

Диагностика латентной туберкулезной инфекции в учреждениях различного профиля и формирование группы риска по заболеванию туберкулезом

А. А. Старшинова^{1,*}, Ю. С. Зинченко^{1,2}, Е. В. Истомина¹, Н. Ю. Басанцова^{1,2}, М. В. Филатов^{1,3}, Е. Н. Беляева^{1,5}, М. М. Назаренко^{1,4}, С. Б. Ланда³, В. С. Бурдаков^{1,3}, М. В. Павлова¹, Д. Ю. Алексеев⁷, Д. А. Кудлай⁶, П. К. Яблонский^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7–9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Лиговский пр-т, д. 2–4, Санкт-Петербург, 191036, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», мкр. Орлова роща, д. 1, Гатчина, 188300, Российская Федерация

⁴Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», Павловское шоссе, д. 14, Пушкин, 196602, Российская Федерация

⁵Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская туберкулезная больница № 2», пр-т Тореза, д. 93, Санкт-Петербург, 194214, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Каширское шоссе, д. 24, Москва, 115478, Российская Федерация

⁷Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3», ул. Студенческая, д. 16, лит. А, Санкт-Петербург, 197343, Российская Федерация

Ранняя диагностика туберкулеза остается крайне важной для своевременного выявления заболевания и контроля за его распространением. В настоящее время диагностика латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) существенно улучшилась в связи с применением новых иммунологических тестов, к которым относится проба с Диаскинтестом. **Цель работы:** изучение возможности иммунологических методов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и в формировании групп риска по развитию заболевания у сотрудников учреждений различного профиля. **Материалы и методы:** с 2015 по 2018 год было проведено проспективное исследование по типу группа–контроль с обследованием сотрудников учреждений различного профиля ($n = 154$) и здоровых лиц ($n = 30$). Обследованные лица значительно не отличались по возрасту. У всех включенных в исследование лиц был собран анамнез, проведен общий осмотр, проведена проба с Диаскинтестом и флюорографическое обследование. При получении положительного результата по пробе с Диаскинтестом проводилась мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки. **Результаты:** сравнение числа лиц с ЛТИ в учреждениях общего профиля, у работников предприятия и здоровых лиц показало, что риск инфицирования микобактериями туберкулеза во всех группах примерно одинаков (от 6,8 до 10,0 %). Наиболее высокий риск развития ЛТИ — у лиц с длительностью работы в очаге туберкулезной инфекции более 5 лет (48,4 %). Определение уровня иммунных комплексов показало, что у лиц с ЛТИ не должно быть изолированных иммунных комплексов IgG3 и IgE, которые определяются у больных туберкулезом. Выявление данных изолированных свидетельствует о пограничном состоянии между ЛТИ и заболеванием туберкулезом, что требует проведения лечебных мероприятий. **Выводы:** применение пробы с Диаскинтестом позволяет формировать группы риска по развитию туберкулезной инфекции у сотрудников учреждений различного профиля. При этом диагностика иммунного комплекса позволяет выявить пограничное состояние, которое требует проведения лечебных мероприятий.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция; проба с Диаскинтестом; учреждения фтизиатрического профиля; диагностика туберкулеза; группа риска; пограничное состояние; иммунные комплексы

Для цитирования: Старшинова АА, Зинченко ЮС, Истомина ЕВ, Басанцова НЮ, Филатов МВ, Беляева ЕН, Назаренко ММ, Ланда СБ, Бурдаков ВС, Павлова МВ, Алексеев ДЮ, Кудлай ДА, Яблонский ПК. Диагностика латентной туберкулезной инфекции в учреждениях различного профиля и формирование группы риска по заболеванию туберкулезом. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2019;19(3):178–184. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-3-178-184>

Контактное лицо: Старшинова Анна Андреевна; starshinova_777@mail.ru

Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Personnel of Various Institutions and Determination of the Risk Group for Tuberculosis

