

Применение аллергена туберкулезного рекомбинантного в диагностике латентной туберкулезной инфекции у детей с atopическими заболеваниями



**В.А. Аксенова¹,
А.С. Сундукова²,
Л.А. Барышникова³,
Г.И. Гордиенко²,
Б.М. Блохин²**

¹ ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова», Самара

Распространенность аллергических заболеваний существенно увеличивается как в развитых, так и в развивающихся странах. Рост полисенситизации в детской популяции, реализуясь в виде аллергических заболеваний, повышает туберкулиновую чувствительность, затрудняя диагностику туберкулезной инфекции.

В Российской Федерации иммунодиагностика (туберкулинодиагностика) проводится ежегодно среди приблизительно 20 млн детей и подростков с использованием пробы Манту, которая, несмотря на простоту и доступность, обладает низкой специфичностью. Об этом свидетельствует то, что из всей когорты пациентов приблизительно 37% детей и подростков направляют на консультацию в противотуберкулезные диспансеры, у 63% – констатируют развитие ложноположительных реакций и только 10% направляют на прием к фтизиатру для уточнения диагноза и характера туберкулиновой чувствительности, что приводит к привлечению дополнительных методов диагностики, а в ряде случаев к назначению химиопрофилактического лечения, в результате которого могут развиваться побочные эффекты.

В статье представлены данные по иммунодиагностике латентной туберкулезной инфекции у детей с atopическими заболеваниями с использованием современных методов обследования.

Ключевые слова:

иммунодиагностика, аллерген туберкулезный рекомбинантный, латентная туберкулезная инфекция, Манту, atopические заболевания

Recombinant tuberculosis allergen application in diagnosis of the latent tuberculosis infection at children with atopic diseases

*V.A. Aksenova¹,
A.S. Suyundukova²,
L.A. Baryshnikova³,
G.I. Gordienko², B.M. Blokhin²*

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³ Postnikov Samara Regional Clinical Tuberculosis Dispensary

Prevalence of allergic diseases increases significantly both in developed and in developing countries. Growth of a polysensitization in children's population, being implemented in the form of allergic diseases, increases tuberculin sensibility, complicating the diagnosis of a tuberculosis infection.

In the Russian Federation immunodiagnosis (tuberculin sensitivity test) is carried out annually about 20 million children and teenagers with the use of Mantoux tuberculin skin test, which despite simplicity and availability has low specificity. The fact that from all cohort of patients about 37% of children and teenagers direct to consultation in TB dispensary, at 63% – state development of false positive reactions and only 10% direct to tuberculothapist for specification of the diagnosis and the nature of tuberculin sensitivity what leads to attraction of additional methods of diagnostics, and in some cases to chemoprophylactic treatment as a result of which side effects can develop. The article presents the data on immunodiagnosis of a latent tuberculous infection at children with atopic diseases with use of modern methods.

Keywords:

immunodiagnosis, recombinant tuberculosis allergen, latent tuberculosis infection, Mantoux tuberculin skin test, atopic disease

Стремительный рост аллергопатологии отмечается начиная с раннего возраста и сопровождает пациента на протяжении всей жизни, являясь проблемой мирового масштаба. По данным доктора Сьюзан Прескотт, 30–40% мирового населения страдают каким-либо IgE-опосредованным аллергическим заболеванием, в числе которых атопический дерматит, аллергический ринит и бронхиальная астма [97].

Согласно Белой книге аллергии, у каждого 3-го ребенка имеет место аллергическая реакция, а каждый 10-й – страдает бронхиальной астмой.

В условиях растущей полисенсibilизации детского населения в мире наблюдается неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в детском и подростковом возрасте [48, 60, 65, 79, 84, 98].

Туберкулез – это широко распространенное в мире инфекционное заболевание. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 1/3 населения земного шара инфицировано микобактерией туберкулеза. Большая часть инфицированных людей переносят латентные формы туберкулеза. Активация латентной инфекции происходит в условиях иммунодефицитного состояния (стресс, голодание, длительная глюкокортикоидная терапия, ВИЧ-инфекция и др.). В свою очередь, возбудитель инфекции – микобактерия туберкулеза – способствует дальнейшему углублению иммунодефицитного состояния [4, 23]. Все это приводит к сохранению проблемы туберкулеза, несмотря на все проводимые мероприятия по борьбе с данной инфекцией. Около 1 млн заболевших – дети в возрасте до 15 лет, или 11% от всех новых случаев заболевания. В разных странах на долю детей приходится от 3 до 25% общего числа заболевших туберкулезом [50].

Заболеваемость детей туберкулезом считается важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в регионе. Это связано с тем, что туберкулез у детей возникает чаще всего непосредственно после контакта с источником инфекции [1, 4].

К сожалению, в России смена общественно-политического строя коренным образом повлияла на социально-экономическую ситуацию. Туберкулез, являющийся проблемой социально-биологической, не мог не отреагировать на эти перемены негативными последствиями. При этом дети как наиболее уязвимая группа населения первыми ответили увеличением числа больных туберкулезом начиная с 1990 г. На первых этапах наблюдался рост заболеваемости туберкулезом во всех группах населения независимо от возраста и социального статуса – это можно было объяснить тяжелыми экономическими условиями. В последующем улучшение уровня жизни населения и внимание со стороны государства к данной проблеме привели к стабилизации показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза. Далее появились новые проблемы, в том числе как следствие происшедших перемен, – появление туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и увеличение числа лиц с хроническим течением заболевания, излечение которых сопряжено с большими трудностями.

В настоящее время во фтизиатрии активно используются новые научно-технические достижения для ранней диа-

гностики заболевания: компьютерная и магнитно-резонансная томография, иммунологические тесты *in vivo* и *in vitro*, ускоренные методы бактериологического подтверждения туберкулеза. Это способствует улучшению работы по раннему выявлению заболевания. Однако необходимо преодолеть объективные трудности, связанные с правильной интерпретацией получаемых данных, напрямую влияющих на показатели заболеваемости туберкулезом детей [3, 4].

Оказание противотуберкулезной помощи в детском и подростковом возрасте направлено на раннее выявление туберкулезной инфекции и диспансерное наблюдение пациентов группы риска и больных туберкулезом лиц.

