

# СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ГЕНИТАЛИЙ

А.А. Яковлева<sup>1</sup>, А.В. Мордык<sup>2</sup>

<sup>1</sup> КУЗОО Клинический противотуберкулезный диспансер № 4, г. Омск, Россия

<sup>2</sup> Омская государственная медицинская академия, г. Омск, Россия

**Резюме.** Проведен анализ российских и зарубежных источников литературы для изучения результатов применения специфических иммунологических методов в диагностике генитального туберкулеза у пациенток с бесплодием. По результатам анализа установлено, что методы оценки системного клеточного (стимулированного антигенами микобактерии туберкулеза гамма-интерферона) и гуморального (определение уровней специфических иммуноглобулинов классов А, М, G), а также оценка местного специфического иммунитета у пациенток с бесплодием является перспективным направлением своевременного выявления и диагностики туберкулеза гениталий у женщин с бесплодием.

**Ключевые слова:** генитальный туберкулез, иммунологическое обследование, диагностика.

Исследование состояния системы иммунитета при туберкулезе является особенно актуальным, так как течение и исход заболевания в значительной степени определяется иммунным статусом больных. Стандартные методы ранней диагностики на сегодняшний день обладают низкой информативностью, что приводит к выявлению специфического процесса на этапе хронического течения. Внедрение новых иммунологических тестов в практику фтизиатра с целью раннего выявления заболевания и своевременного направления на углубленное дообследование является наиболее актуальным [19]. Иммунологические методы, в частности серологические исследования по определению антигенов и антител (и клеточные тесты *in vitro*), достаточно широко используются в клинической практике для диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза, особенно без бактериовыделения, кроме того они необходимы для контроля за эффективностью его лечения, прогноза течения заболевания [7, 16, 19]. Рядом авторов признается ведущее значение клеточного звена в развитии протективного иммунитета при туберкулезе [25]. Основная роль при этом принадлежит Т-лимфоцитам, полиморфноядерным лейкоцитам, моноцитам и макрофагам [1, 23, 27]. Считается, что гуморальный иммуни-

тет при туберкулезе имеет определенное, но не решающее значение, что связано с преимущественно внутриклеточным пребыванием МБТ и «уходом» из-под влияния гуморального (антительного) иммунитета [10]. Адекватный противотуберкулезный иммунитет связан преимущественно с Т-лимфоцитами хелперами 1-го типа (Th1), повышением уровня провоспалительных цитокинов IL-2, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ . Клетки Th2 продуцируют IL-4, IL-5, IL-8, способствуя продукции В-клетками иммуноглобулинов, в том числе IgE [5]. По данным российских авторов, иммунный статус больных туберкулезом отличается выраженной депрессией клеточного звена иммунитета со снижением общего уровня лимфоцитов, Т-лимфоцитов, снижением CD4, иммунорегуляторного коэффициента CD4/CD8, а также имеет место значительное угнетение их функциональной активности. Активация гуморального звена иммунитета, на фоне умеренного угнетения Т-системы, нарушения функции макрофагов, свидетельствует о прогрессировании туберкулезного процесса или его хронизации [5, 8, 12, 20]. В то же время другие исследователи отмечают, что количество клеток, несущих маркеры CD3, CD4, CD8, мало отличается от нормы при ограниченном поражении легочной ткани и наблюдается выраженное их снижение при

---

## Авторы:

**Яковлева А.А.**, врач фтизиатр-гинеколог КУЗОО Клинический противотуберкулезный диспансер № 4, г. Омск, Россия;

**Мордык А.В.**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии ОмГМА, г. Омск, Россия.

---

## Адрес для переписки:

Яковлева Анастасия Алексеевна  
644050, г. Омск, ул. Химиков, 8а.  
Тел.: (3812) 33-03-46.  
E-mail: yakovleva\_n\_83@mail.ru

поступила в редакцию 03.02.2014  
отправлена на доработку 22.02.2014  
принята к печати 14.05.2014

© Яковлева А.А., Мордык А.В., 2014

распространенных легочных процессах [21]. Некоторыми авторами выявлено, что повышенное содержание общего сывороточного IgE при туберкулезе коррелирует с тяжестью заболевания и эффективностью терапии [5, 20].

