 8 и более эффекторных Т-клеток, специфически сенсibilизированных к МБТ; сомнительным – от 5 до 7 Т-клеток; отрицательным – 4 и менее. При положительных результатах T-SPOT.TB, отрицательных результатах поиска МБТ, отсутствии специфических изменений на рентгенограмме делалось заключение о латентной туберкулёзной инфекции.

Этическая экспертиза. Письменное информированное согласие было получено от каждого участника исследования перед выполнением процедур. Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 211 от 07.10.2020).

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Для количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего ($M \pm m$), рассчитывались границы доверительных интервалов (95% ДИ). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня принималась нулевая гипотеза.

Для определения зависимостей между переменными проводили корреляционный анализ с расчётом коэффициента ранговой корреляции Кендалла (τ). Статистически значимым для всех используемых процедур статистического анализа считали уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных было большинство мужчин 269 (68 %), средний возраст – $40,95 \pm 8,02$ года (95% ДИ: 39,95–41,95). Большинство из них были неработающими трудоспособного возраста – 249 (62,88 %). При оценке иммунного статуса 24,24 % пациентов были с выраженной иммуносупрессией – количество $CD4^+$ -клеток < 50 (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ПО УРОВНЮ $CD4^+$ -Т-ЛИМФОЦИТОВ

TABLE 1
DISTRIBUTION OF PATIENTS WITH HIV INFECTION BY $CD4^+$ -T-LYMPHOCYTE

| Уровень $CD4^+$ -Т-клеток (абс.) | Всего | |
|----------------------------------|-------------|-------|
| | абс. (чел.) | % |
| < 50 | 96 | 24,24 |
| 50–99 | 53 | 13,38 |
| 100–199 | 75 | 18,94 |
| 200–349 | 76 | 19,19 |
| 350–499 | 28 | 7,07 |
| > 500 | 68 | 17,17 |

Давность выявления ВИЧ-инфекции была в течение трёх лет в 55 %, у остальных – более трёх лет, большинство пациентов (75 %) были поставлены на учёт в последние 3 года. Путь заражения ВИЧ – статистически значимо чаще (80 %) при потреблении инъекционных наркотиков.

Постоянно наблюдаться в СПИД-центре в течение последнего года стали 43,9 % ($n = 174$) от всех обследованных.

По результатам лучевых методов исследования изменения в лёгких выявлены в 58,8 % ($n = 233$) случаев. Положительный результат Т-SPOT.TB и изменения на КТ имели 137 пациентов; отрицательный результат Т-SPOT.TB, при наличии изменений на КТ – 96 пациентов. При отсутствии изменений на КТ ($n = 163$) положительный результат Т-SPOT.TB был у 52 пациентов; отрицательный результат Т-SPOT.TB – у 111 обследованных.

По результатам комплексного обследования диагноз туберкулёз поставлен 174 пациентам, что составило 43,9 % от всех обследованных. Положительные результаты Т-SPOT.TB у лиц с изменениями на КТ были в 58,8 % ($n = 137$) случаев. По результатам комплексного обследования с применением различных методов поиска микобактерий туберкулёза выявлено 116 пациентов с положительным результатом на МБТ. Из 116 случаев положительный Т-SPOT.TB зарегистрирован у 91 (78,4 %) человек. Чувствительность метода (S_e) составила 78,4 % (рис. 1).

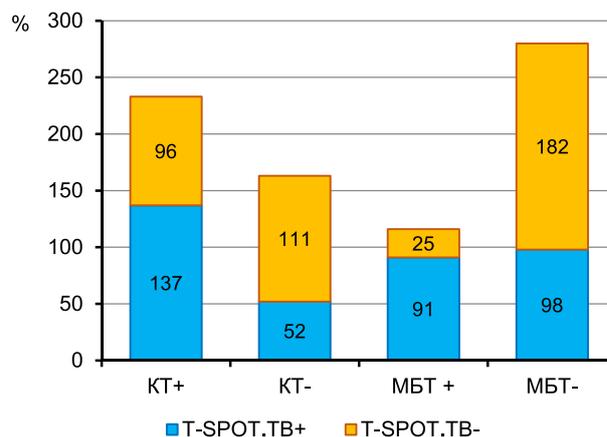


РИС. 1.
Диагностическая эффективность комплексного использования Т-SPOT.TB, КТ ОГК, выявление МБТ ($n = 396$)