В медицинской практике в детском и подростковом возрасте существует 2 базовых метода диагностики туберкулезной инфекции: выявление по мере обращения и во время проверочных осмотров при проведении иммунодиагностики посредством туберкулиновой пробы Манту в детском и флюорографией в подростковом возрасте [32, 33, 41, 76, 77].

Кроме того, выявить туберкулез в детском и подростковом возрасте можно в ходе обследования пациентов, контактировавших с больными туберкулезом взрослыми [1, 45, 73].

С момента появления туберкулина и по настоящее время это практически единственный метод массового скринингового обследования детей на туберкулез. В 1890 г. Р. Кох впервые отметил реакцию морских свинок, инфицированных микобактериями туберкулеза, при введении им убитых нагреванием микобактерий или их экстрактов [16, 25]. Данный метод был внедрен в практику Пирке в 1909 г. и в настоящее время используется в качестве скринингового теста.

При этом необходима комплексная оценка туберкулиновой чувствительности в динамике с проведением рентгенологического и лабораторного исследования, а не оценка отдельно взятой туберкулиновой пробы [1, 36, 40, 47, 60].

Имунодиагностика с использованием пробы Манту позволяет определить только половину заболевших (53,7%) в детском возрасте и 14,2% в подростковом возрасте, что свидетельствует о ее недостаточной эффективности. Измененный характер чувствительности к туберкулину вследствие инфицирования микобактериями туберкулеза является основанием для наблюдения детей и подростков на участке фтизиатра в группах риска заболевания туберкулезом [10, 40].

Однако остается нерешенным ряд вопросов. В частности развитие поствакцинальной аллергии к туберкулину вследствие иммунизации против туберкулеза нередко затрудняет интерпретацию характера чувствительности к туберкулину [10, 40].

В настоящее время в условиях растущей полисенсibilизации возникают затруднения в проведении иммунодиагностики у детей с атопическими заболеваниями [17, 21, 71].

Вопросы о взаимосвязи атопических заболеваний и туберкулезной инфекции ведутся на протяжении длительного времени [21].

В литературе существует большое количество противоречивых сведений о туберкулиновой чувствительности детей с атопическими заболеваниями [94, 102, 109]. Некоторые авторы расценивают атопические заболевания в качестве причины повышения туберкулиновой чувствительности [29].

В Российской Федерации иммунодиагностика (туберкулинодиагностика) проводится ежегодно 20 млн детей и подростков с использованием пробы Манту, которая несмотря на простоту и доступность обладает низкой специфичностью. Об этом свидетельствует тот факт, что из всей когорты пациентов 37% ставят на учет в противотуберкулезные диспансеры, в 63% случаев констатируют развитие ложноположительных реакций, и только 10% исследуемых направляют на прием к фтизиатру для уточнения диагноза и характера туберкулиновой чувствительности, что ведет к необходимости проведения дополнительных методов диагностики, а в ряде случаев – к назначению химиопрофилактического лечения, требующих определенных финансовых затрат.

Одной из причин появления ложноположительного результата является перекрестная сенсибилизация организма вакцинным штаммом *M. bovis* BCG и *M. tuberculosis*, которая затрудняет интерпретацию результата и приводит к необоснованному назначению химиопрофилактики. Также ложноположительный результат может быть связан с инфицированностью нетуберкулезными микобактериями, аллергической реакцией организма, возрастом, гормональным фоном, недавно перенесенными инфекционными заболеваниями. В результате увеличивается количество ложноположительных реакций – по данным литературы, от 40–90% [32, 33]. Пациентов с положительным результатом пробы направляют для проведения дополнительных исследований во фтизиатрические учреждения, что нередко ведет к психологическому дискомфорту как самих пациентов, так и их родителей, снижая качество жизни [60].

В РФ массовая иммунодиагностика была проведена 92,8% пациентов в возрасте 0–14 лет, эффективность диагностики составила 0,1 выявленного большого туберкулезом на 1000 обследованных. Данный метод иммунодиагностики позволил диагностировать туберкулез у 58,5% детей в возрасте 0–17 лет и у 77,1% – в возрасте 0–14 лет [30, 70].

Частота выявления туберкулеза у детей и подростков с использованием пробы Манту находится в широком диапазоне: в Москве в 2008 г. она составила 0,05 (в 2007 г. – 0,07) [4]; в Рязанской области в 2008–2011 гг. – 0,02 на 1000 обследованных [22, 40, 56].

По данным А.Ф. Мейснер, Е.С. Овсянкиной и др. [33, 50, 82–84], по результатам иммунодиагностики пробой Манту, в Москве с 2000 по 2006 гг. на диспансерный учет взяты $\leq 1\%$ от туберкулиноположительных детей и подростков. В Саратовской области постановке на диспансерный учет в VI группу подлежали 1,5% от обследованных по пробе Манту [106].

Низкая эффективность иммунодиагностики с использованием пробы Манту потребовала оптимизировать диагностику туберкулезной инфекции, результатом которой стало использование антигенов *M. tuberculosis*, отсутствующих у вакцинного штамма *M. bovis* [29, 89, 92].

Методики, основанные на индукции γ -интерферона, призваны заменить рутинный метод иммунодиагностики более чувствительным и специфичным методом [66].

Согласно рекомендациям NICE clinical guideline (2011) и консенсуса TBNET [91, 104], вакцинированным детям для выявления туберкулезной инфекции рекомендуется проведение тестов IGRA.

По результатам метаанализа публикаций за 2004–2013 гг., проведенного М. Lamberti [89], методики IGRA рекомендованы большинством национальных руководств по проведению иммунодиагностики туберкулезной инфекции. ВОЗ не рекомендует эти тесты для стран с низкими доходами в связи с их высокой себестоимостью.

Данные тесты используются для диагностики туберкулезной инфекции в мировой практике, но они имеют ряд недостатков, в частности, большая трудоемкость, необходимость забора венозной крови и высокие требования к соблюдению мер предосторожности для сохранения жизнеспособности лимфоцитов, что затрудняет их повсеместное внедрение [5].