Иммунный ответ при внелегочных локализациях туберкулеза (ВЛТ) изучен недостаточно полно, у 90% больных с ВЛТ отмечены явления вторичного иммунодефицита. В отношении гуморального иммунитета в сопоставлении с клеточным для внелегочного туберкулеза характерно сочетание повышения показателей специфической пролиферации Т-лимфоцитов с высоким уровнем противотуберкулезных антител. Эти данные свидетельствуют о развитии иммунного ответа по смешанному типу — Th1 и Th2 [17]. Так у больных при мочеполовом туберкулезе с быстрым прогрессированием наблюдается выраженный дефект функциональной активности Т-клеток, определяются высокие показатели IgM и IgG (ИФА) [20, 22]. У больных с проявлениями активного ГТ так же выявлена количественная и качественная недостаточность Т-системы: снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4 клеток), иммунорегуляторного коэффициента CD4/CD8 (1,11±0,51 у больных, 2,03±0,5 — у здоровых пациенток,  $p < 0,05$ ), снижение функциональной активности Т-лимфоцитов по РБТЛ с ФГА, повышение их специфической пролиферации на ППД-Л. При исследовании гуморального звена иммунитета некоторыми авторами отмечено повышение количества В-лимфоцитов [1, 17], что не подтверждается результатами других исследователей [22]. Однако у большинства пациенток с распространенным и длительно текущим процессом выявлено повышенное антителообразование: уровень IgM, уровень ПТАТ (20,5±2,7 у.е.) повышен у пациенток с активным ГТ, IgG повышен у пациенток с клиническим излечением туберкулеза половых органов (14,8±2,9 мг/мл), по сравнению с уровнем показателя у женщин с активным процессом и здоровых ( $p < 0,05$ ) [1, 22].

Известна роль цитокина гамма-интерферона (IFN $\gamma$ ) в формировании клеточного иммунного ответа. Он является одним из ключевых факторов протективного иммунитета при туберкулезной инфекции [2, 12, 20]. Основанием для клинического применения сывороточного IFN $\gamma$  явились сведения о его сниженной продукции при туберкулезе — 380±147,8 пг/мл (490±54,9 пг/мл у здоровых) [11]. Эффективная химиотерапия способствует отчетливому повышению уровня IFN $\gamma$  ( $p < 0,02$ ) по сравнению с исходными данными [21]. В то же время по некоторым наблюдениям у больных туберкулезом, особенно при благоприятном течении процесса, может отмечаться и высокий уровень сывороточного IFN $\gamma$  [11]. Учитывая данные факты, трудно говорить о диагностической значимости уровня сывороточного IFN $\gamma$  при оценке активности туберку-

лезной инфекции [12]. В отличие от сывороточного уровня IFN $\gamma$  количество Т-лимфоцитов, содержащих внутриклеточный IFN $\gamma$ , у больных туберкулезом повышено по сравнению со здоровыми донорами и носителями латентной инфекции [40]. Данные о высоком содержании IFN $\gamma$ -продуцирующих лимфоцитов у больных активным туберкулезом позволяют считать, что количество IFN $\gamma$ -продуцирующих клеток может являться мерой микобактериальной нагрузки и использоваться для диагностики туберкулеза [32, 33].

Определение высокого уровня сывороточных IgM и IgG у больных туберкулезом свидетельствует об активации гуморального иммунного ответа и может учитываться при оценке иммунного статуса. У ВИЧ-инфицированных информативность серодиагностики при определении антител снижается. Некоторыми авторами выявлено, что повышенное содержание общего сывороточного IgE при туберкулезе коррелирует с тяжестью заболевания и эффективностью терапии [20].

Рядом исследователей для диагностики туберкулеза рекомендуется изучение фагоцитарной активности в НСТ-тесте [1]. Согласно данным Байкеева Р.Ф., при активном ГТ показатели повышены и составляют: НСТ-тест, стимулированный неспецифическим митогеном — 74,2±7,31%, ИАН (индекс активности нейтрофилов спонтанный) — 0,07±0,04%; эти данные позволяют повысить эффективность комплексной иммунологической диагностики до 89%. Однако те же изменения выявляются и при других инфекциях бактериальной этиологии [12].

Большинство исследователей считают более информативным изучение специфического иммунного ответа [7, 18, 20, 35]. При туберкулезной инфекции специфическими тестами, рекомендованными в диагностике, в том числе внелегочных форм туберкулеза, [15, 20] являются: РБТЛ с туберкулином, реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) под действием туберкулина, тест ППН (показатель повреждения нейтрофилов) с туберкулином, НСТ-тест с туберкулином, определение антигенсвязывающих лимфоцитов, обнаружение в крови противотуберкулезных антител методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Считается, что тесты, применяемые для иммунодиагностики, должны обладать высокой чувствительностью и специфичностью, они должны быть основаны на определении специфических антигенов *M. tuberculosis* либо их специфических эпитопов, или на выявлении иммунного ответа хозяина на них, выявлять иммунный ответ как у бактериовыделителей, так и у бациллярных больных, при различных формах туберкулеза, у больных с туберкулезом и ВИЧ. Тесты должны быть ускоренными, недорогостоящими, однозначными, стабильными, хорошо воспроизводимыми, легко оцениваться, быть пригодными

для широкомасштабного производства, а так же требовать минимальной лабораторной структуры и минимального обучения персонала [7, 18].

