

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ САРКОИДОЗА И ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

М.А. Белокуров, А.А. Старшинова, В.Ю. Журавлев, Л.Д. Кирюхина, М.В. Павлова,
И.В. Чернохаева, Л.И. Арчакова, А.Р. Козак, В.А. Цинзерлинг, П.К. Яблонский
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии,
Санкт-Петербург, Россия

Immunological methods in diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis of lung

M.A. Belokurov, A.A. Starshinova, V.Yu. Zhuravlev, L.D. Kiruchina, M.V. Pavlova, I.V. Chernokhaeva, L.I. Archakova,
A.R. Kozak, V.A. Tsinzerling, P.K. Yablonskii
Saint-Petersburg Science Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

Резюме. Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза органов дыхания до настоящего времени представляет значительные трудности. Частота ошибок при постановке диагноза составляет более чем 40% [Визель А.А., 2013]. Значение иммунологических методов в дифференциальной диагностике с саркоидоза и туберкулеза не определено, что послужило основанием для настоящего исследования. В ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России было обследовано 66 пациентов с изменениями в легких и внутригрудных лимфатических узлах за период с 2013 по 2014 г. Все диагнозы были доказаны с применением гистологического и бактериологического методов. Пациенты были разделены на две группы: I группа (n = 32) – туберкулезом легких; группа II (n = 17) – саркоидозом органов дыхания II ст. и обследованы с постановкой иммунологических тестов (проба Манту с 2ТЕ, проба с Диаскинтестом® (ДСТ), QuantiFERON®-TB Gold (QFT) и T-SPOT.TB тест (T-SPOT)). Достоверные различия были получены при сравнении положительных и отрицательных результатов тестов ($p < 0,001$) в I и II группе. Диагностическое значение тестов: проба Манту с 2ТЕ (ДЧ – 84,4%, ДС – 40,0%, ДЭ – 70,2%, ПЗПР – 75,0%, ПЗОР – 54,5%); QFT (ДЧ – 74,2%, ДС – 88,2%, ДЭ – 79,2%, ПЗПР – 92,0%, ПЗОР – 65,2%); T.SPOT (ДЧ – 80,6%, ДС – 87,5%, ДЭ – 83,0%, ПЗПР – 92,6%, ПЗОР – 70,0%); ДСТ (ДЧ – 81,3%, ДС – 94,1%, ДЭ – 85,7%, ПЗПР – 96,3%, ПЗОР – 72,7%). Выводы: диагностическое значение иммунологических тестов QFT, TB.SPOT и ДСТ значительно выше был в сравнении с пробой Манту с 2ТЕ. Применение данных методов может существенно помочь в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза.

Ключевые слова: саркоидоз, туберкулез, дифференциальная диагностика, иммунологические методы, T-SPOT.TB.тест, Диаскинтест, QuantiFERON-TB Gold.

Введение

До настоящего времени существуют трудности в дифференциальной диагностике туберкулеза

Abstract.

Differential diagnosis disseminated diseases provides sarcoidosis and tuberculosis. Frequency of mistakes consists over 40% [Visel AA, 2013]. That's why including of new diagnosis methods is weary important. Objective: to indicate diagnosis value of immunologic methods in differential diagnosis with sarcoidosis and tuberculosis. In the department of phthisiopulmonology were examined 66 patients with lung over 2013 to 2014. Complex of examination included: examination of the respiratory excretion material (sputum) for detection of MBT using laboratory methods, X-ray examination (computed tomography), histological examination after transbronchial biopsy of lung tissue. All of diagnosis were proved by histological and bacteriological methods. After complex of examination patients were divided in two groups: I group (n=32) – pulmonary TB; II group (n=17) – sarcoidosis II study. All of patients were examined with immunologic tests (tuberculin skin test (TST), Diaskintest® (DST) QuantiFERON®-TB Gold (QFT) and T-SPOT.TB test (T-SPOT)). In the I group this tests was significant different positive results with QFT (78,1%), T-SPOT (71,9%), DST (81,3%) in comparison with negative results of this tests ($p < 0,001$). Diagnostic value was: TST (DSe – 84,4%, DSp – 40,0%, Dv – 70,2%, PVPR – 75,0%, PVNR – 54,5%); QFT (DSe – 74,2%, DSp – 88,2%, Dv – 79,2%, PVPR – 92,0%, PVNR – 65,2%); TB.SPOT (DSe – 80,6%, DSp – 87,5%, Dv – 83,0%, PVPR – 92,6%, PVNR – 70,0%); DST (DSe – 81,3%, DSp – 94,1%, Dv – 85,7%, PVPR – 96,3%, PVNR – 72,7%); Conclusion: diagnostic value of immunologic tests QFT, TB.SPOT and DST was more significantly higher in comparison with TST. The use of immunological tests can help in differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis.

