

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ. ВОЗМОЖНОСТЬ МАССОВОГО СКРИНИНГА

Л. В. СЛОГОЦКАЯ, Е. М. БОГОРОДСКАЯ

ГБУЗ «Московский городской НПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

ГБОУ ДПО «РМАПО», Москва

**Цель:** оценка эффективности различных иммунологических тестов (туберкулиновые пробы, тесты IGRA и кожные пробы с препаратами, содержащими специфичные для *M. tuberculosis* белки – ESAT-6, CFP10) для выявления туберкулезной инфекции, их чувствительности, специфичности и возможности использования для массового скрининга у детей и подростков.

**Материалы.** Проанализированы 122 источника российской и иностранной литературы, включая обзоры и метаанализы.

**Результаты.** Туберкулинодиагностика в условиях массовой вакцинации БЦЖ детей и подростков обладает низкой специфичностью, тесты IGRA обладают высокой специфичностью, но не применимы при массовом скрининге из-за высокой стоимости, внутривенных манипуляций и необходимости оснащенной лаборатории. Кожные пробы с препаратами, содержащими те же белки, что и тесты IGRA, обладают высокой специфичностью, чувствительностью, а также эффективностью при массовом скрининге. Выявляемость туберкулеза и посттуберкулезных изменений у детей с положительными реакциями на эти пробы значительно выше, чем у лиц с положительными реакциями на пробу Манту с 2 ТЕ PPD-L.

**Ключевые слова:** туберкулез, массовый скрининг, туберкулинодиагностика, тесты IGRA, кожные тесты с ESAT-6 и CFP-10.

## COMPARATIVE DESCRIPTION OF IMMUNOLOGICAL TESTS FOR TUBERCULOUS INFECTION DETECTION. MASS SCREENING OPPORTUNITIES.

L. V. SLOGOTSKAYA, E. M. BOGORODSKAYA

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, Moscow, Russia

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

**Goal:** to evaluate efficiency of various immunological tests (tuberculin tests, IGRA tests, skin tests containing proteins specific for *M. tuberculosis* – ESAT-6, CFP10) in the detection of tuberculous infection, their sensitivity, specificity and opportunities to be used for mass screening in children and adolescents.

**Materials.** 122 Russian and foreign publications have been analyzed including reviews and meta-analyses.

**Results.** The specificity of tuberculin testing is fairly low due mass BCG vaccination among children and adolescents, IGRA tests possess high specificity but can not be used for mass screening due to high costs, intravenous manipulations and need for the well-equipped laboratory. Skin tests with agents containing the same proteins as IGRA tests are highly specific, sensible and effective for mass screening. Detection rate of tuberculosis and post-tuberculous changes in children with positive reaction to these tests is significantly higher compared to those with positive reactions to Mantoux testing with 2 TU PPD-L.

**Key words:** tuberculosis, mass screening, tuberculin diagnostics, IGRA tests, skin tests with ESAT-6 and CFP-10.

Более 100 лет используют метод туберкулинодиагностики как способ выявления туберкулезной инфекции, однако он отличается чрезвычайно низкой специфичностью из-за большого числа ложноположительных реакций в результате вакцинации БЦЖ [1, 2, 55, 67, 71, 89, 104, 105], сенсбилизации нетуберкулезными микобактериями [55, 89, 100, 108].

### Специфичность туберкулиновой пробы

По данным А. Ф. Мейснер и др. [17, 18], в Москве с 2000 по 2006 г. не более 1% от туберкулиноположительных детей и подростков были взяты на диспансерное наблюдение в группы риска по результатам пробы Манту. Авторы посчитали, что специфичность пробы составила 41,7% у детей и 22,2% – у подростков. Такая же ситуация наблюдалась и в последующие годы. Так, в 2013 г. обследо-

вано с помощью пробы Манту 1 420 084 человека данного контингента. Положительные реакции наблюдались у 71% обследованных, при этом в группу риска (VI группа диспансерного учета) был взят всего 1,0% от туберкулиноположительных лиц, что свидетельствует о низкой специфичности пробы Манту [6, 7, 35]. В Саратовской области на учет в VI группу диспансерного учета берут 1,5% от обследованных по пробе Манту [10]. Специфичность пробы, по данным авторов из Санкт-Петербурга, составила всего 8,3 [24] и 23% [37].

В мире используется в основном 3 вида туберкулина: датский PPDRT23 (в большинстве стран), американский PPD-S и российский PPD-L. Несмотря на то что первые два изготовлены идентично из одного штамма микобактерий (*humanus*), 2 ТЕ PPDRT23 эквивалентны 5 ТЕ PPD-S [56]. Российский туберкулин PPD-L изготовлен из 2 штаммов

(*humanus* и *bovis*), сопоставление его с другими туберкулинами никогда не проводили. В первых двух туберкулинах определены 3 границы положительных результатов в зависимости от группы риска и наличия вакцинации. Так, в инструкции к датскому туберкулину папула 15 мм – граница положительного результата у вакцинированных детей, более 10 мм – у детей в возрасте до 5 лет, не вакцинированных БЦЖ. Положительный результат пробы Манту на 5 ТЕ PPD-S регистрируется при папуле более 10 мм.

Ряд авторов считают ошибочной практику ревакцинации БЦЖ на основании отсутствия туберкулиновой реакции, поскольку это не означает отсутствие иммунологической памяти [58, 65, 93, 110].

Чувствительность и специфичность туберкулиновой пробы зависят от того, какая граница положительного результата выбрана. По данным немецких исследователей, при папуле более 5 мм специфичность пробы Манту с 2 ТЕ PPDRT23 составляет 64,5% [24], и даже при таком низком пороге остаются невыявленными инфицированные микобактериями туберкулеза (МБТ) лица. По данным Aissa K. (2008) [43], при папуле 10 мм у невакцинированных и 15 мм у вакцинированных лиц специфичность пробы составила всего 34% [59]. Имеется мнение, что у вакцинированных лиц из-за низкой специфичности пробы Манту ее не рекомендуется проводить [97].

Чувствительность туберкулиновой пробы также зависит от выбранной границы положительного результата. В России искусственно завышена чувствительность пробы Манту за счет того, что положительным результатом считается папула 5 мм. В результате специфичность резко снижена, но и чувствительность далека от 100%. По данным Л. В. Поддубной и др. (2015) [23], у детей с осложненным течением туберкулеза чувствительность пробы Манту составила 77%.

В метаанализе 14 зарубежных исследований совокупная чувствительность туберкулиновой пробы составила 71% [87].

По данным Diel R. et al. (2009), чувствительность пробы Манту при латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) при папуле более 10 мм составляла 72%, а при размере папулы более 15 мм – только 39,7% [59].

### Прогностическая значимость иммунологических тестов

Связь между положительными реакциями на туберкулин и риском развития активного туберкулеза исследовали с участием невакцинированных лиц, в противном случае вакцинация БЦЖ оказала бы влияние на результаты [86, 88, 106, 107, 116].

Большой обзор зарубежной литературы с метаанализом, проведенный М. Rangaka et al. (2012), указывает, что положительная реакция на туберкулин обладает низкой прогностической значимостью для оценки риска развития туберкулеза [99].

Учитывая глубокие изменения в эпидемиологии микобактериальных инфекций, произошедшие во многих странах за последние десятилетия, для разработки практических рекомендаций по интерпретации туберкулиновых проб необходима свежая информация о туберкулиновых реакциях у населения [51].

Открытие антигенов ESAT-6, CFP-10, специфичных для *Mycobacterium tuberculosis*, привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на измерении продуцирования гамма-интерферона (ИФН- $\gamma$ ) Т-лимфоцитами крови в ответ на стимуляцию этими антигенами. Эти тесты, названные IGRA (Interferon-gamma release assay), показали почти 100%-ную специфичность, поскольку тесты не реагируют на вакцинацию БЦЖ [61, 64, 87, 91, 96].

Появление новых тестов IGRA переломило ситуацию в определении туберкулезной инфекции. В качестве антигенов в них используются белки, которые секретируются только вирулентными микобактериями и только в процессе деления. Поскольку ESAT-6 и CFP-10 экспрессируются при размножении микобактерий [44, 62, 114], иммунный ответ на эти антигены соответствует наличию активной туберкулезной инфекции [49, 60, 63, 80, 85, 91].

Тесты IGRA обладают, помимо высокой специфичности, и высокой чувствительностью [45-47, 52, 53, 77, 78, 83, 92].

У тестов IGRA отмечается высокая прогностическая значимость в оценке вероятности развития заболевания [61, 63, 70, 91].

По многочисленным исследованиям, которые сравнивали прогностическое значение развития туберкулеза при положительных результатах туберкулиновой пробы Манту и тестов IGRA, как правило, высокие показатели продукции ИФН- $\gamma$  в тестах IGRA коррелировали с повышенным риском развития туберкулеза [57, 58, 69, 72, 79, 90, 105].

Вероятность прогрессирования туберкулеза при положительных результатах этих тестов варьирует от 8,0 до 15,0%, превышая соответствующую прогностическую значимость пробы Манту (3,0%) [61, 79]. При конверсии результатов этих тестов риск развития туберкулеза из ЛТИ увеличивается в 8,5 раза [82].

Прогностическая ценность положительной пробы Манту, по данным А. Ф. Мейснер и др. (2008) [18], у детей Москвы в 2000-2006 гг. составила 0,01%. Авторы утверждают, что «истинной ценностью метода туберкулинодиагностики у детей 0-14 лет в условиях Москвы является возможность исключить туберкулез при отрицательной реакции на туберкулин и как следствие – обоснованный отбор контингентов для профилактики вакциной БЦЖ».

По результатам многочисленных исследований, превентивная терапия (ПТ) у лиц с ЛТИ существенно уменьшает риск развития у них активного процесса [42, 45, 83].

