НАУЧНИ ОБЗОРИ
SCIENTIFIC REVIEWS

СРАВНИТЕЛНА СТОЙНОСТ НА Т-СПОТ.ТВ В ПЕРИФЕРНА КРЪВ И БРОНХОАЛВЕОЛАРЕН ЛАВАЖ ПРИ ДЕЦА С РАЗЛИЧНИ ФОРМИ НА ТУБЕРКУЛОЗНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Н. Габровска

Детска клиника, Клиничен център по белодробни болести,
МБАЛББ "Света София", Медицински университет – София

COMPARATIVE VALUES OF T-SPOT IN PERIPHERAL BLOOD AND BRONCHOALVEOLAR LAVAGE IN CHILDREN WITH VARIOUS FORMS OF TUBERCULOSIS

N. Gabrovska

Department of Pediatric Lung Diseases, Clinical Center for Lung Diseases,
University Hospital "Sv. Sofia", Medical University Sofia – Sofia

Резюме. *Туберкулозата е сред водещите причини за болестност и смъртност в световен мащаб. Независимо от постоянното подобряване на диагностиката, бързото уточняване остава трудно в значителна част от случаите. Идентификацията на M. tuberculosis с културелно изследване остава златният диагностичен стандарт. Това обаче отнема повече от две седмици и диагностичната му сензитивност не надхвърля 80%. В детска възраст от съществено значение е бързото поставяне на диагнозата туберкулоза и своевременното започване на специфично лечение. По литературни данни обаче много малък процент от децата (8-15%), болни от туберкулоза, са директни бацилоотделители, т.е. сред детската популация не е възможно изцяло да се разчита на културелното изследване за диагностично уточняване на туберкулозното заболяване. Бързата диагностика на туберкулозната инфекция е трудна и когато киселинноустойчивите туберкулозни бактерии не могат да бъдат установени в натривки от храчка (стомашнопромивни води) на директна микроскопия. В имунологичната диагностика на инфектирането на макроорганизма с M. tuberculosis вече повече от 10 години успешно се прилагат т.нар. IGRA (IFN-gamma Release Assays) тестове – квантиферонов тест и T-SPOT.TB, чието основно предимство е висока им специфичност (специфичността на T-SPOT.TB е 97.1% [95% CI: 86.8-99.9%], а чувствителността на теста, установена при пациенти с активна туберкулоза, е 95.6%). Обичайно те се прилагат, като се използва венозна кръв от пациента. Други телесни течности, като бронхоалвеоларен лаваж, плеврални изливи или ликвор, също са успешно изследвани (макар и не толкова рутинно в клиничната практика) с T-SPOT.TB теста с цел бърза локална идентификация на туберкулозна инфекция и болест. Ето защо, независимо от инвазивния характер на диагностичния метод, локалната имунодиагностика (имунологичен тест, приложен върху бронхоалвеоларна лаважна течност) е обещаващ и бърз метод за диагностика на туберкулозно заболяване при суспектно болни деца, които са БК отрицателни на директна микроскопия от храчка или стомашнопромивни води.*

Ключови думи: *туберкулоза в детска възраст, имунологична диагностика, T-SPOT.TB тест в кръв, T-SPOT.TB в бронхоалвеоларна течност, бронхоалвеоларен лаваж*

Адрес за кореспонденция: *д-р Наталия Габровска, Детска клиника, МБАЛББ „Св. София", бул. Акад. Иван Гешов № 17, 1431 София, e-mail: natalski@abv.bg*

