

Л.В. Слогоцкая, О.Ю. Сенчихина, Г.В. Никитина, Е.М. Богородская

Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы, Российская Федерация

Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г.

Контактная информация:

Слогоцкая Людмила Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделом ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии РМАПО

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10, тел.: +7 (499) 268-67-94, e-mail: lyu186@yandex.ru

Статья поступила: 09.08.2014 г., принята к печати: 24.12.2014 г.

Обоснование. Проба Манту применяется с целью определения туберкулезной инфекции, однако низкая специфичность метода определяет высокую частоту ложноположительных ответов в связи с перекрестными реакциями антигенов PPD (protein purified derivate), содержащихся во многих видах микобактерий и штаммах бациллы Кальметта–Герена (*Bacillus Calmette–Guerin*, BCG). Новый препарат Диаскинтест (ДСТ) — рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, продуцируемый *Escherichia coli* BL21 (DE3)/pCFP-ESAT, — показал себя как наиболее приемлемый диагностический препарат. **Цель.** Изучить эффективность пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении больных туберкулезом детей и подростков, зарегистрированных в 2013 г. в Москве. **Методы.** С помощью пробы Манту было обследовано 1 420 100 человек, положительные реакции отмечены у 1 020 000 детей и подростков, что составляет 71,8%. Из них с помощью пробы с ДСТ обследованы 131 361 человек (12,9%). **Результаты.** У 3304 человек выявлены положительные результаты на ДСТ (2,5% лиц с положительными реакциями на пробу Манту). Среди лиц с положительными реакциями на пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л частота выявления больных туберкулезом составила 0,13%, среди лиц с положительными реакциями на пробу с ДСТ — 4,9%, то есть в 40 раз чаще ($p = 0,000$). У 169 человек выявлены посттуберкулезные изменения: среди лиц с положительной реакцией на пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л — у 0,13%, среди лиц с положительной реакцией на пробу с ДСТ — у 5,1% ($p = 0,000$). **Заключение.** Массовые исследования в Москве показали высокую эффективность пробы с препаратом ДСТ при обнаружении туберкулеза у детей и подростков. Высокая чувствительность метода позволяет выявлять подавляющее число лиц, больных туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, диагностика, туберкулез у детей и подростков, новая кожная проба, чувствительность, специфичность.

(Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (1): 99–103)

L.V. Slogotskaya, O.Y. Senchikhina, G.V. Nikitina, E.M. Bogorodskaya

Moscow Municipal Applied Research Center for Tuberculosis Control of the Department of Health of Moscow, Russian Federation

Effectiveness of Tuberculous Recombinant Allergen Skin Tests for Detecting Tuberculosis in Children and Adolescents of Moscow in 2013

Explanation. Mantoux test is used to detect the tuberculous infection; however, low specificity of this method results in a high rate of false positive responses due to cross-reactions of PPD (protein purified derivate) antigens contained in many mycobacterial species and *Bacillus Calmette–Guerin* (BCG) strains. New drug Diaskintest (DST) — recombinant protein CFP10-ESAT6 produced by *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT proved to be the best acceptable diagnostic drug. The article was aimed at studying effectiveness of tuberculous recombinant allergen tests for detecting tuberculosis in the children and adolescents, who were registered in Moscow in 2013. **Methods.** Mantoux tests were used to examine 1,420,100 persons; positive reactions were observed in 1,020,000 children and adolescents (71,8%); 131,361 (12.9%) of them were examined using DSTs. **Results.** Positive reactions to DST were observed in 3,304 persons (2.5% of the persons with positive reactions to Mantoux test). The tuberculosis detection rate among the persons with positive reactions to Mantoux tests using 2TU PPD-L (Leningrad Research Institute of Vaccines and Serums) is 0.13%, among the persons with positive reactions to DSTs — 4.9%, i.e. 40 times more often ($p = 0.000$). Post-tuberculosis alterations were detected in 169 persons: in 0.13% of the persons with positive reactions to Mantoux tests using 2TU PPD-L and in 5.1% of the persons with positive reactions to DSTs ($p = 0.000$). **Conclusion.** Cohort studies conducted in Moscow demonstrated high effectiveness of Diaskintests for detecting tuberculosis in children and adolescents. High sensitivity of the method helps to detect the overwhelming majority of the persons with tuberculosis.

