



Туберкулёз и социально значимые заболевания

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№2_2013

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОЖНОГО ТЕСТА С АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЁЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ И ЛАБОРАТОРНОГО ТЕСТА QUANTIFERON-GIT У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ТУБЕРКУЛЁЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Л.В. Слогодская¹, Д.А. Иванова¹, О.Ю. Сенчихина¹, М.В. Макарова², О.И. Алещенкова¹,
Н.В. Куликовская¹, Т.В. Ванеева¹

COMPARATIVE RESULTS OF SKIN TESTING USING TUBERCULOSIS ALLERGEN RECOMBINANT AND QUANTIFERON-GIT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TB INFECTION

L.V. Slogotskaya, D.F. Ivanova, O.Yu. Senchihina, M.V. Makarova, O.I. Aleschenkova,
N.V. Kulikovskaya, T.V. Vaneeva

Цель: сопоставить результаты кожного теста с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным CFP-10-ESAT-6 (ДИАСКИНТЕСТ®–ДСТ) и лабораторного теста QuantiFERON-TBGold-IT (QFT) у детей и подростков с туберкулёзом органов дыхания (ТОД) и латентной туберкулёзной инфекцией (ЛТИ).

Обследовано 210 детей и подростков, в том числе 47 (22,4%) с ЛТИ и 163 (77,6%) с ТОД. Дети с ЛТИ получали химиотерапию более 2 месяцев; больные ТОД – более 6 месяцев. Положительные реакции на пробу с ДСТ отмечены у 172 обследованных (81,9%, 95% ДИ 76,1-86,6%), причем у больных ТОД 90,7%, тогда как у детей с ЛТИ – 51,1% ($p < 0,001$ по критерию χ^2). Положительные результаты теста QFT отмечены у 176 пациентов (83,8%, 95% ДИ 78,2-88,2%) причем также чаще в группе детей с ТОД (92,6% по сравнению с 53,2% в группе с ЛТИ, $p < 0,001$ по критерию χ^2). Результаты обоих тестов (ДСТ и QFT) совпадали в 90,5% (у 190 чел., 95% ДИ 85,7-93,8%). Коэффициент согласия kappa свидетельствует о высокой степени согласия результатов тестов ($0,67 \pm 0,07$; $p < 0,001$). Обнаружена прямая корреляция между размером папулы ДСТ и количественным результатом QFT ($r = 0,51$, $p < 0,001$). Процент дискордантных реакций составил 9,5% (20 пациентов). У 11 детей с отрицательной реакцией на ДСТ тест QFT оказался положительным. В их числе были 9 детей, у которых ранее, перед началом терапии, проба с ДСТ была положительной, а при проведении тестов в рамках данного исследования стала отрицательной. Возможно, у этих детей реверсия ДСТ на фоне химиотерапии опередила негативацию QFT, что и определило дискордантность результатов.

Ключевые слова: тест QuantiFERON-TBGold-IT (QFT), тест с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным CFP-10-ESAT-6 (ДИАСКИНТЕСТ®), дети и подростки

Aim: to compare results of skin testing using the preparation CFP-10-ESAT-6 (DST) and QuantiFERON – GIT (QFT) in children and adolescents with local TB or latent TB infection (LTBI). 210 children and adolescents were studied including 163 (77,6%) with TB and 47 (22,4%) with LTBI. All the children received chemotherapy for at least 2 months for LTBI and 6 months for active TB. Positive DST was observed in 172 (81,9%, 95%CI 76,1-86,6%) including 90,7% in TB-patients and 51,1% in LTBI, $p < 0,001$. Positive QFT-GIT was registered in 176 (83,8%, 95%CI 78,2-88,2%) subjects including 92,6% in TB-patients and 53,2% in LTBI, $p < 0,001$. Agreement of DST and QFT-GIT was 90,5% (95%CI 85,7-93,8%), kappa coefficient was $0,67 \pm 0,07$ ($p < 0,001$). Discordance was registered in 20 (9,5%) cases. 11 patients with negative DST reactions have positive QFT results. Among them 9 patients initially had positive DST – reactions and after chemotherapy reaction became negative. Probably DST reversion in these children as a result of chemotherapy pass ahead of reversion QFT results. This determined the discordant reactions.