Abstract. *Tuberculosis is one of the leading causes of illness and death in the world. Despite constant improvement in diagnosis, its rapid establishment remains a challenge in significant number of cases. Culture identification of M. tuberculosis remains the gold diagnostic standard. That, however, takes more than two weeks and its diagnostic sensitivity does not exceed 80%. In childhood rapid*

diagnosis and prompt initiation of specific treatment are essential. According to the literature, a very small part of children (8-15%), suffering from tuberculosis, are spreading the infection, meaning that in the children population is difficult to fully count on cultural results. Fast diagnosis of tuberculous infection is also difficult when tuberculous bacteria cannot be detected in sputum or gastric lavage smears with direct microscopy. For more than ten years now imununological test – IGRA (IFN-gamma Release Assays) tests – QuantiFERON, T-SPOT.TB are successfully used in clinical practice for diagnosting of the infectious of the macroorganism with M. tuberculosis. Their main advantage is high specificity (97.1% [95% CI: 86.8-99.9% for T-SPOT.TB) and sensitivity (95.6%) in patients with active tuberculosis. They are usually performed using venous blood from the patient. Other body fluid specimens like bronchoalveolar lavage, pleural effusions and cerebrospinal fluid are successfully used for immunological studied as well. Although not routine in clinical practice T-SPOT.TB offers fast local identification of tuberculous infection and disease. Irrespective of the invasive nature of the method, local immunodiagnosis (using BAL) is a promising and fast method for diagnosis of tuberculous disease in suspected children otherwise negative on sputum and gastric lavage material smears.

Key words: *tuberculosis in children, immunological diagnosis, T-SPOT.TB in blood, T-SPOT.TB in bronchoalveolar lavage*

Address for correspondence: *Nataliya Gabrovska MD, Department of Pediatric Lung Diseases, University Hospital "Sv. Sofia", 17, Acad. Iv. Geshov blvd., Bg – 1431 Sofia, e-mail: natalski@abv.bg*

ВЪВЕДЕНИЕ

Една трета от населението на света е инфектирано с Mycobacterium tuberculosis и ежесекундно в света се заразява по един човек [1].

Над половин милион деца се разболяват от туберкулоза всяка година. Ежедневно над 200 деца умират от туберкулоза – едно предотвратимо и лечимо заболяване. 70-80% от децата, болни от туберкулоза страдат от белодробна форма.

В регионите с висока заболяемост 15-20% от всички случаи на туберкулоза са сред децата, като за сравнение в регионите с ниско засягане 2-7% от всички случаи на туберкулоза са сред детското население.

През 2015 г. в световен мащаб се отчита заболяемост 10.4 млн. (от които 1 милион детска) и смъртност – 1.4 млн. (от които 140 000 детска) [2].

Туберкулозата е второто по смъртност инфекциозно заболяване в света [3, 4].

ОСОБЕНОСТИ НА ТУБЕРКУЛОЗАТА В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

● Туберкулозата при децата е маркер за ниво на туберкулозната ендемия в дадена страна.

● Инфекцията от туберкулоза при децата се осъществява при „имунологично девствен" организъм по отношение на вирулентен щам M. tuberculosis.

● Заразяването на децата с туберкулоза най-често става в семейна среда, при тесен битов контакт.

● При процесите на инфицираност и заболяемост сред децата трябва да се отчита провеждането или не на специфична имунопрофилактика с BCG ваксина.

● Първичната туберкулоза протича на фона на изразена сенсибилизация на съдове и тъкани към M. tuberculosis. Това благоприятства лимфо-хематогенното дисеминиране.

● Характерно за детската възраст в оздравителната фаза е бързото повлияване на перифокалното възпаление, инактивиране на първичното огнище и бацилоотделяне, и склонност към отлагане на калций в казеозните огнища [5].

СЪВРЕМЕННИ ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ

Невинаги, особено в детска възраст, може да се докаже етиологичният причинител на туберкулозното заболяване – M. tuberculosis. Липсата на етиологични доказателства при клинични и морфологични прояви на болестта не отменя диагнозата *туберкулоза*. Изключително важни са критериите, доказващи наличието на активен туберкулозен процес, което налага съответното терапевтично поведение.