Расшифровка и сравнительный анализ геномов различных видов микобактерий позволили выделить у *M. tuberculosis* область RD1 (region of difference), отсутствующую у *M. bovis* BCG и большинства нетуберкулезных микобактерий. В этой области *M. tuberculosis* кодирует синтез двух секреторных белков ESAT-6 и CFP-10 [5, 27, 70]. Многочисленными исследованиями показано, что данные пептиды выявляют гиперчувствительность замедленного типа при инфицировании *M. tuberculosis* и не дают реакцию у вакцинированного БЦЖ контингента [56, 60, 71, 78, 80, 82, 83, 90].

В лаборатории биотехнологии НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М. Сеченова был разработан новый реагент для кожного теста – проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в стандартном разведении – препарат Диаскинтест [27, 34, 45, 46]. Диаскинтест представляет собой рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, продуцируемый *Escherichia coli* [39].

Проведенный профессором Б.Л. Медниковым анализ показал, что появление положительного результата пробы с АТР при неустановленной локализации процесса следует рассматривать в качестве маркера активной туберкулезной инфекции. Сомнительный результат пробы с АТР требует проведения дополнительной диагностики с уточнением характера туберкулиновой чувствительности [39].

Применение пробы с АТР позволяет выявить лиц с высоким риском активной туберкулезной инфекции в детском и подростковом возрасте. При уточнении характера туберкулиновой чувствительности с использованием пробы с АТР, согласно данным Б.Л. Медникова, высокий риск активного туберкулезного процесса наблюдался у 9,5% детей 0 группы диспансерного учета. Результат пробы с АТР у данных пациентов был положительным. В 2,9% случаев результат был сомнительным, что требовало проведения дополнительной диагностики с использованием компьютерной томографии (КТ). При проведении иммунодиагностики пробой с АТР в IV группе диспансерного учета активная туберкулезная инфекция выявлена у 14,9% детей с положительным результатом на пробу с АТР, у 2,3% пациентов результат пробы был сомнительным [39].

Таким образом, при оценке активности туберкулезного процесса необходимо учитывать лиц с гиперергическим характером проб, а также лиц из групп высокого риска (IV и VI группы диспансерного учета). При положительном результате пробы с АТР рекомендовано проведение КТ. Только ее использование в диагностике туберкулезной инфекции позволяет обнаружить малые формы заболевания [20, 30, 37, 72].

Внедрение пробы с АТР в практическое здравоохранение России осуществляется с 2008 г. На основании результатов исследований, проведенных Министерством здравоохранения и социального развития РФ, были изданы приказ № 855 от 29.10.2009, регламентирующий применение метода обследования с помощью аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении в группах риска по заболеванию туберкулезом, и приказ № 951 от 29.12.2014, регламентирующий скрининговое обследование детского населения с 8-летнего возраста данной пробой [48, 49].

По сравнению с тестами, основанными на индукции γ -интерферона, проба с АТР более чувствительна, так как тесты IGRA *in vitro* определяют только образование ИФН- γ циркулирующими Т-клетками, а в данной пробе задействованы CD4⁺- и CD8⁺-Т-клетки, а также цитокины: ИФН- γ , фактор некроза опухоли- α (ФНО α), ФНО β и др. [55, 87, 88, 90, 96].

При проведении сравнительного анализа двух методов иммунодиагностики: пробы с АТР и теста IGRA (QuantiFERON G-IT) выявлено совпадение более чем в 90% случаев [15, 27, 28]. Случаи несовпадения результатов наблюдались при отрицательной пробе с АТР и пограничных значениях теста IGRA [54, 55].

Проба с АТР по сравнению с другими методами иммунодиагностики не имеет количественного выражения. При применении данной пробы папула любого размера является положительным результатом [55].

В диссертационном исследовании, проведенном на кафедре поликлинической и неотложной педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доказано преимущество использования пробы с АТР, которая способствует повышению эффективности диагностики туберкулезной инфекции у детей с atopическими заболеваниями [23, 60, 61, 64–67, 69].

В нашем исследовании была проведена сравнительная оценка эффективности методов иммунодиагностики с использованием пробы Манту и пробы с АТР у детей с atopическими заболеваниями и без них; определение активности туберкулезной инфекции. Результат оценивали через 72 ч [12, 61, 64, 65, 67, 69].

По результатам проведенной иммунодиагностики у пациентов с atopическими заболеваниями выявлено отсутствие ложноположительных результатов при использовании пробы с АТР в отличие от пробы Манту, при которой ложноположительные реакции наблюдались в 83,7% случаев.

В работе мы проследили взаимосвязь между характером туберкулиновой чувствительности и вариантом atopического заболевания. Сравнительный анализ результатов иммунодиагностики пробой Манту и пробой с АТР позволил установить отсутствие взаимосвязи обоих тестов от нозологии и тяжести изучаемых заболеваний.

В ходе исследования отмечено, что проба с АТР положительна только при инфицировании микобактерией туберкулеза, она отражает истинный уровень инфицированности.

Анализ проведенной сравнительной иммунодиагностики показал, что у 83,7% детей с atopическими заболеваниями и у 88,9% детей без них с положительными результатами про-

бы Манту реакция на пробу с АТР была отрицательной, что, вероятно, связано с развитием ложноположительных реакций у 83,7% пациентов основной и 88,3% пациентов контрольной групп.

Таким образом, развитие ложноположительных реакций снижает информативность и достоверность туберкулиновой пробы, вызывая беспокойство пациентов и родителей и снижая их качество жизни, приводит к назначению дополнительного обследования в условиях противотуберкулезного учреждения и проведению превентивной химиотерапии токсичными противотуберкулезными препаратами.

Ложноположительные результаты туберкулиновых проб негативно воспринимаются не только детьми, но и родителями, в результате растет число отказов от посещения противотуберкулезных учреждений.

Для оценки эффективности иммунодиагностики мы проводили оценку качества жизни с использованием русской версии опросника качества жизни PedsQL™ 4.0.