Key words: sarcoidosis, tuberculosis, differential diagnosis, immunological methods, T-SPOT.TB.test, Diaskintest, QuantiFERON-TB Gold.

и саркоидоза органов дыхания [1, 2] в связи с отсутствием специфических клинко-рентгенологических и морфологических признаков грануле-

матозных заболеваний [3, 4, 5]. Число ошибок при постановке диагноза, по данным разных авторов, составляет от 40 до 60% [6–9].

В условиях отсутствия у данного контингента пациентов бактериовыделения при подозрении на туберкулез с целью верификации диагноза проводят диагностические операции (видеоторакоскопию, видеомедиастиноскопию), которые могут сопровождаться как послеоперационными осложнениями, так и летальностью [10]. Недостатком данных способов является их инвазивность. Трансбронхиальная биопсия может приводить к развитию пневмоторакса и/или кровотечения [11]. Получение диагностического материала для проведения стандартного патоморфологического исследования, к сожалению, не всегда приводит к получению необходимого результата в связи с отсутствием четких морфологических критериев для дифференциальной диагностики, что не позволяет получить полную уверенность в точности клинического диагноза [6, 8].

Многие годы в стандартный комплекс дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания совместно с другими методами проводят оценку результатов пробы Манту 2ТЕ, которая в течение многих лет оставалась единственным доступным методом иммунологической диагностики туберкулеза. Однако проведенные в последние годы исследования показали, что проба Манту с 2 ТЕ имеет высокую чувствительность (86%), но низкую специфичность (30,5%) в диагностике туберкулезной инфекции [12–17]. У пациентов с нетуберкулезными заболеваниями в 41,5% случаев отмечается положительная реакция на туберкулин, так же, как при туберкулезе (45,5%) [18, 19].

В последние годы в мировой практике применяются IGRA — тесты (QuantiFERON®-TB Gold, T-SPOT. TB. тест) и в Российской Федерации с 2009 г. внедрена проба с Диаскинтестом. Появление данных методов стало возможным после расшифровки генома микобактерий туберкулеза [12, 13, 20, 21, 22]. В настоящий момент выделена группа белков, экспрессирующихся при размножении микобактерий, кодируемых в зоне RDI (region of difference), названных ESAT-6 и CFP-10. Гены, кодирующие эти белки, присутствуют в геноме микобактерий туберкулеза, патогенных штаммов *M. bovis* и отсутствуют у всех штаммов вакцин БЦЖ и у часто встречающихся нетуберкулезных микобактерий, за исключением *M. kansasii*, *M. szulgai* и *M. marinum*, что позволило прогнозировать увеличение специфичности тестов, разработанных на основе использования этих белков. Проведенные в последние годы исследования указывают на высокую информативность данных методов (IGRA-тестов и пробы с Диаскинтестом)

в диагностике туберкулезной инфекции [23–27]. Однако на сегодняшний день место данных технологий в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания не определено и исследований по изучению их диагностической значимости не проводилось, что явилось основанием для настоящего исследования.

Цель исследования — повышение эффективности дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания с применением иммунологических методов.

Материалы и методы

За период с 2013 по 2014 г. на базе ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России проведено проспективное сравнительное исследование с изучением результатов иммунологических методов (пробы Манту с 2ТЕ, пробы с Диаскинтестом®, QuantiFERON®-TB Gold, T-SPOT.TB. теста) в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания у 66 пациентов, из которых 48,5% (32) мужчины и 51,5% (44) женщины, преимущественно в возрастной группе от 26 до 45 лет — 57,6% (38), значительно меньше пациентов в возрасте от 46 до 65 лет — 27,8% (17) и от 18 до 25 лет — 14,6% (11) случаев. Диагноз был установлен на основании данных клинического, рентгенологического, бактериологического и гистологического исследований. 17 пациентов были исключены в связи с отсутствием у них гранулематозного воспаления по результатам патоморфологического исследования диагностического материала.

