

10 лет кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) и 110 лет туберкулиновой пробе Манту — сравнение эффективности

Л. В. Слогодкая^{1,2}, Е. М. Богородская^{1,2}, Д. Т. Леви³, П. П. Сельцовский^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», 107014, Российская Федерация, Москва, ул. Стромынка, д. 10

² Кафедра фтизиатрии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 107014, Российская Федерация, Москва, ул. Стромынка, д. 10

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Поступила 30.03.2017 г. Принята к публикации 14.04.2017 г.

Проведено сравнение представленных как в отечественной, так и зарубежной литературе результатов диагностики туберкулеза различными методами *in vivo* (кожные тесты — проба Манту, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®)) и *in vitro* (тесты IGRA). Положительная реакция на пробу Манту, применяемую уже более 100 лет, в условиях массовой вакцинации против туберкулеза может служить как маркером состоявшейся вакцинации, так и маркером произошедшего инфицирования вирулентными микобактериями туберкулеза. На фоне массовой вакцинации БЦЖ положительная реакция на туберкулин в значительной мере теряет прогностическую значимость для оценки риска развития туберкулеза. В России разработан, зарегистрирован в 2008 г. и с 2009 г. внедрен в практику здравоохранения препарат для внутрикожного теста Аллерген туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест®). Этот препарат представляет собой гибридный рекомбинантный белок ESAT6–CFP10, продуцируемый *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT. Проведение дифференциальной диагностики поствакцинальной (БЦЖ) и инфекционной аллергии, а также скрининга туберкулезной инфекции с помощью пробы с Диаскинтестом® продемонстрировало высокую эффективность препарата — выявляемость туберкулеза у лиц с положительной реакцией на нее в десятки раз выше, чем при положительной пробе Манту. И проба с Диаскинтестом®, и тесты IGRA, как правило, не дают ложноположительных реакций. В результате не требуется дополнительное обследование неинфицированных лиц, а превентивная терапия проводится только лицам с установленным высоким риском развития туберкулеза.

Ключевые слова: вакцина БЦЖ; проба Манту; Диаскинтест®; тест IGRA; рекомбинантный белок ESAT6–CFP10; дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии; скрининг туберкулезной инфекции.

Библиографическое описание: Слогодкая ЛВ, Богородская ЕМ, Леви ДТ, Сельцовский ПП. 10 лет кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) и 110 лет туберкулиновой пробе Манту — сравнение эффективности. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2017; 17(2): 67–77.

Более 110 лет используется туберкулиновая проба Манту как способ выявления туберкулезной инфекции. Однако после внедрения вакцинации БЦЖ специфичность этой пробы значительно снизилась из-за большого числа «ложноположительных» реакций [1–6]. В нашей стране массовая вакцинация против туберкулеза с охватом прививками более 95 % новорожденных проводится многие десятилетия [7]. Сенсibilизация нетуберкулезными микобактериями также снижает специфичность пробы Манту [5, 8].

Примером низкой специфичности пробы Манту в условиях массовой вакцинации БЦЖ может служить проведенное в Москве с 2000 по 2006 г. исследование — не более 1 % из числа туберкулинположительных детей и подростков были взяты на диспансерное наблюдение в группы риска по результатам пробы Манту. Авторы подсчитали, что специфичность пробы составила 41,7 % у детей и 22,2 % — у подростков [2, 3]. Такая же ситуация наблюдалась и в последующие годы [9, 10]. В Саратовской области группа риска составила 1,5 % от обследованных [11]. Специфичность пробы Манту, по данным авторов из С.-Петербурга, составила всего 8,3 и 23 % [12, 13].

В мире используется в основном 3 вида туберкулина: датский PPDRT23 (в большинстве стран), американский PPD-S и российский PPD-L (ППД-Л). Американский и датский туберкулины изготовлены из одного штамма микобактерий туберкулеза человеческого вида, но разными методами, поэтому их специфическая активность различна: 2 ТЕ (ТЕ — туберкулиновая единица) PPDRT23 эквивалентны 5 ТЕ PPD-S [14]. Российский туберкулин PPD-L изготовлен из микобактерий 2 видов — человеческого и бычьего, 2 ТЕ российского эквивалентны 2 ТЕ датского туберкулина. Производители туберкулинов определяют различные уровни диагностической значимости препаратов туберкулина в зависимости от группы риска и наличия вакцинации. Так, в инструкции к датскому туберкулину папула 15 мм — граница положительного результата у вакцинированных БЦЖ детей, а у детей, не вакцинированных БЦЖ, в возрасте до 5 лет — диагностическое значение имеет реакция более 10 мм. На пробу Манту с 5 ТЕ PPD-S положительным результатом считается реакция более 10 мм.

Показатель специфичности туберкулиновой пробы зависит от того, какая граница положительного результата выбрана. По данным немецких исследователей, при па-

пуле >5 мм специфичность пробы Манту с 2 ТЕ PPDRT23 составляет 64,5 % [15], но даже при таком низком пороге ряд инфицированных лиц остается невыявленным.

Показатель чувствительности туберкулиновой пробы также зависит от выбранной границы положительного результата. В России высокая чувствительность пробы Манту объясняется тем, что нижней границей положительного результата установлена папула размером 5 мм. При такой высокой чувствительности специфичность пробы резко снижена.

По результатам мета-анализа 14 зарубежных исследований, совокупная чувствительность туберкулиновой пробы составила 71 % [16]. По данным Л. В. Поддубной и соавт. [17], у детей с осложненным течением туберкулеза чувствительность пробы Манту составила 77 %.

Недостаточная чувствительность к туберкулину при туберкулезе может быть обусловлена так называемой «отрицательной анергией». Она связана с «недостаточным» ответом Т-клеток, включая снижение антигенспецифической пролиферации и способности к продукции интерлейкина-2 (ИЛ-2) и ИФН- γ . Т-клетки таких больных активно продуцируют ИЛ-10, который опосредует прямое анергизирующее действие [5, 18, 19].

Ряд авторов считает ошибочной практику ревакцинации БЦЖ туберкулин-отрицательным вакцинированным лицам, поскольку отрицательная реакция на пробу Манту не означает отсутствие иммунологической памяти [20, 21].

Связь между положительными реакциями на туберкулин и риском развития активного туберкулеза принято исследовать только среди невакцинированных лиц, так как вакцинация БЦЖ оказывает влияние на результаты туберкулинодиагностики [5, 22, 23].

По данным R. Diel и соавт. (2009), чувствительность пробы Манту при латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) при папуле >10 мм составляла 72 %, а при размере папулы >15 мм — только 39,7 % [15].

Учитывая значительные изменения в эпидемиологии микобактериальных инфекций, произошедшие во многих странах за последние десятилетия, для создания практических рекомендаций по интерпретации туберкулиновых проб необходима свежая информация о туберкулиновых реакциях у населения [24].

Открытие антигенов ESAT-6, CFP-10, специфичных для вирулентных микобактерий комплекса *Mycobacterium tuberculosis*, привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на измерении продуцирования гамма-интерферона (ИФН- γ) Т-лимфоцитами крови в ответ на стимуляцию этими антигенами. Эти тесты, названные IGRA (Interferon-gamma release assay), показали почти 100 % специфичность, поскольку на результаты этих тестов не влияет вакцинация БЦЖ [16, 25, 26].

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 клеток. Принято считать, что поскольку ESAT-6, CFP-10 экспрессируются при размножении микобактерий, иммунный ответ на эти антигены соответствует наличию активной туберкулезной инфекции [27–29].

Тесты IGRA обладают, помимо высокой специфичности, достаточно высокой чувствительностью [30–32] и прогностической значимостью в оценке вероятности развития заболевания [27, 29, 33–35]. Сравнение прогностического значения туберкулиновой пробы Манту и тестов IGRA показало, что высокие показатели продукции ИФН- γ в тес-

тах IGRA коррелировали с повышенным риском развития туберкулеза [28, 33, 36–39].

По результатам многочисленных исследований, превентивная терапия у лиц с положительным тестом IGRA существенно уменьшает риск развития у них активного процесса [32, 40]. Ранее, до появления тестов IGRA, при решении вопроса о превентивной терапии лиц с ЛТИ использовались результаты туберкулиновой пробы Манту. В результате ее нередко назначали лицам, не инфицированным *M. tuberculosis*, а вакцинированным БЦЖ или инфицированным нетуберкулезными микобактериями. Большой обзор зарубежной литературы с мета-анализом указывает, что положительная реакция на туберкулин обладает низкой прогностической значимостью для оценки риска развития туберкулеза [35].