A. A. Starshinova^{1,*}, Yu. S. Zinchenko^{1,2}, E. V. Istomina¹, N. Yu. Basantsova^{1,2}, M. V. Filatov^{1,3}, E. N. Belyaeva^{1,5}, M. M. Nazarenko^{1,4}, S. B. Landa³, V. S. Burdakov^{1,3}, M. V. Pavlova¹, D. Yu. Alekseev⁷, D. A. Kudlay⁶, P. K. Yablonskiy^{1,2}

¹St. Petersburg State University,
7–9 Universitetskaya Embankment, St. Petersburg 199034, Russian Federation

²St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
2–4 Ligovsky Prospect, St. Petersburg 191036, Russian Federation

³St. Petersburg Institute of Nuclear Physics named after B. P. Konstantinov
of the National Research Centre «Kurchatov Institute»,
1 Orlova Roshcha, Gatchina 188300, Russian Federation

⁴Pushkin TB Dispensary,
14 Pavlovskoye Highway, Pushkin 196602, Russian Federation

⁵Municipal Tuberculosis Hospital No. 2,
93 Toreza Avenue, St. Petersburg 194214, Russian Federation

⁶National Research Center — Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency,
24 Kashirskoye Highway, Moscow 115478, Russian Federation

⁷Interdistrict Petrograd-Primorsky TB Dispensary No. 3,
16A Studencheskaya St., St. Petersburg 197343, Russian Federation

Early diagnosis of tuberculosis remains essential for the prevention of the disease and control of its incidence. The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI) has significantly improved over the last years due to the use of new immunological tests, including the Diaskintest. **The aim of the study** was to assess the potential of immunological assays for diagnosis of latent tuberculosis infection and determination of risk groups for tuberculosis among personnel of different institutions. **Materials and methods:** in 2015–2018, a prospective group-control study was conducted that included employees of various medical centres ($n = 154$) and healthy individuals ($n = 30$). There were no significant age differences between the subjects. All the subjects included in the study shared their medical history, underwent general examination, X-ray examination, and were tested with Diaskintest. Multispiral computed tomography (MSCT) of the chest was performed for every subject with a positive Diaskintest result. **Results:** the comparison of the number of persons with LTBI in general care hospitals, personnel of a manufacturing firm, and among healthy individuals showed that the risk of being infected with *Mycobacterium tuberculosis* is very similar in all the groups (from 6.8 to 10.0 %). The highest risk of developing LTBI was found in people who worked in an infectious area for more than 5 years (48.4 %). The analysis of the level of immune complexes (ICs) demonstrated that individuals with LTBI did not have isotypes of IgG3 and IgE immune complexes, which are found in patients with tuberculosis. The identification of particular isotypes indicates a borderline state between LTBI and tuberculosis and requires therapeutic intervention. **Conclusions:** the use of the Diaskintest makes it possible to distinguish groups of employees of various institutions who are at a higher risk of developing tuberculosis. At the same time, determination of the ICs helps to reveal the borderline condition which requires medical intervention.

Key words: latent tuberculosis infection; Diaskintest; tuberculosis institutions; diagnosis of tuberculosis; risk group; borderline state; immune complexes

For citation: Starshinova AA, Zinchenko YuS, Istomina EV, Basantsova NYu, Filatov MV, Belyaeva EN, Nazarenko MM, Landa SB, Burdakov VS, Pavlova MV, Alekseev DYu, Kudlay DA, Yablonskiy PK. Diagnosis of latent tuberculosis infection in personnel of various institutions and determination of the risk group for tuberculosis. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* = *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(3):178–184. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-3-178-184>

*Corresponding author: Anna A. Starshinova; starshinova_777@mail.ru

Туберкулез по-прежнему остается смертельно опасной инфекцией, в 2017 году унесшей 1 млн 300 тысяч жизней¹. Известно, что, несмотря на значительную долю инфицированных микобактерией туберкулеза (МБТ) людей, составляющую примерно одну треть населения земного шара, только в 5–10% случаев происходит развитие туберкулеза в той или иной клинической форме [1, 2]. У остальных же инфекция носит латентный, бессимптомный характер. Однако, несмотря на повсеместно проводимую работу по борьбе с туберкулезом и совершенствование методов его диагностики и лечения, эпидемическая ситуация по туберкулезу остается весьма напряженной [3, 4].