В исследовании был проведен анализ 49 человек. В большинстве случаев (71,4%; 35) заболевание было выявлено при проведении профилактической ФЛГ, и лишь около трети (28,6% (14) обратилось к врачу с жалобами. Среди жалоб преобладал кашель (34,7% (17), несколько реже встречались гипертермия (14,3% (7) и потливость (10,2% (5), а в единичных случаях одышка (4% (2), боль в грудной клетке (4% (2), снижение аппетита (2 % (1). Рентгенологические изменения были преимущественно представлены очагами, которые встречались в 95,9% (47). В 40,8% (20) случаев выявлялись инфильтраты, при этом у половины пациентов (51,0%; 25) изменения были единичные, в 49,0% (24) случаев — множественные, у трети (30,6% (15) — односторонние, а у двух третей (69,4%; 34) — двусторонние изменения в легких. Лимфаденопатия встречалась в 67,3% (33) случаев.

Всем пациентам был выполнен диагностический комплекс исследований с оценкой: клинической и респираторной симптоматики, результатов лабораторной диагностики респираторного материала на наличие МБТ с использованием бактериоскопии, посева на плотные питательные

среды (Левенштейна-Йенсена, Финна 2), посева на жидкую питательную среду ВАСТЕС MGIT 960, и молекулярно-генетических методов определения ДНК МБТ в режиме реального времени с использованием системы амплитуд – RW (производитель «Синтол», Россия, GeneXpert), рентгенологических (рентгенографию грудной клетки в двух проекциях, МСКТ органов грудной клетки) методов исследования. После распределения пациентов на группы всем был проведен иммуногенетический комплекс обследования с постановкой пробы Манту с 2ТЕ, пробы с Диаскинтестом®, QuantiFERON®-TB Gold, T-SPOT.TB теста.

Всем пациентам, у которых диагноз не был подтвержден лабораторными методами, проводилась чрезбронхиальная биопсия, а в дальнейшем при недостаточном количестве материала – видеоторакоскопия с целью гистологической верификации диагноза.

Операционный и биопсийный материал фиксировался в формалине. Приготовленные стандартным образом парафиновые срезы окрашивались гематоксилином-эозином и по Цилю – Нильсену, а в отдельных наблюдениях и с использованием ПАС-реакции. Все микроскопические препараты коллегиально оценивались в лаборатории патоморфологии СПбНИИФ, а в части случаев дополнительная независимая экспертиза проводилась и сотрудниками других учреждений. Диагноз саркоидоз считался установленным морфологически в том случае, если к такому заключению пришли все эксперты.

По результатам обследования пациенты были разделены на 2 группы: I группа (n = 32) – с гистологически или микробиологически подтвержденным туберкулезом органов дыхания (ТОД); II группа (n = 17) – с гистологически верифицированным саркоидозом органов дыхания.

Обработка материала проводилась с использованием программ Statistica 7.0. Применялся критерий хи-квадрат (χ^2). Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Проводился расчет показателей диагностической значимости: диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), диагностической информативности (ДИ), положительной прогностической значимости результата (ППЗР), отрицательной прогностической значимости результата (ОПЗР).

Результаты и обсуждение

После выделения наиболее значимых симптомов в группах было проведено сравнение клини-

ческой и респираторной симптоматики, данные которого приведены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнение клинической и респираторной симптоматики в группах

Симптомы	Группы сравнения (%/ n)	
	I группа (n = 32) – ТОД	II группа (n = 17) – саркоидоз органов дыхания
Гипертермия	12,5 (4)	17,6 (3)
Потливость	6,3 (2)	17,6 (3)
Снижение массы тела	0	0
Снижение аппетита	3,1 (1)	0
Боль в грудной клетке	6,3 (2)	0
Кашель	34,4 (11)	35,3 (6)
Одышка	3,4 (1)	5,9 (1)

Как видно из таблицы 1, существенных различий в группах при сравнении клинико-респираторной симптоматики не было получено.