На первом месте среди иммунологических исследований, применяемых в дифференциальной диагностике в клинической практике, находятся серологические методы — определение антигенов и антител в различных средах организма [20]. Для серодиагностики туберкулеза применяют разные антигены: очищенный туберкулин (ППД-Л), ультразвуковой дезинтеграат МБТ, «пятый» антиген, антиген А60, моноантигены. Однако все эти тесты не имели приемлемой чувствительности и специфичности [7, 38]. Специфичность серологических методов составляет 90% [20], чувствительность 70% [15, 20]. К современным методам серодиагностики туберкулеза относятся иммуноферментный анализ, иммунохроматографический анализ и дот-блоттинг. Эти методы являются модификациями твердофазного иммуноферментного анализа или ELISA, впервые описанного в 1971 г. E. Engvall и P. Perlmann [7]. Для повышения специфичности ИФА продолжают поиски более специфичных антигенов, в том числе полученных генно-инженерным путем (ESAT-6 и др.) [7, 24, 39]. Применение строго специфичных антигенов повышает специфичность, но значительно уменьшает чувствительность анализа [20, 39]. По данным зарубежных исследователей, в диагностике туберкулеза определение уровня специфического IgM в крови методом ELISA было более информативно, по сравнению с уровнем IgG. Чувствительность IgM в ИФА составила 70,58%, специфичность — 90,9%, положительное прогнозируемое значение — 80%, отрицательное прогнозируемое значение — 85,71%. Чувствительность IgG в ИФА — 66,7%, специфичность — 81,9%, положительное прогнозируемое значение — 64,7%, отрицательное прогнозируемое значение — 81,8% [35].

За последние годы на мировом рынке появилось большое количество специфичных тест-систем для серодиагностики туберкулеза. Результаты использования этих тест систем были обобщены и опубликованы, так как только стандартные сертифицированные (коммерческие), тест-системы могут быть широко использованы на практике [39]. Среди иммуноферментных тест-систем для диагностики туберкулеза наибольшее распространение получила Anda-ТВ, она широко используется во всем мире, однако ее чувствительность не превышает 70%, специфичность так же недостаточно высока — 82,8%. Тест-система ТВ Enzyme immunoassay показала неплохую чувствительность (особенно у МБТ-положительных больных — до 77–85%), однако специфичность не превышала 86%. Испытанные отечественные иммуноферментные системы имели невысокую чувствительность (особенно у туберкулиноотрицательных больных) и специфичность реакций (АТ-Туб-Бест 1, ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск: чувствительность — 83%,

специфичность — 68%). Поэтому говорить о самостоятельном значении данного метода для дифференциальной диагностики туберкулеза пока не представляется возможным: серодиагностика не нашла реального применения в массовых скрининговых исследованиях [38].

Известна реакция бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) с туберкулином (ППД-Л) для оценки состояния специфического клеточного иммунитета. Невысокий процент (специфичность РБТЛ — 90%, чувствительность — 70–75%) [20] выявления повышенного уровня бластообразования можно объяснить потерей лимфоцитов на этапе их выделения (на фекол-верографине). Разработанная реакция на основе РБТЛ позволила повысить информативность данного иммунологического теста [4]. При выполнении теста исключается селективная потеря Т-лимфоцитов и других клеток крови, принимающих участие в реакции (макрофаги), возможно использование малого объема крови (200 мкл), в реакции используется несколько доз антигена [12].

В исследованиях у детей и подростков установлена высокая специфичность и чувствительность модифицированной реакции бластной трансформации лимфоцитов (мРБТЛ) с туберкулином (ППД-Л) — 97,9 и 97,8% соответственно [13].