Получение ложноположительных результатов туберкулиновых проб негативно отражается на качестве жизни ребенка и его психоэмоциональном статусе [11]. При оценке уровня тревожности с использованием шкалы тревоги Гамильтона применение пробы с АТР снижает уровень тревожности в 1,8 раза (183%) у детей и в 1,32 раза (132,5%) у родителей; увеличивает качество жизни детей 5–7 лет при оценке детьми на 18% и на 16% при оценке родителями; детей 8–12 лет при оценке детьми на 6% и на 9% при оценке родителями; детей 13–15 лет на 4% при оценке детьми и на 11% при оценке родителями детей по сравнению с использованием пробы Манту.

В работе проводили сравнительный фармакоэкономический анализ; было выявлено, что внедрение пробы с АТР для диагностики латентной туберкулезной инфекции у детей с atopическими заболеваниями экономически целесообразно и способствует улучшению качества диагностики туберкулезной инфекции у детей с atopическими заболеваниями в рамках лечебно-профилактических учреждений.

С целью изучения результатов внедрения пробы с АТР авторами (В.А. Аксеновой и Л.А. Барышниковой) было проведено широкомасштабное ретроспективное сплошное наблюдение в 65 территориях РФ с 2010 по 2012 г. ($n=2\ 262\ 194$). Возраст пациентов варьировал от 0 до 17 лет. Больных активным туберкулезом [I группы диспансерного учета (ГДУ)] было 7631 человек, пациентов с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (III А ГДУ) – 2573 человек, пациентов VI группы диспансерного учета (ГДУ) – 595 129 человек. Пациентов групп риска на участке педиатра обследовано в 26 территориях РФ 154 418 человек. В эту группу вошли дети с хроническими неспецифическими заболеваниями (сахарный диабет, воспалительные заболевания органов дыхания, мочевыводящей системы и др.). Изучены результаты пробы с АТР и частота выявления туберкулеза с использованием этого метода. Положительные реакции варьировали от 10,8 до 14,1% случаев. За этот период времени выявление больных туберкулезом детей при использовании пробы с АТР составило 0,2%. Выявление туберкулеза из числа лиц с положительными реакциями на пробу с АТР

в 2010 г. составило 2,1%, в 2011 г. – 1,3%, в 2012 г. – 1,6%. Изучены результаты пробы с АТР у детей, состоящих в I, IIIA и VI группах диспансерного учета ($n=456$ 102). У больных с активными формами туберкулеза (I ГДУ) частота положительных реакций превысила 90%. У пациентов с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (IIIA ГДУ) – в 2/3 части случаев. У детей с измененной чувствительностью к туберкулину (VI ГДУ) положительные реакции выявлены в каждом 3–4-м случае [6].

Использование пробы с АТР в ряде территорий РФ используется в качестве скрининга на туберкулезную инфекцию детей, состоящих в группах риска на участке педиатра (больные сахарным диабетом, хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, мочевыводящей системы и др.). Частота положительных реакций варьировала от 3,7 до 6% случаев, выявление больных туберкулезом – от 0,4 до 0,5%. Всего среди детей, состоящих в группах риска на участке педиатра с 2010 по 2012 г. выявлен 71 случай активного туберкулеза, что существенно чаще по сравнению с выявлением туберкулеза в группах риска на участке фтизиатра – в VI ГДУ (0,5 и 0,1%, $p<0,001$) [6].

Таким образом, внедрение инновационного метода обследования детей с целью идентификации туберкулезной инфекции и выявления локальных форм туберкулеза, во-первых, позволяет формировать на участке фтизиатра группы наиболее высокого риска заболевания туберкулезом. Во-вторых, обеспечивает возможность эффективного проведения профилактического лечения среди лиц, наблюдающихся у фтизиатра в группах риска. В-третьих, в настоящее время созданы все предпосылки для изучения эффективности разных методов в качестве массового обследования детей на туберкулезную инфекцию с последующим переходом на новые технологии скрининга [6].

Полученные результаты дали основание для дальнейшего внедрения пробы с АТР в России как скринингового метода обследования на туберкулез, что позволит сократить ненужные расходы на обследование населения, значительно повысить качество диагностики туберкулезной инфекции и улучшить ситуацию по заболеваемости туберкулезом в целом. Для улучшения работы по профилактике и раннему выявлению туберкулеза в России в настоящее время пересмотрены подходы к профилактическому лечению детей из групп высокого риска заболевания туберкулезом, согласно которым, для лечения отобраны только наиболее угрожаемые пациенты по заболеванию. По результатам изданы Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции в России [6, 73].

По результатам проведенных исследований были сформулированы показания к проведению пробы с АТР: дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии; дифференциальная диагностика туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний; диагностика локальных форм туберкулеза и активности процесса; определение показаний к назначению превентивной терапии инфицированным лицам с высоким риском развития заболевания; мониторинг эффективности лечения больных туберкулезом, а также лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза и получивших превентивную терапию [30].

Использование пробы с АТР для проведения иммунодиагностики туберкулезной инфекции, согласно данным Л.А. Барышниковой и соавт., позволяет четко выделить 4,6% детского населения дошкольного возраста и 14% подросткового возраста с риском заболевания туберкулезом [73]. Массовая иммунодиагностика пробой с АТР позволяет сократить необходимость проведения дополнительного обследования в противотуберкулезных учреждениях более чем в 20 раз (в 17 раз среди детей и в 6 раз среди подростков). Результаты дообследования детей и подростков с положительным результатом на пробу с АТР, по данным Л.А. Барышниковой и соавт., позволили диагностировать туберкулезную инфекцию у 0,1% детей и в 0,7% подростков (всего в 0,3% случаев). Обнаружение туберкулезной инфекции новым методом в условиях стационара составило 3,8% [57].

Проба с АТР при массовых исследованиях, проведенных в Москве, показала высокую эффективность при выявлении туберкулеза у детей и подростков по сравнению с пробой Манту. Среди лиц с положительными реакциями на пробу Манту частота выявления больных туберкулезом составила 0,13%, среди лиц с положительными реакциями на пробу с АТР – 4,9%, т.е. в 40 раз чаще ($p=0,0001$) [57].