Далее проводилось сравнение рентгенологических данных, которые позволяют оценить изменения в легочной ткани и лимфатических узлах средостения, характерные для саркоидоза и туберкулеза органов дыхания. Данные результатов сравнения представлены в таблице 2.

Достоверные различия между группами были получены по увеличению размеров лимфатических узлов средостения более чем на 1,0 см (100,0 (II) против 50,0 (I), где $\chi^2 = 12,62$, $p < 0,001$). При саркоидозе органов дыхания (II) очаговые изменения в легких определялись достоверно чаще, чем при туберкулезе (70,6 (II) против 37,5 (I), где $\chi^2 = 4,86$, $p < 0,05$). В то же время при туберкулезе органов дыхания достоверно часто встречались односторонние (40,6 (I) против 11,8 (II), где $\chi^2 = 4,35$, $p < 0,05$) и единичные (62,5 (I) против 29,4 (II), где $\chi^2 = 4,86$, $p < 0,05$) внутрилегочные уплотнения легочной ткани.

Полученные данные позволили рассчитать показатели диагностической значимости клинической и рентгенологической симптоматики, на основании которых, как правило, проводится постановка диагноза при отсутствии данных о бактериовыделении или при отсутствии патоморфологического исследования диагностического материала (табл. 3).

Таблица 2

Сравнение рентгенологических изменений в группах

Группы	Внутрилегочные уплотнения легочной ткани и увеличение ВГЛУ (%/n)								
	По количеству				По размерам		По однородности		ВГЛУ
	единичные	множественные	односторонние	двусторонние	очаговые	инфильтратоподобные	однородные	неоднородные	
I группа (n = 32) – ТОД	62,5* (20)	37,5 (12)	40,6* (13)	59,4 (19)	96,9 (31)	46,9 (15)	91 (61)	9,4 (3)	50,0 (16)
II группа (n = 17) – саркоидоз органов дыхания	29,4 (5)	70,6* (12)	11,8 (2)	88,2 (15)	100,0 (17)	29,4 (5)	100,0 (17)	0	100,0* (17)

* p<0,05 – при сравнении положительного результата теста в I и II группах;

** p<0,001 – при сравнении положительного результата теста в I и II группах.

Таблица 3

Показатели диагностической значимости клинической и рентгенологической симптоматики в группах

Методы	ДЧ	ДС	ДЭ	ППЗП	ППЗО
Клинический	54,9	40,9	47,8	71,1	38,2
Рентгенологический	64,7	81,2	75,5	64,7	81,2

Низкую диагностическую значимость имеет клиничко-респираторная симптоматика. Рентгенологические изменения показывают низкую чувствительность при высокой специфичности, что имеет значение при постановке диагноза саркоидоза, но приводит к большому числу ошибок при диагностике туберкулеза органов дыхания. Полученные данные требуют внедрения новых методов, которые могут улучшить дифференциальную диагностику саркоидоза и туберкулеза органов дыхания.

Иммунологические методы могут существенно повысить эффективность диагностики туберкулеза. Был проведен анализ полученных при иммунологическом обследовании данных. Результаты IGRA (interferon gamma release assay) – тестов (QuantiFERON®-TB Gold (QFT), T.-SPOT.TB. тест (T.-SPOT)) представлены в таблице 4.

В группах получены достоверные различия между положительными результатами T.-SPOT (78,1% (I) против 11,8% (II), где $\chi^2 = 19,76$, p<0,001), так же, как по QFT (71,9% (I) против 11,8% (II), где $\chi^2 = 16,05$, p<0,001). Отрицательные результаты тестов как по T.-SPOT (82,3% (II) против 18,8% (I), где $\chi^2 = 18,59$, p<0,001), так и по QFT (88,2% (II) против 25,0% (I), где $\chi^2 = 17,82$, p<0,001 соответственно) в группах также имели достоверные различия. Положительные и отрицательные результаты QFT и T.SPOT тестов в группах были сопоставимы.

Далее проведено сравнение результатов тестов in vivo (проба с Диаскинтестом (ДСТ) и пробы Манту с 2 ТЕ в I и во II группах (табл. 5).