Key words: tuberculosis, tuberculous recombinant allergen skin test, diagnosis, tuberculosis in children and adolescents, new skin test, sensitivity, specificity.

(Pediatric pharmacology — Pediatric pharmacology. 2015; 12 (1): 99–103)

Более 100 лет в качестве метода массовой туберкулинодиагностики у детей и подростков используется внутрикожная туберкулиновая проба Манту с 2ТЕ ППД-Л. Проба Манту в основном применяется с целью выявления туберкулезной инфекции, однако из-за низкой специфичности метода — высокой частоты ложноположительных реакций вследствие перекрестной сенсибилизации с вакцинным штаммом БЦЖ (*Mycobacterium bovis BCG*) — возникают трудности в ее интерпретации. Как следствие, при положительной реакции на пробу Манту происходит либо гипердиагностика туберкулезной инфекции и необоснованное назначение превентивной терапии, либо недооценка положительных реакций, которые принимаются за проявления поствакцинальной аллергии.

Важным этапом в совершенствовании методов диагностики туберкулезной инфекции стала расшифровка генома микобактерий туберкулеза, что позволило выявить отличия между вакцинным штаммом *M. bovis BCG* и вирулентными штаммами *Mycobacterium tuberculosis*. В частности, в геноме *M. tuberculosis* обнаружен участок RDI (region of difference), содержащий гены, которые кодируют секрецию белков CFP10 и ESAT6. Данные белки экспрессируются на поверхности микобактериальной клетки при ее размножении и определяют вирулентные свойства микобактерии. Подобный участок отсутствует в геноме вакцинного штамма БЦЖ (*M. bovis BCG*) и большинства нетуберкулезных микобактерий [1, 2]. Открытие антигенов, специфичных для *M. tuberculosis*, привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на продукции гамма-интерферона (INF γ) в ответ на стимуляцию этими антигенами (Interferon Gamma Release Assays, IGRA) [3, 4]. Тесты показали почти 100% специфичность, что позволяет дифференцировать поствакцинальную аллергию и развитие инфекции, вызванной вирулентными штаммами. Чувствительность тестов, по данным литературы, около 80% [5–8].

Поскольку белки ESAT6, CFP10 экспрессируются при размножении микобактерий [9–11], иммунный ответ на эти антигены коррелирует с прогрессированием инфекции [10, 12–16]. Консенсус Группы европейских экспертов по туберкулезу (Tuberculosis Network European Trials Group, TBNET) [7] пришел к заключению, что положительная туберкулиновая реакция имеет слабую прогностическую ценность (вероятность развития туберкулеза в ближайшие 2 года), в то время как положительный тест IGRA, напротив, — высокую [3, 13, 17–19]. Именно поэтому при назначении превентивной терапии рекомендуется исходить из результатов последнего. В странах, где проводят тесты IGRA, в том числе в США, Канаде, Великобритании, Италии, Германии, Швейцарии, Нидерландах, Корею и Норвегии, показано, что этот метод диагностики является наиболее показательным [12, 20–22]. Считают, что его применение позволит уменьшить число лиц, которые ошибочно расцениваются как инфицированные, и которым назначена превентивная терапия [17, 23, 24].

Однако, высокие материальные затраты, необходимость оборудованной лаборатории, внутривенные манипуляции и требования к соблюдению предосторожностей для сохранения жизнеспособности лимфоцитов, продуцирующих INF γ , не позволяют использовать данный метод для массовой диагностики туберкулезной инфекции.