FIG. 2.
Diagnostic efficiency of the integrated use of T-SPOT.TB, computed tomography, detection of MBT ($n = 396$)

Средний уровень $CD4^+$ у всех обследуемых пациентов составил $230,05 \pm 15,3$ (95% ДИ: 190,91–256,2). В группе ВИЧ-инфицированных пациентов без туберкулёза лёгких средний уровень $CD4^+$ составил $290,05 \pm 15,3$ (95% ДИ: 210,91–356,2). Средний уровень $CD4^+$ -клеток у пациентов с ТБ и ВИЧ-инфекцией составлял $139,05 \pm 15,3$ (95% ДИ: 144,6–187,4). В этой группе пациентов отрицательный результат Т-SPOT.TB встречается только у пациентов с выраженной иммуносупрессией ≤ 99 $CD4^+$ -Т-клеток (табл. 2).

Необходимо отметить, что у 26,4 % пациентов с ТБ и ВИЧ-инфекцией отмечался диссеминированный процесс, усугубляющий иммуносупрессивное состояние (табл. 3).

ТАБЛИЦА 2
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ И ВЫДЕЛЕНИЕМ МБТ ПО УРОВНЮ CD4⁺-Т-ЛИМФОЦИТОВ

| Уровень CD4 ⁺ -Т-клеток | T-SPOT.TB+ (n = 91) | | T-SPOT.TB- (n = 25) | | Всего (n = 116) | |
|------------------------------------|------------------------|-------|------------------------|-------|--------------------|-------|
| | абс. (чел.) | % | абс. (чел.) | % | абс. (чел.) | % |
| < 50 | 21 | 23,08 | 24 | 96,00 | 45 | 38,79 |
| 50–99 | 22 | 24,18 | 1 | 4,00 | 23 | 19,83 |
| 100–199 | 22 | 24,18 | 0 | 0,00 | 22 | 18,97 |
| 200–349 | 15 | 16,48 | 0 | 0,00 | 15 | 12,93 |
| 350–499 | 3 | 3,30 | 0 | 0,00 | 3 | 2,59 |
| ≥ 500 | 8 | 8,79 | 0 | 0,00 | 8 | 6,90 |

TABLE 2
DISTRIBUTION OF HIV-INFECTED PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AND MBT ISOLATION BY CD4⁺-T-LYMPHOCYTE

ТАБЛИЦА 3
КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЁЗА

| Диагноз | Всего, абс (%) | T-SPOT.TB+, абс (%) | МБТ+, абс (%) |
|------------------------------|----------------|---------------------|---------------|
| Диссеминированный туберкулёз | 46 (26,4 %) | 32 (69,6 %) | 38 (82,6 %) |
| Инфильтративный туберкулёз | 111 (63,8 %) | 89 (80,2 %) | 68 (61,3 %) |
| Очаговый туберкулёз | 17 (9,8 %) | 16 (94,1 %) | 10 (58,8 %) |
| Латентный туберкулёз * | 52 | 52 (100 %) | 0 |

TABLE 3
CLINICAL AND RADIOLOGICAL FORMS OF TUBERCULOSIS

Примечание. Положительные результаты T-SPOT.TB и МБТ+ определялись по диагнозу; * – диагноз поставлен по совокупности данных обследования, в случае отсутствия МБТ и изменений на рентгенограмме.

Данный анализ показал, что у пациентов с характерными изменениями на КТ и выявлении МБТ положительный результат T-SPOT.TB обнаруживался статистически значимо чаще: коэффициент ранговой корреляции Кендалла (τ) составил 0,4052 ($Z = 12,0427$; $p = 0,0001$).