Осуществлять контроль за распространением туберкулезной инфекции без раннего выявления заболевания не представляется возможным [5, 6]. В последние годы к диагностике латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) приковано особое внимание, в том числе благодаря внедрению различных иммунологических методов [7].

Сегодня мировым сообществом признано, что подавляющее большинство инфицированных микобактериями людей не имеет признаков или симптомов туберкулеза, но подвергается риску развития этого заболевания. Последнее обстоятельство делает необходимым проведение таким людям про-

¹ Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2018 год. ВОЗ. https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2018_executive_summary_ru.pdf?ua=1

филактического лечения [2] — прием противотуберкулезных препаратов в течение 2–3 месяцев.

Внедрение иммунологических тестов нового поколения *in vitro* — IGRA-тесты (QuantiFERON (QFT)-TBGold, QuantiFERON (QFT-Plus)-TBGoldPlus, T-SPOT.TB тест) и *in vivo*: проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест, или ДСТ), СТб-тест, — стало возможным благодаря открытию группы белков, кодируемых в зоне RD1 (region of difference), названных ESAT-6 и CFP-10. Эти белки экспрессируются только при размножении микобактерий, что позволило, используя новые тесты, с высокой эффективностью проводить диагностику ранних проявлений активности ЛТИ [7–9]. Применение данных тестов дало возможность на другом уровне определять активность туберкулезной инфекции и, таким образом, дифференцированно подходить к назначению профилактического лечения [10–14].

До настоящего времени не существует «золотого стандарта» для выявления *Mycobacterium tuberculosis* в организме человека, но определены периоды развития ЛТИ от начала инфицирования микобактериями до развития активного иммунного ответа². Признано, что у взрослого населения наиболее целесообразно проведение ранней диагностики туберкулеза в группах риска, к которым, в частности, относятся медицинские работники. Среди медицинских работников группу, требующую особого внимания, составляют сотрудники организаций фтизиатрического профиля [1, 15, 16]. В то же время отсутствуют четкие данные об уровне ЛТИ у работников медицинских организаций различного профиля, как и у взрослого населения в целом [17]. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) является наиболее оптимальным методом массового скрининга ЛТИ [13, 15, 18]. Однако нет четких рекомендаций по наблюдению и ведению сотрудников различных учреждений с учетом результатов пробы с ДСТ.

Таким образом, в настоящее время необходимо изменение подхода к диагностике туберкулезной инфекции у сотрудников медицинских учреждений с учетом внедрения пробы с Диаскинтестом, а также выявления у лиц с ЛТИ дополнительных прогностических иммунологических критериев развития заболевания, позволяющих определить группу высокого риска по туберкулезу и разработать рекомендации по дифференцированному подходу в выборе профилактических и диагностических мероприятий с учетом полученных данных, что является своевременным и актуальным. Необходимость разработки новой тактики по раннему выявлению туберкулезной инфекции у медицинских работников являлась основанием для проведения данного исследования.

Цель работы — изучение возможности иммунологических методов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и в формировании групп риска по развитию заболевания у сотрудников учреждений различного профиля.

Материалы и методы

С 2015 по 2018 г. было проведено проспективное исследование по типу группа–контроль с набором клинического материала на базах ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2», ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5», ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. академика И. П. Павлова» Минздрава России и на предприятии АО «Концерн «Океанприбор» Санкт-Петербурга.

В исследовании проводился анализ клинических, иммунологических, лабораторных данных у сотрудников медицинских организаций ($n = 154$) (фтизиатрического ($n = 102$) — I группа и общего профиля ($n = 52$) — II группа), а также работников предприятия ($n = 73$) — III группа и здоровые лица ($n = 30$) — IV группа.

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (выписка № 27.3, исходящий № 56 от 05.02.2016), все участники исследования подписали информированное согласие.

У всех включенных в исследование лиц был собран анамнез, проведен общий осмотр, проведена проба с Диаскинтестом и флюорографическое обследование. При получении положительного результата по пробе с Диаскинтестом проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (проба с Диаскинтестом) проводилась после забора крови для иммунологических исследований. Аллерген вводили строго внутрикожно. Считывание результата осуществляли через 72 ч путем измерения диаметра папулы в месте инъекции.