Новые подходы к диагностике латентного и активного туберкулеза основаны именно на определении количества (частоты) клеток, продуцирующих IFN $\gamma$  и/или количества IFN $\gamma$ , продуцируемого клетками периферической крови после их стимуляции *in vitro* антигенами *M. tuberculosis* [32, 36]. После расшифровки генома МБТ появилась возможность использовать отдельные специфичные для *Mycobacterium tuberculosis* белки для диагностики туберкулеза. В геноме МБТ закодировано около 4000 белков, и профиль генов, экспрессируемых на разных стадиях инфекции, может меняться [7]. В качественных специфических индукторов в диагностических целях (в первую очередь в клеточных тестах *in vitro*) используют антигены МБТ, в частности ESAT-6 (ранний секретрируемый антиген) и CFP-10 (белок культурального фильтрата), закодированные в зоне RD-1, и TB7.7 (p4), кодируемый регионом RD-11 генома *M. tuberculosis*, и, что важно, они экспрессируются при размножении МБТ и отсутствуют в *M. bovis* BCG и большинстве нетуберкулезных микобактерий окружающей среды, за исключением *Mycobacterium marinum* и *Mycobacterium kansasii*, и вследствие этого предварительная БЦЖ-вакцинация не оказывает значительного влияния на результаты интерфероновых тестов [11, 29, 34].

В связи с этим ESAT-6 и CFP-10 были использованы при разработке специфических диагностических тестов, основанных на продукции IFN $\gamma$  в ответ на стимуляцию этими антигенами (IGRA — Interferon Gamma Release Assays) [18].

Один из методов (сертифицированная в России коммерческая тест-система QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) производства Cellestis, Австралия) использует твердофазный иммуносорбентный анализ для измерения антигенспецифической продукции IFN $\gamma$  циркулирующими Т-клетками в цельной крови. Другой тест, в котором выявляют число Т-клеток, продуцирующих IFN $\gamma$  — это enzyme-linked immunospot (ELISPOT) (коммерческая тест-система T-SPOT TB производства Oxford Immunotec, Великобритания) [2, 7, 20]. Тесты оказались чувствительными (от 58 до 96,7%) и специфичными (до 99%), [3, 20, 26, 28, 29, 30, 31, 36, 37]. Эти тесты, несмотря на их высокую специфичность, имеют и ряд недостатков — они дорогие и трудновыполнимые, поскольку для их проведения требуется лабораторное оснащение и квалифицированный персонал [18].

Особенностью иммуногенеза внелегочного туберкулеза является исключительная важность изучения факторов иммунитета на местном уровне — в биологических жидкостях и тканях из зон анатомического поражения. В приоритетных исследованиях показано наличие ПТАТ, иммуноглобулинов А и G, циркулирующих иммунных комплексов, цитокина TNF $\alpha$  в перитонеальной жидкости дугласова пространства [6, 9]. При активном туберкулезе высокий титр антител обнаружен у 69% больных. Серопозитивные результаты наиболее тяжелобольных туберкулезом легких, позвоночника, почек имеют до 80—98% пациентов, среди больных

туберкулезом женских гениталий, глаз, периферических лимфатических узлов, туберкулезно-аллергическими синовиитами — 40—60% [14].

Существует способ диагностики туберкулеза женских гениталий, включающий подготовку туберкулинового теста — сегментарной туберкулиновой пробы Манту с использованием антигена в объеме 0,1 и 0,01 ТЕ, который вводят в область проекции гениталий на передней брюшной стенке и определение отклонения уровня противотуберкулезных антител относительно нормы и пункционно полученной перитонеальной жидкости и содержанием цистогидросальпинкса. Чувствительность метода составила 90,4% [6].

## Заключение

Приведенный обзор литературных данных обосновывает необходимость поиска высокоэффективных, доступных методов исследования, позволяющих подтвердить или опровергнуть специфическую природу заболевания на ранней стадии патологического процесса. Представляется перспективным и обоснованным включать в алгоритмы обследования наряду с оценкой системного клеточного и гуморального, также оценку местного специфического гуморального иммунитета для выявления и ранней диагностики генитального туберкулеза у пациенток с бесплодием, что улучшит прогноз в отношении восстановления репродуктивной функции ввиду ускорения постановки диагноза и раннего начала специфической терапии.

## SPECIFIC IMMUNOLOGICAL TESTS IN DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS OF GENITALS

Yakovleva A.A.<sup>a</sup>, Mordyk A.V.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> KUZOO Clinical TB Dispensary No. 4, Omsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Omsk state medical academy, Omsk, Russian Federation

**Abstract.** The analysis of Russian and foreign publications contained results of application of specific immunological methods for diagnostics of genital tuberculosis in patients with infertility has been carried out. It was established that methods of assessment of the system cellular (stimulated of gamma interferon by *M. tuberculosis*) and humoral (levels of specific immunoglobulins A, M, G classes) and also evaluation of the local specific immunity in patients with infertility were the perspective direction of identification and diagnostics of tuberculosis of genitals in women with infertility in time.