В соответствии с современными представлениями, основанием для превентивной терапии являются положительные тесты IGRA. Риск развития туберкулеза не увеличивается, если тест IGRA отрицательный, а реакция на пробу Манту — положительная [41]. Установлено, что среди лиц, имеющих семейный контакт с больными туберкулезом, значительно чаще заболевают лица с положительным тестом IGRA [33]. В контингентах из контактов с больными туберкулезом частота развития туберкулеза многократно выше у лиц с положительными, чем с отрицательными результатами IGRA [42].

Мета-анализ публикаций за 2004–2013 гг., проведенный M. Lamberti [34], показал, что большинство национальных руководств рекомендуют тесты IGRA для диагностики туберкулезной инфекции. В то же время высокая стоимость таких тестов не позволяет ВОЗ рекомендовать эти тесты для стран с низкими доходами. Обзор литературы и мета-анализ, проведенный M. Rangaka и соавт. [35], показал, что благодаря применению тестов IGRA, значительно снижается количество лиц, подлежащих превентивной терапии при латентной туберкулезной инфекции. Отбор на превентивную терапию по результатам высокоспецифичных тестов IGRA привел к существенному сокращению по сравнению с пробой Манту числа лиц, которым показано превентивное лечение [40, 43, 44].

Несмотря на несомненные достоинства тестов IGRA, существенным их недостатком, помимо высокой стоимости, является специальное оснащение лаборатории, условия сохранения жизнеспособности лимфоцитов, внутривенные манипуляции. Указанные ограничения делают невозможным использование тестов IGRA для скрининговых массовых исследований, подобно внутрикожной пробе Манту. Решением этой проблемы явилось создание нового препарата для внутрикожной пробы, который состоит из специфичных для вирулентных микобактерий туберкулезного комплекса белков — ESAT6 и CFP10, т.е. тех же белков, которые используются в тестах IGRA.

В отличие от тестов IGRA, которые выявляют *in vitro* только образование ИФН- γ циркулирующими Т-клетками, в реакциях на внутрикожное введение туберкулезных аллергенов задействованы CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, а также цитокины: ИФН- γ , фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ФНО- β и др. [41, 45]. На моделях зараженных туберкулезом животных было показано, что экспрессия и секреция белков ESAT6–CFP10 прямо коррелирует с процессом размножения микобактерий туберкулеза и развитием специфической патологии [46, 47].

В России в лаборатории биотехнологии Института молекулярной медицины (ИММ) при Первом МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва) разрабо-

тан препарат для внутрикожного теста Аллерген туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест®). Этот препарат представляет собой гибридный рекомбинантный белок ESAT6–CFP10, продуцируемый *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT [48]. Доклинические исследования этого препарата были проведены в 2004–2005 гг. Д. Т. Леви, М. Л. Рухаминой [49] и в 2006 г. И. В. Бочаровой, А. В. Дёминым [50].

Доклиническое исследование препарата Диаскинтест® включало изучение: острой токсичности на мышах; острой токсичности, местной реакции, сенсибилизирующего действия на здоровых интактных морских свинках; острой и хронической токсичности различных разведений препарата Диаскинтест® на линейных мышах; шоковой реакции на морских свинках, зараженных вирулентным штаммом микобактерий туберкулеза; специфичности на морских свинках, иммунизированных вакциной туберкулезной (БЦЖ); специфичности на сенсиблизованных атипичными микобактериями морских свинках; специфической активности на морских свинках, зараженных вирулентными штаммами микобактерий туберкулеза; специфической активности на морских свинках, сенсиблизованных убитым вирулентным штаммом микобактерий туберкулеза. Была доказана безопасность, высокая специфичность и чувствительность препарата.

В 2006 г. в Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом Комитета здравоохранения г. Москвы были начаты клинические исследования внутрикожной пробы с препаратом Диаскинтест®. В результате проведенных исследований были получены следующие результаты [51]:

1. Внутрикожная проба с Диаскинтестом® безопасна — не наблюдалось необычных общих реакций и неспецифических местных проявлений. Повторные пробы не вызывали сенсибилизации организма.

2. Проба с препаратом Диаскинтест® обладает высокой специфичностью: частота отрицательных реакций у детей после вакцинации БЦЖ составила 100 % (95 % ДИ 98,3–100,0 %); при нетуберкулезных заболеваниях легких у взрослых — 94,6 % (95 % ДИ 90,4–98,8 %), у детей — 100 % (95 % ДИ 95,7–100,0 %); при внелегочных процессах нетуберкулезной природы у взрослых — 98,5 % (95 % ДИ 94,2–100 %); у лиц, излеченных от внелегочных форм туберкулеза — 100,0 % (95 % ДИ 94,8–100,0 %).

3. Проба с Диаскинтестом® обладает высокой чувствительностью: частота положительных реакций у детей и подростков с нелеченным туберкулезом органов дыхания составила 97,3 % (95 % ДИ 94,9–99,6 %); у взрослых, больных туберкулезом органов дыхания — 84,2 % (95 % ДИ 79,7–88,8 %); у взрослых, больных туберкулезом внелегочных локализаций — 89,7 % (95 % ДИ 75,2–100,0 %).

4. Частота положительных реакций на пробу с Диаскинтестом® при латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков, наблюдаемых в диспансерных группах риска, коррелировала со степенью риска развития заболевания, достигая максимума у лиц с виражом реакций на пробу Манту из семейного контакта с больными туберкулезом бактериовыделителями — 94,9 % (95 % ДИ 87,9–100 %) (при попарном сравнении со всеми другими группами $p < 0,001$ по критерию χ^2). У детей и подростков, контактировавших в учебном заведении с больными туберкулезом без бактериовыделения, частота положительных реакций была достоверно ниже ($p < 0,001$ по критерию χ^2) — 2,2 % (95 % ДИ 0,94–3,92 %).

5. Динамика реакций на пробу с Диаскинтестом® позволяет прогнозировать развитие туберкулезной инфекции. В группе детей и подростков с первоначально отрицательной реакцией у 2,5 % лиц из неразобщенных контактов с бактериовыделителями произошла конверсия (вираж) реакций на пробу с Диаскинтестом®. Уменьшение интенсивности реакции, вплоть до отрицательной, отмечено у 52,0 % детей и подростков, получивших полный курс контролируемой химиотерапии, и у 44,4 % (95 % ДИ 33–56 %) взрослых, больных туберкулезом органов дыхания после 3 месяцев лечения.

Частота положительных реакций на пробу с Диаскинтестом® зависела от результата лечения: у детей с нелеченым туберкулезом органов дыхания она достоверно выше, чем среди закончивших полный курс химиотерапии — 97,3 % (95 % ДИ 94,9–99,6 %) и 60,0 % (95 % ДИ 42,8–83,8 %) соответственно ($p < 0,0001$). У взрослых, больных туберкулезом органов дыхания, с длительностью лечения менее 30 дней положительные реакции на Диаскинтест® отмечаются достоверно чаще, чем у больных, получивших специфическое лечение более 100 дней: 84,2 % (95 % ДИ 79,7–88,8 %) и 55,9 % (95 % ДИ 44,1–66,7 %) соответственно ($p < 0,001$ по критерию χ^2).

6. У детей из контакта с бактериовыделителями, имеющих вираж реакций на пробу Манту, частота положительных реакций на пробу с Диаскинтестом® достоверно ниже у лиц, получивших контролируемую превентивную химиотерапию, чем у лиц, не получивших таковую: 60,0 и 94,5 % соответственно ($p < 0,0001$).

У больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией имеется достоверная разница ($p < 0,01$ по критерию χ^2) в частоте положительных реакций на пробу с Диаскинтестом® при разном количестве CD4⁺ Т-лимфоцитов в периферической крови: 55,3 % у больных при CD4⁺ Т-лимфоцитов более 200 клеток в 1 мкл и 22,0 % — при менее 200 клеток. Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией можно использовать кожную пробу с Диаскинтестом®, учитывая при этом, что по мере увеличения иммуносупрессии эффективность ее применения снижается [52].

Доклинические и клинические исследования Диаскинтеста® с использованием двух доз препарата показали, что доза 0,1 мкг обладает значительно более низкой чувствительностью, чем доза 0,2 мкг, что объяснило выбор последней [50, 51]. По результатам клинических исследований препарат Аллерген туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест®) был зарегистрирован в 2008 г. и с 2009 г. внедрен в практику здравоохранения (Приказ Минздрава России от 29.10.2009 г. № 855).