Согласно инструкции при наличии папулы любого размера результаты пробы интерпретировали как положительные. Наличие гиперемии при отсутствии папулы расценивалось как сомнительная реакция на пробу. Положительная реакция на пробу рассматривалась при размере папулы более ≥ 5 мм.

Определение иммунных комплексов (ИК) проводили в лаборатории ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова» с помощью метода динамического светорассеяния (ДСР) по предложенной методике [19]. Измерения проводили на лазерном корреляционном спектрометре (сертификат RU.C. 39.003. А № 5381) ЛКС-03 (ООО ИНТОКС МЕД, Россия) [20, 21].

Метод ДСР позволяет определить входящие в состав ИК компоненты без выделения комплексов из плазмы и определить крупные частицы, которыми являются ИК [20].

Полученную от пациентов плазму крови разбавляли в 4 раза фосфатным буфером, содержащим 10 мМ этилендиамин-тетрауксусной кислоты, центрифугировали в течение 15 мин при 15 000 об/мин и фильтровали через фильтр с размерами пор 100 нм для удаления всех частиц и белковых агрегатов, превышающих данный размер. Измерение ДСР полученного препарата должно показывать отсутствие каких-либо образований, превышающих по размеру 100 нм.

В полученные образцы плазмы объемом 400 мкл добавляли 10 мкл приготовленного антигена. В качестве специфического туберкулезного антигена применяли ESAT-6/SFP-10 (АО «Генериум», Россия).

Для статистического анализа данных использовали методы, доступные в программе Stata 14 (StataCorp, США) [22]. При обработке результатов также использовали методы описательной статистики, характеризующей субъекты, включенные в исследование. Для количественных параметров оценивали арифметическое среднее (Mean), стандартное отклонение (SD), 95 % доверительный интервал (ДИ) для среднего. Для качественных переменных анализировали абсолютное количество случаев в формате n/N . Различия в группах считали достоверными при уровне статистических различий $p < 0,05$.

² Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management (WHO/CDS/TB/2018.4). WHO; 2018. <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>

Результаты и обсуждение

На сегодняшний день с появлением новых иммунологических тестов появилась возможность выявления ЛТИ и определения группы высокого риска по развитию активного туберкулеза у медицинских сотрудников, работающих в учреждениях различного профиля.

Возраст включенных в группы сотрудников не имел значимых различий: $42,0 \pm 0,23$ (гр. I); $43,0 \pm 0,27$ (гр. II); $47,79 \pm 0,29$ (гр. III); $39,0 \pm 0,3$ (гр. IV) лет соответственно. У сотрудников учреждений фтизиатрического профиля в 11,6% (19 человек) случаев рентгенологически были выявлены остаточные посттуберкулезные изменения в легких, тогда как у медицинских работников в учреждениях общего профиля подобные изменения встречались в два раза реже (5,8%). Необходимо отметить, что у работников предприятия (гр. III) остаточные посттуберкулезные изменения имели место в 4,1% случаев.

Результаты выявления ЛТИ на основании пробы с Диаскинтестом представлены в таблице 1.

Анализ результатов, представленных в таблице 1, показал, что у сотрудников учреждений фтизиатрического профиля ЛТИ ожидаемо выявлялась достоверно чаще, чем в других группах.

Сравнение числа лиц с ЛТИ в учреждениях общего профиля, у работников предприятия и здоровых лиц показывает, что риск инфицирования МБТ во всех группах примерно одинаков (от 6,8 до 10,0%). Данный показатель, как известно, зависит от общей эпидемической ситуации по туберкулезу в регионе и будет снижаться при ее улучшении [9].

Одним из факторов, влияющим на развитие ЛТИ, может быть длительность пребывания в контакте с больным туберкулезом. На следующем этапе исследования проводилось выявление ЛТИ у сотрудников учреждения фтизиатрического профиля с различным стажем работы (табл. 2).