Отрицательный результат T-SPOT.TB получен у 207 из всех обследуемых пациентов, из которых у 111 пациентов изменения на КТ отсутствуют, у 25 человек присутствуют изменения на КТ и выделение МБТ (диагноз туберкулёз верифицирован), у 12 пациентов установлен туберкулёз без бактериовыделения, а у оставшихся 59 человек диагностированы другие заболевания лёгких (пневмонии, микобактериоз и плеврит). Таким образом, локальные формы туберкулёза исключены в 56,0 % ($n = 222$), из них большинство (76,6 %; $n = 170/222$) имели отрицательный результат T-SPOT.TB. У пациентов с положительным результатом T-SPOT.TB при отсутствии изменений на КТ и отсутствии МБТ поставлен диагноз «латентная туберкулёзная инфекция» для наблюдения их как группы повышенного риска по туберкулёзу и проведения превентивной химиотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Туберкулёз был и остаётся основной причиной смерти людей, живущих с ВИЧ, во всём мире и в на-

шей стране. В регионах с высокой распространённостью ВИЧ и высокой заболеваемостью туберкулёзом неизбежным является увеличение лиц с коморбидностью этих заболеваний. Решение вопросов химиопрофилактики туберкулёза среди ЛЖВС пока не имеет однозначного решения. Целесообразно проводить превентивное лечение у лиц на стадии «латентного туберкулёза» до появления локальных изменений в лёгких или других органах. Современным является тест *in vitro* T-SPOT.TB, основанный на определении количества мононуклеарных клеток крови (спотов), выделяющих интерферон-гамма (ИФН- γ) в ответ на стимуляцию специфическими белками *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10), который сопоставим с кожной пробой с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным в стандартном разведении [10]. При наблюдении пациентов с ВИЧ-инфекцией важен временной фактор получения результата (результат может быть получен в течение 24 часов) при однократном посещении специалиста. Для получения данных с высоким уровнем доказательности актуальна систематизация данных пациентов, поставленных на учёт в СПИД-центр и обследованных на туберкулёз тестом на основе методики ELISPOT (T-SPOT.TB), с последующей оценкой значимости в диагностике как локальных форм туберкулёза, подтверждённых рентгенологически и бактериологически, так и латентной туберкулёзной инфекции. Мировая заинтересо-

ванность в диагностике латентного туберкулёза представлена данными, показывающими чувствительность, специфичность, положительную прогностическую ценность и отрицательную прогностическую ценность для диагностики активного туберкулёза с помощью T-SPOT.TB – 83 %, 71 %, 81 % и 75 % соответственно [19], высокую специфичность в популяции с действительно низким риском заражения туберкулёзом [13], что доказывает, что положительный тест T-SPOT.TB является значительно лучшим предиктором прогрессирования активного туберкулёза, чем все остальные тесты. У участников с положительным тестом T-SPOT.TB вероятность развития активного туберкулёза была в 8,8 раза выше, чем у лиц с отрицательным тестом [20].

Проведение такой оценки может в перспективе привести к улучшению диагностики ЛТИ у лиц с ВИЧ-инфекцией для целенаправленной научно-обоснованной химиопрофилактики туберкулёза для ЛЖВС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования 396 пациентов с ВИЧ-инфекцией при применении теста *in vitro* T-SPOT.TB диагноз туберкулёз лёгких, подтверждённый выделением МБТ, поставлен в 116 случаях, из них 91 пациент имел положительный результат T-SPOT.TB (78,4 %). Туберкулёз без бактериовыделения с характерными изменениями на КТ при отрицательном результате T-SPOT.TB установлен у 12 пациентов. «Латентная туберкулёзная инфекция» поставлена 52 пациентам с положительным результатом T-SPOT.TB при отсутствии изменений на КТ, что обосновывало им назначение химиопрофилактики туберкулёза.