Keywords: skin testing using the preparation CFP-10-ESAT-6 (DST) and QuantiFERON-GIT (QFT), children and adolescents

¹ ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы»

² ГКУЗ «Туберкулёзная больница № 6 Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение

В конце XX века была завершена расшифровка геномов *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. bovis BCG* [9]. Сравнительные исследования геномов [7, 13, 17] привели к идентификации зоны RD1, присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствующей во всех штаммах вакцины *M. bovis BCG* и большинстве нетуберкулёзных микобактерий. В этой зоне, в частности, кодируется секреция двух белков: ESAT-6 и CFP-10. В связи с их отсутствием у *M. bovis BCG*, они способны в диагностическом тесте дифференцировать туберкулёзную инфекцию и вакцинацию BCG [10].

В последние 10 лет были разработаны и во многих странах разрешены к применению два варианта лабораторных тестов для диагностики латентной туберкулёзной инфекции, основанные на измерении продукции интерферона- γ (ИНФ- γ) Т-лимфоцитами крови в ответ на стимуляцию белками ESAT-6 и CFP-10 (IGRA – *Interferon-Gamma Release Assays*). Один из них, QuantiFERON (QFT), его поздняя версия QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT), (Cellestis, Австралия), использует твердофазный иммуносорбентный анализ для измерения антиген специфичной продукции ИНФ- γ циркулирующими Т-клетками в цельной крови. Другой тест, T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Великобритания), использует технику Elispot для измерения количества мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих ИНФ- γ . Последние версии тестов используют 3 антигена *M. tuberculosis* – ESAT-6, CFP-10 и TB7.7.

Поскольку ESAT-6, CFP-10 экспрессируются при размножении микобактерий [4, 20], иммунный ответ на эти антигены отражает наличие в организме активной туберкулёзной инфекции [6, 12, 14].

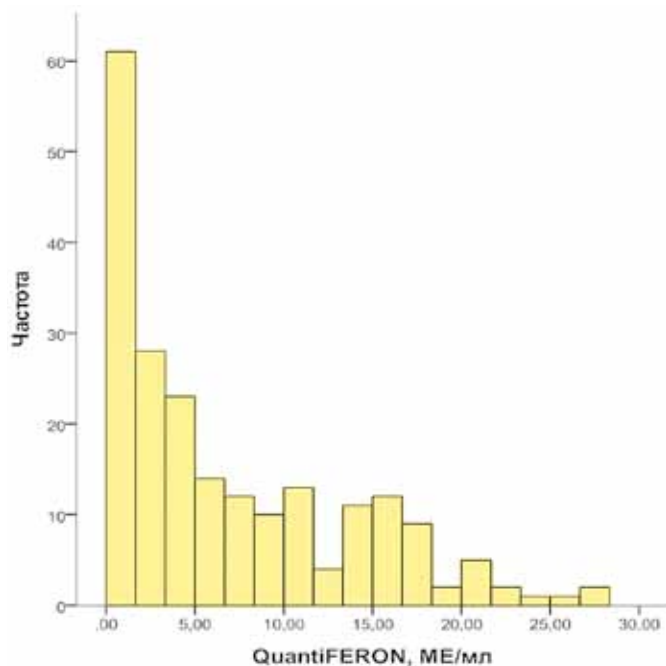


Рис. 1. Распределение пациентов по результатам теста QFT-GIT

Тесты IGRA обладают достаточно высокой чувствительностью и почти 100% специфичностью [5, 15, 16, 18].

