

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-05>

Диагностика туберкулеза у больных с терминальной стадией хронической болезни почек

О. Гордеева,

Н. Карпина, доктор медицинских наук

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

E-mail: cniit@ctri.ru

В категории лиц с вторичным иммунодефицитом ежегодно растет число больных хронической болезнью почек (ХБП) в терминальной стадии. Заболеваемость и смертность от туберкулеза среди таких больных выше в десятки раз, чем в общей популяции. Диагностика туберкулеза у больных ХБП крайне сложна: манифестация туберкулезного процесса не имеет характерной клинико-рентгенологической картины, этиологическая верификация редко достигает 50%, а возможности иммунодиагностики туберкулеза изучены недостаточно.

Ключевые слова: фтизиатрия, нефрология, диагностика туберкулеза, хроническая болезнь почек в терминальной стадии, диализ, трансплантация почки, иммунодиагностика.

Для цитирования: Гордеева О., Карпина Н. Диагностика туберкулеза у больных с терминальной стадией хронической болезни почек // Врач. – 2020; 31 (2): 23–29. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-05>

Хроническая болезнь почек (ХБП) – наднозологическое понятие, объединяющее хронические повреждения почек разной природы, сопровождающиеся наличием морфологических и (или) клинических маркеров повреждения почек в течение минимум 3 мес. Этиологические факторы ХБП различны, среди них преобладают хронический гломерулонефрит, кистозное поражение почек и т.д. [1].

Крупных исследований, позволяющих оценить распространенность ХБП в российской популяции, не проводилось, однако в России, как и во всем мире, отмечается ежегодный прирост числа больных, получающих заместительную терапию, а также реципиентов с функционирующим почечным трансплантатом [2], что закономерно ведет к росту особой группы иммунодефицитных лиц.

Изменения гомеостаза у больных ХБП в терминальной стадии (ТХБП) – гиперцитокинемия, гипоальбуминемия, нарушения системы рецепторного распознавания моноцитов, нарушение баланса между апоптозом и некрозом нейтрофилов, нарушение функции системы антигенпрезентирования Т-лимфоцитов – обуславливают состояние вторичного иммунодефицита и, как следствие, повышенный риск всех инфекционных ос-

ложений у больных, получающих заместительную терапию [3].

Явления тканевой гипоксии за счет увеличения объема жидкости во внеклеточном пространстве легочной ткани и нарушения эндобронхиальной микроциркуляции также являются предрасполагающими к развитию респираторных инфекций факторами [4, 5].

Все пациенты, перенесшие трансплантацию органа, нуждаются в назначении иммуносупрессивной терапии в связи с риском отторжения трансплантата. Прием иммуносупрессантов реципиентами почечного трансплантата объясняет состояние вторичного ятрогенного иммунодефицита и, как следствие, повышенный риск инфекционных осложнений.

В мире заболеваемость туберкулезом (ТБ) среди больных ТХБП, получающих заместительную терапию, колеблется от 5 до 25%, а риск заболеть ТБ выше в 6,9–52,5 раза, чем в общей популяции [6]. Разница в уровне заболеваемости, по-видимому, связана с различием в эпидемиологической ситуации по ТБ среди населения стран в целом [7].

По данным разных авторов, мужской пол, сахарный диабет как первичная причина заболевания почек, ТБ в анамнезе, низкий уровень сывороточного альбумина, длительность гемодиализа >24 мес и пожилой возраст признаны значимыми факторами риска развития ТБ у больных ХБП в терминальной стадии [8, 9].

Ряд исследователей подчеркивают высокий уровень заболеваемости ТБ в течение 1-го года после начала диализа, связывая это с выраженным иммунодефицитом в данный период [8, 10].

Некоторые исследования у больных в первые годы после начала диализа свидетельствуют о высокой смертности (до 75%) пациентов, находящихся на гемодиализе с диагностированным ТБ. Отсроченные диагностика и лечение явились в таких случаях главными причинами летальных исходов [11].

В литературе данных о заболеваемости ТБ у реципиентов почечного трансплантата немного. Распространенность ТБ у перенесших трансплантацию почки составляет в развитых странах 1,2–6,4%, возрастая до 15% в высокоэндемичных районах [12]. В США заболеваемость ТБ пациентов, перенесших трансплантацию почки, составляет 0,35–1,20%, в Европе – 0,7–5,0%, на Ближнем Востоке – 1,5–3,5%, в Индии и Пакистане – от 5,0 до 15%, в Бразилии – до 5,0% [13]. В эндемичных областях частота ТБ у реципиентов солидных органов в 8,5 раза выше, чем у населения в целом [14]. Метарегиессионный анализ показал, что распространенность ТБ у перенесших пересадку почки коррелировала с показателем в общей популяции ($p < 0,001$) [15].