До появления тестов IGRA и кожного теста с антигеном туберкулезным рекомбинантным (АТР;

препарат диаскинтест) при решении вопроса о ПТ лиц с ЛТИ ранее использовали результаты туберкулиновой пробы Манту. И в итоге ПТ нередко назначали лицам, не инфицированным *M. tuberculosis*, а вакцинированным БЦЖ или инфицированным нетуберкулезными микобактериями.

Многие исследователи считают, что положительные тесты IGRAs являются основанием для ПТ [75, 84] без повышения риска развития туберкулеза в случае, когда игнорируются положительная проба Манту и отрицательный тест IGRAs.

Установлено, что среди лиц, имеющих семейный контакт с больными туберкулезом, заболевают лица с положительным тестом IGRAs [60]. Частота развития туберкулеза у контактов была многократно выше у лиц с положительными, чем отрицательными результатами IGRAs [122].

Опираясь на данные новых высокоспецифичных тестов, можно говорить о существенном сокращении лиц, которым показано превентивное лечение [8, 35, 54, 81, 102].

#### Сопоставление иммунологических тестов

Сопоставление результатов тестов IGRAs и туберкулинодиагностики, проведенное рядом зарубежных исследователей, показало, что если принять за границу положительной реакции пробы Манту размер папулы  $\geq 15$  мм, то совпадение тестов приближается к 90% [113], а при более низких границах – совпадение менее 30% [59, 98, 109, 113].

Кожный тест с АТР, представляющим собой рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, является аналогом теста IGRAs. Стоимость 1 дозы АТР составляет 94 руб. (менее 1,5 евро), в то время как стоимость только расходных материалов на одно исследование QuantiFERON – 40 евро. Проба с АТР может применяться в массовом скрининге. Отличие ее от тестов IGRAs в том, что она более чувствительна, поскольку тесты IGRAs определяют *in vitro* только образование ИФН- $\gamma$  циркулирующими Т-клетками, а в кожных пробах задействованы CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетки, а также цитокины: ИФН- $\gamma$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ФНО- $\beta$  и др. [73, 74, 91, 95, 101].

Российский тест с АТР (препарат диаскинтест) показал высокую чувствительность (более 95%) при сплошном обследовании больных, выявленных в Москве в 2012-2014 гг. [34, 35], а также в других регионах страны: в Новосибирской [23], Рязанской областях [11, 12], Санкт-Петербурге [14] и др. Отрицательные реакции как на АТР, так и на пробу Манту при туберкулезе встречаются в раннем детском возрасте из-за несформированного иммунитета, при осложнениях БЦЖ (оститах), ВИЧ-инфекции [34, 35].

Тест с АТР показал высокую специфичность – 100% отрицательных результатов у 226 детей, вакцинированных БЦЖ [26].

Благодаря высокой специфичности тест показал высокую эффективность при проведении скрининговых исследований. Так, по данным Л. В. Слогодской и др. [35], в 2013 г. проба с АТР была проведена у 131 000 детей г. Москвы, при этом выявляемость туберкулеза среди лиц с положительными реакциями на АТР составила 5,0% обследованных, столько же (5%) выявлены с посттуберкулезными изменениями (ША группа), в то время как выявляемость туберкулеза среди туберкулиноположительных детей была в 40 раз меньше – 0,13%, что свидетельствует о высокой специфичности пробы с АТР. Аналогичные данные получены в других регионах России в 2015 г. [16]. В Ставропольском крае у лиц с положительной реакцией на АТР активный туберкулез был выявлен в 11-14% случаев [20]. В Рязанской области среди детей с положительными реакциями на АТР лица с посттуберкулезными изменениями выявлены в 12,4% случаев. Все ранее наблюдались в противотуберкулезных диспансерах в группах риска по пробе Манту, но были выявлены только после обнаружения положительной реакции на АТР и проведения компьютерной томографии (КТ). После этого они были взяты на учет в ША группу диспансерного учета [12]. При скрининге в Пермской области среди лиц с положительной реакцией на АТР у 1,2% выявлен активный туберкулез, 2,8% взяты на учет в ША группу, из них большинство (72%) ранее наблюдались в диспансере в связи с изменением чувствительности на пробу Манту и у них не были выявлены локальные изменения [4]. В Нижегородской области туберкулез выявлен у 1,4% от числа положительно реагирующих на пробу с АТР, посттуберкулезные изменения – у 9,0%, в то время как по пробе Манту выявление туберкулеза составило всего 0,006% от обследованных и 0,007% от имеющих положительную реакцию на пробу Манту [36]. В Ярославской области, по данным Л. А. Васильевой (2016), среди направленных к фтизиатру по пробе Манту только 18,2% детей и подростков требовали обследования, а из них лишь у 13-14% установлена ЛТИ. В то время как по результатам пробы с АТР требовали консультации фтизиатра 0,8% дошкольников и 1,57% подростков [16].

В первые годы внедрения пробы с АТР в Москве показатель заболеваемости детей и подростков резко увеличился за счет изменения подхода к выявлению, а в дальнейшем – стал снижаться [6, 7].

Применение КТ у детей с положительной реакцией на пробу с АТР привело к росту выявления «малых процессов» заболевания (которые визуализируются только при КТ). В Москве их доля среди впервые выявленных больных детей 0-14 лет увеличилась с 60% (2008-2009 гг.) до 90% (2010-2012 гг.). Доля детей, выявленных при периодических осмотрах, выросла с 70-75 до 82-90% соответственно [6]. Аналогичные результаты получены и в других регионах России [2, 4, 12].

Для сравнения – за период 2000-2006 гг. методом туберкулинодиагностики в Москве было выявлено только 53,7% заболевших детей и 14% подростков, при этом рассчитанная эффективность туберкулинодиагностики составила 0,003% у детей и 0,002% – у подростков [18].

В Российской Федерации в группе из 42 субъектов, где уже была внедрена проба с АТР, в 2010-2011 гг. произошел рост суммарного числа впервые выявленных больных на 28,2%, а на остальных территориях зафиксировано снижение на 7% ( $p < 0,01$ ) [38].

Проведенные сопоставления пробы с АТР и тестов IGRA (QuantiFERONG-IT) показали их совпадение более чем в 90% случаев [15, 27, 28]. Случаи несовпадения заключались в том, что был отрицательный кожный тест с АТР, а данные теста IGRA находились на границе положительных и отрицательных результатов [27, 28]. Многие западные ученые считают, что границы тестов IGRA требуют корректировки [112].

Российский тест с АТР отличается тем, что не имеет количественного выражения – папула любого размера расценивается как положительный результат.

В Дании создан аналогичный российскому кожный тест с препаратом С-Тб из тех же 2 белков ESAT-6, CFP-10, но только в смеси 1 : 1, в отличие от российского. Проведенные клинические испытания у 151 здорового, вакцинированного БЦЖ добровольца показали его специфичность 99,7%. При этом специфичность туберкулина PPD RT23 была 63%. При кожной пробе с дозой 0,1 мг препарата С-Тб сравнение с тестом IGRA (QuantiFERONG-IT) показало совпадающие результаты у больных туберкулезом в 82% случаев [41].

Чувствительность датского теста с препаратом С-Тб у больных туберкулезом соответствовала 1 ТЕ датского туберкулина PPDRT23.

Проба с препаратом диаскинтест имеет более высокую чувствительность, потому что используется доза в 2 раза выше – 0,2 мкг (у датского – 0,1 мкг).

### Доклинические и клинические исследования

Доклинические и клинические исследования пробы с препаратом диаскинтест, проводимые с разными его дозами, показали, что доза 0,1 мкг обладает значительно более низкой чувствительностью, чем доза 0,2 мкг, это и объяснило выбор последней для клинической практики [9, 26].

Исследования, проводимые у животных, дают возможность получить объективную информацию о чувствительности и специфичности кожных тестов путем проверки патоморфологического материала. S. Flores-Villalva et al. [66] показали эффективность использования кожного теста с двумя белками ESAT-6 и CFP-10 у коров. Показана его 100%-ная специфичность. Чувствительность была

выше, чем у туберкулинового теста. Иммунный ответ иммунокомпетентных клеток на ESAT-6 тесно коррелирует с размножением бактерий и развитием патологии [62, 111, 114].

Так, по данным И. В. Бочаровой и А. В. Демина (2011) [9], проводивших на морских свинках исследование препарата диаскинтест, получена зависимость выраженности реакции от дозы инфицирования животных и наличия предшествующей вакцинации. Показано, что у животных, не вакцинированных BCG и инфицированных вирулентным штаммом микобактерий, сначала (на 3-й нед.) появляется ответная реакция на диаскинтест, а позже – на туберкулин (2 ТЕ PPD-L).

У вакцинированных BCG животных последовательность другая. Так, по данным К. Weldingh, P. Andersen (2008) [117], ответная реакция на датский препарат С-Тб с этими же белками (ESAT-6 и CFP-10), что и у диаскинтеста, сначала появляется реакция на туберкулин, а потом на С-Тб. Авторы изучали до момента начала развития клиники болезни и до гибели животных кожные реакции на ESAT-6 и CFP-10 и на туберкулин (PPD) у морских свинок, привитых и не привитых BCG, и зараженных *Mycobacterium tuberculosis*. Промонстрирована отрицательная корреляция между размером кожной папулы и временем начала развития клиники заболевания: больший размер кожной папулы коррелировал с более коротким временем выживания животных после кожного теста, в то время как меньший размер реакции кожи коррелировал с более длительным временем выживания ( $r = -0,6$  и  $p < 0,0001$ ). Никакой корреляции не найдено при использовании туберкулина PPD. Эти данные позволили авторам считать, что получен прогностический кожный тест, который может идентифицировать лиц, имеющих самый высокий риск развития активного туберкулеза в ближайшем будущем.