Аналогичные показатели получены в других регионах России в 2015 г. [60]. В Ставропольском крае активный туберкулез был выявлен у 11–14% пациентов с положительным результатом на пробу с АТР [41, 60]. В Рязанской области у 12,4% детей были выявлены посттуберкулезные изменения. Данные пациенты состояли на диспансерном учете в противотуберкулезном диспансере по месту жительства. Активная туберкулезная инфекция была обнаружена только после постановки пробы с АТР и проведения КТ. После проведенного обследования пациенты взяты на учет в IIIA группу диспансерного учета [22, 58]. При проведении иммунодиагностики пробой с АТР в Пермском крае активный туберкулезный процесс наблюдался у 1,2% пациентов. На диспансерный учет в IIIA группу поставили 2,8% детей, большинство из них ранее наблюдались в противотуберкулезном диспансере по поводу измененной туберкулиновой чувствительности на пробу Манту, при этом локальных изменений не выявлено [8, 49, 55]. При проведении иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Нижегородской области активный туберкулез выявлен у 1,4% пациентов с положительным результатом на пробу с АТР, посттуберкулезные изменения зафиксированы у 9% пациентов. Выявление туберкулезного процесса туберкулиновой пробой составило 0,006% обследованных и 0,007% лиц с положительным результатом пробы Манту [42]. В Ярославской области, согласно данным Л.А. Васильевой, среди пациентов, направленных на консультацию к фтизиатру после проведенной иммунодиагностики пробой Манту, обследование потребовалось 18,2% детей и подростков, причем латентная туберкулезная инфекция отмечена в 13–14% случаев [55].

Появление отрицательных результатов при иммунодиагностике как туберкулиновой пробой Манту, так и пробой с АТР у лиц, больных туберкулезом, возможно в раннем детском возрасте вследствие несформированного иммунитета, а также при осложнениях БЦЖ или ВИЧ-инфекции.

По результатам пробы с АТР ложноположительный характер туберкулиновых реакций выявляется у 63,6% наблюдаемых по результатам туберкулиновой пробы Манту в VI В ГДУ у 56% детей из VIA ГДУ и у 20% детей из VIБ ГДУ. Проведение внутрикожной пробы с АТР позволяет подтвердить активную туберкулезную инфекцию, требующую применения превентивной химиотерапии только у 36,6% детей, которые дают положительную или сомнительную реакции на пробу с АТР [43].

В настоящее время Министерством здравоохранения Российской Федерации пересмотрен подход в проведении массового скринингового обследования туберкулезной инфекции в детском и подростковом возрасте, что отражено в приказе Минздрава России № 951 от 29.12.2014 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» и Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей (2016), согласно которым пробу Манту проводят 1 раз в год всем детям с 12-месячного возраста до 7 лет включительно [при отсутствии вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М) – с 6-месячного возраста 2 раза в год до проведения вакцинации против туберкулеза] [3, 44, 49].

Детям с 12-месячного возраста до 7 лет включительно по показаниям (положительная проба Манту) проводят постановку пробы с АТР. Допускается одновременная постановка пробы Манту и пробы с АТР [49, 73].

Постановку пробы с АТР проводят 1 раз в год всем детям с 8 до 17 лет включительно [49, 73].

Пробу с АТР нельзя использовать для отбора лиц для вакцинации и ревакцинации БЦЖ (БЦЖ-М), однако его результаты необходимо учитывать при принятии решения о проведении иммунизации против туберкулеза.

Единственным критерием отбора детей на вакцинацию БЦЖ-М в возрасте ≥ 2 мес, не получивших прививку в родильном доме, и детей в возрасте 7 лет на ревакцинацию БЦЖ является постановка туберкулиновой пробы Манту, которая свидетельствует об отсутствии поствакцинальной аллергии и инфицирования микобактериями туберкулеза [73].

По данным сравнительного анализа методов иммунодиагностики, представленных на заседании профильной комиссии, результаты скрининга при помощи пробы Манту потребовали проведения дополнительных диагностических мероприятий более чем в 30 раз чаще по сравнению с методикой скрининга при помощи пробы с АТР [38].

Проведение пробы с АТР выявило уменьшение потребности обращения к фтизиатру детей и подростков III, IV или V групп здоровья в 8,4 раза по сравнению с использованием туберкулиновой пробы Манту. Появление гиперергических результатов при использовании пробы с АТР отмечается в 6 раз реже по сравнению с туберкулиновой пробой Манту. При этом постановке на диспансерный учет подлежат 99,2% детей из числа направленных на консультацию к фтизиатру

по сравнению с 23,4% детей, направленных для уточнения характера туберкулиновой чувствительности после проведения пробы Манту ($p < 0,001$). Таким образом, применение пробы с АТР в 4,2 раза увеличивает обоснованность направления пациентов, нуждающихся в консультации фтизиатра, в том числе лиц с хроническими заболеваниями, которые являются группой высокого риска развития туберкулезной инфекции.

Диагностика активной туберкулезной инфекции пробой с АТР составила 0,4 случая на 1000 обследованных против 0,1 при применении туберкулиновой пробы Манту [8].

Применение пробы с АТР позволяет усовершенствовать диагностику латентной туберкулезной инфекции в детском возрасте и уточнить характер туберкулиновой чувствительности пробы Манту. Постановка пробы с АТР позволяет диагностировать случаи активного туберкулеза, при этом назначение превентивной химиотерапии необходимо только 36,6% детей с положительными или сомнительными реакциями на данную пробу [43].

Проба с АТР по результатам многочисленных исследований является высокочувствительным, специфичным, доступным по цене, стабильным, пригодным для широкомасштабного производства, не требующего лабораторного обеспечения и обучения персонала методом и успешно используется в качестве метода диагностики туберкулезной инфекции во фтизиатрических учреждениях и учреждениях общей лечебной сети.