Однако в некоторых исследованиях отмечена значительная вариабельность результатов IGRA при исследовании одного и того же испытуемого [8, 11, 15, 19]. По мнению ряда авторов, сомнительные результаты (или «серая зона») находятся для QFT-GIT в диапазоне 0,2-0,6 МЕ/мл (при официальном пороговом значении 0,35 МЕ/мл) и, очевидно, потребуются пересмотреть эти пороговые значения для определения понятий конверсии и реверсии в данных тестах [19].

Имеющейся на сегодня информации для оценки чувствительности, специфичности и воспроизводимости IGRA у детей недостаточно.

Недостатками тестов IGRA являются: высокая стоимость (только расходных материалов – 24 € за одно исследование), потребность в оснащенной лаборатории, внутривенные манипуляции.

Разработанный в России кожный тест с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным CFP-10-ESAT-6 (ДИАСКИНТЕСТ) работает по принципу «включить/выключить» – папула любого размера считается положительной реакцией. Исследования показали, что повторные тесты при изначально отрицательных результатах не приводят к конверсии при отсутствии контакта с бактериовыделителем, конверсия наблюдается только при наличии такого подтвержденного контакта [1]. Преимущества теста – простота исполнения (аналогично пробе Манту), низкая стоимость препарата – 2,0 € за одно исследование.

В 2013 году опубликовано сообщение Н. Aggerbeck и соавт. [2] о первой и второй фазе клинических испытаний кожного теста с препаратом С-Тб, представляющим собой смесь двух рекомбинантных белков ESAT-6 и CFP-10 в соотношении 1:1, продуцируемых *Lactococcus lactis*, в дозе 0,1 мкг и 0,01 мкг. Первая доза по кожной реакции у 38 взрослых больных туберкулёзом соответствовала дозе 1 ТЕ датского туберкулина. Кожная проба у 151 здорового, вакцинированного BCG добровольца показала специфичность 97%. У взрослых больных туберкулёзом кожную реакцию С-Тб сравнивали с тестом QFT-GIT. В дозе 0,1 мкг С-Тб сравнение с QFT-GIT показало сходные результаты у 18 из 22 пациентов (82%). В четырех случаях (в двух – при туберкулёзе лимфоузлов, в двух – при туберкулёзе лёгких) были разноречивые результаты: у двух больных при положительных результатах кожных тестов (по одному с туберкулёзом лимфоузлов и туберкулёзом лёгких) были отрицательные результаты теста QFT-GIT (0,13 МЕ/мл и 0,31 МЕ/мл). У двух других, имевших положительный результат теста QFT-GIT (1,33 МЕ/мл и 2,19 МЕ/мл), были отрицательные кожные реакции. У четырёх пациентов оба теста были отрицательными.

Цель исследования – сопоставить результаты кожного теста с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным CFP-10-ESAT-6 (ДИАСКИНТЕСТ®) и лабораторного теста оценки продукции

гамма интерферона в ответ на стимуляцию специфическими антигенами (CFP-10, ESAT-6 и TB7.7) QFT-GIT у детей и подростков с туберкулёзом органов дыхания (ТОД) и латентной туберкулёзной инфекцией (ЛТИ).

Материал и методы исследования

В наблюдение включено 210 детей в возрасте $12,4 \pm 3,14$ лет (от 6 до 18 лет, медиана 13 лет), 50,5% мальчиков и 49,5% девочек с ТОД и ЛТИ.

Выраж туберкулиновых проб без клинико-рентгенологических признаков активного туберкулёза имел место у 47 детей (22,4%) – ситуация расценена как ЛТИ. У 163 детей (77,6%) установлен диагноз ТОД. В структуре клинических форм преобладали туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов (50,6%), первичный туберкулёзный комплекс (21%), очаговый туберкулёз (15,4%); встречались случаи инфильтративного (8,6%) и диссеминированного (3,1%) туберкулёза, кавернозный туберкулёз и туберкулема (по одному случаю). Все случаи туберкулёза были подтверждены с применением необходимого комплекса диагностических мероприятий (посевы диагностического материала, полное рентгенологическое исследование, включая компьютерную томографию при необходимости). Более чем у половины больных туберкулёзом (54,6%) на момент обследования имела место неактивная фаза процесса (уплотнение и/или кальцинация туберкулёзных очагов). Дети с ЛТИ получали

превентивную терапию двумя препаратами длительностью более двух месяцев; больные ТОД – химиотерапию согласно Приказу Минздрава России № 109, длительность которой к моменту включения в исследование превышала шесть месяцев.