Морские свинки очень восприимчивы к туберкулезу, но прививка BCG до инфицирования МБТ может задержать начало болезни на 6-7 нед. На 7-й и 13-й нед. после заражения число бактерий в легких животных, привитых BCG, в 20-30 раз меньше, чем у непривитых. Среднее время выживания для непривитой группы составляло 21 нед. по сравнению с 36,5 нед. для привитых животных, графики выживания для непривитых и привитых животных значительно отличались ( $p = 0,0068$ ). Эксперимент показал, что у невакцинированных животных развилась кожная реакция на ESAT-6/CFP-10 вскоре после инфицирования и оставалась положительной все время прогрессирования болезни. Напротив, вакцинированные животные первоначально сопротивлялись развитию болезни, однако через 20 нед. после инфицирования развилась положительная кожная реакция и продолжала увеличиваться до момента гибели. Что важно, у привитых животных реакция на туберкулин была положительной уже

на 4-й нед. после инфицирования [117]. Этот эксперимент подтвердил результаты многочисленных исследований о том, что прививка BCG приводит к значительной отсрочке начала клинических проявлений болезни и продлевает срок выживания после инфицирования [94, 120].

Эти экспериментальные данные согласуются с полученными Л. В. Слогодкой (2011) в клинике – у вакцинированных детей реакция на пробу с диаскинтестом появляется позже, чем на туберкулин, это объясняется тем, что вакцинация препятствует усиленной репликации микобактерий и сдерживает развитие туберкулезной инфекции. Если ребенок находится в постоянном контакте с бактериовыделителем, такой защиты становится недостаточно и появляется положительная реакция на пробу с АТР, что свидетельствует о прогрессировании инфекции [26, 31].

Оппоненты этой точки зрения (М. В. Шилова, 2014; Н. Н. Кисличкин и др., 2014) [13, 39] эти данные расценивают не как положительные качества пробы с АТР, четко указывающие на прогрессирование инфекции, а как «опоздание» и пропуск патологии. При этом приводятся ссылки на те же работы Л. В. Слогодкой (2011) [26, 31]. Авторами в результате повторной постановки пробы с АТР у лиц с впервые выявленной положительной пробой Манту и отрицательной на АТР отмечено, что спустя 3 мес. у ряда лиц (из контакта с больными туберкулезом) появилась положительная проба на АТР. Но это не означает, что она появилась именно через 3 мес. – нельзя повторять пробу каждый месяц, это недопустимо по этическим соображениям. И. Л. Волчкова и др. (2015) [10] повторили пробы с АТР через 2 мес. у лиц VIA группы (с выражением туберкулиновой пробы и отрицательной пробой на АТР), и у 48% этих лиц появились положительные реакции.

Согласно данным многочисленных международных исследований, после инфицирования только у 5% разовьется туберкулез в ближайшие годы. В большинстве случаев организм ребенка справится с инфекцией и, как показали наши исследования, реакция на АТР останется отрицательной. Появление же положительной реакции на АТР указывает на развитие инфекции. В этом случае необходимо дополнительное обследование ребенка с помощью КТ и в случае отсутствия локальных проявлений – назначение превентивной химиотерапии.

Метаанализ публикаций на английском языке за 2004-2013 гг., проведенный М. Lamberti (2015) [76], показал, что большинство национальных руководств рекомендуют IGRA в качестве теста для диагностики туберкулезной инфекции, только ВОЗ не рекомендует эти тесты для стран с низкими доходами, так как они затратны. Отбор на ПТ проводится по результатам тестов IGRA. Большой обзор литературы и метаанализ, проведенный М. Rangaka et al. (2012) [99], показали, что благодаря примене-

нию тестов IGRA значительно снижается число лиц, подлежащих ПТ при ЛТИ.

В Москве с 2010 г., согласно методическим рекомендациям [22], ПТ в группах риска проводится лицам с положительной пробой с АТР. При этом заболеваемость в группах риска не увеличивается, а снижается. Так, в Москве в 2013 по сравнению с 2012 г. отмечено следующее снижение: у детей с выражением пробы Манту – со 108,3 до 32,8 на 100 тыс. контингента группы, у лиц с гиперергией – с 792,9 до 172,2, у лиц с усилением реакции – со 185,7 до 44,0 соответственно. Заболеваемость лиц из контактных с больными туберкулезом бактериовыделителями (IV группа) снизилась с 1 051,4 до 185,7 соответственно [35].

В 2006 г., когда превентивную химиотерапию проводили всем детям, наблюдаемым в VI группе, заболеваемость детей на 100 тыс. контингентов этой группы в Москве составляла 7 692 (заболело 4 детей из 52) [18]. Л. А. Барышникова и др. (2009) [5] отмечают, что в эти же годы среди заболевших детей и подростков 44,1% ранее получали ПТ, наблюдаясь в группах риска, но это оказалось неэффективным.

В Саратовской области детям, наблюдавшимся в VI группе диспансерного учета, у которых была положительная проба с АТР, провели ПТ, а с отрицательными пробами – не проводили, среди последних никто не заболел [10].

В целом в Российской Федерации в 2012-2013 гг. произошли снижение заболеваемости туберкулезом в VIA и VIB группах и рост в VIB группе диспансерного учета. Несмотря на наибольшее снижение показаний к ПТ в VIA группе (38,5%) и VIB (60,3%), именно в них произошло снижение заболеваемости, а в VIB группе, где показания к ПТ снизились меньше всего (67,6%), произошел рост [38].

Что касается лиц, выявленных с посттуберкулезными изменениями (IIIА группа диспансерного учета), то в настоящее время почти все они выявляются по результатам пробы с АТР (у 98% положительные пробы), поскольку им проводится КТ и выявляются мельчайшие кальцинаты, которые ранее не определялись [4, 6, 12, 35].

В целом в Российской Федерации рост числа детей в IIIА группе диспансерного учета в 2010-2011 гг. определялся увеличением регистрации таких случаев в 10-15 субъектах РФ. В группе субъектов РФ, где более чем у 30% впервые выявленных детей при диагностике туберкулеза была использована проба с АТР, в 2010-2011 гг. произошел рост суммарного числа взятых в IIIА группе диспансерного учета на 58,1%, а в тех субъектах, где менее чем у 30%, – только на 13,9% ( $p < 0,01$ ) [38].

Однако рост доли детей, взятых в IIIА группу диспансерного учета, по отношению ко всем впервые выявленным детям в целом по России отмечался и ранее – с 2001 по 2007 г. [19].

Согласно рекомендациям NICE clinical guideline (2011) и консенсуса TBNET [83] вакцинированным

детям для выявления туберкулезной инфекции рекомендуется проведение тестов IGRA.

Обзор публикаций по иммунологическим тестам [81] указывает, что для ЛТИ тесты IGRA хорошо коррелируют с наличием контакта с туберкулезом и отмечается снижение числа детей, которые проходят профилактическое лечение в связи с ложноположительной кожной пробой Манту. Положительные результаты IGRA могут быть использованы в качестве доказательства туберкулезной инфекции у детей.

По данным Л. В. Слогодской и др. (2011) [30-32], Л. В. Поддубной (2015) [23], у детей с ЛТИ положительная реакция на пробу с АТР прямо коррелировала с наличием контакта с больным-бактериовыделителем, в отличие от контакта без бактериовыделения или детей из здорового окружения.

На заседании профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия» при главном внештатном детском специалисте-фтизиатре Минздрава России В. А. Аксеновой (01 апреля 2016 г.) [16] были проанализированы данные, предоставленные из 20 субъектов, о сравнительном анализе результатов проб Манту с 2 ТЕ PPD-L и проб с АТР (0,2 мкг) в скрининговом обследовании. По представленным данным, результаты скрининга при помощи пробы Манту потребовали проведения дополнительных диагностических мероприятий более чем в 30 раз чаще по сравнению с методикой скрининга при помощи АТР.

Проведено сравнение результатов пробы Манту и пробы с АТР у всех впервые выявленных больных активным туберкулезом детей и подростков в 2013-2014 гг. Совпадение результатов отмечено в 95,5% случаев. Положительные реакции на оба теста совпали в 93,5% случаев, отрицательные – в 2,0% случаев [16].

## Выводы

1. Низкая специфичность туберкулинодиагностики в условиях тотальной вакцинации БЦЖ детского населения приводит к тому, что только 10-15% детей и подростков с положительной реакцией на пробу Манту обследуют в противотуберкулезном диспансере и только 1% – берут на учет в группы риска. Это приводит к тому, что в противотуберкулезном диспансере проводят обследование лиц, которые в этом не нуждаются, а, с другой стороны, остаются случаи невыявленного туберкулеза среди тех 90% детей и подростков с положительной реакцией на пробу Манту, которые не попали к фтизиатру.

2. Новые тесты IGRA обладают высокой специфичностью, т. е. не дают ложноположительных реакций при выявлении туберкулезной инфекции. Препарат АТР создан для проведения кожных проб, имеет те же белки, что и тесты IGRA. При высокой согласованности их результатов тесты IGRA отличаются рядом недостатков – они дороги, для их про-

ведения требуются оснащенная лаборатория, квалифицированный персонал. Проведение тестов IGRA у детей затрудняется из-за внутривенных манипуляций. Границы положительного результата определены неточно, требуется их пересмотр. В развитых странах эти тесты используют для выявления ЛТИ в группах риска. Скрининга населения из-за вышеперечисленных проблем не проводят.

В России скрининг туберкулезной инфекции проводят с помощью кожной пробы с препаратом АТР, которая продемонстрировала высокую эффективность. Так, выявляемость туберкулеза по этой пробе в десятки раз выше, чем при пробе Манту.

Проведение ПТ только лицам с высоким риском развития заболевания (с положительным тестом IGRA или пробы с АТР) повышает эффективность этой терапии, исключает ее необоснованное проведение. Учитывая токсичность химиотерапии и длительность (более 3 мес.), это немаловажный аргумент.