Съществуват следните критерии за диагностика на туберкулозното заболяване [5]:

1. **Анамнеза и епидемиологична анкета**
2. **Клинични симптоми и физикално изследване**
3. **Лабораторни изследвания**

3.1. *Хемограма*

3.2. *Микробиологично изследване на храчка, стомашнопромивни води, лаважна течност и др.*

3.2.1. Директна микроскопия

3.2.2. Флуоресцентна микроскопия

3.2.3. Посявка върху твърда хранителна среда на Lovenstain–Jensen

3.2.4. MGIT – течна хранителна среда

3.2.5. PCR

3.2.6. PCR в реално време – Xpert®MTB/RIF assay
3.3. Имунологични изследвания
3.3.1. Туберкулинова чувствителност с 5 ТЕ PPD
3.3.2. Квантиферонов тест
3.3.3. Т-SPOT.TB
3.4. *Биохимични изследвания*
3.5. *Хистологични и цитологични изследвания*
4. **Апаратни изследвания**
4.1. *Образни изследвания*
4.1.1. Конвенционална рентгенография на бял дроб (обзорна, профилна, томография)
4.1.2. КАТ
4.1.3. ЯМР
4.2. *Бронхоскопия с БАЛ*
4.3. *Трансторакална тънкоиглена биопсия*
4.4. *Отворена биопсия*
4.5. У*лтразвукова диагностика.*

Диагностичното уточняване на туберкулозното заболяване изисква сложен, комплексен подход, като се започва от детайлното събиране на анамнестични и епидемиологични данни, премине се през физикалното изследване и през съответните параклинични изследвания. Фокусът на настоящата работа е насочен към имунологичната диагностика на туберкулозното заболяване.

ДИАГНОСТИЧНИ ИМУНОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ЗА ТУБЕРКУЛОЗНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Туберкулинов кожен тест на Mantoux (ТКТ)

До неотдавна вътрекожният туберкулинов тест на Mantoux е приеман като единственото средство за оценка на имунния отговор към M. tuberculosis както при латентна, така и при активна туберкулозна инфекция. ТКТ в продължение на повече от 100 години е златен стандарт в имунодиагностичен план. Натрупаният многогодишен опит показа обаче, че тестът се съпътства от някои проблеми при изпълнението и интерпретацията му като:

1. *Ниска чувствителност:*

● Висок процент на фалшивоотрицателни резултати при иначе здрави индивиди (до 25% от инфектираните могат да бъдат пропуснати).

● Повече от 50% фалшивоотрицателни резултати при имунокомпрометирани индивиди (особено при пациенти с HIV/СПИН много често се наблюдават фалшивоотрицателни кожни туберкулинови реакции)

2. *Ниска специфичност:*

● Висок процент на фалшивоположителни резултати.

● Кръстосана реактивност след BCG ваксинация или след контакт с нетуберкулозни микобактерии.

3. *При 1/3 от хората, на които е направен ТКТ, резултатът не се отчита, поради повторното им неявяване.*

4. *Неточности в измерване на кожната реакция.*

5. *Субективна интерпретация на теста.*

6. *Повлияване от BCG ваксинация или реимунизация.*

7. *15% междуиндивидуална вариабилност на теста.*

8. *15% вариабилност на теста, зависима от дейността на изпълнителя.*

9. *Повлияване от предишен тест:* Booster-ефектът от ТКТ повлиява реакцията с фалшивоположителен резултат при често тестувани индивиди.

По-слабата специфичност на ТКТ е най-голямото ограничение, особено при BCG ваксинирани индивиди. При повече от 20% от тези случаи, могат да се получат фалшивоположителни резултати. Освен това, при пациентите с латентна туберкулозна инфекция (ЛТБИ) вътрекожният туберкулинов тест е чувствителен, докато при активна и дисеминирана туберкулоза тази чувствителност е значително по-ниска. Ето защо, независимо от факта, че **ТКТ остава най-лесният, бърз, достъпен и икономически изгоден имунологичен тест**, не би могло да се разчита единствено на него, тъй като той може да бъде положителен както при ЛТБИ, така и при активна туберкулоза, след скорошен контакт с M. tuberculosis или с нетуберкулозни микобактерии (НТМ), както и след BCG ваксинация.