Изучение результатов постановки пробы с Диаскинтестом®, проведенной при массовых обследованиях населения в Москве в 2012–2014 гг., показали высокую чувствительность теста (более 95 %) при сплошном обследовании впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков [10, 53]. Высокие показатели чувствительности пробы получены и в других регионах страны: в Новосибирской области [17], Рязанской области [54, 55], С.-Петербурге [56] и других.

Отрицательные реакции как на пробу с Диаскинтестом®, так и на пробу Манту при туберкулезе встречаются в раннем детском возрасте (из-за несформированного иммунитета); при осложнениях вакцинации БЦЖ (оститах); ВИЧ-инфекции [10, 53]. Тест показал высокую эффективность проведенных скрининговых исследований у детей. Уже в первых исследованиях, выполненных в 2009 г. в Москве, выявляемость туберкулеза у лиц с положительной

реакцией на Диаскинтест® составила 6,6 % (15 из 227) [57]. Широкое внедрение с 2010 г. в ряде регионов страны препарата Диаскинтест® для обследования детей, реагирующих положительно на пробу Манту, позволило выявить дополнительно значительное число больных туберкулезом [58]. В дальнейшем при массовом скрининге в 2013 г. проба с препаратом Диаскинтест® была поставлена 131000 детей с положительными результатами на туберкулиновую пробу Манту. Показано, что выявляемость туберкулеза среди лиц с положительными реакциями на Диаскинтест® составила 5 % из числа обследованных, столько же лиц (5 %) выявлено с посттуберкулезными изменениями (IIIА группа). В то же время выявляемость туберкулеза среди туберкулин-положительных детей была в 40 раз меньше — 0,13 % [10]. В Ставропольском крае у лиц с положительной реакцией на Диаскинтест® активный туберкулез был выявлен у 11–14 % человек [59]. В Рязанской области среди детей с положительными реакциями на Диаскинтест® лица с посттуберкулезными изменениями выявлены в 12,4 % случаев. Все эти дети ранее наблюдались в ПТД в группах риска по результатам пробы Манту, но диагноз был поставлен только после обнаружения положительной реакции на Диаскинтест®, которая служила критерием отбора на компьютерную томографию (КТ). После этого они были взяты на учет в IIIА группу [55]. При скрининге в Пермской области среди лиц с положительной реакцией на Диаскинтест® у 1,2 % выявлен активный туберкулез, 2,8 % взяты на учет в IIIА группу, среди них большинство (72 %) ранее наблюдались в диспансере в связи с изменением чувствительности на пробу Манту, но у них не были обнаружены локальные изменения [60]. В Нижегородской области туберкулез выявлен у 1,4 % от числа положительно реагирующих на Диаскинтест®, 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 [61]. В Ярославской области среди направленных к фтизиатру по результатам пробы Манту только 18,2 % детей и подростков действительно нуждались в обследовании, а из них лишь у каждого седьмого (13–14 %) установлена латентная туберкулезная инфекция. В то же время по результатам пробы с препаратом Диаскинтест® на консультацию к фтизиатру следовало направить лишь 0,8 % дошкольников и 1,57 % подростков [62].

В первые годы внедрения пробы с препаратом Диаскинтест® в Москве показатель заболеваемости туберкулезом детей и подростков увеличился за счет повышения выявляемости заболевания, а в дальнейшем — стал снижаться [9, 10]. В 42 субъектах Российской Федерации, где более чем у 30 % впервые выявленных больных детей при обнаружении туберкулеза была использована проба с Диаскинтестом®, в 2010–2011 гг. произошел рост суммарного числа впервые выявленных больных на 28,2 %, а в остальных территориях — снижение их числа на 7 % ($p < 0,01$) [63].

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 [2, 3]. Проба с препаратом Диаскинтест® является критерием отбора на компьютерную томографию (КТ), в результате которой стали выявляться столь малые формы туберкулеза внутри-

грудных лимфоузлов, которые на обычных рентгенограммах не выявлялись [1, 9, 10, 55, 60].

В Москве внедрение пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и компьютерной томографии привело к росту доли «малых форм» заболевания (процессов, выявленных только по результатам КТ). Доля «малых форм» среди впервые выявленных больных детей 0–14 лет увеличилась в 2010–2012 гг. с 60 до 90 %. Доля детей, больных туберкулезом, выявленных при профилактических осмотрах, выросла до 82–90 % (в 2008–2009 гг. — 70–75 %) [9].

В Москве с 2010 г., согласно методическим рекомендациям [64], превентивная химиотерапия в группах риска у детей, наблюдаемых в противотуберкулезных диспансерах в связи с изменившейся реакцией на пробу Манту, проводится только лицам с положительной реакцией на Диаскинтест, а не всем, как раньше. Это не привело к увеличению показателя заболеваемости в этих группах, напротив, он снизился. Так, в 2013 г. по сравнению с 2012 г. отмечено снижение заболеваемости со 108,3 до 32,8 на 100000 контингента группы детей с виражом пробы Манту, с 792,9 до 172,2 — из группы лиц с гиперергической реакцией и со 185,7 до 44,0 — из группы лиц с усилением реакции соответственно. Заболеваемость лиц из контактов с больными туберкулезом с бактериовыделением (IV группа) снизилась с 1051,4 до 185,7 соответственно [10].

В Саратовской области также превентивную терапию проводили только детям, наблюдавшимся в этих группах диспансерного учета, имеющим положительную реакцию на Диаскинтест®. Никто из лиц с отрицательной реакцией, не получавших химиотерапию, туберкулезом не заболел [11].

В целом в Российской Федерации в 2012–2013 гг. произошло снижение заболеваемости туберкулезом в VIA группе диспансерного учета (ГДУ) (вираж туберкулиновой пробы) и VIB (усиление реакции Манту на 6 мм) и рост — в VIB (гиперергия реакции Манту). Несмотря на наибольшее снижение показаний к превентивной терапии по пробе с препаратом Диаскинтест® в VIA группе (до 38,5 %) и VIB (до 60,3 %), в этих группах произошло снижение показателя заболеваемости, а в VIB группе, где показания к превентивной терапии были снижены меньше всего (до 67,6 %), произошел рост заболеваемости [63].

Почти все дети, составляющие группу лиц с посттуберкулезными изменениями (IIIА ГДУ), по результатам пробы с Диаскинтестом® (у 98 % контингента положительные реакции) направлялись на компьютерную томографию (КТ), в результате которой были обнаружены мельчайшие посттуберкулезные кальцинаты [9, 10, 55, 60].

В целом в Российской Федерации рост числа детей в IIIА ГДУ в 2010–2011 гг. зафиксирован в 10–15 субъектах Российской Федерации. В группе субъектов Российской Федерации, где более чем у 30 % впервые выявленных детей при диагностике туберкулеза был использован Диаскинтест®, в 2010–2011 гг. произошел рост на 58,1 % суммарного числа лиц, взятых на учет в IIIА ГДУ, а в тех субъектах, где менее чем у 30 % — только на 13,9 % ($p < 0,01$) [63].

По данным Л. В. Слогодной и соавт. [51, 57, 65], Л. В. Поддубной [17], у детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) положительная реакция на Диаскинтест® прямо коррелировала с наличием контакта с больными — бактериовыделителями, в отличие от детей, контактировавших с больными без бактериовыделения.

Согласно Приказу Минздрава РФ от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза

органов дыхания» обследованию с помощью пробы Манту подлежат все дети в возрасте до 7 лет (до первой ревакцинации БЦЖ), поскольку проба Манту позволяет судить о состоянии поствакцинного иммунитета и проводить отбор на ревакцинацию лиц с отрицательной реакцией. В последующие годы скрининг на туберкулезную инфекцию должен проводиться у детей и подростков с помощью пробы с Аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®).

Проведенные сопоставления внутрикожной пробы с Диаскинтестом® и тестом IGRA (QuantiFERON-IT) у детей и подростков, больных туберкулезом, или с латентной туберкулезной инфекцией показали совпадение результатов тестов *in vivo* и *in vitro* более чем в 90 % случаев [66, 67]. Несовпадение касалось случаев, когда отрицательный ответ на кожный тест соответствовал результату теста IGRA, находящемуся на границе положительных и отрицательных значений. Многие западные ученые считают, что границы тестов IGRA требуют корректировки, в частности введения «зоны сомнительных результатов» [68].