3. Чувствительность кожной пробы с АТР и тестов IGRA у детей, больных туберкулезом, выше 95%. Отрицательные реакции отмечаются у детей, у которых туберкулез выявлен в раннем возрасте – в первые месяцы жизни и при осложнениях вакцинации БЦЖ (оститах). У детей раннего возраста и проба Манту отрицательная из-за несформированного иммунитета. Отрицательная энергия при тяжелом течении туберкулеза и ВИЧ-инфекции проявляется при постановке всех иммунологических тестов – и тестов IGRA, и АТР, и пробы Манту. Это связано с тем, что при тяжелом течении туберкулеза отмечается снижение клеточного иммунитета. Высокая чувствительность теста с АТР дает основание считать, что практически все случаи туберкулеза и ЛТИ с высоким риском развития заболевания будут выявлены. Тяжелые случаи заболевания, сопровождающиеся анергией, которая выражается отрицательной реакцией на все иммунологические пробы, имеют выраженную клиническую и рентгенологическую картину, поэтому эти случаи будут выявлены при клиническом и рентгенологическом обследовании.

4. Проба Манту остается незаменимой в период наблюдения за эффективностью вакцинации БЦЖ в первые годы жизни ребенка и отбора лиц на ревакцинацию в 7-летнем возрасте.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А. Туберкулез у детей в России // Туб. и соц. значимые заболевания. – 2014. – № 5. – С. 6-14.
2. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. и др. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Ч. 2, гл. 1. – Изд. второе, переработанное и дополненное, под ред. акад. РАН и РАМН М. А. Пальцева. – М.: Шико, 2011. – С.134-152.
3. Александрова Е. А., Морозова Т. И. Туберкулез у детей раннего возраста, проживающих в очагах с лекарственно-устойчивым туберкулезом // Туб. – 2015. – № 5. – С. 26-27.

4. Бармина Н. А., Барышникова Л. А. и др. Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста // Туб. – 2015. – № 5. – С. 40-41.
5. Барышникова Л. А., Аксенова В. А., Федорин И. М. Особенности туберкулеза у детей и подростков, получавших ранее химиопрофилактику // Пробл. туб. – 2009. – № 1. – С. 30-33.
6. Богородская Е. М., Белиловский Е. М., Пучков К. Г. и др. Заболеваемость туберкулезом детей раннего возраста в городе Москве и факторы, влияющие на нее // Туб. и соц. значимые заболевания. – 2014. – № 5. – С. 16-23.
7. Богородская Е. М., Севостьянова Т. А., Сенчихина О. Ю. и др. Туберкулез у детей и подростков / В кн.: Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу 2012 г. – М.: МНПЦБТ, 2013. – С. 64-78.
8. Борисов С. Е., Лукина Г. В., Слогодкая Л. В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туб. – 2011. – № 6. – С. 42-50.
9. Бочарова И. В., Демин А. В. Доклинические исследования специфической активности препарата «Диаскинтест» // В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Ч. 1., гл. 7. – Изд. второе, переработанное и дополненное, под ред. акад. РАН и РАМН М. А. Пальцева. – М.: Шико, 2011. – С.114-125.
10. Волчкова И. Л., Казмирова Н. Е., Панкратова Л. Э. Использование пробы с диаскинтестом для отбора на превентивную терапию детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией // Туб. – 2015. – № 5. – С. 64-65.
11. Долженко Е. Н. Использование аллерегена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтеста) в выявлении активного туберкулеза у детей // Туб. – 2013. – № 6. – С. 28-29.
12. Долженко Е. Н., Шейкис Е. Г., Серегина И. В. Диагностические возможности аллерегена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области // Туб. – 2015. – № 6. – С. 56-57.
13. Кисличкин Н. Н., Фурс С. М., Красильников И. В. и др. Диагностика туберкулеза. Туберкулин или диаскинтест – что выбрать? // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2014. – № 5. – С. 50-55.
14. Корнева Н. В., Старшинова А. А., Овчинникова Ю. Э. и др. Сравнение результатов пробы Манту с 2 ТЕ и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции // Туб. – 2013. – № 6. – С. 49-50.
15. Лозовская М. Э., Белушков В. Б., Новик Г. А. и др. Диагностика туберкулеза у детей с аллергическими реакциями и заболеваниями на основе иммуноаллергических тестов // Туб. – 2015. – № 7. – С. 84-85.
16. Материалы Профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия» при главном внештатном детском специалисте фтизиатре Минздрава России <http://www.humanhealth.ru/>
17. Мейснер А. Ф., Овсянкина Е. С., Стахеева Л. Б. Выявление туберкулеза у подростков в Москве // Пробл. туб. – 2009. – № 1. – С. 40-45.
18. Мейснер А. Ф., Овсянкина Е. С., Стахеева Л. Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? // Пробл. туб. – 2008. – № 6. – С. 29-32.
19. Михайлова Ю. В., Сон И. М., Скачкова Е. И. и др. Распространение туберкулеза среди детей и подростков в Российской Федерации (анализ данных официальной статистики) // Пробл. туб. – 2009. – № 1. – С. 5-10.
20. Моисеева Н. Н., Одинец В. С. Опыт применения кожной пробы с диаскинтестом при массовом обследовании на туберкулез // Туб. – 2015. – № 7. – С. 92-93.
21. Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Ершова Н. Г. и др. Опыт применения нового кожного теста (Диаскинтеста\*) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении // Туб. – № 1. – 2010. – С. 16-19.
22. Овсянкина Е. С., Слогодкая Л. В., Губкина М. Ф. Рекомендации по применению кожной пробы с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения (Диаскинтест\*) для идентификации туберкулезной инфекции у детей и диспансерного наблюдения в противотуберкулезных учреждениях // Метод. реком. – М.: МНПЦБТ, 2010. – 29 с.
23. Поддубная Л. В., Шилова Е. П., Степченко И. М. и др. Эпидемиологические факторы и иммунологические пробы в формировании группы риска по заболеванию туберкулезом // Туб. – 2015. – № 5. – С. 153-154.
24. Сапожникова Н. В., Истомина Е. В., Старшинова А. А. и др. Выявление латентной туберкулезной инфекции среди групп риска по развитию туберкулеза // Туб. – 2015. – № 7. – С. 123.
25. Слогодкая Л. В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность // Туб. – 2013. – № 5. – С. 39-46.
26. Слогодкая Л. В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным, содержащим рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулезной инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 45 с.
27. Слогодкая Л. В., Иванова Д. А., Кочетков Я. А. и др. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, и лабораторного теста QuantiFERON-GIT // Туб. – 2012. – № 10. – С. 27-33.
28. Слогодкая Л. В., Иванова Д. А., Сенчихина О. Ю. и др. Сравнительное исследование результатов кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и лабораторного теста QuantiFERON-GIT у детей и подростков с туберкулезной инфекцией // Туб. и соц. значимые заболевания. – 2013. – № 2. – С. 45-50.
29. Слогодкая Л. В., Кочетков Я. А., Сенчихина О. Ю. и др. Динамика кожной пробы (диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // Туб. – 2011. – № 2. – С. 59-63.
30. Слогодкая Л. В., Кочетков Я. А., Сенчихина О. Ю. Эффективность нового кожного теста (Диаскинтест) при выявлении инфицированных и заболевших подростков среди контактировавших с больными туберкулезом // Вопр. совр. педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 8-13.
31. Слогодкая Л. В., Литвинов В. И., Кочетков Я. А. и др. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопр. диагностики в педиатрии. – 2011. – С. 20-24.
32. Слогодкая Л. В., Литвинов В. И., Филиппов А. В. и др. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков // Туб. – 2010. – № 1. – С. 10-15.
33. Слогодкая Л. В., Овсянкина Е. С., Кочетков Я. А. и др. Инфицированность туберкулезом детей и подростков – взгляд через столетие // Туб. – 2011. – № 3. – С. 21-28.
34. Слогодкая Л. В., Сенчихина О. Ю., Богородская Е. М. Чувствительность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим белок CFP10-ESAT6, у впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков в городе Москве // Туб. и соц. значимые заболевания. – 2013. – № 1. – С. 37-44.
35. Слогодкая Л. В., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В. и др. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатр. фармакология. – 2015. – № 1. – С. 99-103.
36. Сотнева И. Б., Павлушин А. В. Использование пробы с диаскинтестом для массового обследования детей и подростков Нижегородской области в 2013 г. // Туб. – 2015. – № 6. – С. 173.
37. Старшинова А. А., Корнева Н. В., Ананьев С. М. и др. Сравнение диагностической значимости иммунологических тестов (T-SPOT.TB и пробы Манту с 2 ТЕ) в диагностике латентной туберкулезной инфекции у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом // Туб. – 2015. – № 7. – С. 133-134.
38. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 311 с.
39. Шилова М. В. Актуальные аспекты заболеваемости туберкулезом у детей // Мед. вестник. – 2014. – № 8 (657). – С. 13.
40. Aagaard C., Govaerts M., Meikle V. et al. Optimizing antigen cocktails for detection of *Mycobacterium bovis* in herds with different prevalences of bovine tuberculosis: ESAT6-CFP10 mixture shows optimal sensitivity and specificity // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44. – P. 4326-4335.
41. Aggerbeck H., Giemza R., Joshi P. Randomised Clinical Trial Investigating the Specificity of a Novel Skin Test (C-Tb) for Diagnosis of *M. tuberculosis* Infection // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. e64215.
42. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // Clin. Developm. Immunology. – 2010. – P. 1-17.
43. Aissa K., Madhi F., Ronsin N. et al. Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 177. – P. 1041-1047.
44. Andersen P., Andersen A., Sorensen A. et al. Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice // J. Immunol. – 1995. – Vol. 154, № 7. – P. 3359-3372.
45. Andersen P., Doherty T., Pai M. et al. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? // Trends Mol. Med. – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 175-182.