Таблица 4

Результаты QFT и T.SPOT тестов в группах

Группы	T.-SPOT. TB. тест (T.-SPOT) (%/n)			QuantiFERON®-TB Gold (QFT) (%/n)		
	Отриц.	Сомнит.	Полож.	Отриц.	Сомнит.	Полож.
I группа (n = 32) – ТОД	18,8 (6)	3,1 (1)	78,1* (25)	25,0 (8)	3,1 (1)	71,9* (23)
II группа (n = 17) – саркоидоз органов дыхания	82,3** (14)	5,9 (1)	11,8 (2)	88,2** (15)	–	11,8 (2)

* p<0,001 – при сравнении положительного результата теста в I и II группах;

** p<0,001 – при сравнении отрицательного результата теста в I и II группах.

Таблица 5

Сравнительная характеристика результатов пробы с Диаскинтестом и пробы Манту с 2 ТЕ

Группы	Проба Манту с 2 ТЕ (%/n)			Проба с Диаскинтестом (%/n)		
	Отриц.	Сомнит.	Полож.	Отриц.	Сомнит.	Полож.
I группа (n = 32) – ТОД	15,6 (5)	– (0)	84,4** (27)	18,2 (6)	– (0)	81,3* (26)
II группа (n = 17) – саркоидоз органов дыхания	35,5 (6)	11,8 (2)	52,9 (9)	94,1*** (16)	– (0)	5,6 (1)

* $p < 0,001$ – при сравнении положительного результата теста в I и II группах по ДСТ;

** $p < 0,05$ – при сравнении положительного результата пробы Манту с 2 ТЕ в I и II группах;

*** $p < 0,001$ – при сравнении положительного результата теста в I и II группах по ДСТ.

Как видно из таблицы 5, достоверные различия были получены только между положительными и отрицательными результатами ДСТ (81,3 % (I) против 5,6% (II), где $\chi^2 = 25,49$, $p < 0,001$). По пробе Манту с 2 ТЕ отмечена достоверная разница между положительными результатами чувствительности к туберкулину (84,4% (I) против 52,9% (II), где $\chi^2 = 5,62$, $p < 0,05$) в группах.

При сравнении отрицательных результатов достоверные различия получены только по пробе с Диаскинтестом (94,1% (II) против 18,2% (I), где $\chi^2 = 25,94$, $p < 0,001$), в отличие от пр. Манту с 2 ТЕ (35,5% (II) против 15,6% (I), где $\chi^2 = 2,46$, $p > 0,1$ соответственно).

Сопоставление результатов QFT, T.SPOT теста и ДСТ показало незначительные различия между тестами. Однако следует отметить, что отрицательный результат ДСТ во II группе определялся несколько чаще, чем по IGRA-тестам.

Полученные данные позволили рассчитать показатели диагностической значимости (табл. 6).

Согласно представленным в таблице 6 данным, проба с Диаскинтестом и T-SPOT имеют наиболее значимые показатели. Несколько ниже данные у QFT. Однозначно можно говорить о низкой специфичности пробы Манту с 2 ТЕ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о достоверных различиях между отрицательными и положительными результатами всех тестов (QFT, T.SPOT теста, ДСТ), за исключением пробы Манту с 2 ТЕ. Показатели диагностической значимости те-

стов сопоставимы друг с другом, где наиболее значимыми оказываются T.SPOT тест и ДСТ. Исключение составляет проба Манту с 2 ТЕ, так как её низкая специфичность свидетельствует о нецелесообразности ее применения в комплексе дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания.

Выводы

1. Клинические и рентгенологические методы показали низкую диагностическую значимость в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза туберкулезной инфекции, что может служить причиной большого числа ошибок при постановке диагноза туберкулеза.

2. Результаты иммунологических тестов (пробы с Диаскинтестом, ТВ.SPOT теста и QFT), как отрицательные, так и положительные, сопоставимы друг с другом.

3. Высокую информативность имеют проба с Диаскинтестом, ТВ.SPOT тест, несколько ниже QFT, в отличие от пробы Манту с 2 ТЕ.

4. Низкая специфичность пробы Манту с 2 ТЕ не позволяет ее применять в комплексе дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания.