В последние годы доказана высокая эффективность скринингового обследования с помощью пробы с препаратом Диаскинтест® при выявлении туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции также у взрослых лиц из групп риска заболевания туберкулезом: больных ревматоидными заболеваниями, принимающих генно-инженерные биологические препараты [43], студентов ВУЗов, прибывших на учебу в Россию из стран с высоким бременем туберкулеза [65], работников противотуберкулезных учреждений [69, 70], больных ВИЧ-инфекцией [71, 72], поликлинических групп риска [73] и других. Проведение превентивной противотуберкулезной химиотерапии у больных ВИЧ-инфекцией, имеющих положительную реакцию на пробу с Диаскинтестом®, позволило снизить заболеваемость туберкулезом в этой группе [72].

В Москве более высокий показатель заболеваемости взрослых из групп риска (медицинских и социальных) при низкой заболеваемости туберкулезом в регионе, явился причиной изменения противотуберкулезных мероприятий. Работу сосредоточили на выявлении латентной туберкулезной инфекции с помощью пробы с Диаскинтестом® и на проведении у лиц с положительной реакцией на пробу превентивной химиотерапии с целью предотвращения развития локальных форм туберкулеза. Внедрение клинических рекомендаций по диагностике латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактике заболевания в группах риска у взрослых [74] привело к снижению заболеваемости, несмотря на исходно низкий уровень заболеваемости населения Москвы [71].

В Дании в Институте вакцин и сывороток создан аналогичный Диаскинтесту® препарат для внутрикожного теста. В отличие от российского препарата, в датском используется смесь белков ESAT6 и CFP10 в соотношении 1:1 [47]. Датский препарат (С-Тб) испытывался только у взрослых — при этом показана его более низкая чувствительность, чем у Диаскинтеста®, что на наш взгляд, объясняется тем, что доза 0,1 мг С-Тб недостаточна. Чувствительность теста составила 73,9 %. У ВИЧ-инфицированных и не инфицированных чувствительность тестов была практически на одном уровне (76,7 и 69,5 %). У ВИЧ-инфицированных пациентов с числом CD4⁺ <100 клеток чувствительность С-Тб была ниже, при статистически не доказанных различиях [75]. В более ранних публикациях сравнение С-Тб с тестом QuantiFERON-IT показало совпа-

дающие результаты у пациентов, больных туберкулезом, в 82 % случаев [76].

В доклинических зарубежных исследованиях на животных была показана эффективность использования кожного теста с двумя этими же белками у коров: 100 % специфичность и более высокая, чем у туберкулиновой пробы чувствительность [77]. Иммунный ответ на ESAT-6 у животных тесно коррелировал с размножением бактерий и развитием патологии [46, 47, 77].

Экспериментальные данные, полученные у животных как на препарат Диаскинтест® [50], так и на датский препарат С-Тб [47], согласуются с данными клиники. Проведенное исследование Диаскинтеста® на морских свинках, не вакцинированных БЦЖ, и на животных, инфицированных вирулентным штаммом микобактерий, показало, что сначала (на 3-й неделе) появляется ответная реакция на Диаскинтест®, а позже — на туберкулин (2 ТЕ PPD-L) [50]. Аналогичные данные получены у морских свинок, в ответ на датский препарат С-Тб [47]. У не вакцинированных БЦЖ животных реакция на С-Тб развилась вскоре после инфицирования и оставалась положительной все время прогрессирования болезни. Напротив, вакцинированные БЦЖ животные первоначально сопротивлялись развитию болезни, однако спустя 20 недель после инфицирования развилась положительная реакция на С-Тб. Таким образом, прививка БЦЖ приводит к значительной отсрочке начала болезни, что и демонстрирует реакция на кожные тесты со специфичными для микобактерий туберкулеза белками.

Эти экспериментальные данные согласуются с полученными Л. В. Слоговой в клинике. У вакцинированных детей реакция на Диаскинтест® появляется позже, чем на туберкулин, что объясняется тем, что вакцинация препятствует усиленной репликации микобактерий и сдерживает развитие туберкулезной инфекции. Если ребенок находится в постоянном контакте с бактериовыделителем, то такой защиты становится недостаточно и появляется положительная реакция на Диаскинтест®, что свидетельствует о прогрессировании инфекции [5].

Заключение

Инфицирование организма ребенка микобактериями туберкулеза, так же как и вакцинация туберкулезными вакцинами БЦЖ или БЦЖ-М, приводит к сенсибилизации антигенами, которые присутствуют в туберкулине. Поэтому положительная реакция на пробу Манту в условиях массовой вакцинации против туберкулеза может служить как маркером состоявшейся вакцинации, так и маркером произошедшего инфицирования вирулентными микобактериями туберкулеза. Недостаточная специфичность туберкулинодиагностики приводит к тому, что 1 % детей и подростков с положительной пробой Манту ставится на учет в группы риска, значительное число из которых подвергаются необоснованной превентивной химиотерапии, которая продолжается 2 месяца и более. Иными словами, не только зря тратятся средства на проведение дополнительного обследования туберкулин-положительных лиц и на противотуберкулезные препараты с целью превентивной терапии, но и наносится определенный вред организму ребенка, превентивная терапия у которого необоснованна.

Современные методы *in vivo* — внутрикожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) и *in vitro* — тесты IGRA, как правило, не дают ложноположительных реакций. В результате не требуется до-

полнительного обследования неинфицированных лиц, а превентивная терапия проводится только лицам с установленным высоким риском развития туберкулеза.

Современные тесты IGRA обладают высокой специфичностью, т.е. не дают ложноположительных реакций при выявлении туберкулезной инфекции. В развитых странах эти тесты используются для выявления латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) в группах риска. Тесты IGRA, однако, отличаются рядом недостатков — они дороги, для их проведения требуется оснащенная лаборатория, квалифицированный персонал. Проведение тестов IGRA у детей затруднительно из-за внутривенных манипуляций. Границы положительного результата определены неточно, требуется их пересмотр. Для скрининга тесты IGRA из-за вышеперечисленных проблем не используют.

В России скрининг туберкулезной инфекции проводят с помощью пробы с Диаскинтестом®, которая продемонстрировала высокую эффективность — выявляемость туберкулеза у лиц с положительной реакцией на нее в десятки раз выше, чем при положительной пробе Манту.

Превентивную терапию следует проводить по результатам пробы с Диаскинтестом®, а не по пробе Манту, из-за низкой специфичности последней, особенно у вакцинированных лиц.

Чувствительность кожной пробы с Диаскинтестом® и тестов IGRA у детей высокая — выше 90 %. Отрицательные реакции отмечаются у детей, у которых туберкулез выявлен в раннем возрасте (в первые месяцы жизни), а также при оститах (осложнениях вакцинации БЦЖ). Проба Манту у больных детей раннего возраста также отрицательная из-за несформированного иммунитета. Отрицательная анергия при тяжелом течении туберкулеза и ВИЧ-инфекции проявляется при постановке всех иммунологических тестов — и тестов IGRA, и пробы с Диаскинтестом®, и пробы Манту. Это связано с тем, что при развитии туберкулеза, особенно тяжелых форм, отмечается снижение иммунитета. Высокая чувствительность теста дает основание считать, что практически все случаи туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции с высоким риском развития заболевания будут выявлены. Тяжелые случаи заболевания, сопровождающиеся анергией, которая выражается в отрицательных реакциях на все иммунологические пробы, имеют выраженную клиническую и рентгенологическую картину, поэтому эти случаи будут выявлены при клиническом и рентгенологическом обследовании.

У взрослых, больных туберкулезом органов дыхания, чувствительность кожной пробы с Диаскинтестом® ниже, чем у детей, она находится в пределах 85 %.

У больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией частота положительных реакций на пробу с Диаскинтестом® при количестве CD4⁺ Т-лимфоцитов менее 200 клеток в 1 мкл снижается до 22,0 %.

Доказана также высокая эффективность скринингового обследования взрослых лиц из групп риска заболевания туберкулезом (медицинских и социальных) постановкой пробы с Диаскинтестом® с целью выявления туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции. Проведение превентивной противотуберкулезной химиотерапии у больных ВИЧ-инфекцией, имеющих положительную реакцию на Диаскинтест®, показано, так как позволяет снизить заболеваемость в этой группе.

Более высокая заболеваемость в группах риска у взрослых (медицинских и социальных) потребовала того, чтобы в условиях низкой заболеваемости в регионе противотуберкулезная работа сосредоточилась на выявлении

латентной туберкулезной инфекции с помощью пробы с Диаскинтестом® и на проведении превентивной химиотерапии с целью предотвращения развития локальных форм туберкулеза у лиц с положительной реакцией на пробу.