Согласно представленным в таблице 2 данным, отмечается достоверная разница между результатами внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у сотрудников в зависимости от длительности работы в учреждении. Наиболее высокий риск развития ЛТИ отмечен при длительности работы в очаге туберкулезной инфекции более 5 лет: процент положительных реакций на пробу выявлен у 48,4% сотрудников. Этот показатель находится в прямой корреляционной зависимости ($r = +0,78$) от стажа работы сотрудников.

Очевидно, что результаты пробы с Диаскинтестом уже позволяют выявить группу лиц с ЛТИ — группу наибольшего риска по развитию активного туберкулеза, в которой требуется про-

Таблица 1. Сравнительная оценка положительных результатов пробы с Диаскинтестом у сотрудников медицинских учреждений различного профиля, работников предприятия и здоровых лиц

Table 1. Comparison of the number of positive Diaskintest results in employees of various medical centres, a manufacturing firm, and healthy individuals

Группа обследованных лиц Group of subjects	ДСТ, n (%) DST, n (%)	RR	χ^2	p
Сотрудники учреждений фтизиатрического профиля (n = 102) — группа I Employees of tuberculosis institutions (n = 102) — group I	31 (30,4)	0,43	-	-
Сотрудники учреждений общего профиля (n = 52) — группа II Employees of general care hospitals (n = 52) — group II	5 (9,6)	0,11	8,83 ^a	<0,001
Работники предприятия (n = 73) — III группа Employees of a manufacturing firm (n = 73) — group III	5 (6,8)	0,04	15,19 ^b	<0,001
Здоровые лица (n = 30) — IV группа Healthy individuals (n = 30) — group IV	3 (10,0)	0,11	5,72 ^c	<0,01

Примечание. ДСТ — Диаскинтест; RR — ratio risk; χ^2 — критерий хи-квадрат; p — показатель достоверности различий.

^a Достоверные различия между I и II группами; ^b достоверные различия между I и III группами; ^c достоверные различия между II и IV группами.

Note. DST — Diaskintest; RR — ratio risk; χ^2 — chi-square test; p — reliability of the difference.

^a Significant differences between groups I and II; ^b significant differences between groups I and III; ^c significant differences between groups II and IV.

Таблица 2. Результаты пробы с Диаскинтестом у сотрудников учреждений фтизиатрического профиля с различным стажем работы

Table 2. Diaskintest results in employees of tuberculosis institutions with different work record

Длительность работы сотрудников в учреждении фтизиатрического профиля Work record of tuberculosis institution employees	Положительные результаты пробы с ДСТ Positive Diaskintest results			
	ДСТ, n (%) DST, n (%)	RR	χ^2	p
От 1 года до 2 лет (n = 15) 1–2 years (n = 15)	1 (7,1)	0,07	-	-
От 3 до 5 лет (n = 24) 3–5 years (n = 24)	7 (29,2)	0,41	3,05	<0,1
Более 5 лет (n = 62) More than 5 years (n = 62)	30 (48,4) ^a	0,94	9,33	<0,01

Примечание. ДСТ — Диаскинтест; RR — ratio risk; χ^2 — критерий хи-квадрат; p — показатель достоверности различий.

^a Достоверная разница между положительными результатами пробы с ДСТ у сотрудников, работающих в учреждении от 1 года до 2 лет и стажем работы более 5 лет.

Note. DST — Diaskintest; RR — ratio risk; χ^2 — chi-square test; p — reliability of the difference.

^a Significant difference between positive Diaskintest results in employees with the work record of 1–2 years and the work record of more than 5 years.

Таблица 3. Определение специфических иммунных комплексов у сотрудников учреждения фтизиатрического профиля с различным стажем работы

Table 3. Determination of specific immune complexes in employees of tuberculosis institutions with different work record

Показатель Test parameter	Норма Norm	M ± SD/n (%) при стаже работы в учреждении M ± SD/n (%) for the work record of		
		от 1 года до 2 лет (n = 10) 1–2 years (n = 10)	от 3 до 5 лет (n = 11) 3–5 years (n = 11)	более 5 лет (n = 22) more than 5 years (n = 22)
Суммарные иммунные комплексы Total immune complexes	<1,0	2,38 ± 2,8 10 (100,0)	2,38 ± 2,8 10 (100,0)	2,64 ± 0,7 22 (100,0)
IgG1	<1,0	2,64 ± 2,0 10 (100,0)	3,32 ± 2,8 10 (100,0)	2,86 ± 0,3 22 (100,0)
IgG3	<1,0	2,9 1 (10,0)	0	6,3 1 (4,5)
IgE	<1,0	1,1 1 (10,0)	0	1,2 1 (4,5)
IgG1 + IgG3	<1,0	3,3 1 (10,0)	0	6,3 1 (4,5)
IgG1 + IgE	<1,0	0	0	0
IgG3 + IgE	<1,0	0	0	0