Таким образом, использование пробы с АТР для диагностики туберкулезной инфекции (с учетом приказа МЗ РФ от 29.10.2009 № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу МЗ РФ от 21.03.2003 № 109» и приказа МЗ РФ от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания») в качестве скринингового метода диагностики туберкулезной инфекции у пациентов с атопическими заболеваниями при массовых осмотрах повысит диагностическую эффективность и, возможно, сократит расходы на проведение процедуры, а легкость и простота применения данного метода позволят использовать его в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Все вышеизложенное обосновывает необходимость пересмотра общепринятых противотуберкулезных мероприятий как в общей педиатрической службе, так и у фтизиатров. Опыт использования современных инновационных диагностических методов раннего выявления туберкулеза и отбора групп риска для проведения превентивного лечения и углубленного обследования в России показал их высокую эффективность и необходимость широкого внедрения. Приоритетными направлениями должны стать первичная вакцинопрофилактика в раннем детском возрасте и активное выявление туберкулезного процесса с использованием инновационных диагностических методов у детей школьного и подросткового возраста [6].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аксенова Валентина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков НИИ ФП ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-фтизиатр Минздрава России

E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Суюндукова Алия Сагитовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

E-mail: a.s.suyudukova@hotmail.com

Барышникова Лада Анатольевна – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова», Самара

E-mail: barishnikoval@gmail.com

Гордиенко Галина Иосифовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

E-mail: okmp42dgp@mail.ru

Блохин Борис Моисеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

E-mail: blokhinb@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России // Пробл. туб. 2002. № 1. С. 6–9.
2. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 3. С. 40–46.
3. Аксенова В.А., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей и подростков в России к началу XXI века // Вестн. Росздравнадзора. 2013. № 3. С. 19–23.
4. Аксенова, В.А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России // Пробл. туб. и болезней легких. 2002. № 1. С. 6–9.
5. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. Современные подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Мед. совет. 2015. № 4. С. 30–35.
6. Богородская Е.М., Белиловский К.Г., Пучков К.Г. и др. Заболеваемость туберкулезом детей раннего возраста в городе Москве и факторы, влияющие на нее // Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2014. № 5. С. 16–23.
7. Бородулин Б.Е., Жесткова В.В., Бородулина Е.А. Раннее выявление, диагностика и профилактика туберкулеза в практике врача-педиатра. Самара, 2002. 53с.
8. Бородулина, Е.А. Особенности диагностики инфицирования туберкулезом при atopических заболеваниях и у часто болеющих детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
9. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей / Л.В. Слогодкая, В.И. Литвинов, Я.А. Кочетков и др. // Вопр. диагностики в педиатрии. 2011. Т. 3, № 2. С. 20–24.
10. Вопросы туберкулинодиагностики у детей в современных условиях / Б.Е. Бородулин, Е.А. Бородулина, Е.А. Амосова, М.В. Галилей // Вопр. соврем. педиатрии. 2010. № 1. С. 70–74.
11. Греймер М.С., Янченко Е.Н. Туберкулез у детей и подростков. СПб. : Гиппократ, 1999. С. 39–50.
12. Группы риска заболевания туберкулезом среди детей и принципы подхода к назначению химиопрофилактики в условиях повышенных показателей первичного инфицирования / Л.А. Митинская, В.Ф. Елуфимова, Н.В. Юхименко и др. // Конференция фтизиатров г. Москвы : материалы конф. М., 1996. С. 97–98.
13. Гуцуляк С.А. Клинико-эпидемиологические особенности бронхиальной астмы в сочетании с туберкулезной инфекцией у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2008.
14. Диаскинтест при оценке активности туберкулеза у детей и подростков / В.А. Аксенова, Н.И. Клевно, Л.А. Барышникова и др. // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 10. С. 13–16.
15. Дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии у вакцинированных БЦЖ детей / И.Л. Волчкова, Н.Е. Казиминова, Л.Э. Панкратова и др. // Материалы 21-го нац. конгр. по болезням органов дыхания. Уфа, 2011. С. 241.
16. Доклинические испытания специфической активности и специфичности рекомбинантного диагностического препарата «Диаскинтест» / И.В. Бочарова, О.В. Демикова, А.В. Демин и др. // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 4. С. 68.
17. Долженко Е.Н., Шейкис Е.Г., Серегина И.В. Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 6. С. 56–57.
18. Зайцева Е.В., Мамина В.В. «Диаскинтест» у здоровых осужденных лиц // Инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению : материалы науч.-практ. конф. – СПб., 2011. С. 93–94.
19. Зонтова Е.А. Клинико-иммунологические особенности туберкулиновой аллергии у детей с atopическими заболеваниями : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2005.
20. Интенсивность туберкулиновой реакции у детей, инфицированных туберкулезной инфекцией / З.С. Лобина, Л.И. Щербань, А.Н. Обухова, Л.С. Кирюкина // Труды конференции. Благовещенск, 1997. С. 38–40.
21. Инструкция по применению Диаскинтест®. Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, раствор для вну-

трикожного введения. Утв. глав. сан. врачом 19.06.08 № 01/11/99!08. М., 2008.

22. Использование Диаскинтеста в диагностике туберкулеза у детей раннего возраста / Ю.В. Богданова, О.К. Киселевич, Т.А. Севостьянова и др. // Туберкулез и болезни легких. 2011. Т. 88, № 4. С. 57.

23. Киселев В.И., Перельман М.И., Пальцев М.А. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекул. медицина. 2008. № 4. С. 28–34.

24. Клинические исследования нового кожного теста Диаскинтест для диагностики туберкулеза / В.И. Киселев, П.М. Барановский, И.В. Рудых // Пробл. туб. и болезней легких. 2009. № 2. С. 1–8.

25. Клинико-рентгенологическая характеристика туберкулеза органов дыхания у детей / И.А. Сиренко, О.Ю. Марченко, Н.М. Подпригора, С.А. Шматько // Пробл. туб. 2002. № 1. С. 22–23.

26. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза / В.И. Киселев, П.М. Барановский, И.В. Рудых и др. // Пробл. туб. и болезней легких. 2009. № 2. С. 11–16

27. Корецкая Н.М. Быть или не быть туберкулинодиагностике? // Вопр. соврем. педиатрии. 2013. Т. 12, № 5. С. 140–143.

28. Корецкая Н.М. Диаскинтест: новые возможности в диагностике туберкулеза // Медицина в Кузбассе. 2013. Т. 12, № 4. С. 3–8.