Литература

1. Аксенова ВА. Туберкулез у детей в России. Туберкулез и социально-значимые заболевания 2014; (5): 6–14.
2. Мейснер АФ, Овсянкина ЕС, Стахеева ЛБ. Туберкулиндиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? Проблемы туберкулеза и болезней легких 2008; 85(6): 29–33.
3. Мейснер АФ, Овсянкина ЕС, Стахеева ЛБ. Выявление туберкулеза у подростков в Москве. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2009; 86(1): 40–4.
4. Sepulveda RL, Ferrer X, Latrach C, Sorensen RU. The influence of Calmette-Guerin bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults. Am Rev Respir Dis. 1990; 142(1): 24–8.
5. Menzies R. Tuberculin skin testing. In: Reichman LB, Hershfield ES, ed. Tuberculosis: a comprehensive international approach. New York: Marcel Dekker. Inc., 2000. P. 279–322.
6. Horowitz HW, Luciano BB, Kadel JR, Wormser GP. Tuberculin skin test conversion in hospital employees vaccinated with bacille Calmette-Guerin: recent Mycobacterium tuberculosis infection or booster effect? Am J Infect Control. 1995; 23(3): 181–7.
7. Аксенова ВА, Леви ДТ, Закирова НР. Современные проблемы вакцинопрофилактики туберкулеза у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1999; 44(1): 3–6.
8. Richards NM, Nelson KE, Batt MD, Hackbarth D, Heidenreich JG. Tuberculin test conversion during repeated skin testing, associated with sensitivity to nontuberculous mycobacteria. Am Rev Respir Dis. 1979; 120(1): 59–65.
9. Богородская ЕМ, Белиловский ЕМ, Пучков КГ, Сенчихина ОЮ, Шамуратова ЛФ. Заболеваемость туберкулезом детей раннего возраста в городе Москве и факторы, влияющие на нее. Туберкулез и социально-значимые заболевания 2014; (5): 15–25.
10. Слогодная ЛВ, Сенчихина ОЮ, Никитина ГВ, Богородская ЕМ. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. Педиатрическая фармакология 2015; (1): 99–103.
11. Волчкова ИЛ, Казимирова НЕ, Панкратова ЛЭ. Использование пробы с диаскинтестом для отбора на превентивную терапию детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией. Туберкулез и болезни легких 2015; (5): 64–5.
12. Сапожникова НВ, Истомина ЕВ, Старшинова АА, Пантелеев АМ, Журавлев ВЮ, Чернохаева ИВ и др. Выявление латентной туберкулезной инфекции среди групп риска по развитию туберкулеза. Туберкулез и болезни легких 2015; (7): 123.
13. Старшинова АА, Корнева НВ, Ананьев СМ, Довгалюк ИФ, Ильина НИ, Плахтиенко МВ и др. Сравнение диагностической значимости иммунологических тестов (T-SPOT.TB и пробы Манту с 2 ТЕ) в диагностике латентной туберкулезной инфекции у детей сотягощенным аллергологическим анамнезом. Туберкулез и болезни легких 2015; (7): 133–4.
14. Comstock GW, Edwards LB, Philip RN, Winn WA. A comparison in the United States of America of two tuberculins, PPD-S and RT23. Bull World Health Organ. 1964; 31: 161–70.
15. Diel R, Lodenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis. Chest 2009; 135(4): 1010–8.
16. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med. 2007; 146(5): 340–54.

17. Поддубная ЛВ, Шилова ЕП, Степченко ИМ, Кононенко ВГ. Эпидемиологические факторы и иммунологические пробы в формировании групп риска по заболеванию туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких* 2015; (5): 153–4.
18. Boussiotis VA, Tsai EY, Yunis EJ, Thim S, Delgado JC, Dascher CC, et al. IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients. *J Clin Invest.* 2000; 105(9):1317–25.
19. Thye T, Browne EN, Chinbuah MA, Gyapong J, Osei I, Owusu-Dabo E, et al. IL10 haplotype associated with tuberculin skin test response but not with pulmonary TB. *PLoS One* 2009; 4(5): e5420.
20. Nyboe J. The immediate effects of BCG revaccination. *Bull World Health Organ.* 1969; 41(1): 63–73.
21. Ferreira AA, Ferreira Mde F, Macedo EA, Cunha I, Santos SL, Reis AR, 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; 78(4): 289–94.
22. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculosis infection and the risk of developing infectious tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis.* 1985; 60: 117–9.
23. Watkins RE, Brennan R, Plant AJ. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000; 4(10): 895–903.
24. Berkel GM, Cobelens FG, de Vries G, Draayer-Jansen IW, Borgdorff MW. Tuberculin skin test: estimation of positive and negative predictive values from routine data. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9(3): 310–6.
25. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003; 361(9364): 1168–73.
26. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008; 149(3): 177–84.
27. Doherty TM, Demissie A, Olobo J, Wolday D, Britton S, Egale T, et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. *J Clin Microbiol.* 2002; 40(2): 704–6.
28. Bakir M, Millington KA, Soysal A, Deeks JJ, Ejee S, Aslan Y, et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact. *Ann Intern Med.* 2008; 149(11): 777–87.
29. Lienhardt C, Fielding K, Hane AA, Niang A, Ndao CT, Karam F, et al. Evaluation of the prognostic value of IFN- γ release assay and tuberculin skin test in household contacts of infectious tuberculosis cases in Senegal. *PLoS One* 2010; 5(5): e10508.
30. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170(1): 65–9.
31. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, Bouwman JJ, Franken WP, Koster BF, et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(6): 618–27.
32. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2009; 33(5): 956–73.
33. Diel R, Lodenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon- γ release assay for developing active tuberculosis: an update. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(1): 88–95.
34. Lamberti M, Uccello R, Monaco MG, Muoio M, Feola D, Sannolo N, 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; 10: 2.
35. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12(1): 45–55.
36. Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, Cattamanchi A, Huang L, Hopewell PC, Pai M. Interferon- γ release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2011; 204 (Suppl. 4): 1120–9.
37. Kik SV, Franken WP, Mensen M, Cobelens FG, Kamphorst M, Arend SM, et al. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts. *Eur Respir J.* 2010; 35(6): 1346–53.
38. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011; 37(1): 88–99.
39. Leung CC, Yam WC, Yew WW, Ho PL, Tam CM, Law WS, et al. T-Spot. TB outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182(6): 834–40.
40. Salinas C, Pascual Erquicia S, Diez R, Aguirre U, Egurola M, Altube L, Capelastegui A. Three-month course of rifampicin and isoniazid for the treatment of latent tuberculous infection. *Med Clin (Barc).* 2010; 135(7): 293–9.
41. Lalvani A, Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection. *Br Med Bull.* 2010; 93: 69–84.
42. Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, Sekiya Y, Uchimura K. Use of the QuantiFERON-TB Gold test for screening tuberculosis contacts and predicting active disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010; 14(7): 819–27.
43. Борисов СЕ, Лукина ГВ, Словоцкая ЛВ, Кочетков ЯА, Гунтупова ЛД, Куликовская НВ. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. *Туберкулез и болезни легких* 2011; 88(6): 42–50.
44. Campainha S, Gomes T, Carvalho A, Duarte R. Negative predictive value of TST and IGRA in anti-TNF treated patients. *Eur Respir J.* 2012; 40(3): 790–1.
45. Pai M, Kalantri S, Menzies D. Discordance between tuberculin skin test and interferon-gamma assays. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10(8): 942–3.
46. Vordermeier HM, Chambers MA, Cockle PJ, Whelan AO, Simmons J, Hewinson RG. Correlation of ESAT-6-specific gamma interferon production with pathology in cattle following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination against experimental bovine tuberculosis. *Infect Immun.* 2002; 70(6): 3026–32.
47. Weldingh K, Andersen P. ESAT-6 / CFP10 skin test predicts disease in *M. tuberculosis*-infected guinea pigs. *PLoS One* 2008; 3(4): e1978.
48. Киселев ВИ, Барановский ПМ, Пупышев СА, Рудых ИВ, Перельман МИ, Пальцев МА. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP. *Молекулярная медицина* 2008; (4): 28–35.
49. Леви ДТ, Рухамина МЛ. Доклинические исследования препарата «ДИАСКИНТЕСТ®». В кн.: Пальцева МА, ред. *Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции*, М.: Медицина; 2010. С. 65–79.
50. Бочарова ИВ, Демин АВ. Доклинические исследования специфической активности препарата «ДИАСКИНТЕСТ®». В кн.: Пальцева МА, ред. *Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции*. 2-е изд. М.: Шико; 2011. С. 114–25.
51. Словоцкая ЛВ. 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.
52. Словоцкая ЛИ, Литвинов ВИ, Сельцовский ПП, Шустер АМ, Мартыанов ВА, Кудлай ДА. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДИАСКИНТЕСТ®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией. *Пульмонология* 2011; (1): 60–4.
53. Словоцкая ЛВ, Сенчихина ОЮ, Богородская ЕМ. Чувствительность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим белок CFP10-ESAT6, у впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков в городе Москве.

- Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2013; (1): 37–44.
54. Долженко ЕН. Использование аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтеста) в выявлении активного туберкулеза у детей. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; (6): 28–9.
 55. Долженко ЕН, Шейкис ЕГ, Серегина ИВ. Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области. *Туберкулез и болезни легких* 2015; (6): 56–7.
 56. Корнева НВ, Старшинова АА, Овчинникова ЮЭ, Довгалик ИФ. Сравнение результатов пробы Манту с 2 ТЕ и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких* 2013; (6): 49–50.
 57. Слогодская ЛВ, Овсянкина ЕС, Кочетков ЯА, Стахеева ЛБ. Инфицированность туберкулезом детей и подростков — взгляд через столетие. *Туберкулез и болезни легких* 2011; (3): 21–8.
 58. Аксенова ВА, Леви ДТ. Туберкулез у детей и подростков. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2012; (1): 21–5.
 59. Моисеева НН, Одинец ВС. Опыт применения кожной пробы с диаскинтестом при массовом обследовании на туберкулез. *Туберкулез и болезни легких* 2015; (7): 92–3.
 60. Бармина НА, Барышников ЛА, Шурыгин АА, Рейхардт ВВ. Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста. *Туберкулез и болезни легких* 2015; (5): 40–1.
 61. Сотнева ИБ, Павлушин АВ. Использование пробы с диаскинтестом для массового обследования детей и подростков Нижегородской области в 2013 г. *Туберкулез и болезни легких* 2015; (5): 173.
 62. Материалы Профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия» при главном внештатном детском специалисте фтизиатре Минздрава России. Available from: <http://www.humanhealth.ru>.
 63. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М.; 2015.
 64. Овсянкина ЕС, Слогодская ЛВ, Губкина МФ. 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. Методические рекомендации. М.: МНПЦБТ, 2010.
 65. Слогодская ЛВ, Тунтарова ЛМ, Волошина ЕП, Сенчихина ОЮ, Кяримова СИ. Работа в очагах туберкулезной инфекции в студенческих коллективах. Гл. 8. В кн.: Богородская ЕМ, Сельцовский ПП, ред. Очаги туберкулезной инфекции в мегаполисе: выявление, идентификация, ликвидация. М.: МНПЦБТ, 2015. С. 144–55.
 66. Слогодская ЛВ, Иванова ДА, Кочетков ЯА, Куликовская НВ, Ванеева ТВ, Филиппов АВ. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6 и лабораторного теста QuantiFERON-GIT. *Туберкулез и болезни легких* 2012 (10): 27–33.
 67. Лозовская МЭ, Белишкова ВБ, Новик ГА, Васильева ЕБ, Ключкова ЛВ, Дементьева ЕА. Диагностика туберкулеза у детей с аллергическими реакциями и заболеваниями на основе иммуноаллергических тестов. *Туберкулез и болезни легких* 2015; (7): 84–5.
 68. van Zyl-Smit RN, Pai M, Pech K, Meldau R, Kieck J, Juritz J, et al. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(1): 49–58.
 69. Slogotskaya L, Bogorodskaya E, Litvinov V, Kudlay D, Seltsovsky P, Nikolenko N, Ivanova D. Prevalence of tuberculosis infection estimated by skin testing with recombinant protein CFP10-ESAT6 among hospital workers in Moscow. EAACI-WAO World Allergy and Asthma Congress. Available from: <https://goo.gl/JXNBDf>.
 70. Колпакова ЛВ, Аюшева ЛБ. Распространение латентной туберкулезной инфекции среди сотрудников медицинских организаций. Тезисы докладов научной программы. *Московская медицина* 2016; (спец. выпуск 1): 131–2.
 71. Богородская ЕМ, Борисов СЕ, Мохирева ЛВ, Ильченко АД, Синецын МВ. Профилактика туберкулеза в группах высокого риска как основа для снижения заболеваемости в г. Москве в относительно благоприятной эпидемиологической ситуации. Тезисы докладов научной программы. *Московская медицина* 2016; (спец. выпуск 1): 86.
 72. Синецын МВ, Аюшеева ЛБ, Колпакова ЛВ. Совершенствование химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. *Медицинский вестник Юга России* 2016; (4): 45–9.
 73. Мохирева ЛВ, Данькевич ЕН, Тимофеева ЕА, Солдатенко АВ, Кузьмина ВГ, Мусаткина НВ, Скачков ВВ. Применение пробы с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный» в поликлинических группах высокого риска по заболеванию туберкулезом у взрослого населения. В сб.: Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез в XXI: новые задачи и современные решения». М.; 2016. С. 76–7.
 74. Богородская ЕМ, Слогодская ЛВ, ред. Клинические рекомендации по диагностике латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактике заболевания в группах риска у взрослых. М.: РООИ «Здоровье человека»; 2017.
 75. Hoff ST, Peter JG, Theron G, Pascoe M, Tingskov PN, Aggerbeck H, et al. Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection. *Eur Respir J*. 2016; 47(3): 919–28.
 76. Aggerbeck H, Giemza R, Joshi P, Tingskov PN, Hoff ST, Boyle J, et al. Randomised clinical trial investigating the specificity of a novel skin test (C-Tb) for diagnosis of *M. tuberculosis* infection. *PLoS One* 2013; 8(5): e64215.
 77. Flores-Villalva S, Suárez-Güemes F, Espitia C, Whelan AO, Vordermeier M, Gutiérrez-Pabello JA. 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; 19(5): 797–803.

Об авторах

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», 107014, Российская Федерация, Москва, ул. Стромынка, д. 10.

Слогодская Людмила Владимировна. Заведующая научно-клиническим отделом, д-р мед. наук.

Богородская Елена Михайловна. Директор, д-р мед. наук.

Сельцовский Петр Петрович. Заместитель директора по научной и организационно-методической работе, д-р мед. наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

Леви Диана Тимофеевна. Главный эксперт управления экспертизы противобактериальных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Адрес для переписки: Слогодская Людмила Владимировна; lyu186@yandex.ru; Леви Диана Тимофеевна; Levi@exrmed.ru

Comparison of efficacy of Diaskintest[®], a skin test with a recombinant tuberculosis allergen, used for 10 years and Mantoux tuberculin sensitivity test used for 110 years

L. V. Slogotskaya^{1,2}, E. M. Bogorodskaya^{1,2}, D. T. Levi³, P. P. Seltsovsky^{1,2}

¹ State-Financed Health Institution «Moscow Municipal Centre for Research and Practice of Tuberculosis Control of the Health Department of Moscow», Stromynka 10, Moscow 107014, Russian Federation

² Phthysiology Chair of the State-Financed Health Institution of Continuing Professional Education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education», Stromynka 10, Moscow 107014, Russian Federation

³ Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

The article compares results reported in national and foreign literature concerning tuberculosis detection by various *in vivo* (skin tests such as the Mantoux test and Diaskintest[®] (a skin test with a recombinant tuberculosis allergen)) and *in vitro* methods (IGRA tests). A positive reaction to the Mantoux test, which has been used for over 100 years as part of mass immunization against tuberculosis, can be indicative of both earlier vaccination and of infection caused by virulent *Mycobacterium tuberculosis*. Given the mass scale of BCG vaccination, the positive reaction to tuberculin loses its predictive value for assessing the risk of tuberculosis. Diaskintest[®], a recombinant tuberculosis allergen, was developed in Russia in early 2000s, authorized in 2008 and has been used in the national healthcare system since 2009. This is a recombinant fusion protein ESAT6–CFP10 produced using *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP–ESAT. Differential diagnosis between post vaccination (BCG) and bacterial allergic reactions using Diaskintest[®] demonstrated high efficacy of the product — detection of tuberculosis in people with a positive reaction to the test was much higher than that of the Mantoux test. Both Diaskintest[®] and IGRA tests usually do not produce false negative reactions. Therefore no additional examination of non-infected people is needed, and the preventive therapy is given only to those people who have a high risk of developing tuberculosis.