46. Andersen P, Munk M, Pollock J. et al. Specific immune – based diagnosis of tuberculosis // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 1099-1104.
47. 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. – Vol. 175, № 6. – P. 618-627.
48. Arend S, van Meijngaarden K, de Boer K. et al. Tuberculin skin testing and *in vitro* T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with *Mycobacterium marinum* or *M. kansasii* // *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 186. – P. 1797-1807.
49. Bakir M, Millington K, Soysal A. et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149, № 11. – P. 777-787.
50. Bergstedt W, Tingskov P, Thierry-Carstensen B. et al. First-in-Man Open Clinical Trial of a Combined rDESAT-6 and rCFP-10 Tuberculosis Specific Skin Test Reagent // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5, № 6. – P. e11277.
51. Berkel G, Cobelens F, de Vries G. et al. Tuberculin skin test: estimation of positive and negative predictive values from routine data // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2005. – Vol. 9, № 3. – P. 310-316.
52. Brock I, Munk M, Kok-Jensen A. et al. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10 // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2001. – Vol. 5. – P. 462-467.
53. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T. et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 65-69.
54. Campainha S, Gomes T, Carvalho A. et al. Negative predictive value of TST and IGRA in anti-TNF treated patients // *Eur. Respir. J.* – 2012.
55. Cauthen G, Snider D, Onorato I. Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian refugees // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149, № 6. – P. 1597-1600.
56. Comstock G, Edwards L, Philip R. et al. A comparison in the United States of America of two tuberculins, PPD-S and RT23 // *Bull. WHO*. – 1964. – Vol. 31. – P. 161-170.
57. del Corral H., Paris S., Marin D. et al. IFN-gamma response to *Mycobacterium tuberculosis*, risk of infection and in household contacts of tuberculosis patients in Colombia // *PloS One*. – 2009. – Vol. 4, № 12. – P. e8257.
58. 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 // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37. – P. 88-99.
59. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K. et al. Comparative Performance of Tuberculin Skin Test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube Assay, and T-Spot. TB Test in Contact Investigations for Tuberculosis // *Chest*. – 2009. – Vol. 135. – P. 1010-1018.
60. 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. – Vol. 177. – P. 1164-1170.
61. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence – based comparison of commercial interferon-gamma release assay for detecting active TB: a metaanalysis // *Chest*. – 2010. – Vol. 137, № 4. – P. 952-968.
62. Dietrich J, Agaard 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. – Vol. 174. – P. 6332-6339.
63. 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. – Vol. 40, № 2. – P. 704-706.
64. 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. – Vol. 361. – P. 1168-1173.
65. Ferreira A, Ferreira M. de F, Macedo E. et al. BCG revaccination in school children: evolution of the lesion at the vaccination site between 48 hours and 10 weeks // *J. Pediatr. (Rio J)*. – 2002. – Vol. 78, № 4. – P. 289-294.
66. Flores-Villalva S, Suárez-Güemes F, Espitia C. et al. Specificity of the Tuberculin Skin Test Is Modified by Use of a Protein Cocktail Containing ESAT-6 and CFP-10 in Cattle Naturally Infected with *Mycobacterium bovis* // *Clin. Vaccine. Immunol.* – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 797-803.
67. Friedland I. The booster effect with repeat tuberculin testing in children and its relationship to BCG vaccination // *S. Afr. Med. J.* – 1990. – Vol. 77, № 8. – P. 387-389.
68. Guld J, Waaler H, Sundaresan T. et al. The duration of BCG-induced tuberculin sensitivity in children, and its irrelevance for revaccination. Results of two 5-year prospective studies // *Bull World Health Organ.* – 1968. – Vol. 39, № 5. – P. 829-836.
69. Higuchi K, Harada N, Fukazawa K. et al. Relationship between whole-blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2008. – Vol. 88, № 3. – P. 244-248.
70. Hill P, Fox A, Jeffries D. et al. Quantitative T-cell assay reflects infectious load of *Mycobacterium tuberculosis* in an endemic case contact model // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40. – P. 273-278.
71. Horowitz H, Luciano B, Kadel J. et al. Tuberculin skin test conversion in hospital employees vaccinated with bacille Calmette-Guerin: recent *Mycobacterium tuberculosis* infection or booster effect? // *Am. J. Infect. Control.* – 1995. – Vol. 23, № 3. – P. 181-187.
72. Kik S, Franken W, Mensen M. et al. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 35. – P. 1346-1353.
73. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy // *Chest*. – 2007. – Vol. 131. – P. 1898-1906.
74. Lalvani A, Millington K. A. T cell-based diagnosis of childhood tuberculosis infection // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 20. – P. 264-271.
75. Lalvani A, Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection // *Br. Med. Bull.* – 2010. – Vol. 93. – P. 69-84.
76. Lamberti M, Uccello R, Monaco M. et al. Tuberculin skin test and QuantiFERON test agreement and influencing factors in tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review and meta-analysis // *J. Occup. Med. Toxicol.* – 2015. – Vol. 10. – P. 2. The electronic version of this article is the complete one and can be found online at: <http://www.occup-med.com/content/10/1/2>
77. Legesse M, Ameni G, Mamo G. et al. Community-based cross-sectional survey of latent tuberculosis infection in Afar pastoralists, Ethiopia, using QuantiFERON-TB Gold In-Tube and tuberculin skin test // *BMC Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 11. – P. 89.
78. Legesse M, Ameni G, Mamo G. et al. Performance of QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFTGIT) for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) infection in Afar Pastoralists, Ethiopia // *BMC Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10. – P. 354.
79. Leung C, Yam W, Yew W. et al. T-Spot TB outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease // *AJRCCM*. – 2010. – Vol. 182. – P. 834-840.
80. Lienhardt C, Fielding K, Hane A. et al. Evaluation of the Prognostic Value of IFN- $\gamma$  Release Assay and Tuberculin Skin Test in Household Contacts of Infectious Tuberculosis Cases in Senegal // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. e10508.
81. Ling D, Zwerling A, Steingart K. et al. Immune-based diagnostics for TB in children: what is the evidence? // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 9-15.
82. Machingaidze S, Verver S, Mulenga H. et al. Predictive value of recent QuantiFERON conversion for tuberculosis disease in adolescents // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186, № 10. – P. 1051-1056.
83. Mack U, Migliori G, Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 956-973.
84. Mazurek G, Jereb J, Vernon A. et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection // *MMWR Recomm. Rep.* – 2010. – Vol. 59. – P. 1-25.
85. Mazurek G, Weis S, Moonan P. et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and 2 whole-blood interferon-gamma release assays in persons with suspected tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 45. – P. 837-845.
86. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitz Gerald J. Factors associated with tuberculin conversion in Canadian microbiology and pathology workers. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167, № 4. – P. 599-602.
87. 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. – Vol. 146. – P. 340-354.
88. Menzies R. Tuberculin skin testing. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. – New York: Marcel Dekker. Inc. – 2000. – P. 279-322.



89. Menzies R., Vissandjee B., Rocher I. et al. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 120, № 3. – P. 190-198.
90. Metcalfe J., Everett C., Steingart K. et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204 (suppl. 4). – P. 1120-1129.
91. Mori T., Sakatani M., Yamagishi F. et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon- $\gamma$ -based assay using new antigens // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 59-64.
92. Munk M., Arend S., Brock I. et al. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis // *J. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 183, № 1. – P. 175-176.
93. Nyboe J. The immediate effects of BCG revaccination // *Bull. World Health Organ.* – 1969. – Vol. 41, № 1. – P. 63-73.
94. Olsen A., Williams A., Okkels L. et al. Protective effect of a tuberculosis subunit vaccine based on a fusion of antigen 85B and ESAT-6 in the aerosol guinea pig model // *Infect. Immun.* – 2004. – Vol. 72. – P. 6148-6150.
95. 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. – Vol. 6. – P. 4130-422.
96. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infections; an update // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149. – P. 177-184.
97. Pollock N., Mc. Adam A., Pai M. et al. Interferon  $\gamma$ -release assays for diagnosis of latent tuberculosis in healthcare workers in low-incidence settings: pros and cons // *Clin. Chem.* – 2014. – Vol. 60, № 5. – P. 714-718.
98. Rafiza S., Rampal K., Tahir A. Prevalence and risk factors of latent tuberculosis infection among health care workers in Malaysia // *BMC Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 11. – P. 19.
99. Rangaka M., Wilkinson K., Glynn J. et al. Predictive value of interferon- $\gamma$  release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 12. – P. 45-55.
100. Richards N., Nelson K., Batt M. et al. Tuberculin test conversion during repeated skin testing, associated with sensitivity to nontuberculous mycobacteria // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1979. – Vol. 120, № 1. – P. 59-65.
101. Richeldi L., Ewer K., Losi M. et al. Early diagnosis of subclinical multidrug-resistant tuberculosis // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140. – P. 709-713.
102. Salinas C., Pascual Erquicia S., Diez R. et al. Three-month course of rifampicin and isoniazid for the treatment of latent tuberculous infection // *Med. Clin. (Barc.)* – 2010.
103. Schluger N., Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB // *Chest.* – 2010. – Vol. 138, № 6. – P. 1456-1463.
104. Sepulveda R., Burr C., Ferrer X. et al. Booster effect of tuberculin testing in healthy 6-year-old school children vaccinated with Bacillus Calmette-Guerin at birth in Santiago, Chile // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1988. – Vol. 7. – P. 578-581.
105. Sepulveda R., Ferrer X., Latrach C. et al. The influence of Calmette-Guerin bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1990. – Vol. 142, № 1. – P. 24-28.
106. Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis // *Adv. Tuberc. Res.* – 1980. – Vol. 20. – P. 1-63.
107. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculosis infection and the risk of developing infectious tuberculosis // *Bull. Int. Union. Tuberc.* – 1985. – Vol. 60. – P. 117-119.
108. Thompson N., Glassroth J., Snider D., Farer L. The booster phenomenon in serial tuberculin testing // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1979. – Vol. 119, № 4. – P. 587-597.
109. Topić R., Dodig S., Zoricic-Letoja I. Interferon-gamma and immunoglobulins in latent tuberculosis infection // *Arch. Med. Res.* – 2009. – Vol. 40, № 2. – P. 103-108.
110. Tornell E. Post-examination of BCG-material // *Acta. Tuberc. Scand.* – 1947. – Vol. 21. – P. 241-273.
111. van Pinxteren L., Ravn P., Agger E. et al. Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 and CFP10 // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2000. – Vol. 7. – P. 155-160.
112. van Zyl-Smit R., Pai M., Pehrah K. et al. Within-subject variability and boosting of T cell IFN- $\gamma$  responses following tuberculin skin testing // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 49-58.
113. Vinton P., Mhrshahi S., Johnson P. et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test and tuberculin skin test for identification of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in healthcare staff and association between positive test results and known risk factors for infection // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 30, № 3. – P. 215-221.
114. 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. – Vol. 70. – P. 3026-3032.
115. Vordermeier H., Whelan A., Cockle P. et al. Use of synthetic peptides derived from the antigens esat-6 and cfp-10 for differential diagnosis of bovine tuberculosis in cattle // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2001. – Vol. 8. – P. 571-578.
116. Watkins R., Brennan R., Plant A. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2000. – Vol. 4. – P. 895-903.
117. Weldingh K., Andersen P. ESAT-6/CFP10 skin test predicts disease in *M. tuberculosis*-infected guinea pigs // *PLoS ONE.* – 2008. – Vol. 3, № 4. – P. 1978.
118. Whelan A., Clifford D., Upadhyay B. et al. Development of a skin test for bovine tuberculosis for differentiating infected from vaccinated animals // *J. Clin. Microbiol.* – 2010. – Vol. 48. – P. 3176-3181.
119. Whelan A., Hope J., Howard C. et al. Modulation of the bovine delayed-type hypersensitivity responses to defined mycobacterial antigens by a synthetic bacterial lipopeptide // *Infect. Immun.* – 2003. – Vol. 71. – P. 6420-6425.
120. Williams A., Hatch G., Clark S. et al. Evaluation of vaccines in the EU TB Vaccine Cluster using a guinea pig aerosol infection model of tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb.)* – 2005. – Vol. 85. – P. 29-38.
121. World Health Organization (2011) Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. Policy Statement. – P. 1-61.
122. Yoshiyama T., Harada N., Higuchi K. et al. Use of the QuantiFERON-TB-Gold test for screening tuberculosis contacts and predicting active disease // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 7. – P. 819-827.