Примечание. M ± SD — арифметическое среднее и стандартное отклонение; n — число обследованных лиц.
 Note. M ± SD — mean and standard deviation; n — number of subjects examined.

ведение превентивных мероприятий. Однако с целью выявления лиц, имеющих больший риск развития туберкулеза, был проведен анализ уровня специфических иммуноглобулинов с применением метода ДСР у сотрудников с различным стажем работы в условиях учреждений фтизиатрического профиля (табл. 3).

Как видно при анализе данных, представленных в таблице 3, у всех обследованных лиц определялись специфические ИК и IgG, которые характеризуют иммунный ответ на наличие МБТ в организме. Однако, согласно полученным ранее данным, у лиц с ЛТИ не должно быть изотипов ИК IgG3 и IgE, которые определяются у больных туберкулезом [17]. При этом у одного сотрудника со стажем работы 1–2 года при положительной пробе с Диаскинтестом определялись IgG3 (2,9), IgE (1,1) и IgG1 + IgG3 (3,3) выше диагностического титра, а также у одного сотрудника со стажем работы более пяти лет определялись аналогичные ИК с еще более высоким уровнем IgG3 (6,3), IgE (1,2) и IgG1 + IgG3 (6,3), что соответствует пограничному состоянию между ЛТИ и заболеванием туберкулезом. Определение ИК, стимулированных специфическим антигеном, позволяет провести диагностику переходного этапа ЛТИ к заболеванию, но без локальных проявлений. По нашему мнению, данное состояние требует не превентивных, а лечебных мероприятий.

Заключение

Таким образом, чаще всего латентная туберкулезная инфекция выявляется у лиц, работающих в учреждениях фтизиатрического профиля, что является закономерным с учетом работы в очаге туберкулезной инфекции. При этом показатель выявления ЛТИ в медицинских учреждениях общего профиля не отличается от такового в группе здоровых лиц и работников предприятия, где рентгенологическое обследование проходят ежегодно. С применением пробы с Диаскинтестом возможно формирование группы риска по развитию туберкулезной инфекции, в которую входит 30,4% группы обследованных этой пробой. Требуется специализированное обследование этих лиц с применением других иммунологических методов и решение вопроса о проведении превентивной терапии. Кроме того, определение уровня специфических иммуноглобулинов позволяет диагностировать у лиц с ЛТИ пограничное состоя-

ние, которое требует проведения не превентивных, а лечебных мероприятий для предотвращения развития туберкулеза независимо от стажа работы сотрудника в очаге инфекции. Проведение иммунодиагностики может заменить ежегодное флюорографическое обследование и снизить лучевую нагрузку у медицинских работников различного профиля, а также определить группу лиц, требующих углубленного обследования и последующего длительного наблюдения.

Благодарности. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Acknowledgments. The study was conducted without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература/References

- Bothamley G. The Tuberculosis Network European Trials Group (TBNET): new directions in the management of tuberculosis. *Breathe (Sheff)*. 2017;13(3):e65–e71. <https://doi.org/10.1183/20734735.005517>
- Dhega K, Gumbo T, Gandhi NR, Murray M, Theron G, Udwadia Z, et al. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(4):321–38. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70031-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70031-1)
- Нечаева ОБ. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(8):15–24. [Nechaeva OB. TB situation in Russia. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(8):15–24 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24>
- Zellweger J-P. Current options for the management of multi-drug-resistant tuberculosis (review). *Медицинский альянс*. 2017;1:22–8. [Zellweger J-P. Current options for the management of multidrug-resistant tuberculosis (review). *Meditinskii alyans = Medical Alliance*. 2017;1:22–8 (In Russ.)]
- Зинченко ЮС, Басанцова НЮ, Старшинова АЯ, Умутбаева ГБ, Чурилов ЛП. Туберкулез сегодня: основные направления исследований по профилактике, диагностике