Key words: BCG vaccine; Mantoux test; Diaskintest[®]; IGRA test; recombinant protein ESAT6–CFP10; differential diagnosis between post vaccination and bacterial allergic reactions; screening for tuberculosis infection.

For citation: Slogotskaya LV, Bogorodskaya EM, Levi DT, Seltsovsky PP. Comparison of efficacy of Diaskintest[®], a skin test with a recombinant tuberculosis allergen, used for 10 years and Mantoux tuberculin sensitivity test used for 110 years. *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2017; 17(2): 67–77.

References

- Aksenova VA. Tuberculosis in children in Russia. *Tuberculosis and socio-important diseases* 2014; (5): 6–14 (in Russian).
- Meisner AF, Ovsyankina ES, Stakheyeva LB. Tuberculin diagnostics in children. Latent tuberculosis infection? *Problems of tuberculosis and lung diseases* 2008; 85(6): 29–33 (in Russian).
- Meisner AF, Ovsyankina ES, Stakheyeva LB. Detection of tuberculosis in Moscow adolescents. *Problems of tuberculosis and lung diseases* 2009; 86(1): 40–4 (in Russian).
- Sepulveda RL, Ferrer X, Latrach C, Sorensen RU. The influence of Calmette-Guerin bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142(1): 24–8.
- Menzies R. Tuberculin skin testing. In: Reichman LB, Hershfield ES, ed. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. New York: Marcel Dekker. Inc., 2000. P. 279–322.
- Horowitz HW, Luciano BB, Kadel JR, Wormser GP. Tuberculin skin test conversion in hospital employees vaccinated with bacille Calmette-Guerin: recent *Mycobacterium tuberculosis* infection or booster effect? *Am J Infect Control*. 1995; 23(3): 181–7.
- Aksenova VA, Levi DT, Zakirova HP. Modern problems of vaccine prophylaxis of tuberculosis in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 1999; 44(1): 3–6 (in Russian).
- Richards NM, Nelson KE, Batt MD, Hackbarth D, Heidenreich JG. Tuberculin test conversion during repeated skin testing, associated with sensitivity to nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis*. 1979; 120(1): 59–65.
- Bogorodskaya EM, Belilovsky EM, Puchkov KG, Senchikhina OYu, Shamuratova LF. The incidence of tuberculosis in children of an early age in the city of Moscow and the factors influencing it. *Tuberculosis and socio-important diseases* 2014; (5): 15–25 (in Russian).
- Slogotskaya LV, Senchikhina OY, Nikitina GV, Bogorodskaya EM. Effectiveness of tuberculous recombinant allergen skin tests for detecting tuberculosis in children and adolescents of Moscow in 2013. *Pediatric Pharmacology* 2015; (1): 99–103 (in Russian).
- Volchkova IL, Kazimirova NE, Pankratova LE. Use of diaskintest for selection of children and adolescents with latent tuberculous infection for preventive treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2015; (5): 64–5 (in Russian).
- Sapozhnikova NV, Istomina EV, Starshinova AA, Pantelev AM, Zhuravlev VYu, Chernohaeva IV, et al. Impact of latent tuberculous infection among groups of the advanced risk of developing tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2015; (7): 123 (in Russian).
- Starshinova AA, Korneva NV, Ananiev SM, Dovgalyuk IF, Ilyina NI, Plakhtienko MV, 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 the medical history. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2015; (7):133–4 (in Russian).
- Comstock GW, Edwards LB, Philip RN, Winn WA. A comparison in the United States of America of two tuberculins, PPD-S and RT23. *Bull World Health Organ*. 1964; 31: 161–70.
- Diel R, Lodenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold in tube assay, and T-Spot. TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest* 2009; 135(4): 1010–8.
- Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007; 146(5): 340–54.
- Poddubnaya LV, Shilova EP, Stepchenko IM, Kononenko VG. Epidemiological factors and immunological tests when forming tuberculosis risk groups. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2015; (5): 153–4 (in Russian).
- Boussiotis VA, Tsai EY, Yunis EJ, Thim S, Delgado JC, Dascher CC, et al. IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients. *J Clin Invest*. 2000; 105(9): 1317–25.
- Thye T, Browne EN, Chinbuah MA, Gyapong J, Osei I, Owusu-Dabo E, et al. IL10 haplotype associated with tuberculin skin test response but not with pulmonary TB. *PLoS One* 2009; 4(5): e5420.
- Nyboe J. The immediate effects of BCG revaccination. *Bull World Health Organ*. 1969; 41(1): 63–73.

21. Ferreira AA, Ferreira Mde F, Macedo EA, Cunha I, Santos SL, Reis AR, 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; 78(4): 289–94.
22. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculosis infection and the risk of developing infectious tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis*. 1985; 60: 117–9.
23. Watkins RE, Brennan R, Plant AJ. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000; 4(10): 895–903.
24. Berkel GM, Cobelens FG, de Vries G, Draayer-Jansen IW, Borgdorff MW. Tuberculin skin test: estimation of positive and negative predictive values from routine data. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9(3): 310–6.
25. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003; 361(9364): 1168–73.
26. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*. 2008; 149(3): 177–84.
27. Doherty TM, Demissie A, Olobo J, Wolday D, Britton S, Egale T, et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. *J Clin Microbiol*. 2002; 40(2): 704–6.
28. Bakir M, Millington KA, Soysal A, Deeks JJ, Efee S, Aslan Y, et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact. *Ann Intern Med*. 2008; 149(11): 777–87.
29. Lienhardt C, Fielding K, Hane AA, Niang A, Ndao CT, Karam F, et al. Evaluation of the prognostic value of IFN- γ release assay and tuberculin skin test in household contacts of infectious tuberculosis cases in Senegal. *PLoS One* 2010; 5(5): e10508.
30. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(1): 65–9.
31. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, Bouwman JJ, Franken WP, Koster BF, et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175(6): 618–27.
32. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009; 33(5): 956–73.
33. Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter, K, Nienhaus A. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon- γ release assay for developing active tuberculosis: an update. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(1): 88–95.
34. Lamberti M, Uccello R, Monaco MG, Muoio M, Feola D, Sannolo N, 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; 10: 2.
35. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwanza-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12(1): 45–55.
36. Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, Cattamanchi A, Huang L, Hopewell PC, Pai M. Interferon- γ release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2011; 204 (Suppl. 4): 1120–9.
37. Kik SV, Franken WP, Mensen M, Cobelens FG, Kamphorst M, Arend SM, et al. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRAs and TST in immigrant contacts. *Eur Respir J*. 2010; 35(6): 1346–53.
38. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011; 37(1): 88–99.
39. Leung CC, Yam WC, Yew WW, Ho PL, Tam CM, Law WS, et al. T-Spot. TB outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(6): 834–40.
40. Salinas C, Pascual Erquicia S, Diez R, Aguirre U, Egorola M, Altube L, Capelastegui A. Three-month course of rifampicin and isoniazid for the treatment of latent tuberculous infection. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135(7): 293–9.
41. Lalvani A, Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection. *Br Med Bull*. 2010; 93: 69–84.
42. Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, Sekiya Y, Uchimura K. Use of the QuantiFERON-TB Gold test for screening tuberculosis contacts and predicting active disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14(7): 819–27.
43. Borisov SE, Lukina GV, Slogotskaya LV, Kochetkov YaA, Guntupova LD, Kulikovskaya NV. Tuberculosis infection screening and monitoring in rheumatic patients receiving gene engineering biological. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2011; 88(6): 42–50 (in Russian).
44. Campainha S, Gomes T, Carvalho A, Duarte R. Negative predictive value of TST and IGRAs in anti-TNF treated patients. *Eur Respir J*. 2012; 40(3): 790–1.
45. Pai M, Kalantri S, Menzies D. Discordance between tuberculin skin test and interferon-gamma assays. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10(8): 942–3.
46. Vordermeier HM, Chambers MA, Cockle PJ, Whelan AO, Simmons J, Hewinson RG. Correlation of ESAT-6-specific gamma interferon production with pathology in cattle following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination against experimental bovine tuberculosis. *Infect Immun*. 2002; 70(6): 3026–32.
47. Weldingh K, Andersen P. ESAT-6/CFP10 skin test predicts disease in *M. tuberculosis*-infected guinea pigs. *PLoS One* 2008; 3(4): e1978.
48. Kiselev VI, Baranovsky PM, Pupyshev SA, Rudykh IV, Perelman MI, Paltsev MA. Novel recombinant protein ESAT-CFP-based skin test for the diagnosis of tuberculosis. *Molecular medicine* 2008; (4): 28–35 (in Russian).
49. Levy DT, Rukhmina ML. Preclinical studies of the drug «Diaskintest®». In: Paltseva MA, ed. Skin test with the preparation «Diaskintest» — new possibilities for identification of tuberculosis infection. *M. Medicine*; 2010. P. 65–79 (in Russian).
50. Bocharova IV, Demin AV. Preclinical studies of the specific activity of the preparation «Diaskintest». In: Paltseva MA, ed. Skin test with the preparation «Diaskintest» — new possibilities of identification of tuberculosis infection. 2nd ed. Moscow: Shiko; 2011. P. 114–25 (in Russian).
51. Slogotskaya LV. Efficacy of skin test with allergen tuberculosis containing recombinant protein CFP10-ESAT6, in diagnosis, detection and detection of activity of tuberculosis infection. Moscow; 2011 (in Russian).
52. Slogotskaya LI, Litvinov VI, Seltsovsky PP, Shuster AM, Martyanov VA, Koudlay DA. A skin test with recombinant allergen of *Mycobacterium tuberculosis* (DIASKINTEST®) to detect tuberculosis in HIV patients. *Russian Pulmonology* 2011; (1): 60–4 (in Russian).
53. Slogotskaya LV, Senchikhina OYu, Bogorodskaya EM. The sensitivity of the test with the allergen tuberculosis recombinant, containing the protein CFP10-ESAT6, in newly diagnosed tuberculosis patients in children and adolescents in the city of Moscow. *Tuberculosis and socio-important diseases* 2013; (1): 37–44 (in Russian).
54. Dolzhenko EN. Using tuberculosis allergen recombinant (Diaskintest) in identifying active tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases* 2013; (6): 28–9 (in Russian).
55. Dolzhenko EN, Shakeys EG, Seregina IV. Diagnostic opportunities of tuberculous recombinant allergen for screening for tuberculous infection in adolescents of Razyan Region. *Tuberculosis and lung diseases* 2015; (6): 56–7 (in Russian).
56. Korneva NV, Starshinova AA, Ovchinnikova YuE, Dovgalyuk IF. Comparison of Mantoux test results with 2 TE and Diaskintest for different manifestations of tuberculosis infection. *Tuberculosis and lung diseases* 2013; (6): 49–50 (in Russian).
57. Slogotskaya LV, Ovsyankina ES, Kochetkov JA, Staheeva LB. Infection of children and adolescents with tuberculosis — a century's sight. *Tuberculosis and lung diseases* 2011; (3): 21–8 (in Russian).
58. Aksenova VA, Levi DT. Tuberculosis in children and adolescents. Biopreparations. *Prevention, Diagnosis, Treatment* 2012; (1): 21–5 (in Russian).
59. Moiseeva NN, Odinets V. S. Experience of using skin test with diaskintest in mass screening for tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases* 2015; (7): 92–3 (in Russian).
60. Barmina ON, Baryshnikova LA, Shurygin AA, BB Reichardt. Screening examination of children and adolescents of III, IV and V health groups with the use of a new diagnostic test. *Tuberculosis and lung diseases* 2015; (5): 40–1 (in Russian).