## REFERENCES

- Aksenova V.A. Tuberculosis among children in Russia. *Tub. i Sots. Znachimye Zabolevaniya*, 2014, no. 5, pp. 6-14. (In Russ.)
- Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. et al. *Novye vozmozhnosti skrininga i diagnostiki razlichnykh proyavleniy tuberkuleznoy infektsii u detey i podrostkov v Rossii. V kn.: Kozhnaya proba s preparatom Diaskintest – novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii.* [New opportunities for screening and diagnostics of various manifestations of tuberculous infection in children and adolescents. In: Skin test with the use of Diaskintest – new opportunities for tuberculous infection identification]. Part 2, ch. 2, 2nd Edition, ed. by M.A. Platsev, Moscow, Shiko Publ., 2011, pp. 134-152.
- Aleksandrova E.A., Morozova T.I. Tuberculosis in children of the tender age exposed to drug resistant tuberculosis in the place of their residence *Tub.*, 2015, no. 5, pp. 26-27. (In Russ.)
- Aksenova V.A., Baryshnikova L.A. et al. Screening in children and adolescents of III, IV and V health groups with the use of a new diagnostic test. *Tub.*, 2015, no. 5, pp. 40-41. (In Russ.)
- Baryshnikova L.A., Aksenova V.A., Fedorin I.M. Specific manifestations of tuberculosis in children and adolescents after preventing treatment in the past. *Probl. Tub.*, 2009, no. 1, pp. 30-33. (In Russ.)
- Bogorodskaya E.M., Belilovskiy E.M., Puchkov K.G. et al. Tuberculosis incidence in children of the tender age in the city of Moscow and factors influencing on it. *Tub. i Sots. Znachimye Zabolevaniya*, 2014, no. 5, pp. 16-23. (In Russ.)
- Bogorodskaya E.M., Sevostianova T.A., Senchikhina O.Yu. et al. *Tuberkulez u detey i podrostkov. V kn.: Protivituberkuleznaya rabota v gorode Moskve. Analitichesky obzor statisticheskoy pokazately po tuberkulezu, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii 2012g.* [Tuberculosis in children and adolescents. In: Tuberculosis control activities in the city of Moscow. Analytic review of tuberculosis statistic rates used in the Russian Federation in 2012]. Moscow, MNPTsBT Publ., 2013, pp. 64-78.
- Borisov S.E., Lukina G.V., Slogotskaya L.V. et al. Screening and monitoring of tuberculous infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents. *Tub.*, 2011, no. 6, pp. 42-50. (In Russ.)
- Bocharova I.V., Demin A.V. *Doklinicheskie issledovaniya spetsificheskoy aktivnosti preparata «Diaskintest».* V kn.: *Kozhnaya proba s preparatom Diaskintest* –

- novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii. [Pre-clinical testing of specific activity of Diaskintest. In: Skin test with the use of Diaskintest – new opportunities for tuberculous infection identification]. Part 1, ch. 7, 2nd Edition, ed. by M.A. Platsev, Moscow, Shiko Publ., 2011, pp. 114-125.
10. Volchkova I.L., Kazimirova N.E., Pankratova L.E. Use of diaskintest for selection of children and adolescents with latent tuberculous infection for preventive treatment *Tub.*, 2015, no. 5, pp. 64-65. (In Russ.)
  11. Dolzhenko E.N. Use of tuberculous recombinant allergen (Diaskintest) in the detection of active tuberculosis in children. *Tub.*, 2013, no. 6, pp. 28-29. (In Russ.)
  12. Dolzhenko E.N., Sheykh E.G., Seregina I.V. Diagnostic opportunities of tuberculous recombinant allergen for screening for tuberculous infection in adolescents of Rязan Region *Tub.*, 2015, no. 6, pp. 56-57. (In Russ.)
  13. Kislichkin N.N., Furs S.M., Krasilnikov I.V. et al. Diagnostics of tuberculosis. Tuberculin or diaskintest – what one should choose? *Epidemiol. i Infekts. Bolezni*, 2014, no. 5, pp. 50-55. (In Russ.)
  14. Korneva N.V., Starshinova A.A., Ovchinnikova Yu.E. et al. Comparison of results with 2TU Mantoux testing and Diaskintest in various manifestations of tuberculous infection. *Tub.*, 2013, no. 6, pp. 49-50. (In Russ.)
  15. Lozovskaya M.E., Belushkov V.B., Novik G.A. et al. Diagnostics of tuberculosis in children with allergic reactions and diseases basing on the immune-allergic tests. *Tub.*, 2015, no. 7, pp. 84-85. (In Russ.)
  16. *Materialy Profilnoy komissii po spetsialnosti «Ftiziatriya» pri glavnom vneshtatnom detskom spetsialiste ftiziatre Minzdrava Rossii.* [Materials of the Special Commission in Phthisiatry by the Chief Pediatric TB Doctor of the Russian Ministry of Health]. <http://www.humanhealth.ru/>
  17. Meysner A.F., Ovsyankina E.S., Stakheeva L.B. Detection of tuberculosis in adolescents in Moscow. *Probl. Tub.*, 2009, no. 1, pp. 40-45. (In Russ.)
  18. Meysner A.F., Ovsyankina E.S., Stakheeva L.B. Tuberculin diagnostics in children. Latent tuberculous infection? *Probl. Tub.*, 2008, no. 6, pp. 29-32. (In Russ.)
  19. Mikhaylova Yu.V., Son I.M., Skachkova E.I. et al. Tuberculosis prevalence in children and adolescents in the Russian Federation (analysis of official statistic data). *Probl. Tub.*, 2009, no. 1, pp. 5-10. (In Russ.)
  20. Moiseeva N.N., Odinets V.S. Experience of using skin test with diaskintest in mass screening for tuberculosis *Tub.*, 2015, no. 7, pp. 92-93. (In Russ.)
  21. Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Ershova N.G. et al. The experience of using the skin test (Diaskintest) for respiratory tuberculosis diagnostics in children and adolescent in a TB unit. *Tub.*, no. 1. 2010, pp. 16-19. (In Russ.)
  22. Ovsyankina E.S., Slogotskaya L.V., Gubkina M.F. *Rekomendatsii po primeneniyu kozhnogo proby s preparatom allergen tuberkulezny rekombinantny 0,2 mgk v 0,1 ml rastvor dlya vnutrikozhnogo vvedeniya (Diaskintest) dlya identifikatsii tuberkuleznoy infektsii u detey i dispansernogo nablyudeniya v protivotuberkuleznykh uchrezhdeniyakh. Metod. rekom.* [Recommendations on using skin test with tuberculous recombinant allergen with 0.2 mcg in 0.1 ml if solution for intracutaneous administration (Diaskintest) for tuberculous infection identification in children and dispensary follow-up in TB units. Guidelines]. Moscow, MNPTsBT Publ., 2010, 29 p.
  23. Poddubnaya L.V., Shilova E.P., Stepchenko I.M. et al. Epidemiological factors and immunological tests when forming tuberculosis risk groups. *Tub.*, 2015, no. 5, pp. 153-154. (In Russ.)
  24. Sapozhnikova N.V., Istomina E.V., Starshinova A.A. et al. Detection of latent tuberculous infection among groups of the advanced risk of developing tuberculosis. *Tub.*, 2015, no. 7, pp. 123. (In Russ.)
  25. Slogotskaya L.V. Skin immunological tests in tuberculosis – past and present times. *Tub.*, 2013, no. 5, pp. 39-46. (In Russ.)
  26. Slogotskaya L.V. *Effektivnost kozhnogo testa s allergenom tuberkuleznym, sodержaschim rekombinantnyy belok ESAT6 CFP10 v diagnostike, vyavlenii i opredelnii aktivnosti tuberkuleznoy infektsii. Diss. dokt. med. nauk.* [Efficiency of skin test with tuberculous allergen containing recombinant protein of ESAT6 CFP10 for diagnostics, detection and defining of the tuberculous infection activity. Doct. Diss.]. Moscow, 2011, 45 p.
  27. Slogotskaya L.V., Ivanova D.A., Kochetkov Ya.A. et al. *Sravnitelnye rezultaty kozhnogo testa s preparatom, sodержaschim rekombinantnyy belok CFP10ESAT6 i laboratornogo testa QUANTIFERON.* [Comparative results of the skin test with the recombinant protein of CFP10ESAT6 and the laboratory test of QUANTIFERON]. *Tub.*, 2012, no. 10, pp. 27-33. (In Russ.)
  28. Slogotskaya L.V., Ivanova D.A., Senchikhina O.Yu. et al. Comparative study of results of skin testing with tuberculous recombinant allergen and laboratory tests of QuantiFERON-GIT in children and adolescents suffering from tuberculous infection. *Tub. i Sots. Znachimye Zabolevaniya*, 2013, no. 2, pp. 45-50. (In Russ.)
  29. Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya.A., Senchikhina O.Yu. et al. Changes in skin test (diaskintest) in children when assessing the activity of tuberculosis infection. *Tub.*, 2011, no. 2, pp. 59-63. (In Russ.)
  30. Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya.A., Filippov A.V. Efficiency of the new skin test (Diaskintest) when detecting active and latent tuberculosis in adolescents exposed to tuberculosis. *Vopr. Sovr. Pediatrii*, 2011, vol. 10, no. 3, pp. 8-13. (In Russ.)
  31. Slogotskaya L.V., Litvinov V.I., Kochetkov Ya.A. et al. Opportunities of new skin test of Diaskin in diagnostics of tuberculous infection in children. *Voprosy Diagnostiki v Pediatrii*, 2011, pp. 20-24. (In Russ.)
  32. Slogotskaya L.V., Litvinov V.I., Filippov A.V. et al. Susceptibility of new skin test of Diaskintest® in case of tuberculous infection in children and adolescents. *Tub.*, 2010, no. 1, pp. 10-15. (In Russ.)
  33. Slogotskaya L.V., Ovsyankina E.S., Kochetkov Ya.A. et al. The incidence of tuberculous infection in children and adolescents – view over the century. *Tub.*, 2011, no. 3, pp. 21-28. (In Russ.)
  34. Slogotskaya L.V., Senchikhina O.Yu., Bogorodskaya E.M. Susceptibility of the test with tuberculous recombinant allergen containing the protein of CFP10-ESAT6 in new tuberculosis cases among children and adolescents in Moscow. *Tub. i Sots. Znachimye Zabolevaniya*, 2013, no. 1, pp. 37-44. (In Russ.)
  35. Slogotskaya L.V., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V. et al. Efficiency of the skin test with tuberculous recombinant allergen in the detection of tuberculosis in children and adolescents in Moscow in 2013. *Pediatr. Farmakologiya*, 2015, no. 1, pp. 99-103. (In Russ.)
  36. Sotneva I.B., Pavlunin A.V. Use of diaskintest for mass screening of children and adolescents in Nizhegorodskaya Region in 2013. *Tub.*, 2015, no. 6, pp. 173. (In Russ.)
  37. Starshinova A.A., Korneva N.V., Ananiev S.M. et al. Comparison of diagnostic value of immunological testing (T-SPOT.TB and Mantoux test with 2 TU) in the diagnostics of latent tuberculosis infection in children with allergy in their medical history. *Tub.*, 2015, no. 7, pp. 133-134. (In Russ.)
  38. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire.* [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, 311 p.
  39. Shilova M.V. Actual aspects of tuberculosis incidence in children. *Med. Vestn.*, 2014, no. 8 (657), pp. 13. (In Russ.)
  40. Aagaard C., Govaerts M., Meikle V. et al. Optimizing antigen cocktails for detection of *Mycobacterium bovis* in herds with different prevalences of bovine tuberculosis: ESAT6-CFP10 mixture shows optimal sensitivity and specificity. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, pp. 4326-4335.
  41. Aggerbeck H., Giemza R., Joshi P. Randomised Clinical Trial Investigating the Specificity of a Novel Skin Test (C-Tb) for Diagnosis of *M. tuberculosis* Infection. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 5, pp. e64215.
  42. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin. Developm. Immunology*, 2010, pp. 1-17.
  43. Aissa K., Madhi F., Fonsin N. et al. Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, vol. 177, pp. 1041-1047.
  44. Andersen P., Andersen A., Sorensen A. et al. Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J. Immunol.*, 1995, vol. 154, no. 7, pp. 3359-3372.
  45. Andersen P., Doherty T., Pai M. et al. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? *Trends Mol. Med.*, 2007, vol. 13, no. 5, pp. 175-182.
  46. Andersen P., Munk M., Pollock J. et al. Specific immune – based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*, 2000, vol. 356, pp. 1099-1104.
  47. 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, vol. 175, no. 6, pp. 618-627.
  48. Arend S., van Meijgaarden K., de Boer K. et al. Tuberculin skin testing and *in vitro* T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with *Mycobacterium marinum* or *M. kansasii*. *J. Infect. Dis.*, 2002, vol. 186, pp. 1797-1807.
  49. Bakir M., Millington K., Soysal A. et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact. *Ann. Intern. Med.*, 2008, vol. 149, no. 11, pp. 777-787.
  50. Bergstedt W., Tingskov P., Thierry-Carstensen B. et al. First-in-Man Open Clinical Trial of a Combined rESAT-6 and rCFP-10 Tuberculosis Specific Skin Test Reagent. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 6, pp. e11277.