Решением проблемы стало внедрение кожного теста с белками CFP10 и ESAT6. В России был разработан препарат Диаскинтест, который представляет собой комплекс рекомбинантных белков CFP10/ESAT6, продуцируемых *Echerichia coli*, — BL21(DE3)/pCFP-ESAT, предназначенный для постановки внутрикожной пробы [25].

Преимуществом кожного теста является и то, что тесты IGRA определяют *in vitro* только образование INF γ циркулирующими Т клетками, а в кожных реакциях участвуют CD4+ и CD8+ Т клетки, а также цитокины — INF γ , фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) α , TNF β и др. [26–30].

Необходимо также отметить, что отдельные авторы [4] неверно трактуют статистическую форму 33 относительно методов выявления туберкулеза: строка «выявлено больных туберкулезом ... с применением туберкулинодиагностики» содержит подраздел «в том числе аллергена туберкулезного рекомбинантного». Данный подраздел отражает только количество положительных реакций на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест), но это не означает, что у остальных детей, выявленных при туберкулинодиагностике, были отрицательные реакции, — им просто не делали этой пробы. До настоящего времени не все дети охвачены исследованием кожной пробы на аллерген туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест), поскольку, согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 855 от 29.10.2009, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным проводится только в противотуберкулезных учреждениях, но не как скрининговый метод в учреждениях общей лечебной сети наряду с пробой Манту.

Цель исследования: изучение эффективности пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении больных туберкулезом детей и подростков, зарегистрированных в 2013 г. в Москве.

Задачи:

- сравнить выявляемость туберкулеза с помощью 2 тестов: пробы Манту и пробы с препаратом Диаскинтест;
- оценить эффективность применения пробы с препаратом Диаскинтест в диспансерных группах риска противотуберкулезного учреждения;
- определить чувствительность пробы с препаратом Диаскинтест при туберкулезе, выявленном у детей в 2013 г.;
- определить возможные причины отрицательных реакций на пробы Манту и/или Диаскинтест;
- оценить эффективность превентивной терапии, назначаемой при положительных реакциях на Диаскинтест, в группах риска диспансерного наблюдения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты туберкулинодиагностики, проведенной детям и подросткам в Москве в 2013 г., и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест); изучены все случаи впервые выявленного туберкулеза у детей и подростков на территории города Москвы и вошедшие в показатель территориальной заболеваемости 2013 г.; проанализированы результаты диспансерного наблюдения лиц, состоящих на учете в группах риска противотуберкулезных учрежде-

ний города Москвы, назначение им превентивной терапии и случаи заболевания среди контингента этих групп.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel for Windows XP. Использовали критерии описательной статистики; для оценки обобщаемости отдельных показателей наряду с расчетом частоты (в %) определяли 95% доверительный интервал (confidence interval, CI); статистическую значимость различий оценивали с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение 2013 г. в Москве были обследованы с помощью пробы Манту 1 420 100 детей и подростков, положительные реакции отмечены у 1 020 000 (71,8%), из них проба с Диаскинестом (ДСТ) проведена у 131 361 (12,9%). Положительные результаты на ДСТ отмечены у 3304 человек, что составляет 2,5% от лиц с положительными реакциями на пробу Манту (рис. 1).

Среди лиц, обследованных двумя пробами, диагноз активного туберкулеза выявлен у 163 человек, при этом у лиц с положительной реакцией на пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л частота выявления больных туберкулезом составляла 0,13%, а среди лиц с положительной реакцией на пробу с ДСТ — 4,9%, что в 40 раз чаще ($p = 0,0001$). Еще у 169 человек выявлены посттуберкулезные изменения (дети взяты на учет по IIIA группе диспансерного наблюдения). Выявляемость больных туберкулезом среди лиц с положительной реакцией на пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л составила 0,13%, а среди лиц с положительной реакцией на пробу с ДСТ — 5,1% ($p = 0,0001$) (см. рис. 1).