In vitro имунодиагностичен Т-SPOT.TB тест, базиран на интерферон-γ (IFN-γ)

През последните години категорично се наложи необходимостта от създаването на нови, по-надеждни имунодиагностични тестове за доказване както на латентна, така и на активна туберкулозна инфекция. С помощта на интензивни сравнителни ДНК анализи бяха постигнати значителни успехи в идентификацията на M. tuberculosis (МТВ) специфичните антигени и бе установено наличието на няколко генни области на МТВ, които не се срещат както във всички ваксинални BCG щамове, така и в повечето НТМ.

RD1 (region of differences-1) е обект на задълбочени проучвания с цел идентифициране на антигени, подходящи за имунодиагностика и за разработване на нови ваксини. Той кодира 11 протеина, включително и имуногенните **ESAT-6** (Early Secreted Antigen Target-6) и **CFP-10** (Culture Filtrate Protein-10), които са в основата на IFN-γ тестовете (IFN-gamma release assays – IGRAs) [6].

Тестовете IGRA са сред най-големите научни постижения за последните 100 години в областта на диагностиката на туберкулозното

заболяване. Тъй като антигените ESAT-6 и CFP-10 липсват при всички ваксинални BCG щамове, то не се наблюдават и кръстосани реакции с BCG ваксината. Тестовете IGRA почиват на принципа, че Т-клетките на сенсибилизираните индивиди произвеждат IFN-γ, когато повторно срещнат антигените на MTB. **Най-голямото предимство на тези тестове е тяхната висока специфичност** [7-10].

T-SPOT.TB тестът се базира на ELISPOT (Enzyme-Linked Immuno Spot) метода, чрез който се постига бърза детекция на Т-клетките, специфични за антигените на M. tuberculosis. Ex vivo освободеният от тези клетки IFN-γ може да се установи от изключително чувствителния ELISPOT, тъй като прицелният цитокин се захваща пряко и здраво около секретиращата клетка, преди да бъде уловен от рецепторите на околните клетки или да се разреди в супернатантата. Така всяка Т-клетка предизвиква възникването на тъмно петънце (спот), а разчитането на тестовия резултат се състои в преброяването на тези спотове. Изброяваните Т-клетки в ELISPOT са активирани ефекторни клетки, осъществили неотдавна контакт с антигените на MTB [11]. При повторна реекспозиция към специфичните антигени тези клетки освобождават бързо и в голямо количество IFN-γ. Обстоятелството, че ELISPOT методът може да установи 1/60 000 IFN-γ-продуцираща клетка, го прави значително по-чувствителен в сравнение с конвенционалните ELISA тестове.

Специфичността на T-SPOT.TB е **97.1%** [95% CI: 86.8-99.9%], а **чувствителността** на теста, установена при пациенти с активна туберкулоза, е **95.6%**.

Lalvani и сътр. разработват първото поколение на новите ELISPOT тестове за латентна туберкулоза, като използват пептида ESAT-6, за да стимулират единична кръвна проба [12]. В предварително изпитване този тест е бил позитивен при 96% от изследваните пациенти с активна туберкулоза и при 85% от лицата с предполагаема ЛТБИ. Тестът е бил негативен при 100% от BCG ваксинираните контролни участници, като именно тази специфичност му осигурява огромно предимство пред ТКТ. Анализът на различни изследователски групи показва, че ELISPOT предлага по-прецизен подход в сравнение с ТКТ за идентифициране на индивиди с ЛТБИ. Тестът е подходящ за употреба при всички лица, изложени на риск от заразяване или със съмнение за ЛТБИ, независимо от тяхната възраст, пол, имунен статус и провеждана терапия [12, 13]. Тестът намира много добро приложение особено при имуносупресирани индивиди; при лица, суспектни за туберкулоза; при контактни на източника на инфекция, при деца от всички възрасти, както и при серийно тестуване на медицински персонал.