61. Sotneva IB, Pavlunin AV. Use of diaskintest for mass screening of children and adolescents in Nizhegorodskaya Region in 2013. *Tuberculosis and lung diseases* 2015; (5): 173 (in Russian).
62. Materials of the Profiling Commission for the specialty «Phthisiology» with the chief freelance child specialist of the TB specialist of the Ministry of Health of Russia. Available from: <http://www.humanhealth.ru> (in Russian).
63. *Tuberculosis in the Russian Federation, 2012/2013/2014. Analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation and in the world.* Moscow; 2015 (in Russian).
64. Ovsyankina ES, Slogotskaya LV, Gubkina MF. Recommendations for the use of a skin test with the drug allergen tuberculosis recombinant 0.2 µg in a 0.1 ml solution for intradermal administration (DIASCINTEST®) to identify tuberculosis infection in children and dispensary observation in anti-tuberculosis facilities. Guidelines. Moscow: MNPTSBT; 2010 (in Russian).
65. Slogotskaya LV, Tuktarova LM, Voloshina EP, Senchikhina OYu, Kyarimova SI. Work in the foci of tuberculosis infection in student groups. In: Bogorodskaya MM, Seltsovsky PP, eds. *Foci of tuberculosis infection in the megalopolis: identification, identification, elimination.* Moscow: MNPTSBT; 2015. P. 144–55 (in Russian).
66. Slogotskaya LV, Ivanova DA, Kochetkov YA, Kulikovskaya NV, Vaneva TV, Filippov AV. Comparative results of a skin test with a preparation containing recombinant protein CFP-10-ESAT-6 and a laboratory test QuantiFERON-GIT. *Tuberculosis and lung diseases* 2012; (10): 27–33 (in Russian).
67. Lozovskaya ME, Belushkov VB, Novik GA, Vasilieva EB, Klochkova LV, Dementieva EA. Diagnosis of tuberculosis in children with allergic reactions and diseases based on immunoallergic tests. *Tuberculosis and lung diseases* 2015; (7): 84–5 (in Russian).
68. van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, Meldau R, Kieck J, Juritz J, et al. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180(1): 49–58.
69. Slogotskaya L, Bogorodskaya E, Litvinov V, Kudlay D, Seltsovsky P, Nikolenko N, Ivanova D. Prevalence of tuberculosis infection estimated by skin testing with recombinant protein CFP10-ESAT6 among hospital workers in Moscow EAACI-WAO World Allergy and Asthma Congress. Available from: <https://goo.gl/JXNBDf>.
70. Kolpakova LV, Ayusheva LB. The spread of latent tuberculosis infection among employees of medical organizations. Abstracts of the scientific program. *Moscow Medicine* 2016; (spec. issue 1): 131–2 (in Russian).
71. Bogorodskaya EV, Borisov SE, Mokhireva LP, Ilchenko AD, Sinitsyn MV. Prevention of tuberculosis in high risk groups as a basis for reducing morbidity in Moscow in the relatively favorable epidemiological situation (abstracts of the scientific program). *Moscow Medicine* 2016; (spec. issue 1): 86 (in Russian).
72. Sinitsyn MV, Ayusheeva LB, Kolpakova LV. Improvement of chemoprophylaxis of tuberculosis in patients with HIV infection. *Medical Journal of the South of Russia;* 2016; (4): 45–9 (in Russian).
73. Mohireva LV, Dankevich EN, Timofeeva EA, Soldatenko AV, Kuzmina VG, Musatkina NV, Skachkov VV. The use of a sample with the drug «Allergen tuberculosis recombinant» in high-risk polyclinic groups for tuberculosis in adults. Theses of the All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation «Tuberculosis in the 21st century: New Challenges and Modern Solutions». Moscow; 2016. P. 76–7 (in Russian).
74. Bogorodskaya EM, Slogodskaya LV, eds. *Clinical guidelines for the diagnosis of latent tuberculosis infection and chemoprophylaxis of disease in high-risk groups in adults.* Moscow: ROOI «Human Health»; 2017 (in Russian).
75. Hoff ST, Peter JG, Theron G, Pascoe M, Tingskov PN, Aggerbeck H, et al. Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection. *Eur Respir J.* 2016; 47(3): 919–28.
76. Aggerbeck H, Giemza R, Joshi P, Tingskov PN, Hoff ST, Boyle J, et al. Randomised clinical trial investigating the specificity of a novel skin test (C-Tb) for diagnosis of *M. tuberculosis* infection. *PLoS One* 2013; 8(5): e64215.
77. Flores-Villalva S, Suárez-Güemes F, Espitia C, Whelan AO, Vordermeier M, Gutiérrez-Pabello JA. 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; 19(5): 797–803.

Authors

State-Financed Health Institution «Moscow Municipal Centre for Research and Practice of Tuberculosis Control of the Health Department of Moscow», Stromynka 10, Moscow 107014, Russian Federation.

Slogotskaya LV. Head of the Clinical Science Department. Doctor of Medical Sciences.

Bogorodskaya EM. Director. Doctor of Medical Sciences.

Seltsovsky PP. Deputy director for research and teaching activities. Doctor of Medical Sciences, professor.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Levi DT. Chief expert of the Division for Expert Evaluation of Antibacterial Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products. Doctor of Medical Sciences, professor.

Contact e-mail: Slogodskaya Lyudmila Vladimirovna; lyu186@yandex.ru; Levi Diana Timofeevna; Levi@expmed.ru