Согласно литературным данным, для реципиентов почки риск заболеть ТБ наиболее высокий в 1-й год после трансплантации почки (в среднем – к 9 мес), что, очевидно, связано с максимальной иммуносупрессив-

ной терапией. Тем не менее высокий риск заболеть ТБ сохраняется и в более поздние сроки [13, 16].

Среди реципиентов почечных трансплантатов, заболевших ТБ, смертность доходит до 33%, особенно возрастая при наличии лекарственной устойчивости возбудителя [17].

КЛИНИКА И ТЕЧЕНИЕ ТБ У БОЛЬНЫХ ТХБП, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ

На фоне ТХБП течение ТБ характеризуется высокой частотой внелегочного поражения и неспецифичностью симптомов. По литературным данным, внелегочные формы ТБ встречались у 60–80% больных ТХБП – как отдельно, так и в сочетании с ТБ легких. Наиболее распространенными клиническими формами ТБ, по данным научной литературы, являются туберкулезный лимфаденит, туберкулез кишечника, костной, мочеполовой системы, перитонит, плеврит и перикардит туберкулезной этиологии, милиарный туберкулез [18, 19]. Туберкулезный лимфаденит и перитонит являются преобладающими локализациями внелегочного ТБ [20].

По данным ряда авторов, наиболее частыми клиническими проявлениями ТБ у больных ХБП, получающих заместительную терапию, были потеря массы тела (97,5%), анорексия (97,5–69,4%) и лихорадка (51,2–94,6%). Среди основных лабораторных проявлений ТБ у таких пациентов отмечены следующие: высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) >10 мг/л – у 95,12%, гипоальбуминемия (<30 г/л) – у 29,2%. Анемия имела у всех больных ТБ на фоне ТХБП. Так, по данным W. Yang и соавт. [21], среднее значение Hb составило 87,91 г/л (от 50 до 124 г/л). При туберкулезе плевры, перикарда или брюшины у больных на гемодиализе при цитологическом исследовании экссудата отмечалось преобладание лимфоцитов [18].

По данным T. Rao и соавт. [8], при аускультации легких для больных на гемодиализе с ТБ органов дыхания характерны следующие симптомы: крепитация (77,1%), бронхиальное дыхание и повышенная легочная проводимость (51,9%) [8].

Прогрессирование ТБ у больных ХБП в терминальной стадии коварно, часто имитирует симптомы уремии (например, недомогание и потеря массы тела) в то время как лихорадка, потеря массы тела, боль и увеличение лимфатических узлов являются наиболее распространенными симптомами при различной локализации туберкулезного процесса у больных данной категории [20]. ТБ нередко протекает фульминантно, очаги туберкулезного поражения в органах часто выявляют только непосредственно перед смертью больного. Нетипичное проявление ТБ и возможность его быстрого прогрессирования часто являются причиной задержки точного диагноза с назначением противотуберкулезной терапии, что может привести к смерти пациента [22].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ТЕЧЕНИЕ ТБ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Клиническая картина ТБ у больных, перенесших трансплантацию почки, как и у других пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, отличается вариабельностью и стертостью клинической симптоматики. Наиболее частым симптомом, а иногда и единственным проявлением ТБ у реципиентов почечного трансплантата бывает лихорадка, сохраняющаяся на фоне антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия [23].

Согласно результатам большинства исследований [24], у реципиентов трансплантата почки часто встречается диссеминация очагов поражения (у 40–91%). По данным E. Sanet [16], у 67,4% больных ТХБП после пересадки почки встречались различные внелегочные формы ТБ (включая туберкулезное поражение плевры); наиболее частой формой патологии явился генерализованный милиарный ТБ. Легочная форма ТБ была выявлена в 32,6% случаев.

Длительная субфебрильная температура отмечалась при ТБ ЦНС (66,7% больных), более выраженной лихорадка была на фоне туберкулезного сепсиса. Значительная слабость, утомляемость, прогрессирующее снижение массы тела и ночная потливость были выявлены у больных практически при всех формах ТБ [16].

По данным исследования L. Niguita и соавт. [23], у реципиентов почечного трансплантата в туберкулезный процесс наиболее часто вовлечены следующие органы: легкие – 75%, лимфатические узлы – 16,6%, менингеальные оболочки – 16,6%, кости – 8,3%. Наиболее распространенными клиническими проявлениями при ТБ у этих больных были кашель (83,3%), длительная лихорадка (75%), головная боль (33,3%), лимфаденопатия (16,6%), диарея (8,3%); плевральная боль (8,3%) [23].

Особое внимание уделяется тому факту, что у реципиентов почечных трансплантатов применение некоторых иммуносупрессантов (преднизолона, азатиоприна) влияет на состав периферической крови [17].

ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ТХБП, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ

Диагностика ТБ на фоне терминальной стадии ХБП остается, по данным разных авторов, крайне сложной задачей: обнаружение возбудителя инфекции в диагностических материалах больного редко достигает даже 50%; от появления первых симптомов болезни до постановки диагноза может пройти >3 мес. N. Jebali [25] сообщают, что этиологическая верификация ТБ была достигнута лишь в 41,46% случаев, у остальных больных диагноз ТБ был поставлен на основании косвенных признаков. Средний интервал между появлением симптомов и диагностикой ТБ у таких пациентов составил около 113,52 дня [25].

Среди инструментальных методов диагностики ТБ традиционно широко используются рентгенологические

методы обследования больного. Однако для больных ТХБП интерпретировать полученные при рентгенологических исследованиях данные часто сложно, поскольку для таких больных характерно отсутствие явных патологических изменений на обзорной рентгенограмме (РГ) органов грудной клетки (ОГК), выполняемой для диагностики ТБ в рутинной практике. Так, N. Kayabasi и соавт. [19] в ходе обследования больных ТБ, получающих заместительную терапию, при РГ ОГК в большинстве случаев (66,6%) не удалось выявить патологические изменения и потребовались дополнительные методы исследования (компьютерная – КТ, магнитно-резонансная – МРТ – томография и др.), позволившие обнаружить патологические изменения в органах и тканях.

Публикации, посвященные рентгенологической диагностике ТБ у больных на диализе, встречаются крайне редко.

По данным исследования N. Lakadamyali и соавт. [26], обнаруженные при КТ ОГК у больных, получающих лечение гемодиализом, инфильтративные изменения в легких лишь в 13,3% случаев были туберкулезной этиологии.

При выполнении КТ ОГК у пациентов с ТХБП важно помнить, что у них существует ряд особенностей, связанных с изменениями в метаболизме фосфора и кальция, гемостазе, с наличием артериальной гипертензии, задержкой жидкости вследствие диализа. Среди таких изменений – интерстициальный и альвеолярный отек легких, выпот в плевральной полости, ателектаз легкого, кальцификация стенок бронхов, плевры и сосудов грудной стенки. Нарушения паренхимы легких, видимые на КТ, включают участки «матового стекла», утолщение межлобулярной перегородки, рубцы паренхиматозного фиброза, буллы, эмфизему, перибронхосудистое интерстициальное утолщение, увеличение калибра сосудов, бронхоэктазия и утолщение плевры [26].

Микробиологические исследования диагностического материала в большинстве случаев представлены микроскопическим исследованием и культуральными методами. Однако по литературным данным, для больных ТБ на фоне ТХБП возможности данных методов невелики.

По данным одноцентрового исследования, проведенного в Индии в 2013 г. [8] у 131 больного на гемодиализе с ТБ, микроскопия мокроты с использованием метода окрашивания по Цилю–Нильсену позволила обнаружить кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) в 31,2% случаев, при бронхоальвеолярном лаваже – в 12,9% случаев, в желудочном соке – в 1,5%, в плевральной жидкости – в 23,6% случаев, перикардальной жидкости – в 5,3% и спинномозговой жидкости – в 6,1% случаев. При патоморфологическом исследовании биоптатов лимфатических узлов и брюшины выявлены признаки гранулематозного воспаления соответственно в 61 и 1,5% наблюдений [8].

Однако примененные в описанных исследованиях методы микроскопии диагностического материала не

позволяют дифференцировать микобактерии туберкулеза (МБТ) от нетуберкулезных микобактерий и дают возможность выявлять КУМ только при наличии по крайней мере 5–10 тыс. бактериальных клеток в 1 мл мокроты. Тест GeneXpert стал своего рода прорывом в борьбе с ТБ, сделав возможными быструю диагностику и определение лекарственной чувствительности МБТ. Тест одновременно обнаруживает ДНК МБТ и чувствительность к рифампицину менее чем за 2 ч [27].

В Казамансе (Южный Сенегал) в 2016 г. проведено исследование с участием 30 пациентов на гемодиализе [28], у 7 из которых был выявлен ТБ. При микроскопическом исследовании мокроты и посеве на среду Левенштейна–Йенсена положительный результат был получен только в 1 образце (16,7%). Тест GeneXpert подтвердил заболевание ТБ в 6 (85,8%) из 7 случаев. Применение данного теста, вероятно, позволит уменьшить смертность от ТБ среди больных ТХБП, часто связанную с поздней диагностикой, особенно в странах с низким уровнем жизни [28].

С учетом трудности верификации ТБ у больных ТХБП, получающих заместительную терапию, возрастает интерес к возможностям иммунологических исследований. Несмотря на высокий уровень анергии, некоторые авторы и центры по контролю и профилактике заболеваний рекомендуют кожные туберкулиновые тесты в качестве полезного инструмента для скрининга на туберкулезную инфекцию среди больных ТХБП [29].

Еще в 1988 г. Н. Simon было отмечено [30], что примерно у 70% кандидатов на пересадку почки с диагностированным ТБ возможна анергия при выполнении кожной туберкулиновой пробы вследствие ослабленного клеточно-опосредованного иммунитета.