В достъпната медицинска литература няма много проучвания на T-SPOT.TB при деца. Изводите от по-интересните от тях са представени подолу.

В Южна Африка S. Liebeschuetz и сътр. изследват 293 деца, суспектни за туберкулозно заболяване с T-SPOT.TB и TST, като преди това е снета анамнеза, проведени са физикално и ренгенографско изследване, както и микробиология за БК на директна микроскопия и на посявка. T-SPOT.TB при 83% открива ТБ срещу 63% при TST. TST е сигнификантно с ниска сензитивност при: деца под 3 години – 51%, HIV положителни – 36%, недохранени – 44%. Точно в тези случаи T-SPOT.TB улеснява диагностицирането. При негативен TST 53% от децата са дали положителен T-SPOT.TB тест. Когато се комбинират и дават теста, се стига до 91.4% успеваемост при откриване на новите случаи и това “прави диагностиката много по-лесна” [14].

T-SPOT.TB може да е индикатор и на резултатите от терапията при активна туберкулоза. M. Nicol и сътр. изследват активно болни деца 1, 3 и 6 месеца след старта на терапията. T.SPOT.TB намалява още след първия месец, докато TST се задържа до 6-ия месец.

В заключение може да кажем, че освен като диагностичен тест, той може да бъде използван и по отношение ефективността на туберкулостатичната терапия [15-18].

R. J. Alasdair и др. през 2009 г. разглеждат всички изследвани деца в Англия и стигат до извода, че чувствителността на туберкулиновия тест е 82%, на QFN in Tube – 78%, и на T-SPOT.TB – 66%. Правят се изводи, че негативните IGRA тестове не могат да отхвърлят диагнозата туберкулоза в детската възраст. При използването обаче на двата теста – туберкулинова проба и T-SPOT.TB, се достига до 96% чуствителност [19].

В бъдеще е необходимо да се изследват възможностите на IGRA тестовете особено в ранна детска възраст и да се обобщят случаите, при които могат да бъдат използвани. В Европа има твърде малко изследвания сред детската популация.

В България единственото сравнително проучване на съвременни имунологични методи е направено от Велизарова и сътр. През 2010 г. са представени резултатите на изследваните 134 деца в различни възрастови групи с различни форми на туберкулозно заболяване, както и деца с ЛТБИ. Част от изводите са:

1. T-SPOT.TB има най-високи диагностични възможности при децата с първичен туберкулозен комплекс – 80% положителни реакции.

2. TST се доближава по диагностични възможности до T-SPOT.TB при най-срещаната форма на първична туберкулоза – *туберкулоза на трахеобронхиалните лимфни възли* – 66% хиперергични/72% положителни.

3. При деца с ЛТБИ хиперергията, установена с TST, се увеличава с възрастта, като най-изразена е след 8-годишна възраст – 93,8%. T-SPOT.TB е позитивен само при 18,7%, което показва, че до този момент позитивните и негативните стойности при IGRA тестовете остават все още неизяснени при децата с ЛТБИ.

4. При тежките форми на туберкулозно заболяване, като туберкулозен менингит и хематогенно дисеминирана туберкулоза, стойностите на двата теста са ниски поради тежката имуносупресия при малките деца.

5. Стойностите на T-SPOT.TB са по-високи спрямо TST във всички възрастови групи.

6. T-SPOT.TB има най-високи възможности при извънбелодробните форми на туберкулоза. Тестът може да служи за маркер при диференциране на периферните лимфаденити, причинени от вирулентен или ваксинален щам [20].

T-SPOT.TB В БРОНХОАЛВЕОЛАРНА ТЕЧНОСТ

Бързата диагностика на активната туберкулозна инфекция е трудна, когато киселинноустойчивите туберкулозни бактерии не могат да се установят в натривки от храчка (стомашнопромивни води) на директна микроскопия. Локалната имунодиагностика на Mycobacterium tuberculosis – ELISPOT, е обещаващ метод за бърза идентификация на пациенти, чиито микробиологични материали (храчка, стомашнопромивни води) са отрицателни за БК (бактерий на Кох) на директна микроскопия [21].