5. Применение новых высокоинформативных тестов (пробы с Диаскинтестом, ТВ.SPOT теста и QFT) может существенно повысить эффективность дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания.

Таблица 6

Сравнение показателей диагностической значимости иммунологических тестов

Иммунологические тесты	Показатели диагностической значимости (%)				
	ДЧ	ДС	ДЭ	ПЗПР	ПЗОР
ТВ.SPOT тест	80,6	87,5	83,0	92,6	70,0
QFT	74,2	88,2	79,2	92,0	65,2
ДСТ	81,3	94,1	85,7	96,3	72,7
Проба Манту 2 ТЕ	84,4	40,0	70,2	75,0	54,5

Литература

1. Борисов, С.Е. Морфологическая характеристика саркоидоза и особенности его диагностики при различных локализациях процесса. Саркоидоз: от гипотезы к практике / С.Е. Борисов, И.П. Соловьева, Е.Л. Гончарова; под ред. А.А. Визеля. — Казань, 2004. — С. 56—64.
2. Gupta D. Sarcoidosis and tuberculosis: The same disease with different manifestations or similar manifestations of different disorders. *Current Opinion in pulmonary Medicine*. 2012; 18 (5):506-16.
3. Визель, А.А. Анализ выступлений и тезисов по саркоидозу, представленных на XIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания / А.А. Визель // Пульмонология. — 2013. — №5. — С. 115—118.
4. Визель, А.А. Саркоидоз: реалии текущего момента / А.А. Визель // *Практ. медицина*. — 2008. — Т. 8, № 32. — С. 53—56.
5. Визель, И.Ю. Саркоидоз: современное понимание полиорганного гранулематоза / И.Ю. Визель, А.А. Визель // *Практ. медицина*. — 2011. — Т. 3, № 51. — С. 35—38.
6. Интерстициальные заболевания легких (диссеминированные процессы в легких) // *Заболевания органов дыхания* / под ред. М.М. Илькович. — СПб.: Нордмедиздат, 1998. — Т.2 — С. 109—312.
7. Борисов, С.Е. Саркоидоз как биологическая и медицинская проблема / С.Е. Борисов // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. — 2006. — № 4. — С. 4-8.
8. Шмелев, Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухоловой природы / Е.И. Шмелев // *РМЖ*. — 2001. — Т. 9, № 21. — С. 24—28.
9. Визель, А.А. Саркоидоз: состояние проблемы и нерешенные задачи / А.А. Визель, И.Ю. Визель // *Пульмонология и аллергология*. — 2010. — №1. — С. 2—6.
10. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate / Lemaire A. et al. // *Ann Thorac Surg*. 2006. 82(4):1185-9. 1189-90.
11. Васильев, И.В. Диагностическая эффективность метода EBUSTBNA для верификации изолированной лимфаденопатии средостения / И.В. Васильев // *Эндоскопическая хирургия*. — 2013. — №2. — С. 199—200.
12. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции / В.И. Литвинов [и др.] // *Российский медицинский журнал*. — 2009. — № 1. — С. 1—4.
13. Медников, Б.Л. Применение аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтест®) для идентификации туберкулезной инфекции / Б.Л. Медников // *Пульмонология*. — 2010. — № 4. — С. 66—70.
14. Старшинова, А.А. Современные иммунологические тесты в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / А.А. Старшинова, Н.В. Корнева, И.Ф. Довгальок // *Туберкулез и болезни легких*. — 2011. — № 5. — С. 170—171.
15. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной инфекции у детей / А. А. Старшинова [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. — 2012. — № 8. — С. 40—43.
16. Ferrara G, Losi M, Meacci M, et al. Routine hospital use of a commercial whole blood interferon-g assay for tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 631-5.
17. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon g assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA*. 2005; 293:2756-61.
18. Губкина, М.Ф. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания у детей и подростков без обнаружения микобактерий при выявлении заболевания: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.Ф. Губкина. — М., 2004. — 41 с.
19. Салина, Т.Ю. Информативность использования иммунологического теста (Диаскин-тест®) в дифференциальной диагностике туберкулеза и другой легочной патологии / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова, Л.Е. Паролина // *Int. J. Immunorehab*. — 2010. — Vol. 12, № 2. — P. 122a.
20. Старшинова, А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции : дис. ...д-ра. мед. наук / А.А. Старшинова. — СПб.: ФГУ «СПб НИИФ», 2013.- 251с.
21. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty, TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*. 2000; 356: 1099-104.
22. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-g assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761--76.
23. Ling DI, Pai M, Davids V, Brunet L, Lenders L, Meldau R, et al. Are interferon-γ release assays useful for diagnosing active tuberculosis in a high-burden setting? *Eur Respir J*. 2011; 38: 649-656.
24. Чувствительность и специфичность Диаскин-теста при внелегочной локализации туберкулеза у больных с ВИЧ инфекцией и без нее / Л.В. Слогодкая [и др.] // *Иммунология*. — 2011. — № 3. — С. 116-119.
25. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей / П.К. Яблонский [и др.] // *Медицинская иммунология*. — 2013. — Т.15, № 1. — С. 37-44.
26. Сравнение результатов пробы Манту 2 ТЕ и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции / Н.В. Корнева [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. — 2013. — № 6. — С. 49.
27. Sollai S, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a 2013 update. *BMC Infect Dis*. 2014; 14 (Suppl. 1): S6.