В 2003 г. R. Podual и соавт. [31] показали высокий процент отрицательных результатов кожной туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ ППД (65%) у больных на гемодиализе, причем чувствительность теста оказалась равной 0, а специфичность составила 26,8%.

В России на данный момент при подозрении на ТБ и в плановом порядке в группах риска по туберкулезу (в которые входят больные ХБП в терминальной стадии) рекомендовано выполнение кожных туберкулиновых проб: проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Проба Манту с 2 ТЕ проводится в рамках индивидуальной иммунодиагностики, проба с АТР – для выявления туберкулезной инфекции и для дифференциальной диагностики ТБ и других заболеваний [32]. Высокая диагностическая эффективность пробы с АТР доказана в многочисленных исследованиях [33–37]. Однако в литературе нет данных о диагностических возможностях пробы с АТР у больных ХБП в терминальной стадии в диагностике ТБ.

В арсенале диагностических исследований также имеются тесты IGRA (interferon-gamma release assay), основанные на определении *in vitro* выработки γ -интерферонов в ответ на туберкулезные антигены.

По литературным данным, IGRA-тесты отличаются высокой чувствительностью – 95–98% [38]. ELISPOT¹ для диагностики ТБ *in vitro* зарегистрирован в РФ с 2012 г. как высокоинформативный и был рекомендован для уточнения диагноза «туберкулез». Квантифероновый тест² для диагностики ТБ *in vitro* зарегистрирован в РФ с 2010 г. Данный тест также опубликован как высокоинформативный в диагностике туберкулезной инфекции и рекомендован для уточнения диагноза «туберкулез» [39].

В последние годы опубликовано лишь несколько исследований с попыткой оценить значение IGRA-тестов в диагностике ТБ у больных ТХБП, получающих заместительную терапию. Т. Inoue и соавт. [40] определили чувствительность и специфичность теста QuantiFERON TB-Gold в диагностике ТБ у больных на диализе соответственно в 100 и 89,7%. Согласно данным С. Lai [41], чувствительность и специфичность теста T-SPOT.TB у пациентов на диализе в диагностике ТБ составила соответственно 91,7 и 64,7%.

Однако в более поздней работе, анализирующей точность тестов QuantiFERON TB-Gold и T-SPOT.TB [42], показаны их низкая чувствительность (соответственно 53 и 50%) и специфичность (69 и 67%).

Согласно рекомендациям специалистов ВОЗ [43], IGRA-тесты можно использовать при любых обстоятельствах, в которых проводится кожная туберкулиновая проба, в том числе и вместо нее.

Согласно канадским рекомендациям [44], у человека с ослабленным иммунитетом для выявления туберкулезной инфекции проводится кожная туберкулиновая проба; при отрицательном результате может быть выполнен тест IGRA. В Австралии кожная туберкулиновая проба остается предпочтительным методом скрининга туберкулезного инфицирования. IGRA-тесты рекомендованы к использованию в качестве дополнительного теста в индивидуальных случаях [45]. В Японии принята двухэтапная стратегия: кожная туберкулиновая проба используется в диагностике ТБ, а IGRA-тесты – при положительных результатах или в сложных случаях [46]. Агентство по охране здоровья Великобритании, а также специалисты из Швейцарии рекомендуют использовать тесты IGRA в качестве единственно возможных у лиц, у которых результаты кожных туберкулиновых тестов могут быть ложноотрицательными вследствие ослабленного иммунитета [47, 48]. Ученые из Италии, Франции и Нидерландов рекомендуют проводить IGRA-тесты без предварительного выполнения кожной туберкулиновой пробы у пациентов с иммунодефицитом [49–51]. В Ирландии IGRA-тест рекомендовано рассматривать как единственный иммунологический тест для оценки туберкулезного инфицирования у пациентов на фоне иммуносупрессии [52].

¹Пер. УД. №ФСЗ 2012/648.

²Пер. КРД №5393 от 02.02.2010 Приказом Росздравнадзора от 04.03.2010 №1682-Пр/10.

В России для взрослого населения сегодня не существует единых практических рекомендаций по применению таких тестов у лиц с иммунодефицитом, в частности ТХБП.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ, МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ, ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТБ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Согласно имеющимся литературным данным, диагностика ТБ у реципиентов почечного трансплантата сложна и часто отсрочена [53]. По разным данным [54, 55], задержка в диагностике (от появления симптомов до установления диагноза) варьировала от 10 дней до 3 мес.

У пациентов, перенесших трансплантацию почки, часто есть сопутствующие заболевания, проявления которых усложняют диагностику ТБ [56].

У реципиентов почечных трансплантатов при рентгенологическом обследовании отмечают высокую вероятность атипичной локализации процесса и редкое выявление каверн [57]. Использование сиролимуса в посттрансплантационном периоде может привести к меньшей частоте возникновения фиброза из-за воздействия препарата на фиброгенные факторы роста. Постановке правильного диагноза в этих случаях помогает КТ ОГК, позволяющая установить локализацию, протяженность и осложнения туберкулезного процесса [58].