- и лечению. *Российские биомедицинские исследования*. 2018;3(4):24–34. [Zinchenko YuS, Basancova NYu, Starshinova AYa, Umutbaeva GB, Churilov LP. Tuberculosis today: the main trends of research on prevention, diagnosis and treatment. *Rossiiskie biomeditsinskie issledovaniya = Russian Biomedical Research*. 2018;3(4):24–34 (In Russ.)]
6. Старшинова АА, Павлова МВ, Довгалюк ИФ, Овчинникова ЮЭ, Ялфимов АН. Влияние факторов риска на развитие и течение туберкулезной инфекции у детей из семейного контакта в современной социально-эпидемиологической ситуации. *Туберкулез и болезни легких*. 2010;87(6):34–9. [Starshinova AA, Pavlova MV, Dovgalyuk IF, Ovchinnikova YuE, Yalfimov AN. Influence of risk factors on the development and course of tuberculosis infection in children from family contact in the present-day socioepidemiological situation. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2010;87(6):34–9 (In Russ.)]
 7. Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Клевно НИ, Сокольская ЕА, Долженко ЕН, Шустер А и др. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(4):16–22. [Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, Sokol'skaya EA, Dolzhenko EN, Shuster A, et al. New screening and diagnostic options of various traits of TB infection among children and adolescents in Russia. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics*. 2011;10(4):16–22 (In Russ.)]
 8. Васильева ЕА, Вербов НВ, Тотолян АА. Иммунологические методы в дифференциальной диагностике активного туберкулеза легких и латентной туберкулезной инфекции. *Медицинский альянс*. 2015;1:92–3. [Vasil'eva EA, Verbov NV, Totolyan AA. Immunological methods in the differential diagnosis of active pulmonary tuberculosis and latent tuberculosis infection. *Meditsinskii al'yans = Medical Alliance*. 2015;1:92–3 (In Russ.)]
 9. Слогодкая ЛВ. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе — история и современность. *Туберкулез и болезни легких*. 2013;(5):39–46. [Slogotskaya LV. Immunological skin test in tuberculosis — history and the present. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2013;5:39–46 (In Russ.)]
 10. Моисеева НН, Одинец ВС. Анализ результатов применения аллергена туберкулезного рекомбинантного «Диаскинтеста» для массовой диагностики. *Медицинский альянс*. 2015;1:132–3. [Moiseeva NN, Odinec VS. Analysis of the results of the use of the recombinant «Diaskintest» tuberculosis allergen for mass diagnostics. *Meditsinskii al'yans = Medical Alliance*. 2015;1:132–3 (In Russ.)]
 11. Slogotskaya LV, Litvinov V, Ovsyankina E, Seltsovsky P, Kudlay DA. Results of QuantiFERON-TB Gold in tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013;14(2):S65.
 12. Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Ivanova D, Makarova M, Guntupova L, et al. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. *European Respiratory Journal*. 2013;42(S57):1995.
 13. Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Sentchichina O, Ivanova D, Nikitina G, et al. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *European Respiratory Journal*. 2015;46(S59):PA4524.
 14. Shovkun L, Aksenova V, Kudlay D, Sarichev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *European Respiratory Journal*. 2018;52(S62):A2733.
 15. Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Долженко ЕН, Кудлай ДА. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях. *Доктор.Ру*. 2012;8(76):27–9. [Aksyonova VA, Baryshnikova LA, Dolzhenko EN, Kudlay DA. Tuberculosis screening in children today: important issues. *Doktor.Ru = Doctor.Ru*. 2012;8(76):27–9 (In Russ.)]
 16. Слогодкая ЛИ, Литвинов ВИ, Сельцовский ПП, Шустер АМ, Мартянов ВА, Кудлай ДА и др. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией. *Пульмонология*. 2011;1:60–4. [Slogotskaya LI, Litvinov VI, Seltsovsky PP, Shuster AM, Martyanov VA, Kudlay DA, et al. A skin test with recombinant allergen of Mycobacterium tuberculosis (Diaskintest®) to detect tuberculosis in HIV patients. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology*. 2011;1:60–4 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-1-60-64>
 17. Старшинова АА, Истомина ЕВ, Зинченко ЮС, Филатов МВ, Ланда СБ, Бурдаков ВС и др. Диагностическое значение специфических иммунных комплексов в определении активности туберкулезной инфекции. *Медицинская иммунология*. 2019;21(2):269–78. [Starshinova AA, Istomina EV, Zinchenko YuS, Filatov MV, Landa SB, Burdakov VS, et al. Diagnostic value of specific immune complexes in detection of active tuberculosis infection. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*. 2019;21(2):269–78 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-2-269-278>
 18. Яблонский ПК. *Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Yablonskiy PK. *Ftiziatriya. Phthisiology. National clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (In Russ.)]
 19. Филатов МВ, Ланда СБ. Способы определения характеристики изотипического состава иммунных комплексов и их применение при терапии и диагностике. Патент Российской Федерации № 2634861; 2018. [Filatov MV, Landa SB. Methods for determining the characteristics of the isotypic composition of immune complexes and their use in therapy and diagnosis. Patent of the Russian Federation No. 2634861; 2018 (In Russ.)]
 20. Ланда СБ, Филатов МВ, Арутюнян АВ, Варфоломеева ЕВ. Исследование образования мегамолекулярных комплексов в плазме крови методом лазерной корреляционной спектроскопии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008;4:37–41. [Landa SB, Filatov MV, Arutyunyan AV, Varfolomeeva YeV. Study of plasma megamolecular complexation by laser correlation spectroscopy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2008;4:37–41 (In Russ.)]
 21. Кораблев ПВ, Ланда СБ, Семенова ЕВ, Филатов МВ. Динамическое светорассеяние — простой и чувствительный метод, позволяющий определять появление иммунных комплексов в биологических жидкостях. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2015;(2):53–8. [Korablev PV, Landa SB, Semenova EV, Filatov MV. Dynamic light scattering — a simple and sensitive method of determination immune complexes in biological liquids. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2015;(2):53–8 (In Russ.)]
 22. Мамаев АН, Кудлай ДА. *Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях*. М.: Практическая медицина; 2011. [Mamaev AN, Kudlay DA. *Data visualization in presentations, reports and studies*. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2011 (In Russ.)]