References

1. Borisov S.E. Morfologicheskaja harakteristika sarkoidoza i osobennosti ego diagnostiki pri razlichnyh lokalizacijah processa. *Sarkoidoz: ot gipotezy k praktike* / S.E. Borisov, I.P. Solov'eva, E.L. Goncharova; pod red. A.A. Vizelja. — Kazan', 2004. — S. 56-64.
2. Gupta D. Sarcoidosis and tuberculosis: The same disease with different manifestations or similar manifestations of different disorders. *Current Opinion in pulmonary Medicine*. 2012; 18 (5):506-16.
3. Vizeľ' A.A. Analiz vystuplenij i tezisov po sarkoidozu, predstavlenyh na XIII Nacional'nom kongresse po boleznyam organov dyhanija / A.A. Vizeľ' // *Pul'monologija*. — 2013. — №5. — S. 115—118.
4. Vizeľ' A.A. Sarkoidoz: realii tekushhego momenta / A.A. Vizeľ' // *Prakt. medicina*. — 2008. — Т.8, № 32. — S. 53-56.
5. Vizeľ' I.Ju. Sarkoidoz: sovremennoe ponimanie poliorganogo granulematoza / I.Ju. Vizeľ', A.A. Vizeľ' // *Prakt. medicina*. — 2011. — Т.3, № 51. — S. 35-38.
6. Intersticial'nye zabojevanija legkih (disseminirovannye processy v legkih) // *Zabojevanija organov dyhanija* / pod red. M.M. Il'kovich. — SPb.: Nordmedizdat, 1998.- Т.2 — S. 109-312.
7. Borisov S.E. Sarkoidoz kak biologicheskaja i medicinskaja problema / S.E. Borisov // *Problemy tuberkuljoza i boleznej ljogkih*. — 2006. — № 4. — S. 4-8.
8. Shmelev E.I. Differencial'naja diagnostika disseminirovannyh zabojevanij legkih neopuholevoj prirody / E.I. Shmelev // *RMZh*. — 2001. — Т.9, № 21. — S. 24-28.
9. Vizeľ' A.A. Sarkoidoz: sostojanie problemy i nereshennye zadachi / A.A. Vizeľ', I.Ju. Vizeľ' // *Pul'monologija i allergologija*. — 2010. -№1. — S. 2-6.
10. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate/ Lemaire A. et al. // *Ann Thorac Surg*.- 2006.-82(4):1185-9.- 1189-90.