Финансирование

Настоящее исследование проводилось в рамках выполнения НИОКТР № 121051700033-3 «Поражение лёгких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.2021).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нечаева О.Б., Белиловский Е.М. Методологические вопросы эпидемиологического надзора за туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021; 1: 86-103. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00001
2. Вдоушкина Е.С., Бородулина Е.А., Калинин А.В., Рогожкин П.В. Туберкулёз у больных ВИЧ-инфекцией в регионе с высоким распространением ВИЧ. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2018; 96(12): 64-65. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-64-65
3. Méndez-Samperio P. Diagnosis of tuberculosis in HIV co-infected individuals: current status, challenges and opportunities

for the future. *Scand J Immunol*. 2017; 86(2): 76-82. doi: 10.1111/sji.12567

4. Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А., Куликова И.И., Курбатова Е.В., Марченко Г.Р., Калинин А.В. Туберкулёз у ВИЧ-инфицированных в крупном промышленном центре. *Пульмонология*. 2007; 2: 56-59.

5. Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С., Кузнецова А.Н., Гладунова Е.П. Особенности коморбидной патологии (ВИЧ/туберкулёз) при летальных исходах. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019; 11(4): 70-78. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-4-70-78

6. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Кошкина О.Г., Чемезова Н.Н. Коинфекция ВИЧ/туберкулёз на территории высокого риска распространения обеих инфекций. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021; 1(83): 56-58. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-56-58

7. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: A systematic review and metaanalysis. *Eur Respir J*. 2019; 54(3): 1901394. doi: 10.1183/13993003.00655-2019

8. Дудченко А.В., Карпина Н.Л., Авербах М.М. Новый подход к иммунодиагностике туберкулёза у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции. *Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулёза*. 2020; 4: 31-37. doi: 10.7868/S2587667818040040

9. Загдын З.М. Организационные и клинико-эпидемиологические подходы к проведению антиретровирусной терапии и химиопрофилактике туберкулёза и заболеваемость туберкулёзом среди людей, живущих с ВИЧ. *Менеджер здравоохранения*. 2019; 5: 23-29.

10. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулёзной инфекции. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2020; 98(8): 63-74. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74

11. Лысов А.В., Казаков А.В., Ситникова С.В., Безукладова А.С. Иммунологические кожные тесты в дифференциальной диагностике туберкулёза у взрослых. *Туберкулёз и социально-значимые заболевания*. 2020; 1: 14-19.

12. Каминский Г.Д., Кудлай Д.А., Панова А.Е., Паролина Л.Е., Перегудова А.Б., Пшеничная Н.Ю. и др. *Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулёз: практическое руководство*; под ред. И.А. Васильевой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

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: 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: 10.1186/s12879-016-1687-8

15. Kussen GMB, Dalla-Costa LM, Rossoni A, Raboni SM. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2016; 20(1): 69-75. doi: 10.1016/j.bjid.2015.10.007

16. Ayubi E, Doosti-Irani A, Moghaddam AS, 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: 10.1371/journal.pone.0161983

17. Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Кузнецова А.Н., Гладунова Е.П., Калашникова Е.В. Использование технологической

платформы ELISPOT в диагностике туберкулёзной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Иммунология*. 2021; 42(4): 395-402. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-4-395-402

18. Бородулина Е.А., Кузнецова А.Н. Клинико-лабораторные и иммунологические показатели пациентов с ВИЧ-инфекцией, обследуемых на туберкулёзную инфекцию: База данных № 2021620923; правообладатель ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. № 2021620804; зарег. 05.05.2021; опублик. 05.05.2021.

19. Lai CC, Tan CK, Lin SH, Liao CH, Huang YT, Hsueh PR. Diagnostic performance of whole-blood interferon-gamma assay and enzyme-linked immunospot assay for active tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011; 71(2): 139-143. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.05.013

20. Abubakar I, Drobniewski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, et al. Prognostic value of interferon-γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): A prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18(10): 1077-1087. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30355-4

REFERENCES

1. Nechaeva OB, Belilovsky EM. Methodological questions of epidemiological surveillance of HIV-associated tuberculosis. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021; 1: 86-103. (In Russ.). doi: 10.24411/2312-2935-2021-00001

2. Vdovushkina ES, Borodulina EA, Kalinkin AV, Rogozhkin PV Tuberculosis in HIV patients in the region with high HIV prevalence. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96(12): 64-65. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-64-65

3. Méndez-Samperio P. Diagnosis of tuberculosis in HIV co-infected individuals: current status, challenges and opportunities for the future. *Scand J Immunol*. 2017; 86(2): 76-82. doi: 10.1111/sji.12567

4. Borodulin BE, Borodulina EA, Kulikova II, Kurbatova EV, Marchenko GR, Kalinkin AV Tuberculosis in HIV-infected patients in a large industrial center. *Pulmonologiya*. 2007; 2: 56-59. (In Russ.).