Остальные 2972 ребенка с положительной реакцией на ДСТ взяты на диспансерный учет в группы риска, поскольку при первичном обследовании локальных изменений выявлено не было. Дети VI группы (с виражом, гиперергией и усиливающейся реакцией на пробу Манту), которые одновременно имели положительные реакции на ДСТ, подлежали превентивной терапии противотуберкулезными препаратами. В отличие от них детям IV группы (контактным с больными туберкулезом) химиопрофилактику назначали в некоторых случаях и при отрицательных реакциях на пробу с ДСТ, учитывая высокий риск заболевания.

Поскольку белки, входящие в препарат ДСТ, экспрессируются при размножении микобактерий, иммунный ответ на эти антигены коррелирует с прогрессированием инфекции: именно это определяет необходимость проведения превентивной химиотерапии лицам с положительной реакцией на ДСТ. Кроме того, используемые в практике фтизиатра противотуберкулезные препараты действуют только на микобактерии, находящиеся в стадии размножения, но не в дормантном состоянии. Назначение превентивной химиотерапии противотуберкулезными препаратами должно быть оправданно и проводиться контролируемым методом, поскольку эти препараты обладают токсичностью, а при их нерегулярном приеме развивается лекарственная устойчивость, в частности к основному противотуберкулезному препарату — изониазиду. Трудно рассчитывать, что родители в течение 3 мес регулярно будут проводить здоровому ребенку превентивную химиотерапию

Рис. 1. Результаты туберкулинодиагностики и пробы с Диаскинестом

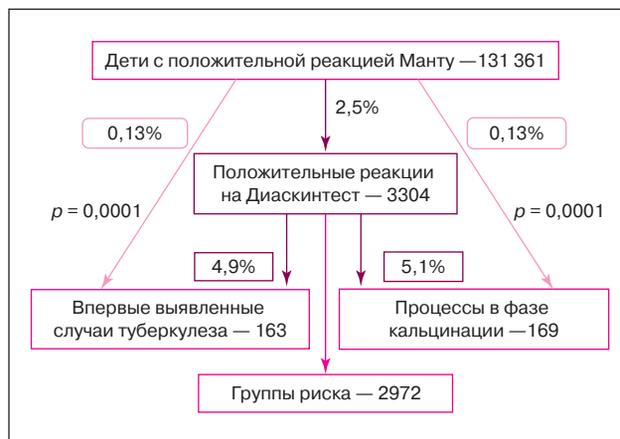
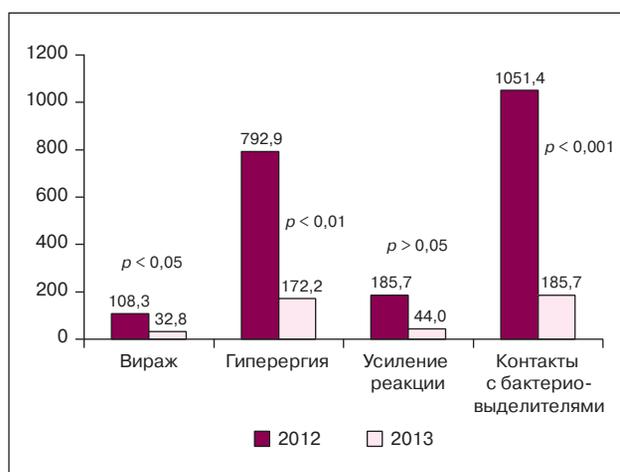