В достъпната медицинска литература липсват съобщения за провеждан T-SPOT.TB в бронхоалвеоларен лаваж (БАЛ) сред детската популация. Не са много и проучванията сред възрастните пациенти.

В проспективно мултицентрово TBNET проучване се доказва, че пациенти с активно туберкулозно заболяване (БК отрицателни на директна микроскопия от храчка) биха могли бързо да бъдат отличени от пациенти с ЛТБИ посредством M. tuberculosis специфичния ELISPOT от клетки в бронхоалвеоларна лаважна течност, който е с висока диагностична чувствителност и специфичност [21]. Тези открития могат да са от голямо значение за вземане на бързо решение за започване на туберкулостатична терапия при пациенти с рутинно осъществено бронхоскопско изследване, когато се касае за туберкулозно заболяване с БК отрицателен резултат на директна микроскопия от храчка.

Съществува и проучване в референтен център в Германия, сравняващо диагностичната стойност на съвременен и бърз молекулен метод за диагностика на туберкулозно заболяване (GeneXpert® MTB/RIF) с имунологичен метод (T-SPOT.TB в БАЛ). При изследваните 96 пациенти с белодробна туберкулоза с БК отрицателен резултат на директна микроскопия от храчка се установява, че при наличие на позитивен резултат от GeneXpert® MTB/RIF последният е силно индикативен за последващо културелно потвърждение на диагнозата, докато негативният резултат е недостатъчен, за да се отхвърли активна туберкулоза. Когато въпреки негативен GeneXpert® MTB/RIF клиничното подозрение за активна туберкулоза съществува, локалната имунодиагностика може да повиши диагностичната точност [22].

Туберкулозата е сред водещите причини за болестност и смъртност в световен мащаб [1]. Белодробната туберкулоза е основната проява на болестта [23]. Въпреки постоянното подобряване на диагностиката, бързото уточняване остава трудно в значителна част от случаите [6]. Идентификацията на Mycobacterium tuberculosis с културелно изследване остава златният диагностичен стандарт за активна туберкулоза. Това обаче отнема повече от две седмици и диагностичната му сензитивност не надхвърля 80% [24].

Микроскопската идентификация на киселинноустойчиви бактерии е бърз и евтин метод [25], но такива не се намират в храчката на до 85-90% от децата [26] и при приблизително 50% от възрастните пациенти [27] с активна белодробна туберкулоза. В тези случаи решението за започване на туберкулостатична терапия може да е трудно, особено защото чувствителността на nucleic acid amplification technique (NAAT) да установи нуклеинови киселини на M. tuberculosis от респираторен материал е твърде вариабилна и твърде ниска, за да изключи диагнозата белодробна туберкулоза [28].

При активно туберкулозно заболяване M. tuberculosis-специфични лимфоцити се концентрират на мястото на инфекцията [29, 30]. Сравнението между системния и локалния имунен отговор срещу антигени на M. tuberculosis може да е от полза за бързото разграничаване на храчка-негативните на директна микроскопия случаи с активна туберкулоза и тези с латентна туберкулозна инфекция.

В пилотно проучване са отчетени ESAT-6 и CFP-10 отговори чрез ELISPOT на БАЛ – мононуклеарни клетки само от пациенти с белодробна туберкулоза с БК отрицателни резултати на директна микроскопия от храчка. Такъв отговор липсва при пациенти с латентна туберкулозна инфекция, при

пациенти с анамнеза за прекарана белодробна туберкулоза без настояща реактивация или при пациенти с белодробни инфилтрати от друг произход [31]. Изброявайки ESAT-6 и CFP-10 специфични БАЛ мононуклеарни клетки, се достига до извода, че пациентите с активна туберкулоза могат да бъдат напълно разграничени от пациентите с белодробни инфилтрати от друг произход. Цитираното проучване обаче включва ограничен брой пациенти и е моноцентрично.