5. Borodulina EA, Vdovushkina ES, Kuznetsova AN, Gladunova EP. Features of concomitant HIV/tuberculosis diseases with fatal outcomes. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019; 11(4): 70-78. (In Russ.). doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-4-70-78

6. Shugaeva SN, Savilov ED, Koshkina OG, Chemezova NN. Co-infection of HIV/tuberculosis in the territory of high risk of spread of both infections. *Pacific Medical Journal*. 2021; 1(83): 56-58. (In Russ.). doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-56-58

7. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: A systematic review and metaanalysis. *Eur Respir J*. 2019; 54(3): 1901394. doi: 10.1183/13993003.00655-2019

8. Dudchenko AV, Karpina NL, Averbakh MM. A new approach to immunodiagnosics of TB in patients with late-stage of HIV-infection. *CTRI Bulletin*. 2020; (4): 31-37. (In Russ.). doi: 10.7868/S2587667818040040

9. Zagdyn ZM. Organizational, clinical and epidemiological approaches in antiretroviral therapy and tuberculosis chemoprophylaxis and tuberculosis incidence among people living with HIV. *Manager zdravoochranenia*. 2019; 5: 23-29. (In Russ.).

10. Kudlay DA. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98(8): 63-74. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74

11. Lysov AV, Kazakov AV, Sitnikova SV, Bezukladova AS. Immunological skin tests in the differential diagnosis of tuberculosis in adults. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2020; 1: 14-19. (In Russ.).

12. Kaminsky GD, Kudlay DA, Panova AE, Parolina LE, Peregodova AB, Pshenichnaya NYU, et al. *Doctor's tactics in the detection, diagnosis and prevention of co-infection with HIV and tuberculosis*; ed. by I.A. Vasilyeva. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.).

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: 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: 10.1186/s12879-016-1687-8

15. Kussen GMB, Dalla-Costa LM, Rossoni A, Raboni SM. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2016; 20(1): 69-75. doi: 10.1016/j.bjid.2015.10.007

16. Ayubi E, Doosti-Irani A, Moghaddam AS, 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: 10.1371/journal.pone.0161983

17. Borodulina EA, Kudlay DA, Kuznetsova AN, Gladunova EP, Kalashnikova EV. The use of the ELISPOT technological platform in the diagnosis of tuberculosis infection in patients with HIV infection. *Immunologiya*. 2021; 42(4): 395-402. (In Russ.). doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-4-395-402

18. Borodulina EA, Kuznetsova AN. *Clinical, laboratory and immunological indicators of patients with HIV infection examined for tuberculosis infection*: Database N 2021620923, date of registration: 05.05.2021. (In Russ.).

19. Lai CC, Tan CK, Lin SH, Liao CH, Huang YT, Hsueh PR. Diagnostic performance of whole-blood interferon-gamma assay and enzyme-linked immunospot assay for active tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011; 71(2): 139-143. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.05.013

20. Abubakar I, Drobniewski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, et al. Prognostic value of interferon-γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): A prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18(10): 1077-1087. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30355-4

Сведения об авторах

Бородулина Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: borodulinbe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>

Кудлай Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии, ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России»; профессор кафедры фармакологии Института Фармации, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: D624254@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Кузнецова Алёна Николаевна – аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: alena-suetina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7634-0106>

Information about the authors

Elena A. Borodulina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: borodulinbe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>

Dmitry A. Kudlay – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia; Professor at the Department of Pharmacology of the Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University under the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), e-mail: D624254@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Alyona N. Kuznetsova – Postgraduate at the Department of Phthiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: alena-suetina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7634-0106>