Этиологическая верификация ТБ у пациентов, перенесших трансплантацию почки, часто вызывает трудности. Диагноз ТБ в большинстве исследований ставят путем микроскопии мазка и выделения культуры МБТ [55]. По данным многоцентрового исследования во Франции [16], анализ мокроты на МБТ оказывается эффективным лишь в 20% случаев, а бронхоальвеолярного лаважа – в 40% случаев. В 30% случаев микроскопия и посев оказываются неэффективными. В 50% случаев удается получить данные о лекарственной чувствительности возбудителей ТБ, выделенных культуральным методом от реципиентов почечного трансплантата, больных ТБ. При этом в 11,1% случаев была выявлена лекарственная устойчивость к препаратам первого ряда [16].

В других опубликованных источниках содержится информация о крайне малом числе обследованных больных ТХБП с ТБ (<10 человек).

Согласно российским клиническим рекомендациям (2014), в связи с трудностью получения микробиологического подтверждения ТБ у реципиентов ренального трансплантата необходимо начинать лечение, не дожидаясь результатов обнаружения МБТ [59].

В связи с иммунодефицитом, свойственным реципиентам почечного трансплантата, реакция на кожные туберкулиновые пробы может быть отрицательной. К сожалению, данных об использовании этих тестов у реципиентов трансплантатов органов, как в целом, так и для трансплантации почки, недостаточно. Ре-

альный риск развития ТБ у пациентов с кожной анергией неизвестен. Новые методы, в частности такие как определение высвобождения интерферона G в ответ на антигены *M. tuberculosis* (QuantiFERON TB Gold Test), разрабатываются и проверяются [53, 54].

Таким образом, согласно результатам проведенного анализа, в России, как во всем мире, наблюдаются увеличение числа больных с выявленной ХБП, пациентов, получавших заместительную терапию, преимущественно гемодиализ, а также рост числа реципиентов, живущих с функционирующим трансплантатом почки. Все эти факторы закономерно увеличивают численность особой группы иммунодефицитных лиц – больных ТХБП. Патогенез вторичного иммунодефицита больных ТХБП представляет собой многофакторный комплекс качественных и количественных изменений в различных системах организма человека, формирующийся на протяжении всего периода уремии интоксикации.

Пожизненный прием иммуносупрессивной терапии реципиентами почечного трансплантата дополнительно ослабляет иммунитет пациента, фактически гарантируя развитие инфекции в посттрансплантационном периоде. Одной из наиболее тяжелых и часто встречающихся у больных ТХБП инфекций является ТБ. Диагностика ТБ у больных ТХБП – крайне сложная задача. Этиологическая верификация диагноза «туберкулез» у больных ТХБП редко достигает 50% и основана чаще всего на методах микроскопии по Цилю–Нильсену и (или) посева на твердую питательную среду, а время от появления симптомов болезни до постановки диагноза может занимать >3 мес. Определению лекарственной чувствительности возбудителя ТБ больных ТХБП посвящены единичные работы.

Несмотря на то, что многие страны выработали свои рекомендации по применению кожных и IGRA-тестов для диагностики ТБ у больных с иммунодефицитом, вопрос о применении данных тестов у больных ТХБП не освещен. Существующие в нашей стране рекомендации по иммунодиагностике ТБ среди лиц с иммунодефицитом не дают информации о диагностической значимости кожных туберкулиновых тестов и IGRA-тестов у больных ТХБП и возможностях их применения.

Конфликт интересов не заявлен.

Литература/Reference

1. Тареева Е.И. (ред.) Нефрология. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. / М.: Медицина, 2000; 687 с. [Tareeva E.I. (red.) Nefrologiya. Rukovodstvo dlya vrachei. 2-e izd., pererab. i dop. / M.: Meditsina, 2000; 687 s. (in Russ.)]
2. Summary reports of 2016 [Electronic resource]. Global observatory on donation and transplantation activities. Mode of access: <http://www.transplant-observatory.org/reports/>
3. Neirync N., Vanholder R., Schepers E. et al. An update on uremic toxins // Int. Urol. Nephrol. – 2013; 45: 139–50. DOI: 10.1007/s11255-012-0258-1.
4. Papakrivopoulou E., Booth J., Pinney J. et al. Comparison of volume status in asymptomatic haemodialysis and peritoneal dialysis outpatients // Nephron Extra. – 2012; 2 (1): 48–54. DOI: 10.1159/00037338.