Ако резултатите от комбинираните изследвания са негативни, имунодиагностика с IGRA тест от периферна кръв и кожна туберкулинова проба могат да се използват като отхвърлящи тестове за активна туберкулоза при пациенти с белодробна туберкулоза с БК отрицателни резултати на директна микроскопия от храчка [32, 33]. От друга страна обаче, позитивните IGRA тестове от периферна кръв и туберкулинова проба не могат да разграничат наличието на активна туберкулозна инфекция от латентна инфекция [33, 34].

Т-клетки, получени от други телесни течности, като бронхоалвеоларен лаваж, плеврални изливи или ликвор са успешно изследвани с T-SPOT.TB тест с цел бърза локална идентификация на туберкулозна инфекция и болест [21, 29, 31, 35]. Ако не се използват кръвни проби, е необходимо валидиране на процедури за вземане на достатъчен брой мононуклеарни клетки.

Клетъчно броене и разреждане

T-SPOT.TB тестът изисква 2.5 x 10^5 жизнени периферни кръвни мононуклеарни клетки на ямка. Общо четири ямки са необходими за един пациент, като посоченото количество трябва да е налично във всяко от тях. В противен случай може да се стигне до неправилна интерпретация на получения резултат.

ИЗВОД

В детска възраст от съществено значение е бързото поставяне на диагнозата *туберкулоза* и своевременното започване на специфично лечение. По литературни данни много малък процент от децата (8-15%), болни от туберкулоза, са директни бацилоотделители, т.е. сред детската популация не можем изцяло да разчитаме на културелното изследване за диагностичното уточняване на туберкулозното заболяване. От друга страна, в структурата на болестта в детска възраст най-голям относителен дял има засягането на вътрегръдните лимфни възли (около 80%). Ето защо, независимо от инвазивния характер на диагностичния метод, локалната имунодиагностика (имунологичен тест, приложен върху бронхоалвеоларна лаважна течност) е обещаващ и бърз метод за диагностика на туберкулозно заболяване при суспектно болни деца, които са БК отрицателни на директна микроскопия от храчка или стомашнопромивни води.

Библиография

1. Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. Lancet (London, England). 2006;367(9514):938-940.
2. World Health Statistics 2015. Geneva: World Health Organization 2015.
3. Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet (London, England). 2014;384(9947):1005-1070.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet (London, England). 2012;380(9859):2095-2128.
5. Минчев П. Клинична туберкулоза. Централна медицинска библиотека; 2013.
6. Pai M, O'Brien R. New diagnostics for latent and active tuberculosis: state of the art and future prospects. Seminars in respiratory and critical care medicine. 2008;29(5):560-568.
7. Amicosante M, Ciccozzi M, Markova R. Rational use of immunodiagnostic tools for tuberculosis infection: guidelines and cost effectiveness studies. The new microbiologica. 2010;33(2):93-107.
8. Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. The European respiratory journal. 2011;37(1):88-99.
9. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. The European respiratory journal. 2009;33(5):956-973.
10. National Collaborating Centre for Chronic C, Centre for Clinical Practice at N. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for Its Prevention and Control. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK) Royal College of Physicians of London. Updated text, Copyright (c) 2011, National Institute for Health and Clinical Excellence.; 2011.
11. Kaech SM, Wherry EJ, Ahmed R. Effector and memory T-cell differentiation: implications for vaccine development. Nature reviews Immunology. 2002;2(4):251-262.
12. Lalvani A, Brookes R, Wilkinson RJ, et al. Human cytolytic and interferon gamma-secreting CD8+ T lymphocytes specific for Mycobacterium tuberculosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1998;95(1):270-275.
13. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001;163(4):824-828.
14. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA, Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. Lancet (London, England). 2004;364(9452):2196-2203.
15. Nicol MP, Wilkinson RJ. The clinical consequences of strain diversity in Mycobacterium tuberculosis. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2008;102(10):955-965.