11. Vasil'ev I.V. Diagnosticheskaja jeffektivnost' metoda EBUSTBNA dlja verifikacii izolirovannoj limfadenopatii sredostenija / I.V. Vasil'ev // Jendoskopicheskaja hirurgija. — 2013. — №2. — S. 199-200.
12. Novyj kozhnyj test dlja diagnostiki tuberkuleznoj infekcii / V.I. Litvinov [i dr.] // Rossijskij medicinskij zhurnal. — 2009. — № 1. — S. 1-4.
13. Mednikov B.L. Primenenie allergena tuberkuleznogo rekombinantnogo (Diaskintest®) dlja identifikacii tuberkuleznoj infekcii / B.L. Mednikov // Pul'monologija. — 2010. — № 4. — S. 66-70.
14. Starshinova A.A. Sovremennye immunologicheskie testy v diagnostike tuberkuleza vnutrigrudnyh limfaticeskix uzlov u detej / A. A. Starshinova, N. V. Korneva, I. F. Dovgaljuk // Tuberkulez i bolezni legkih. — 2011. — № 5. — S. 170–171.
15. Diagnosticheskie vozmozhnosti sovremennyh immunologicheskix testov pri opredelenii aktivnosti tuberkuleznoj infekcii u detej / A. A. Starshinova [i dr.] // Tuberkulez i bolezni legkih. — 2012. — № 8. — S. 40-43.
16. Ferrara G, Losi M, Meacci M, et al. Routine hospital use of a commercial whole blood interferon-g assay for tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 631--5.
17. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon g assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA.* 2005; 293:2756--61.
18. Gubkina M.F. Diagnostika i differencial'naja diagnostika tuberkuljoza organov dyhanija u detej i podrostkov bez obnaruzhenija mikobakterij pri vyjavlenii zabolevanija: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / M.F. Gubkina. — M., 2004. — 41 s.
19. Salina T.Ju. Informativnost' ispol'zovanija immunologicheskogo testa (Diaskin-test®) v differencial'noj diagnostike tuberkuljoza i drugoj legochnoj patologii / T.Ju. Salina, T.I. Morozova, L.E. Parolina // *Int. J. Immunorehab.* — 2010. — Vol. 12, № 2. — P. 122a.
20. Starshinova A.A. Tuberkulez u detej iz semejnogo ocha-ga infekcii: dis. ...d-ra. med. nauk / A.A. Starshinova. — SPb.: FGU «SPb NIIF», 2013.- 251s.
21. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty, TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet.* 2000; 356: 1099-104.
22. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-g assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761--76.
23. Ling DI, Pai M, Davids V, Brunet L, Lenders L, Meldau R, et al. Are interferon-γ release assays useful for diagnosing active tuberculosis in a high-burden setting? *Eur Respir J.* 2011; 38: 649-656.
24. Chuvstvitel'nost' i specifichnost' Diaskin-testa pri vnelegochnoj lokalizacii tuberkuleza u bol'nyh s VICH infekciej i bez nee / L.V. Slogockaja [i dr.] // *Immunologija.* — 2011. — № 3. — S. 116-119.
25. Znachenie sovremennyh immunologicheskix testov v diagnostike tuberkuleza u detej / P.K. Jablonskij [i dr.] // *Medicinskaja immunologija.* — 2013. — T.15, № 1. — S. 37-44.
26. Sravnenie rezul'tatov proby Mantu 2 TE i Diaskintesta pri razlichnyh projavlenijah tuberkuleznoj infekcii / N.V. Korneva [i dr.] // *Tuberkulez i bolezni legkih.* — 2013. — № 6. — S. 49.
27. Sollai S, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a 2013 update. *BMC Infect Dis.* 2014; 14 (Suppl. 1): S6.

Авторский коллектив:

Белокуров Максим Андреевич — врач-пульмонолог, аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: maxxxx-3d@yandex.ru

Старшинова Анна Андреевна — руководитель отдела фтизиопульмонологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н.; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: starshinova_777@mail.ru

Журавлев Вячеслав Юрьевич — руководитель отдела лабораторной диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru

Кирюхина Лариса Дмитриевна — руководитель отделения функциональной диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.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, e-mail: mv@spbniif.ru

Чернохаева Ирина Владиславовна — младший научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail spbniif_all@mail.ru

Арчакова Людмила Ивановна — заведующая отделением терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н.; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru

Козак Андрей Романович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением дифференциальной диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru

Цинзерлинг Всеволод Александрович — заведующий отделением патоморфологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru

Яблонский Петр Казимирович — директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)579-25-95, e-mail: glhirurgb2@mail.ru