Рис. 2. Заболеваемость туберкулезом лиц из групп высокого риска

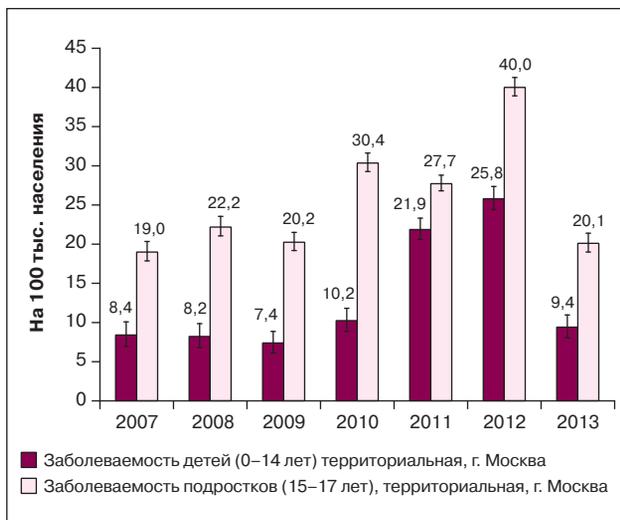


из-за того, что у него положительная реакция на пробу Манту. Положительная реакция на Диаскинест позволяет убедить их в том, что ребенку необходима терапия в условиях санатория под наблюдением медицинского персонала.

После введения показаний к превентивной терапии только лицам с положительными реакциями на ДСТ число их значительно сократилось: в целом эта цифра составила 19,5%, что в 5 раз меньше, чем в предыдущие годы, когда химиотерапии подлежали все лица с положительной реакцией на пробу Манту. Характерно, что заболеваемость детей этой группы не увеличилась, а уменьшилась. Так, в 2013 по сравнению с 2012 г. отмечено следующее снижение: у детей с виражом пробы Манту — со 108,3 до 32,8 ($p < 0,05$) на 100 000 контингента группы, у лиц с гиперергией — с 792,9 до 172,2 ($p < 0,01$), у лиц с усилением реакции — со 185,7 до 44,0 ($p > 0,05$ — различия в этой группе недостоверны из-за малых цифр: заболевших, соответственно, 5 и 1). Заболеваемость лиц из контактных с больными туберкулезом с бактериовыделением (IV группа) снизилась с 1051,4 до 185,7, соответственно ($p < 0,001$) (рис. 2).

Анализ всех случаев заболевания пациентов VI группы в 2013 г. показал следующее. Всего из VI группы заболело 7 человек, из них трое не получали превен-

Рис. 3. Территориальная заболеваемость детей и подростков в городе Москве



тивную терапию, поскольку при взятии на учет реакция на ДСТ у них была отрицательная, а при обычном рентгенологическом исследовании патологии не было выявлено. В процессе диспансерного наблюдения при контрольном исследовании реакция на ДСТ у них стала положительной, в связи с чем дети были дообследованы с помощью компьютерной томографии: выявлены малые локальные изменения. Превентивную терапию получили четверо пациентов, поскольку изначально у них была положительная реакция на ДСТ, но при первичном исследовании с помощью компьютерной томографии изменений не было, а при контрольном исследовании появились включения в виде кальцинатов в лимфатических узлах.

Таким образом, даже с помощью компьютерной томографии не всегда удается определить малые формы туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов при первичном обследовании ребенка и взятии его на диспансерный учет, и только при контрольном исследовании, после завершения превентивной химиотерапии, по обнаружению небольших кальцинатов ретроспективно можно судить о наличии туберкулезных изменений.

Среди 200 детей и подростков с выявленным в 2013 г. туберкулезом обследованы с помощью пробы с ДСТ 172 человека, из них положительные реакции наблюдались у 163 (94,8%; 95% CI 90,2–97,4), что говорит о высокой чувствительности пробы (такие же результаты были у детей и подростков в 2012 г. [31]). Отрицательные реакции наблюдались у 2 детей в возрасте 2 и 3 мес, которые были рождены женщинами, больными туберкулезом. Дети были обследованы как контактные: реакция на пробу Манту и пробу с ДСТ у них была отрицательной, поскольку иммунный ответ на туберкулез в этом возрасте еще не сформирован. Отрицательные реакции на ДСТ были отмечены еще у 4 пациентов в возрасте от 1,2 до 2,1 года с оститами: эти дети были вакцинированы БЦЖ, контакта с больными туберкулезом у них не обнаружено. Реакция Манту у этих пациентов была положительная; исследование операционного материала методом полимеразной цепной реакции выявило *M. tuberculosis complex* (в этот комплекс входит и вак-

цинный штамм *M. bovis BCG*). Таким образом, с высокой степенью уверенности можно считать, что это случаи осложнений вакцинации БЦЖ.