**Key words:** genital tuberculosis, immunological inspection, diagnostics.

### Authors:

**Yakovleva A.A.** ✉, Doctor Phthisiatrician-Gynecologist, Clinical TB Dispensary No. 4; 644050, Russian Federation, Omsk, Himikov str., 8a.

Phone: (3812) 33-03-46. E-mail: yakovleva\_n\_83@mail.ru

**Mordyk A.V.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head of Phthisiology and Phthisiosurgery Department, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russian Federation.



## Список литературы/References

1. Байкеев Р.Ф., Нефедова Л.Н., Зиятдинов К.М. Определение активности туберкулеза по данным гематологического анализа // Туберкулез и болезни легких. 2012. № 3. С. 43–51. [Baykееv R.F., Nefedova L.N., Ziyatdinov K.M. Opredelenie aktivnosti tuberkuleza po dannym gematologicheskogo analiza [Determination of activity of tuberculosis according to the hematologic analysis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Diseases of Lungs*, 2012, no. 3, pp. 43–51.]
2. Васильева Е.В., Паукер М.Н., Грицай И.Ю., Прибыток Е.В., Вербов В.Н., Тотолян А.А. QuantiFERON-TB Gold In-Tube в лабораторной диагностике туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. 2013. № 2. С. 13–17. [Vasil'eva E.V., Pauker M.N., Gritsai I.Yu., Pribytok E.V., Verbov V.N., Totolian A.A. QuantiFERON-TB Gold In-Tube v laboratornoy diagnostike tuberkuleza legkikh [QuantiFERON-TB Gold In-Tube in laboratory diagnostics of tuberculosis of lungs]. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Diseases of Lungs*, 2013, no. 2, pp. 13–17.]
3. Васильева Е.В., Вербов В.Н., Никитина В.Ю., Любимова Н.Е., Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Тотолян Арег А. Информативность определения спонтанной и специфической продукции цитокинов для определения активности туберкулезного процесса // Вестник уральской медицинской академической науки. 2012. № 4 (41). С. 99–100. [Vasil'eva E.V., Verbov V.N., Nikitina V.Yu., Lyubimova N.E., Arsent'eva N.A., Semenov A.V., Totolian Areg A. Informativnost' opredeleniya spontannoy i spetsificheskoy produktsii tsitokinov dlya opredeleniya aktivnosti tuberkuleznogo protsesssa [Informational content of definition of spontaneous and specific production of cytokines for determination of activity of tubercular process]. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = The Urals Medical Akad. Sciences Bulletin*, 2012, no. 4 (41), pp. 99–100.]
4. Веремеевич Л.И., Лысов А.В., Пацула Ю.И., Плеханова М.А., Сobotюк Н.В. Способ ранней диагностики туберкулезной инфекции у детей. 2008. Бюл. № 2. 7 с. [Veremeevich L.I., Lysov A.V., Patsula Yu.I., Plekhanova M.A., Sobotyuk N.V. *Sposob ranney diagnostiki tuberkuleznoy infektsii u detey. Byulleten'* no. 2 [The way of early diagnostics of a tuberculous infection at children. Bulletin no. 2]. 2008, 7 p.]
5. Гинда С.С., Яворский К.М., Кульчицкая С.С. Характеристика типа иммунологического ответа у детей с различными осложнениями после вакцинации и ревакцинации вакциной БЦЖ // Туберкулез и болезни легких. 2013. № 6. С. 24–25. [Ginda S.S., Yavorskiy K.M., Kul'chitskaya S.S. Harakteristika tipa immunologicheskogo otveta u detey s razlichnymi oslozhneniyami posle vaksinatсии i revaksinatсии vaksinoй BTSZh [The characteristics of the immune response type at children with various complications after vaccination and revaccination by BCG-vaccine]. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Diseases of Lungs*, 2013, no. 6, pp. 24–25.]
6. Гучетель Е.В., Мокрицкая Д.Е., Пономарева Л.П. Способ диагностики туберкулеза женских гениталий. 2004. Бюл. № 29. 4 с. [Guchetel' E.V., Mokritskaya D.E., Ponomareva L.P. *Sposob diagnostiki tuberkuleza zhenskikh genitaliy. Byulleten'* no. 29 [Way of diagnostics of tuberculosis of female genitals. Bulletin no. 29]. 2004, p. 4.]
7. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. академика РАН и РАМН М.А. Пальцева. Второе изд., перераб. и доп. М.: Издательство «Шико», 2011. 256 с.: ил. [Kozhnaya proba s preparatom «Diaskintest» — novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii / Pod red. akademika RAN i RAMN M.A. Pal'tseva. Vtoroe izd., pererab. i dop. [Skin test with the preparation «Diaskintest» — new possibilities of identification of a tuberculous infection / Ed. by M.A. Paltsev. 2nd ed. processed and added]. M.: Shiko publishing house, 2011, 256 p.]