Все дети обследованы с помощью двух методик в течение одного дня: сначала забор крови для теста QFT-GIT, затем постановка внутрикожного теста с рекомбинантным туберкулёзным антигеном ESAT-6-CFP-10 (ДСТ) 0,2 мкг в 0,1 мл с целью предупреждения возможного бустер-эффекта.

У 169 детей (80,5%) кожный тест с ДСТ проведен дважды – при выявлении заболевания и через 6 месяцев (в рамках данного исследования на фоне проводимой химиотерапии).

Согласно инструкциям производителей, тест QFT-GIT считали положительным при значении 0,35 МЕ/мл и выше; пробу с ДСТ – при наличии папулы любого размера.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel for Windows XP. Оценивали частоту положительных и отрицательных результатов обоих тестов в процентах от общего числа обследованных, частоту дискордантных реакций с указанием 95%-ных доверительных интервалов. При оценке различий в результатах теста между несвязанными группами использовали критерии χ^2 и Манна-Уитни. Для оценки согласованности результатов обоих тестов рассчитывали коэффициент каппа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

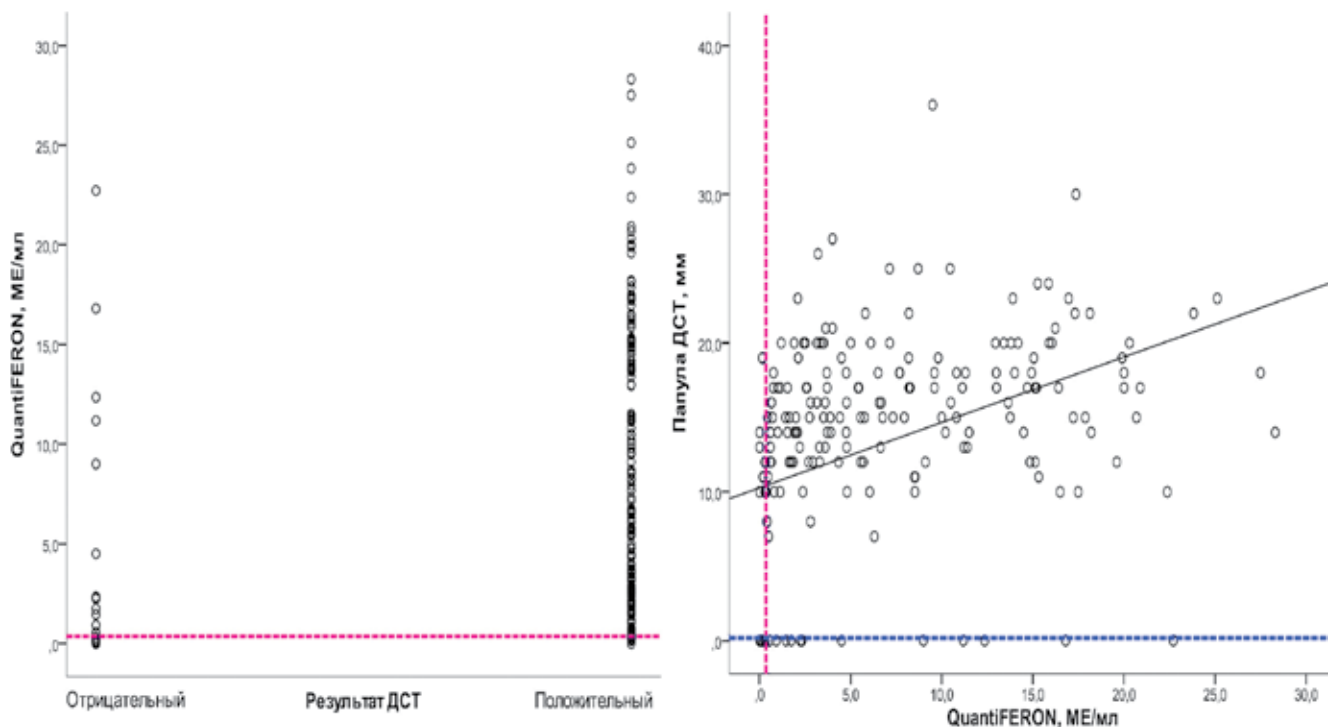


Рис. 2. Результаты теста QFT-GIT у детей:

а – с положительными и отрицательными реакциями на пробу с ДСТ,
б – с различным диаметром папулы после введения ДСТ.

Пунктиром обозначены линии разделения положительных и отрицательных результатов при интерпретации соответствующего теста: синим – для результатов QFT (0,35 МЕ/мл), красным – для ДСТ (папула любого размера); на рис. 2б указана линия регрессии

Результаты и обсуждение

Положительные результаты пробы с ДСТ отмечены у 172 обследованных (81,9%, 95%ДИ 76,1–86,6%), отрицательные – у 38 (18,3%, 95%ДИ 13,5–23,9%). У больных ТОД частота положительных проб ДСТ составила 90,7%, тогда как у детей с ЛТИ – 51,1% ($p < 0,001$ по критерию χ^2). Средний размер папулы составил $16,2 \pm 4,43$ мм (от 7 до 36 мм, медиана 16 мм).