Один ребенок в возрасте 13 лет с отрицательной реакцией на ДСТ страдал хронической надпочечниковой недостаточностью, обменной нефропатией, задержкой психического и физического развития. У ребенка был медицинский отвод от диагностических проб и вакцинации. Пациент был обследован как контактный с больным туберкулезом отцом: установлен диагноз диссеминированного туберкулеза легких с бактериовыделением. Можно предположить, что на фоне тяжелого течения первичного заболевания развился туберкулез, который протекал на фоне отрицательной анергии.

Еще один случай диссеминированного туберкулеза также протекал на фоне отрицательной анергии.

Среди впервые выявленных детей у большинства (76,8%) диагностированы малые формы туберкулеза (1Б группа), что свидетельствует о своевременности тестов. Без компьютерной томографии, которая проводится детям с положительной реакцией на ДСТ, они бы не были диагностированы. При этом среди постоянного населения Москвы этот процент составил 82,7%, среди приезжих — 70%.

Применение пробы с ДСТ позволило выявить у детей малые формы туберкулеза, которые ранее фиксировались на поздних стадиях заболевания. В результате в первые годы использования пробы с ДСТ в противотуберкулезных диспансерах (начиная с 2010 г.) показатель заболеваемости детей увеличился за счет выявления туберкулеза в группах повышенного риска заболевания, наблюдавшихся в противотуберкулезных диспансерах. Этому способствовало применение у лиц с положительной реакцией на ДСТ дополнительного метода исследования — компьютерной томографии органов дыхания. В дальнейшем заболеваемость туберкулезом детей стала снижаться, и в 2013 г. она достигла уровня в 2,7 раза ниже по сравнению с 2012 г. (9,4 и 25,8, соответственно), у подростков — 20,1 и 40,0 (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проба с препаратом ДСТ при массовых исследованиях в условиях такого мегаполиса, как Москва, показала высокую эффективность при выявлении туберкулеза у детей и подростков: при положительных результатах пробы показатель выявления заболевших в сорок раз превосходил показатель среди лиц с положительной пробой Манту. Положительная проба на препарат ДСТ является критерием отбора детей на дополнительное обследование с помощью компьютерной томографии, что позволяет диагностировать малые формы туберкулеза, которые не были бы обнаружены на обычных рентгенограммах.

Проба с препаратом ДСТ обладает высокой чувствительностью: более 94% детей, больных туберкулезом, и более 98% детей с посттуберкулезными изменениями имели положительные реакции. Отрицательные реакции у больных туберкулезом детей были выявлены в единичных случаях, в основном у детей с еще несформированным иммунитетом — в период новорожденности из контактных с больными туберкулезом матерями (проба Манту у них также была отрицательной), а также у лиц

с осложнениями вакцинации БЦЖ, что позволило дифференцировать это состояние. Высокая чувствительность метода способствует выявлению подавляющего числа лиц, больных туберкулезом.

Дети, у которых при положительной реакции на пробу с препаратом ДСТ не были выявлены локальные изменения, подлежали превентивной терапии при наблюдении в группах риска. Назначение превентивной терапии только лицам с положительной реакцией на пробу с препаратом ДСТ, а не всем лицам с виражом, усилением и гиперергией на пробу Манту, позволило в 5 раз сократить число пролеченных детей и обеспечить контролируе-