Об авторах / Authors

Старшинова Анна Андреевна, д-р мед. наук. *Anna A. Starshinova*, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9023-6986>

Зинченко Юлия Сергеевна. *Yulia S. Zinchenko*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6273-4304>

Истомина Евгения Викторовна. *Evgenia V. Istomina*

Басанцова Наталия Юрьевна. *Nataliya Yu. Basantsova*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2957-410X>

Филатов Михаил Валентинович, канд. биол. наук. *Mikhail V. Filatov*, Cand. Sci. (Biol.)

Беляева Екатерина Николаевна, канд. мед. наук. *Ekaterina N. Belyaeva*, Cand. Sci. (Med.)

Назаренко Михаил Михайлович. *Mikhail M. Nazarenko*

Ланда Сергей Борисович, канд. биол. наук. *Sergey B. Landa*, Cand. Sci. (Biol.)

Бурдаков Владимир Станиславович. *Vladimir S. Burdakov*

Павлова Мария Васильевна, д-р мед. наук, проф. *Maria V. Pavlova*, Dr. Sci. (Med.), Professor

Алексеев Дмитрий Юрьевич, канд. мед. наук. *Dmitry Yu. Alekseev*, Cand. Sci. (Med.)

Кудлай Дмитрий Анатольевич, д-р мед. наук. *Dmitry A. Kudlay*, Dr. Sci. (Med.) **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Яблонский Петр Казимирович, д-р мед. наук, проф. *Piotr K. Yablonskiy*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Поступила 24.07.2019

После доработки 02.08.2019

Принята к публикации 26.08.2019

Received 24 July 2019

Revised 2 August 2019

Accepted 26 August 2019