У 169 детей ранее (до начала химиотерапии) уже выполняли пробу с ДСТ: положительные результаты были отмечены у 147 из 169 (87,0%, 95%ДИ 81,0–91,3%), средний размер папулы составлял $16,9 \pm 6,11$ мм (от 5 до 54 мм, медиана 16 мм). При этом у 11 из 147 больных на фоне химиотерапии отмечена реверсия ранее положительной пробы с ДСТ в отрицательную (7,5%); у одной пациентки с активным инфильтративным туберкулезом – напротив, конверсия реакции (появление папулы 20 мм), что можно отнести за счет исчезновения феномена отрицательной анергии (т. е. имело место восстановление клеточного иммунитета на фоне лечения).

Положительные результаты теста QFT-GIT получены у 176 пациентов (83,8%, 95%ДИ 78,2–88,2%), отрицательные – у 34 (16,2%, 95%ДИ 11,8–21,8%). Положительный результат теста чаще отмечали в группе детей с ТОД (92,6% по сравнению с 53,2% в группе с ЛТИ, $p < 0,001$ по критерию χ^2).

Среднее значение продукции гамма-интерферона в ответ на стимуляцию специфическими антигенами составило $6,84 \pm 6,74$ МЕ/мл, медиана 4,45 МЕ/мл, разброс значений от 0 до 28,3 МЕ/мл (распределение см. рис. 1).

Продукция гамма-интерферона была выше у больных детей ($7,63 \pm 6,85$ МЕ/мл, медиана 5,5 МЕ/мл, интерквартильный размах 1,89–12,96 МЕ/мл), чем при ЛТИ ($4,21 \pm 5,68$ МЕ/мл, медиана 1,13 МЕ/мл, интерквартильный размах 0–7, 14 МЕ/мл). Различия были статистически значимы ($p < 0,001$ по критерию Манна-Уитни).

У 14 пациентов (6,6%) результаты QFT-GIT находились в диапазоне 0,2 – 0,6 МЕ/мл. Как было указано выше, такие значения могут быть расценены как сомнительные или «серые». Если опираться на данный вариант интерпретации, частота положительных результатов QFT-GIT составила 170 (79,8%), сомнительных – 14 (6,6%), отрицательных – 29 (13,6%).