мое лечение в условиях санатория. Это особенно важно, учитывая токсичность и длительность приема, а также опасность селекции и мутации микобактерий туберкулеза при бесконтрольном и прерывистом приеме противотуберкулезных препаратов. Такая практика назначения превентивной терапии показала свою эффективность: заболеваемость в этих группах существенно снизилась.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lein A., von Reyn C., Ravn P. et al. Cellular immune responses to ESAT-6 discriminate between patients with pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex and those with pulmonary disease due to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1999; 6: 606–609.
2. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J Bacteriol*. 1996; 178: 1274–1282.
3. Andersen P., Doherty T., Pai M., Welding K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? *Trends Mol Med*. 2007; 13 (5): 175–182.
4. Ewer K., Deeks J., Alvarez L. et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet*. 2003; 361: 1168–1173.
5. Arend S., Thijsen S., Leyten E. et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175 (6): 618–627.
6. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 340–354.
7. Mack U., Migliori G., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009; 33: 956–973.
8. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*. 2008; 149 (3): 177–184.
9. Andersen P., Andersen A., Sorensen A., Nagai S. Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J Immunol*. 1995; 154 (7): 3359–72.
10. Vordermeier H., Chambers M., Cockle P. et al. Correlation of ESAT-6-specific gamma interferon production with pathology in cattle following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination against experimental bovine tuberculosis. *Infect Immun*. 2002; 70: 3026–3032.
11. Dietrich J., Aagaard C., Leah R. et al. Exchanging ESAT6 with TB 10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy. *J Immunol*. 2005; 174: 6332–6339.
12. Bakir M., Millington K., Soysal A. et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon- γ biomarker in children with tuberculosis contact. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 777–787.
13. Diel R., Loddenkemper R., Meywald-Walter K. et al. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177 (10): 1164–1170.
14. Doherty T., Demissie A., Olobo J. et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. *J Clin Microbiol*. 2002; 40 (2): 704–706.
15. Lienhardt C., Fielding K., Hane A. et al. Evaluation of the Prognostic Value of IFN- γ Release Assay and Tuberculin Skin Test in Household Contacts of Infectious Tuberculosis Cases in Senegal. *PLoS ONE*. 2010; 5 (5): e10508. Doi: 10.1371/journal.pone.0010508.
16. Mazurek G., Weis S., Moonan P. et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and two whole-blood interferon-gamma release assays in persons with suspected tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 837–845.
17. Diel R., Nienhaus A., Schaberg T. Cost-effectiveness of isoniazid chemoprevention in close contacts. *Eur Respir J*. 2005; 26: 465–473.
18. Dosanjh D., Hinks T., Innes J. et al. Improved diagnostic evaluation of suspected tuberculosis. *Ann Intern Med*. 2008; 148: 325–336.
19. Goletti D., Stefania C., Butera O. et al. Accuracy of immunodiagnostic tests for active tuberculosis using single and combined results: a multicenter TBNET Study. *PLoS ONE*. 2008; 3: e3417.
20. Brandli O., Desgrandchamps D., Gabathuler U. et al. Manual of Tuberculosis. Bern, Swiss Lung League. 2007. URL: www.lung.ch
21. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for its Prevention and Control. London, National Institute for Health and Clinical Excellence. 2006. URL: www.nice.org.uk.
22. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis. Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for its Prevention and Control. London, Royal College of Physicians. 2006.
23. Борисов С. Е., Лукина Г. В., Слогодкая Л. В., Кочетков Я. А., Гунтупова Л. Д., Куликовская Н. В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. *Туберкулез и болезни легких*. 2011; 6: 42–50.
24. Mazurek G., Jereb J., Lobue P. et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep*. 2005; 54: 49–55.
25. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP. *Молекулярная медицина*. 2008; 4: 4–6.
26. Lalvani A., Millington K. A. T cell-based diagnosis of childhood tuberculosis infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2007; 20: 264–271.
27. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest*. 2007; 131: 1898–1906.
28. Mori T., Sakatani M., Yamagishi F. et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-c-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 59–64.
29. Pai M., Kalantri S., Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2006; 6: 413–422.
30. Richeldi L., Ewer K., Losi M. et al. Early diagnosis of subclinical multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 709–713.
31. Слогодкая Л. В., Сенчихина О. Ю., Богородская Е. М. Чувствительность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим белок ESAT6-CFP10, у впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков в г. Москве. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2013; 1: 37–44.