8. Лядова И.В., Гергерт В.Я. Реакции Т-клеточного иммунитета при туберкулезе: экспериментальные и клинические исследования // Туберкулез и болезни легких. 2009. № 11. С. 9–18. [Lyadova I.V., Gergert V.Ya. Reaktsii T-kletochnogo immuniteta pri tuberkuleze: eksperimentalnye i klinicheskie issledovaniya [Reactions of T-cellular immunity at tuberculosis: pilot and clinical trials]. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Diseases of Lungs*, 2009, no. 11, pp. 9–18.]
9. Малушко А.В., Кольцова Т.В., Ниаури Д.А. Туберкулез половых органов и спаечная болезнь: факторы риска репродуктивных потерь и женского бесплодия // Туберкулез и болезни легких. 2013. № 3. С. 3–9. [Malushko A.V., Kol'tsova T.V., Niauri D.A. Tuberkulez polovoykh organov i spaechnaya bolezni': faktory riska reproductivnykh poter' i zhenskogo besploiya [Tuberculosis of genitals and adhesive disease: risk factors of reproductive losses and female infertility]. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Diseases of Lungs*, 2013, no. 3, pp. 3–9.]
10. Маянский А.Н. Туберкулез: микробиологические и иммунопатогенетические аспекты // Иммунология. 2001. № 2. С. 53–63 [Mayanskiy A.N. Tuberkulez: mikrobiologicheskie i immunopatogeneticheskie aspekty [Tuberculosis: microbiological and immunopathogenetic aspects]. *Immunologiya = Immunology*, 2001, no. 2, pp. 53–63.]
11. Мордовская Л.И., Владимирский М.А., Аксенова В.А. Индукция интерферона-гамма антителами микобактерий туберкулеза в образцах цельной крови при туберкулезе легких у подростков // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: материалы Всерос. науч.-практ. конф. СПб., 2011. С. 361–362. [Mordovskaya L.I., Vladimirskiy M.A., Aksenova V.A. Induktsiya interferona-gamma antitelami mikobakteriy tuberkuleza v obraztsakh tsel'noy krovi pri tuberkuleze legkikh u podrostkov [Induction of interferon-gamma by antibodies of micobacteria of tuberculosis in samples of integral blood at tuberculosis of lungs at teenagers]. *Sovershenstvovanie meditsinskoy pomoshchi bol'nym tuberkulezom: materialy Vseros. nauch.-prakt. konf.* [Improvement of medical care for tuberculosis patients: proceedings of All-Russian scientific-practical. conf.]. SPb, 2011, pp. 361–362.]
12. Мордык А.В., Плеханова М.А. Иммунопатогенез, иммунологическая диагностика, подходы к иммунокоррекции при туберкулезе: учебно-методическое пособие. Омск: Изд-во ОмГМА, 2011. 140 с. [Mordyk A.V., Plekhanova M.A. *Immunopatogenez, immunologicheskaya diagnostika, podkhody k immunokorreksii pri tuberkuleze: uchebno-metodicheskoe posobie* [Immunopathogenesis, immunological diagnostics, approaches to immunocorrection at tuberculosis: educational and methodical manual]. Omsk: Publishing house of OMGMA, 2011. 140 p.]
13. Пацула Ю.И., Плеханова М.А., Мордык А.В., Глинских О.С. Способ оценки активности туберкулеза у детей и подростков. 2013. Бюл. № 31. 9 с. [Patsula Yu.I., Plekhanova M.A., Mordyk A.V., Glinskikh O.S. *Sposob otsenki aktivnosti tuberkuleza u detey i podrostkov. Byulleten'* no. 31 [The way of an assessment of activity of tuberculosis at children and teenagers. Bulletin no. 31]. 2013, 9 p.]
14. Пономарева Л.П., Гучетель Е.В., Сокол Л.А. Значение определения противотуберкулезных антител методом иммуноферментного анализа в диагностике туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. 2004. № 10. С. 21–22. [Ponomareva L.P., Guchetel' E.V., Sokol L.A. Znachenie opredeleniya protivotuberkuleznykh antitel metodom immunofermentnogo analiza v diagnostike tuberkuleza legkikh [Meaning of definition of antitubercular antibodies by a method of the enzyme immunoassay in diagnostics of tuberculosis of lungs]. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Diseases of Lungs*, 2004, no. 10, pp. 21–22.]
15. Приказ МЗ РФ от 21.03.03 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». М., 2003. 348 с. [Prikaz MZ RF ot 21.03.03 № 109 «O sovershenstvovanii protivotuberkuleznykh meropriyatii v Rossiyskoy Federatsii»]. M., 2003. 348 p.]

16. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Современные технологии лабораторной диагностики туберкулеза (эффективность использования в клинической практике) // Туберкулез и болезни легких. 2008. № 11. С. 42–44. [Salina T.Yu., Morozova T.I. Sovremennyye tekhnologii laboratornoy diagnostiki tuberkuleza (effektivnost' ispol'zovaniya v klinicheskoy praktike) [Modern technologies of laboratory diagnostics of tuberculosis (efficiency of use in clinical practice)]. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Diseases of Lungs*, 2008, no. 11, pp. 42–44.]
17. Сахарова И.Я., Ариэль Б.М., Павлова М.В., Кноринг Б.Е., Гусева В.Н. Специфический иммунный ответ и защитные факторы нейтрофильных гранулоцитов при легочном и внелегочном туберкулезе // Туберкулез и болезни легких. 2010. № 6. С. 20–24. [Sakharova I.Ya., Ariel' B.M., Pavlova M.V., Knoring B.E., Guseva V.N. Spetsificheskiy immunnyy otvet i zashchitnye faktory neytrofil'nykh granulotsitov pri legochnom i vnelegochnom tuberkuleze [The specific immune response and protective factors of neutrophils at pulmonary and extra pulmonary tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Diseases of Lungs*, 2010, no. 6, pp. 20–24.]
18. Слогацкая Л.В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе история и современность // Туберкулез и болезни легких. 2013. № 5. С. 39–46. [Slogatskaya L.V. Kozhnye immunologicheskie proby pri tuberkuleze istoriya i sovremennost' [Skin immunological tests at tuberculosis — history and the present]. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Diseases of Lungs*, 2013, no. 5, pp. 39–46.]
19. Старшинова А.А., Корнеева А.А., Довгалик Н.В. Современные иммунологические тесты в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 5. С. 170–171. [Starshinova A.A., Korneeva A.A., Dovgalyuk N.V. Sovremennyye immunologicheskie testy v diagnostike tuberkuleza vnutrigrudnykh limfateskikh uzlov u detey [Modern immunological tests in diagnostics of tuberculosis of intra chest lymph nodes at children]. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Diseases of Lungs*, 2011, no. 5, pp. 170–171.]
20. Фтизиатрия. Национальное руководство: [с прил. на компакт-диске] / Ассоц. мед. о-в по качеству, Рос. о-во фтизиатров; ред. М.И. Перельман. М.: Гэотар-Медиа, 2010. 504 с.: ил. [Ftiziatriya. Natsional'noe rukovodstvo: [s pril. na kompakt-diske] / Assots. med. o-v po kachestvu, Ros. o-vo ftiziatrov; red. M.I. Perel'man [Phthisiology. National guidance: [with suppl. on CD] / Association of the medical communities of quality, Russian Phthisiatrition society; ed. M.I. Perelman]. Moscow: Geotar-media, 2010. 504 p.]
21. Хасанова Р.Р., Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Стрелис А.К., Колосова А.Е., Стамбула Ю.В., Серебрякова В.А., Наследникова И.О., Колоколова О.В., Васильева О.А., Будкина Т.Е. Роль цитокинов в модуляции субпопуляционного состава лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. 2008. № 3. С. 31–35. [Hasanova R.R., Voronkova O.V., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Strelis A.K., Kolosova A.E., Stambula Yu.V., Serebryakova V.A., Naslednikova I.O., Kolokolova O.V., Vasil'eva O.A., Budkina T.E. Rol' tsitokinov v modulyatsii subpopulyatsionnogo sostava limfotsitov krovi u bol'nykh tuberkulezom legkikh [Role of cytokines in modulation of subpopulation structure of lymphocytes of blood at patients with tuberculosis of lungs]. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Diseases of Lungs*, 2008, no. 3, pp. 31–34.]
22. Шалыгин К. В. Эффективность Беталейкина в комплексном терапии туберкулеза женских половых органов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. 24 с. [Shalygin K.V. Effektivnost' Betaleykina v kompleksnom terapii tuberkuleza zhenskikh polovykh organov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Effectiveness of Betaleykin in complex therapy of female genitals tuberculosis: Avtoref. Cand. Med. Sci. diss.]. SPb, 2005. 24 p.]