29. Лебедева Л.В., Хрулева Т.С., Дукарский Б.Г. Инфицированность туберкулезом детей и проблема ее профилактики // Туберкулез и экология. 1995. № 2. С. 18–20.

30. Лебедева Л.В., Грачева С.Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза детей // Пробл. туб. и болезней легких. 2007. № 1. С. 5–9.

31. Леви Д.Т., Обухов Ю.М., Альварес Фигероа М.В. Вакцинопрофилактика и аллергодиагностика туберкулеза // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 2 (75). С. 79–88.

32. Лямина Е.Л., Рогожина Н.А. Диаскинтест как маркер активности туберкулезного процесса у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 5. С. 33–34.

33. Материалы Профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия» при главном внештатном детском специалисте фтизиатре Минздрава России. URK: <http://www.humanhealth.ru/>

34. Медников Б.Л. Применение аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтест) для идентификации туберкулезной инфекции // Пульмонология. 2010. № 4. С. 66–70.

35. Мейснер А.Ф., Овсянкина Е.С., Стахеева Л.Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? // Пробл. туб. и болезней легких. 2008. № 6. С. 29–32.

36. Моисеева Н.Н., Одинец В.С. Опыт применения кожной пробы с Диаскинтестом при массовом обследовании на туберкулез // Туберкулез и болезни легких. 2015. 7. С. 92–93.

37. Мотанова Л.Н., Коваленко Г.Е., Попова Ю.В. Опыт применения Диаскинтеста на территории с неблагоприятной эпидемической ситуацией // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 4. С. 34–39.

38. Новый кожный тест при диагностике и раннем выявлении туберкулеза у лиц из групп риска / В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова, Н.И. Клевно, П.В. Сенчихин // Леч. врач. 2010. № 9. С. 72–76.

39. Опыт применения Диаскинтеста у больных туберкулезом / Л.Э. Панкратова, И.Л. Волчкова, К.С. Ключкова и др. // Материалы XXI нац. конгр. по болезням органов дыхания. Уфа, 2011. С. 206.

40. Опыт применения кожной пробы с Диаскинтестом как метода скринингового обследования детей из диспансерных групп риска / М.Ф. Губкина, Ю.Ю. Хохлова, Е.С. Овсянкина и др. // Совершенствование ме-

дицинской помощи больным туберкулезом : материалы всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. СПб., 2010. С. 149–150.

41. Перельман, М.И. Ситуация с туберкулезом в России и выполнение федеральной программы по борьбе с ним // Пробл. туб. и болезней легких. 2001. № 1. С. 3–5.

42. Перельман М.И., Корякин В.А. Фтизиатрия : учебник. М., 1996. 335 с.

43. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

44. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 855 от 29.10.09 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России № 109 от 21.03.03.

45. Причины дисрегуляции иммунного ответа при туберкулезе легких: влияние *M. tuberculosis* на течение иммунного ответа / И.Е. Есимова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий и др. // Бюл. сибирской медицины. 2012. № 3. С. 79–86.

46. Роль туберкулинодиагностики в раннем выявлении больных туберкулезом детей и подростков / В.А. Платонова, И.Б. Куликова, Е.И. Погорелова и др. // Актуальные вопросы неотложной медицины : материалы конф. Липецк, 1999. С. 211–212.

47. Руководство по лечению туберкулеза у детей, для национальных программ борьбы с туберкулезом WHO/HTM\TB\2013,371, WHO/FCH/CAN/20137. 2007. С. 51.

48. Серебрякова Т.В. Значение туберкулинодиагностики в выявлении туберкулезной инфекции у детей с аллергической патологией : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.

49. Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста / Бармина Н.А., Барышникова Л.А., А.А. Шурыгин и др. // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 5. С. 40–41.

50. 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 // Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2013. № 2. С. 45–50.

51. 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 // Туберкулез и болезни легких. 2012. № 10. С. 27–33.

52. Слогодкая Л.В., Богородская Е.М. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможность массового скрининга // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т. 94, № 5. С. 5–11.

53. 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.

54. Сотнева И.Б., Павлушин А.В. Использование пробы с диаскинтестом для массового обследования детей и подростков Нижегородской области в 2013 г. // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 6. С. 173.

55. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. М., 2012. С. 223.

56. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания / В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова, Т.А. Севостьянова, Н.И. Клевно // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 3. С. 40–46.