16. Nicol MP, Kampmann B, Lawrence P, et al. Enhanced antimycobacterial immunity in children with erythema nodosum and a positive tuberculin skin test. The Journal of investigative dermatology. 2007;127(9):2152-2157.
17. Nicol MP, Pienaar D, Wood K, et al. Enzyme-linked immunospot assay responses to early secretory antigenic target 6, culture filtrate protein 10, and purified protein derivative among children with tuberculosis: implications for diagnosis and monitoring of therapy. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2005;40(9):1301-1308.
18. Nicol MP, Davies MA, Wood K, et al. Comparison of T-SPOT.TB assay and tuberculin skin test for the evaluation of young children at high risk for tuberculosis in a community setting. Pediatrics. 2009;123(1):38-43.
19. Bamford AR, Crook AM, Clark JE, et al. Comparison of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in predicting active tuberculosis (TB) in children in the UK: a paediatric TB network study. Archives of disease in childhood. 2010;95(3):180-186.
20. Велизарова С. Т-SPOT.TB диагностична стойност при различни форми на туберкулозно заболяване и латентна туберкулозна инфекция в детска възраст. Дисертационен труд, София; 2010.
21. Jafari C, Thijsen S, Sotgiu G, et al. Bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot for a rapid diagnosis of tuberculosis: a Tuberculosis Network European Trialsgroup study. American journal of respiratory and critical care medicine. 2009;180(7):666-673.
22. Jafari C, Ernst M, Kalsdorf B, Lange C. Comparison of molecular and immunological methods for the rapid diagnosis of smear-negative tuberculosis. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2013;17(11):1459-1465.
23. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. Jama. 1999;282(7):677-686.
24. Hanna BA, Ebrahimzadeh A, Elliott LB, et al. Multicenter evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for recovery of mycobacteria. Journal of clinical microbiology. 1999;37(3):748-752.
25. Steingart KR, Ng V, Henry M, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. The Lancet Infectious diseases. 2006;6(10):664-674.
26. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. The Lancet Infectious diseases. 2008;8(8):498-510.
27. Daniel TM. The rapid diagnosis of tuberculosis: a selective review. The Journal of laboratory and clinical medicine. 1990;116(3):277-282.
28. Sarmiento OL, Weigle KA, Alexander J, Weber DJ, Miller WC. Assessment by meta-analysis of PCR for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. Journal of clinical microbiology. 2003;41(7):3233-3240.
29. Jafari C, Ernst M, Strassburg A, et al. Local immunodiagnosis of pulmonary tuberculosis by enzyme-linked immunospot. The European respiratory journal. 2008;31(2):261-265.
30. Wilkinson KA, Wilkinson RJ, Pathan A, et al. Ex vivo characterization of early secretory antigenic target 6-specific T cells at sites of active disease in pleural tuberculosis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2005;40(1):184-187.
31. Jafari C, Ernst M, Kalsdorf B, et al. Rapid diagnosis of smear-negative tuberculosis by bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot. American journal of respiratory and critical care medicine. 2006;174(9):1048-1054.
32. Dosanjh DP, Hinks TS, Innes JA, et al. Improved diagnostic evaluation of suspected tuberculosis. Annals of internal medicine. 2008;148(5):325-336.
33. Goletti D, Carrara S, Butera O, et al. Accuracy of immunodiagnostic tests for active tuberculosis using single and combined results: a multicenter TBNET-Study. PloS one. 2008;3(10):e3417.
34. Dominguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao M, et al. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. Clinical and vaccine immunology: CVI. 2008;15(1):168-171.
35. Strassburg A, Jafari C, Ernst M, Lotz W, Lange C. Rapid diagnosis of pulmonary TB by BAL enzyme-linked immunospot assay in an immunocompromised host. The European respiratory journal. 2008;31(5):1132-1135.

ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:
- на корица – 720 лв.;
- в книжното тяло – 600 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.20 лв./брой.

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.

По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.

Всеки рекламодател получава книжки от списанието.