51. Berkel G., Cobelens F., de Vries G. et al. Tuberculin skin test: estimation of positive and negative predictive values from routine data. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2005, vol. 9, no. 3, pp. 310-316.
52. Brock I., Munk M., Kok-Jensen A. et al. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2001, vol. 5, pp. 462-467.
53. Brock I., Weldingh K., Lillebaek T. et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, vol. 170, pp. 65-69.
54. Campainha S., Gomes T., Carvalho A. et al. Negative predictive value of TST and IGRA in anti-TNF treated patients. *Eur. Respir. J.*, 2012.
55. Cauthen G., Snider D., Onorato I. Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian refugees. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, vol. 149, no. 6, pp. 1597-1600.
56. Comstock G., Edwards L., Philip R. et al. A comparison in the United States of America of two tuberculins, PPD-S and RT23. *Bull. WHO*, 1964, vol. 31, pp. 161-170.
57. del Corral H., Paris S., Marin D. et al. IFN-gamma response to *Mycobacterium tuberculosis*, risk of infection and in household contacts of tuberculosis patients in Colombia. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 12, pp. e8257.
58. 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. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 37, pp. 88-99.
59. Diel R., Loddenkemper R., Meywald-Walter K. et al. Comparative Performance of Tuberculin Skin Test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube Assay, and T-Spot. TB Test in Contact Investigations for Tuberculosis. *Chest*, 2009, vol. 135, pp. 1010-1018.
60. 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, vol. 177, pp. 1164-1170.
61. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence - based comparison of commercial interferon-gamma release assay for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest*, 2010, vol. 137, no. 4, pp. 952-968.
62. 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, vol. 174, pp. 6332-6339.
63. 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, vol. 40, no. 2, pp. 704-706.
64. 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, vol. 361, pp. 1168-1173.
65. Ferreira A., Ferreira M. de F., Macedo E. et al. BCG revaccination in school children: evolution of the lesion at the vaccination site between 48 hours and 10 weeks. *J. Pediatr. (Rio J.)*, 2002, vol. 78, no. 4, pp. 289-294.
66. Flores-Villalva S., Suárez-Güemes F., Espitia C. et al. Specificity of the Tuberculin Skin Test Is Modified by Use of a Protein Cocktail Containing ESAT-6 and CFP-10 in Cattle Naturally Infected with *Mycobacterium bovis*. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2012, vol. 19, no. 5, pp. 797-803.
67. Friedland I. The booster effect with repeat tuberculin testing in children and its relationship to BCG vaccination. *S. Afr. Med. J.*, 1990, vol. 77, no. 8, pp. 387-389.
68. Guld J., Waaler H., Sundaresan T. et al. The duration of BCG-induced tuberculin sensitivity in children, and its irrelevance for revaccination. Results of two 5-year prospective studies. *Bull World Health Organ.*, 1968, vol. 39, no. 5, pp. 829-836.
69. Higuchi K., Harada N., Fukazawa K. et al. Relationship between whole-blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2008, vol. 88, no. 3, pp. 244-248.
70. Hill P., Fox A., Jeffries D. et al. Quantitative T-cell assay reflects infectious load of *Mycobacterium tuberculosis* in an endemic case contact model. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, vol. 40, pp. 273-278.
71. Horowitz H., Luciano B., Kadel J. et al. Tuberculin skin test conversion in hospital employees vaccinated with bacille Calmette-Guérin: recent *Mycobacterium tuberculosis* infection or booster effect? *Am. J. Infect. Control*, 1995, vol. 23, no. 3, pp. 181-187.
72. Kik S., Franken W., Mensen M. et al. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts. *Eur. Respir. J.*, 2010, vol. 35, pp. 1346-1353.
73. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest*, 2007, vol. 131, pp. 1898-1906.
74. Lalvani A., Millington K. A. T cell-based diagnosis of childhood tuberculosis infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2007, vol. 20, pp. 264-271.
75. Lalvani A., Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection. *Br. Med. Bull.*, 2010, vol. 93, pp. 69-84.
76. Lamberti M., Uccello R., Monaco M. et al. Tuberculin skin test and QuantiFERON test agreement and influencing factors in tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *J. Occup. Med. Toxicol.*, 2015, vol. 10, pp. 2. The electronic version of this article is the complete one and can be found online at: <http://www.occup-med.com/content/10/1/2>
77. Legesse M., Ameni G., Mamo G. et al. Community-based cross-sectional survey of latent tuberculosis infection in Afar pastoralists, Ethiopia, using QuantiFERON-TB Gold In-Tube and tuberculin skin test. *BMC Infect. Dis.*, 2011, vol. 11, pp. 89.
78. Legesse M., Ameni G., Mamo G. et al. Performance of QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFTGIT) for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) infection in Afar Pastoralists, Ethiopia. *BMC Infect. Dis.*, 2010, vol. 10, pp. 354.
79. Leung C., Yam W., Yew W. et al. T-Spot TB outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease. *AJRCCM*, 2010, vol. 182, pp. 834-840.
80. Lienhardt C., Fielding K., Hane A. et al. Evaluation of the Prognostic Value of IFN- $\gamma$  Release Assay and Tuberculin Skin Test in Household Contacts of Infectious Tuberculosis Cases in Senegal. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 5, pp. e10508.
81. Ling D., Zwerling A., Steingart K. et al. Immune-based diagnostics for TB in children: what is the evidence? *Paediatr. Respir. Rev.*, 2011, vol. 12, no. 1, pp. 9-15.
82. Machingaidze S., Verver S., Mulenga H. et al. Predictive value of recent QuantiFERON conversion for tuberculosis disease in adolescents. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, vol. 186, no. 10, pp. 1051-1056.
83. Mack U., Migliori G., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur. Respir. J.*, 2009, vol. 33, pp. 956-973.
84. Mazurek G., Jereb J., Vernon A. et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Recomm. Rep.*, 2010, vol. 59, pp. 1-25.
85. Mazurek G., Weis S., Moonan P. et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and 2 whole-blood interferon-gamma release assays in persons with suspected tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, vol. 45, pp. 837-845.
86. Menzies D., Fanning A., Yuan L., Fitz Gerald J. Factors associated with tuberculin conversion in Canadian microbiology and pathology workers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, vol. 167, no. 4, pp. 599-602.
87. 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, vol. 146, pp. 340-354.
88. Menzies R. Tuberculin skin testing. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. Tuberculosis: a comprehensive international approach. New York, Marcel Dekker, Inc., 2000, pp. 279-322.
89. Menzies R., Vissandjee B., Rocher I. et al. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann. Intern. Med.*, 1994, vol. 120, no. 3, pp. 190-198.
90. Metcalfe J., Everett C., Steingart K. et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect. Dis.*, 2011, vol. 204, suppl. 4, pp. 1120-1129.
91. Mori T., Sakatani M., Yamagishi F. et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon- $\gamma$ -based assay using new antigens. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, vol. 170, pp. 59-64.
92. Munk M., Arend S., Brock I. et al. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 2001, vol. 183, no. 1, pp. 175-176.
93. Nyboe J. The immediate effects of BCG revaccination. *Bull World Health Organ.*, 1969, vol. 41, no. 1, pp. 63-73.
94. Olsen A., Williams A., Okkels L. et al. Protective effect of a tuberculosis subunit vaccine based on a fusion of antigen 85B and ESAT-6 in the aerosol guinea pig model. *Infect. Immun.*, 2004, vol. 72, pp. 6148-6150.
95. 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, vol. 6, pp. 4130-422.

96. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infections; an update. *Ann. Intern. Med.*, 2008, vol. 149, pp. 177-184.
97. Pollock N., Mc. Adam A., Pai M. et al. Interferon  $\gamma$ -release assays for diagnosis of latent tuberculosis in healthcare workers in low-incidence settings: pros and cons. *Clin. Chem.*, 2014, vol. 60, no. 5, pp. 714-718.
98. Rafiza S., Rampil K., Tahir A. Prevalence and risk factors of latent tuberculosis infection among health care workers in Malaysia. *BMC Infect. Dis.*, 2011, vol. 11, pp. 19.
99. Rangaka M., Wilkinson K., Glynn J. et al. Predictive value of interferon- $\gamma$  release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Infect. Dis.*, 2012, vol. 12, pp. 45-55.
100. Richards N., Nelson K., Batt M. et al. Tuberculin test conversion during repeated skin testing, associated with sensitivity to nontuberculous mycobacteria. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1979, vol. 120, no. 1, pp. 59-65.
101. Richeldi L., Ewer K., Losi M. et al. Early diagnosis of subclinical multidrug-resistant tuberculosis. *Ann. Intern. Med.*, 2004, vol. 140, pp. 709-713.
102. Salinas C., Pascual Erquicia S., Diez R. et al. Three-month course of rifampicin and isoniazid for the treatment of latent tuberculous infection. *Med. Clin. (Barc)*, 2010.
103. Schluger N., Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB. *Chest*, 2010, vol. 138, no. 6, pp. 1456-1463.
104. Sepulveda R., Burr C., Ferrer X. et al. Booster effect of tuberculin testing in healthy 6-year-old school children vaccinated with Bacillus Calmette-Guerin at birth in Santiago, Chile. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1988, vol. 7, pp. 578-581.
105. Sepulveda R., Ferrer X., Latrach C. et al. The influence of Calmette-Guerin bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, vol. 142, no. 1, pp. 24-28.
106. Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Adv. Tuberc. Res.*, 1980, vol. 20, pp. 1-63.
107. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculosis infection and the risk of developing infectious tuberculosis. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1985, vol. 60, pp. 117-119.
108. Thompson N., Glassroth J., Snider D., Farer L. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1979, vol. 119, no. 4, pp. 587-597.
109. Topić R., Dodig S., Zoricic-Letoja I. Interferon-gamma and immunoglobulins in latent tuberculosis infection. *Arch. Med. Res.*, 2009, vol. 40, no. 2, pp. 103-108.
110. Tornell E. Post-examination of BCG-material. *Acta. Tuberc. Scand.*, 1947, vol. 21, pp. 241-273.
111. van Pinxteren L., Ravn P., Agger E. et al. Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 and CFP10. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2000, vol. 7, pp. 155-160.
112. van Zyl-Smit R., Pai M., Peparh K. et al. Within-subject variability and boosting of T cell IFN- $\gamma$  responses following tuberculin skin testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, vol. 180, pp. 49-58.
113. Vinton P., Mihrshahi S., Johnson P. et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test and tuberculin skin test for identification of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in healthcare staff and association between positive test results and known risk factors for infection. *Infect. Control, Hosp. Epidemiol.*, 2009, vol. 30, no. 3, pp. 215-221.
114. 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, vol. 70, pp. 3026-3032.
115. Vordermeier H., Whelan A., Cockle P. et al. Use of synthetic peptides derived from the antigens esat-6 and cfp-10 for differential diagnosis of bovine tuberculosis in cattle. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2001, vol. 8, pp. 571-578.
116. Watkins R., Brennan R., Plant A. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2000, vol. 4, pp. 895-903.
117. Weldingh K., Andersen P. ESAT-6/CFP10 skin test predicts disease in *M. tuberculosis*-infected guinea pigs. *PLoS One*, 2008, vol. 3, no. 4, pp. 1978.
118. Whelan A., Clifford D., Upadhyay B. et al. Development of a skin test for bovine tuberculosis for differentiating infected from vaccinated animals. *J. Clin. Microbiol.*, 2010, vol. 48, pp. 3176-3181.
119. Whelan A., Hope J., Howard C. et al. Modulation of the bovine delayed-type hypersensitivity responses to defined mycobacterial antigens by a synthetic bacterial lipopeptide. *Infect. Immun.*, 2003, vol. 71, pp. 6420-6425.
120. Williams A., Hatch G., Clark S. et al. Evaluation of vaccines in the EU TB Vaccine Cluster using a guinea pig aerosol infection model of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2005, vol. 85, pp. 29-38.
121. World Health Organization (2011) Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. *Policy Statement*, pp. 1-61.
122. Yoshiyama T., Harada N., Higuchi K. et al. Use of the QuantiFERON-TB-Gold test for screening tuberculosis contacts and predicting active disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2010, vol. 14, no. 7, pp. 819-827.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»,  
107014, Москва, ул. Стромьнка, д. 10.

#### Слогоцкая Людмила Владимировна

доктор медицинских наук,  
заведующая научно-клиническим отделом,  
профессор кафедры фтизиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО».  
Тел.: 8 (499) 268-04-15.  
E-mail: lyu186@yandex.ru

#### Богородская Елена Михайловна

доктор медицинских наук, директор,  
профессор кафедры фтизиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО».  
Тел.: 8 (499) 268-00-05.  
E-mail: mnpcbtdir2012@yandex.ru

Поступила 11.04.2016

#### FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, 10, Stronymka St., Moscow, 107014

#### Ludmila V. Slogotskaya

Doctor of Medical Sciences, Head of Research-Clinical Department, Professor of Phthiology Department of Russian Medical Academy of Postgraduate Education.  
Phone: +7 (499) 268-04-15.  
E-mail: lyu186@yandex.ru

#### Elena M. Bogorodskaya

Doctor of Medical Sciences, Director, Professor of Phthiology Department of Russian Medical Academy of Postgraduate Education.  
Phone: +7 (499) 268-00-05.  
E-mail: mnpcbtdir2012@yandex.ru

Submitted on 11.04.2016