5. Щербань Н.А. Эндобронхиальная микрогемодиализация и клинико-морфо-функциональная характеристика патологических процессов в бронхолегочной системе у больных хронической болезнью почек (клинико-экспериментальное исследование). Дис. ... д-ра мед. наук. Благовещенск, 2011; 248 с. [Shcherban' N.A. Endobronkhial'naya mikrogemotsirkulyatsiya i kliniko-morfofunktsional'naya kharakteristika patologicheskikh protsessov v bronkhologochnoi sisteme u bol'nykh khronicheskoi bolezni'yu pochek (kliniko-eksperimental'noe issledovanie). Dis. ... d-ra med. nauk. Blagoveshchensk, 2011; 248 s. (in Russ.).]
6. Ates G., Yildiz T., Danis R. et al. Incidence of tuberculosis disease and latent tuberculosis infection in patients with end stage renal disease in an endemic region // *Renal failure*. – 2010; 32 (1): 91–5. DOI: 10.3109/08860220903367528.
7. Moore D., Lightstone L., Javid B. et al. High rates of tuberculosis in end-stage renal failure: the impact of international migration // *Emerg. Infect. Dis.* – 2002; 8 (1): 77–8. DOI: 10.3201/eid0801.010017.
8. Rao T., Ram R., Swarnalatha G. et al. Tuberculosis in haemodialysis patients: A single centre experience // *Indian J. Nephrol.* – 2013; 23 (5): 340–5. DOI: 10.4103/0971-4065.116296.
9. Christopoulos A., Diamantopoulos A., Dimopoulos P. et al. Risk factors for tuberculosis in dialysis patients: a prospective multi-center clinical trial // *BMC Nephrology*. – 2009; 10 (1): 36. DOI: 10.1186/1471-2369-10-36.
10. Unsul A., Elbis A., Taner B. et al. Tuberculosis in dialysis patients: a nine-year retrospective analysis // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2013; 7 (3): 208–13. DOI: 10.3855/jidc.2664.
11. Chou K., Fang H., Bai K. et al. Tuberculosis in maintenance dialysis patients // *Nephron*. – 2001; 88 (2): 138–43. DOI: 10.1159/000045974.
12. Muñoz P., Rodriguez C., Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants // *Clin. Infect. Dis.* – 2005; 40 (4): 581–7. DOI: 10.1086/427692.
13. Агафонова С.Г., Прокопенко Е.И. Туберкулез у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (Обзор литературы) // *Нефрология и диализ*. – 2004; 6 (2): 108–16 [Agafonova S.G., Prokopenko E.I. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease // *Nefrologiya i dializ*. – 2004; 6 (2): 108–16 (in Russ.).]
14. Cavusoglu C., Cicek-Saydam C., Karasu Z. et al. Mycobacterium tuberculosis infection and laboratory diagnosis in solid organ transplant recipients // *Clin. Transplant*. – 2002; 16 (4): 257–61. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2002.01098.x.
15. Reis-Santos B., Gomes T., Horta B. et al. Tuberculosis prevalence in renal transplant recipients: systematic review and meta-analysis // *Brazil. J. Nephrol.* – 2013; 35 (3): 206–13. DOI: 10.5935/0101-2800.20130033.
16. Canet E. Incidence et pronostic de l'infection a mycobacterium tuberculosis dans le cohort multicentrique de patients transplantés renaux en France de 1986 a 2006: Diplome d'état de docteur en médecine / Nantes, 2008; 67 p.
17. Ватазин А.В., Прокопенко Е.И., Перлин Д.В. и др. Особенности диагностики туберкулеза у больных хронической почечной недостаточностью на программном гемодиализе и после трансплантации почки // *Нефрология и диализ*. – 1999; 1 (1): 39–44 [Vatazin A.V., Prokopenko E.I., Perlin D.V. et al. Osobennosti diagnostiki tuberkuleza u bol'nykh khronicheskoi pochechnoi nedostatocnost'yu na programnom gemodialize i posle transplantatsii pochki // *Nefrologiya i dializ*. – 1999; 1 (1): 39–44 (in Russ.).]
18. Abdelrahman M., Sinha A., Karkar A. Tuberculosis in end stage renal disease patients on hemodialysis // *Hemodialysis Int.* – 2006; 10 (4): 360–4. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2006.00130.x.
19. Kayabasi H., Sit D., Kadiroglu A. et al. The prevalence and the characteristics of tuberculosis patients undergoing chronic dialysis treatment: experience of a dialysis center in southeast Turkey // *Renal failure*. – 2008; 30 (5): 513–9. DOI: 10.1080/08860220802064721.
20. Hussein M., Mooij J., Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease // *Semin. Dial.* – 2003; 16 (1): 38–44.
21. Yang, W., Han F., Zhang X. et al. Extra-pulmonary tuberculosis infection in the dialysis patients with end stage renal diseases: case reports and literature review // *Journal of Zhejiang University SCIENCE B.* – 2013; 14 (1): 76–82. DOI: 10.1631/jzus.B1200244.
22. Segall L., Covic A. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010; 5 (6): 1114–22. DOI: 10.2215/CJN.09231209.
23. Higuaita L., Nieto-Rios J., Daguer-Gonzalez S. et al. Tuberculosis in renal transplant patients: The experience of a single center in Medellin-Colombia, 2005-2013 // *Brazil. J. Nephrol.* – 2014; 36 (4): 512–8. DOI: 10.5935/0101-2800.20140073.