57. Туберкулиновая чувствительность у вакцинированных БЦЖ детей с аллергодерматозами / О.Ф. Козлова, Ю.П. Чугаев, Г.К. Дьячкова и др. // *Материалы VII Российского съезда фтизиатров «Туберкулез сегодня»*. М., 2003. С. 150.
58. Тюлькова Т.Е. Совершенствование диагностики и профилактики туберкулезной инфекции у детей старшего возраста и подростков : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
59. Фатыхова Р.Х., Валиев Р.Ш. Роль пробы с Диаскинтестом в диагностике туберкулеза среди детей в Республике Татарстан // *Туберкулез и болезни легких*. 2011. № 5. С. 198.
60. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М. : РООИ «Здоровье человека», 2015. 36 с.
61. Шевченко Ю.Л. Борьба с туберкулезом в России на пороге XXI века // *Пробл. туб. и болезней легких*. 2000. № 3. С. 2–9.
62. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. /Л.В. Слогодская, О.Ю. Сенчихина, Г.В. Никитина, Е.М. Богородская // *Педиатр. фармакология*. 2015. Т. 12, № 1. С. 1–5.
63. Эффективность нового препарата для диагностики туберкулеза у детей и подростков / Л.А. Барышникова, Н.О. Лебедева, Л.И. Каткова и др. // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2011. Т. 11, № 5. С. 104–108.
64. Эффективность применения нового диагностического препарата Diaskintest у детей для выявления и диагностики туберкулеза / В.И. Литвинов, А.М. Шустер, Л.В. Слогодская и др. // *Пробл. туб. и болезней легких*. 2009. № 4. С. 19–22.
65. Ягудина Р.И., Юсупова С.Д., Назаренко П.В. Использование фармакоэпидемиологических методов в современной фармации : учебное пособие. М. : ММА им. И.М. Сеченова, 2003. С. 6.
66. Arend S.A., Franken W.P., Aggerbeck H. et al. Double-blind randomized Phase I study comparing rESAT-6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection // *Tuberculosis*. 2008. Vol. 88. P. 249–261.
67. Bloom B.R., Small P.M. The evolving relation between humans and *Mycobacterium tuberculosis* // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338, N 10. P. 677–678.
68. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany / P. Diel, A. Nienhaus, R. Loddenkemper // *Chest*. 2007. Vol. 131. P. 1424–1434.
69. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control / H. Reddel, S. Ware, G. Marks et al. // *Lancet*. 1999. Vol. 353. P. 364–369.
70. Dolin P.J., Raviglione M.S., Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990–2000 // *Bull. WHO*. 1994. Vol. 72. P. 213–220.
71. Early diagnosis of subclinical multidrug-resistant tuberculosis / L. Richeldi, K. Ewer, M. Losi. et al. // *Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. 140. P. 709–713.
72. Effect of prolonged use of inhaled steroids on the cellular immunity of children with asthma / J. Levy, I. Zalkinder, O. Kuperman et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995. Vol. 95. P. 806–812.
73. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis / R. Diel, R. Loddenkemper, A. Nienhaus // *Chest*. 2010. Vol. 137, N 4. P. 952–968.
74. Functional analysis of early secreted antigenic target-6, the dominant T-cell antigen of *Mycobacterium tuberculosis*, reveals key residues involved in secretion, complex formation, virulence, and immunogenicity / P. Brodin, M.I. de Jonge, L. Majlessi et al. // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280, N 40. P. 33 953–33 959.
75. Horton D.J., Spector S.L. Clinical pulmonary tuberculosis in an asthmatic patient using a steroid aerosol // *Chest*. 1977. Vol. 1. P. 540–542.
76. Immunological characterization of antigens encoded by the RD1 region of the *M. tuberculosis* genome / P.N. Brusasca, R. Colangeli, K.P. Lyashchenko et al. // *Scand. J. Immunol.* 2001. Vol. 54, N 5. P. 448–452.
77. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization // *Bull. World Health Organ.* 2001. Vol. 79, N 1. P. 71–75.
78. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy // *Chest*. 2007. Vol. 131. P. 1898–1906.
79. Lalvani A., Millington K.A. T cell-based diagnosis of childhood tuberculosis infection // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2007. Vol. 20. P. 264–271.
80. Longlive immune response to early secretory antigenic target in individual who had recovered from tuberculosis / A. Betty, Wu Hsieh, Chen Chung-Kwahg et al. // *Clin. Infect. Dis.* 2001. Vol. 33. P. 1336–1340.
81. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement / Mack U., Migliori G., Sester M. et al. // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol. 33. P. 956–973.
82. Meysner A.F., Ovsyankina E.S., Stakheeva L.B., Meysner L.B. Detection of tuberculosis in adolescents in Moscow // *Probl. Tuberk.* 2009. Vol. 1. P. 40–45. (in Russian)
83. Meysner A.F., Ovsyankina E.S., Stakheeva L.B. Obshchie problemy protivotuberkuleznoy pomoshchi detyam v g. Moskve [Common problems of TB care for children in Moscow] // *Tuberkulez i Bolezni Legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]*. 2010. Vol. 5. P. 22–25. (in Russian)
84. Meysner A.F., Ovsyankina E.S., Stakheeva L.B. Tuberculin diagnostics in children. Latent tuberculous infection? // *Probl. Tuberk.* 2008. Vol. 6. P. 29–32. (in Russian)
85. *Mycobacterium tuberculosis* infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions / L. Von Hertzen, T. Klaukka, H. Mattila et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 104. P. 1211–1214.
86. Pai M., Kalantri S., Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: pt I. Latent tuberculosis // *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2006. Vol. 6. P. 413–422.
87. Prescott S. *The Allergy Epidemic. A Mystery of Modern Life*. Crawley, Western Australia : UWA Publishing, 2011. P. 15–16.
88. Raviglione M.C. The global epidemiology of tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2001. Vol. 5, N 11. Suppl. 1. P. 7–8.
89. Relationship of asthma severity and psychological problems in children / M.Z. Wamboldt, G. Fritz, A. Mansell et al. // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 1998. Vol. 37. P. 943–950.
90. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice / T. Meier, H.P. Eulenbruch, P. Wrighton-Smith, G. Enders et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005. Vol. 24. P. 529–536.
91. Shirakawa H., Enomoto T., Shimazu S., Hopkin J.M. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder // *Science*. 1997. Vol. 52. P. 77–79.
92. Sole D., Camelo-Nunes Ch., Wandalsen G. et al. Ecological correlation among prevalence of asthma symptoms, rhinoconjunctivitis and atopic eczema with notifications of tuberculosis and measles in the Brazilian population // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005. Vol. 16. P. 582–586.
93. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens / T. Mori, M. Sakatani, F. Yamagishi et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 170. P. 59–64.
94. Teixeira H.C., Abramo C., Munk M.E. Immunological diagnosis of tuberculosis: problems and strategies for success // *J. Bras. Pneumol.* 2007. Vol. 33, N 3. P. 323–334.

95. Tuberculin skin test and Quantiferon test agreement and influencing factors in tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review and meta-analysis / M. Lamberti, R. Uccello, M. Monaco et al. // J. Occup. Med. Toxicol. 2015. Vol. 10. P. 2. URL: <http://www.occup-med.com/content/10/1/2>.

96. Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii, 2011 g. AnaliticheskiyObzor Statisticheskikh Pokazateley, Ispol'zuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v Mire [Analytical Review of the Statistical Indicators Used in the Russian Federation and Worldwide]. Moscow, 2013. 280 p. (in Russian)

97. Tuberculosis Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control // NICE Clinical Guideline N 117. 2011. P. 307.

98. 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 // Tuberculosis and Lung Disease. 2015. Vol. 5. P. 64–65. (in Russian).

99. Von Mutius E., Pearce N., Beasley R. et al. International patterns of tuberculosis and prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema // Thorax. 2000. Vol. 55. P. 449–453.