23. Швыдченко И.Н., Нестерова И.В., Синельникова Е.Ю. Цитокинсекретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов // Иммунология. 2005. № 1. С. 31–34. [Shvydchenko I.N., Nesterova I.V., Sinel'nikova E.Yu. Tsitokinsekretiruyushchaya funktsiya neytrofil'nykh granulotsitov [Cytokinesecretion function of granulocytes]. *Immunologiya = Immunology*, 2005, no. 1, pp. 31–34.]
24. Al-Zamel F.A. Detection and diagnosis of Mycobacterium tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2009, vol. 7, no. 9, pp. 1099–1108.
25. Brandau S., Sutmann H. Role of granulocytes following intravesical BCG profilaxis. *Eur. Urol.*, 2007, vol. 51, pp. 1589–1599.
26. Connell T., Ritz N., Paxton G., Buttery J.P., Curtis N., Ranganathan S.C. A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB Gold and T-SPOT. TB in children. *PLoS ONE*, 2008, vol. 3, e2624.
27. Delbridge L.M., O'Riordan M.X. Innate recognition of intracellular bacteria. *Curr. Opin. Immunol*, 2007, vol. 19, no. 1, pp. 10–16.
28. Diel R., Loddenkemper R., Meywald-Walter K., Gottschalk R., Nienhaus A. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB Gold in Tube assay, and T-Spot. TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest*, 2009, vol. 135, pp. 1010–1018.
29. Goletti D., Stefania C., Butera O., Amicosante M., Ernst M., Sauzullo I., Vullo V., Cirillo D., Borroni E., Markova R., Drenska R., Dominguez J., Latorre I., Angeletti C., Navarra A., Petrosillo N., Lauria F.N., Ippolito G., Migliori G.B., Lange G., Girardi E. Accuracy of immunodiagnostic tests for active tuberculosis using single and combined results: a multicenter TBNET-Study. *PLoS ONE*, 2008, vol. 3, pp. 3417.
30. Kabeer B., Raman B., Thomas A., Perumal V., Rajaet A. Role of QuantiFERON-TB Gold, interferon gamma inducible protein-10 and tuberculin skin test in active tuberculosis diagnosis. *PLoS ONE*, 2010, vol. 5, e951.
31. Kampmann B., Whittaker E., Williams A., Walters S., Gordon A., Martinez-Alier N., Williams B., Crook A.M., Hutton A.M., Anderson S.T. Interferon-release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. *Eur. Respir. J.*, 2009, vol. 33, pp. 1371–1379.
32. Lalvani A., Millington K.A. T Cells and Tuberculosis: Beyond Interferon-gamma. *J. Infect. Dis.*, 2008, vol. 197, pp. 941–943.
33. Lalvani A., Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection. *Br. Med. Bull.*, 2010, vol. 93, pp. 69–84.
34. Mazurek G., Weis S., Moonan P., Daley C.L., Bernardo J., Lardizabal A.A., Reves R.R., Toney S.R., Daniels L.J., LoBue P.A. Prospective comparison of the tuberculin skin test and two whole-blood interfero-gamma release assays in person with suspected tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, vol. 45, pp. 837–845.
35. Omrani M., Ansari M.H., Agaverizadeh D. PCR and ELISA methods (IgG and IgM): their comparison with conventional techniques for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis. *Pak. J. Biol. Sci.*, 2009, vol. 12, no. 4, pp. 373–377.
36. Pai M., Zwerling A., Menzies T. T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann. Intern. Med.*, 2008, vol. 149, no. 3, pp. 177–184.
37. Pinto L.M., Grenier J., Schumacher S.G. Immunodiagnosis of tuberculosis: State of the Art. *Med. Princ. Pract.*, 2012, no. 21, pp. 4–13.
38. Singh K., Dong Y., Belisle J., Harder J., Arora V.R., Laalet S. Antigens of Mycobacterium tuberculosis recognized by antibodies during incipient, subclinical tuberculosis. *Diagn. Lab. Immunol.*, 2005, vol. 12, pp. 354–358.
39. Steingard K., Dendukuri N., Henry M., Schiller I., Nahid P., Philip C., Hopewell P.C., Ramsay A., Pai M., Laalet S. Performance of purified antigens for serodiagnosis of pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2009, vol. 16, pp. 260–276.
40. Veenstra H., Crous I., Brahmabhatt S., Lukey P., Beyers N., van Helden P.D., Walzl G. Changes in the kinetics of intracellular IFN-gamma production in TB patients during treatment. *Clin. Immunol.*, 2007, vol. 124, no. 3, pp. 336–344.