24. Usta A., Shawish T., Mishra A. et al. Living related kidney transplantation in Libya: a single center experience // *Transplant. Proc.* – 2008; 40: 3428–33. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.06.063.
25. Jebali H., Barrah S., Rais L. et al. The diagnosis of tuberculosis in dialysis patients // *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* – 2017; 28 (6): 1362–8. DOI: 10.4103/1319-2442.220882.
26. Lakadamyali H., Lakadamyali H., Ergun T. Thorax CT findings in symptomatic hemodialysis patients // *Transplant. Proc.* – 2008; 40 (1): 71–6. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.11.037.
27. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза / М., 2014; с. 10–8. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoi i molekulyarno-geneticheskoi diagnostiki tuberkuleza / М., 2014; s. 10–8 (in Russ.).]
28. Kane Y., Faye M., Lemrabort A. Relevance of the GeneXpert Test for the Diagnosis of TB in Chronic Hemodialysis Patients in Casamance, South of Senegal // *J. Kidney.* – 2016; 2: 133. DOI: 10.4172/2472-1220.1000133.
29. ATS/CDC Statement Committee on Latent Tuberculosis Infection. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000; 161: 1376–95.
30. Simon H. Mycobacterial and nocardial infections in the compromised host. Clinical approach to infection in the compromised host. R.H. Rubin, L.S. Young (eds.). 2nd ed. / New York: Plenum, 1988; 221–51.
31. Poduval R., Hammes M. Tuberculosis screening in dialysis patients – is the tuberculosis test effective? // *Clin. Nephrol.* – 2003; 59 (6): 436–40.
32. Прил. №4 к Приказу Минздрава России от 21.03.2003 №109 «Инструкция по применению туберкулиновых проб» (в ред. Приказа Минздравсоцразвития РФ от 29.10.2009 №855) [Прил. №4 к Приказу Минздрава России от 21.03.2003 г. №109 «Instruksiya po primeneniyu tuberkulinovykh prob» (v red. Prikaza Minzdravsotsrazvitiya RF ot 29.10.2009 №855) (in Russ.).]
33. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsvyankina E. et al. 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 infection // *Paediatric Resp. Rev.* – 2013; 14 (2): S65.
34. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentshichina O. et al. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children // *Eur. Resp. J.* – 2015; 46 (S59): PA4524.
35. Shovkun L., Akseanova V., Kudlay D. et al. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) // *Eur. Resp. J.* – 2018; 52 (Suppl. 62): PA2733.
36. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A. et al. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection // *Eur. Resp. J.* – 2012; 40 (S56): 416.
37. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгальук И.Ф. и др. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации // *Педиатрия*. – 2019; 98 (4): 229–35 [Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F. et al. Efficacy of new methods of tuberculosis infection immunodiagnosics in the Russian Federation // *Pediatrics*. – 2019; 98 (4): 229–35 (in Russ.).] DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235
38. Pai M., Riley L., Colford J. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review // *Lancet Infect. Dis.* – 2004; 4 (12): 761–76. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)01206-x.
39. Mazurek G., Jereb J., Vernon A. et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection // *MMWR Recomm. Rep.* – 2010; 59 (RR-5): 1–25.
40. Inoue T., Nakamura T., Katsuma A. et al. The value of QuantiFERON® TB-Gold in the diagnosis of tuberculosis among dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009; 24 (7): 2252–7.
41. Lai C., Tan C., Liao C. et al. Diagnosis of pulmonary tuberculosis among dialysis patients by enzyme-linked immunosorbent assay for interferon-γ // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009; 24 (8): 2605–6. DOI: 10.1093/ndt/gfp224.
42. Ferguson T., Tangri N., Macdonald K. et al. The diagnostic accuracy of tests for latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis // *Transplantation*. – 2015; 99 (5): 1084–91. DOI: 10.1097/TP.0000000000000451.
43. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management / Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
44. Canadian Tuberculosis Committee: Updated recommendations on interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. An Advisory Committee Statement (ACS) // *Can. Commun. Dis. Rep.* – 2008; 34: 1–13.
45. National Tuberculosis Advisory Committee: Position statement on interferon-gamma release immunoassays in the detection of latent tuberculosis infection [Electronic resource]. Australian Government, Department of Health and Ageing. – Mode of access: Available at <http://www.health.gov.au/internet/m-ain/pub-lishing.nsf/Content/cdna-ntac-interferon.htm>

46. Japan Society for Tuberculosis: Guideline for the use of Quantiferon TB-2G. Committee of TB Prevention // Kekkaku. – 2013; 88 (1): 33–7.

47. Health Protection Agency of UK: Position statement on the use of Interferon Gamma Release Assay (IGRA) tests for tuberculosis (TB) [Electronic resource] // Public Health England. – Mode of access: http://www.hpa.org.uk/web/HPA-webFile/HPAweb_C/1214808549127

48. Swiss Lung League: Detection of latent tuberculosis using a blood test (interferon-gamma) [Electronic resource] / Berne, Swiss Federal Office of Public Health. – Mode of access: http://www.sgpp-schweiz.ch/downloads/cms/gamma-interferontest_bag_7_11_05.pdf

49. Position statement on the use of the new immunological tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection [Electronic resource] / Infections and Tuberculosis Study Groups of the Italian Hospital Pulmonology Association and the Italian Society of Respiratory Medicine // Aiponet. – Mode of access: <http://www.aiponet.it/download/1617.pdf> (in Italian).

50. Committee for Practical Tuberculosis Control: Positioning of interferon gamma release assays in the diagnosis of tuberculosis [Electronic resource] // NVMM. – Mode of access: [http://www.nvmm.nl/nvmm/nvmmcms.nsf/uploads/16D33316B-72BA199C12573FB0043D583/\\$FILE/251.101%20Plaatsbepaling-%20IGRA%20oktober%202007.pdf](http://www.nvmm.nl/nvmm/nvmmcms.nsf/uploads/16D33316B-72BA199C12573FB0043D583/$FILE/251.101%20Plaatsbepaling-%20IGRA%20oktober%202007.pdf) (in Dutch).

51. French National Authority for Health: Interferon gamma release assays for the diagnosis of Tuberculosis infection [Electronic resource] // HAS. – Mode of access: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_detec-tion_de_linterferon-gamma.pdf (in French).

52. National TB Advisory Committee: Guidelines on the prevention and control of tuberculosis in Ireland [Electronic resource] // Hpsc. – Mode of access: <http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/VaccinePreventable/TuberculosisTB/Publications/-ConsultationDocuments/File.2991.en.pdf>

53. Dridi A., Kaaroud H., Boubaker K. et al. Tuberculosis in renal transplant recipients // Transplant. Proc. – 2003; 7 (35): 2682–3. DOI: 10.1016/j.transproceed.2003.08.064.

54. Aguado J., Torre-Cisneros J., Fortún J. et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology // Clin. Infect. Dis. – 2009; 48 (9): 1276–84. DOI: 10.1086/597590.

55. Anand M., Nayyar E., Concepcion B. et al. Tuberculosis in kidney transplant recipients: a case series // World J. Transplant. – 2017; 7 (3): 213–21. DOI: 10.5500/wjt.v7.i3.213.

56. Meije Y., Piersimoni C., Torre-Cisneros J. et al. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients // Clin. Microbiol. Infect. – 2014; 20 (7): 89–101. DOI: 10.1111/1469-0691.12641.

57. Артюхина Л.Ю., Иванова Е.С., Фролова Н.Ф. и др. Особенности течения туберкулезной инфекции на фоне иммуносупрессии у реципиентов почки // Лечебное дело. – 2015; 1: 11–7 [Artyukhina L.Yu., Ivanova E.S., Frolova N.F. et al. Tuberculosis in Kidney Transplant Recipients // Lechebnoe delo. – 2015; 1: 11–7 (in Russ.)].

58. Sundaram M., Adhikary S., John G. et al. Tuberculosis in renal transplant recipients // Indian J. Urol. – 2008; 24 (3): 396–400. DOI: 10.4103/0970-1591.42625.

59. Клинические рекомендации «Диагностика, лечение и профилактика инфекционных осложнений у пациентов с трансплантированной почкой» / М.: Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов России, 2014 [Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika, lechenie i profilaktika infektsionnykh oslozhenii u patsientov s transplantirovannoi pochkoi» / M.: Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii, Assotsiatsiya nefrologov Rossii, 2014 (in Russ.)].

DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS IN END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE

O. Gordeeva, N. Karpina, MD

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow

In the category of persons with secondary immunodeficiency, the number of patients with end-stage chronic kidney disease is growing annually. Tuberculosis incidence and mortality among these patients are ten times higher than those in the general population. The diagnosis of tuberculosis in patients with chronic kidney disease is extremely difficult: the manifestation of the tuberculosis process does not have a characteristic clinical and radiological pattern; etiological verification rarely reaches 50%, and the possibility of immunodiagnosis of tuberculosis has not been insufficiently investigated.

Key words: *phtisiology, nephrology, diagnosis of tuberculosis; end-stage chronic kidney disease; dialysis; kidney transplantation; immunodiagnosis.*

For citation: *Gordeeva O., Karpina N. Diagnosis of tuberculosis in patients in end-stage chronic kidney disease // Vrach. – 2020; 31 (2): 23–29. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-05>*