Результаты обоих тестов (ДСТ и QFT-GIT) совпадали в 90,5% (у 190 больных, 95%ДИ 85,7–93,8%). Коэффициент согласия каппа составил $0,67 \pm 0,07$ ($p < 0,001$), что свидетельствует о высокой степени согласия результатов обоих тестов. Обнаружена прямая корреляция между размером папулы ДСТ и количественным результатом QFT-GIT ($\rho = 0,51$, $p < 0,001$, см. рис. 2б). Результаты теста QFT-GIT у больных с положительными и отрицательными реакциями ДСТ представлены на рисунке 2 (а, б).

Процент дискордантных реакций составил 9,5% (20 пациентов).

У 11 детей с отрицательной реакцией на пробу с ДСТ тест QFT-GIT оказался положительным. В их числе были девять детей, у которых ранее, перед началом терапии, проба с ДСТ была положительной, а затем, при проведении тестов в рамках данного исследования, зафиксированы отрицательные результаты ДСТ и положительные – QFT-GIT. Возможно, у этих детей реверсия ДСТ на фоне химиотерапии опередила негативацию QFT-GIT, что и определило дискордантность результатов.

У двух больных результат ДСТ изначально был отрицательным и сохранялся таковым, между тем как QFT-GIT показал положительный результат. Еще у девяти детей с положительной реакцией на пробу с ДСТ тест QFT-GIT оказался отрицательным.

С целью объяснить расхождение результатов тестов у этих 11 детей проведен детальный анализ каждого случая, с учетом преимущественной направленности обоих тестов не столько на диагностику туберкулеза как такового, сколько на оценку активности процесса. Клинические характеристики больных детей представлены в таблице.

У пациентов № 2, 3, 6, 7, 8 результаты QFT-GIT отрицательны, а результаты ДСТ – положительны (по рентгенологическим данным – фаза инфильтрации). У пациента № 4 процесс в фазе кальцинации, результат QFT-GIT положителен, а результат ДСТ – отрицателен. У пациента № 5 процесс также в фазе кальцинации, отмечена значительная регрессия папулы и «сомнительный» результат QFT-GIT.

У некоторых детей результаты QFT-GIT могли быть отнесены в группу «сомнительных». При возможности такой трактовки дискордантность тестов была бы меньше. Исследование необходимо продолжить для получения статистически более значимых результатов при их клинко-рентгенологическом согласовании.

Заключение

Оба теста продемонстрировали высокую частоту положительных реакций: ДСТ – 81,7% (95%ДИ 76,1–86,6%) и QFT-GIT 85,0% (95%ДИ 78,2–88,2%). Эти цифры нельзя считать точно характеризующими чувствительность теста, поскольку больные и пациенты с ЛТИ прошли курс лечения, и у части из них произошла реверсия положительных результатов.

Результаты проведения обоих тестов демонстрируют высокую степень согласованности между собой (совпадение в 90,5% случаев, коэффициент каппа $0,67 \pm 0,07$, $p < 0,001$).

Частота дискордантных реакций в данном исследовании отмечена в 9,5% случаев (95%ДИ 6,2–14,3%). Реверсия реакции на пробу с ДСТ до отрицательных значений отмечена у 11 человек (что соответствовало динамике клинко-рентгенологической картины), у 9 из них отмечена положительный результат QFT-GIT.

Таблица. Клинические характеристики пациентов с дискордантными результатами теста QFT-GIT и пробы с ДСТ

№	Основной диагноз	Возраст	Папула ДСТ, мм		Результат QFT-GIT	
			при выявлении	на фоне лечения	МЕ/мл	интерпретация
1	Диссеминированный ТБ в фазе рассасывания	18	0	0		
2	ТБ ВГЛУ в фазе инфильтрации	14	–*	11	0,19	отрицат.
3	ТБ ВГЛУ в фазе инфильтрации	16	–	11	0,21	отрицат. (сомнит.*)
4	ТБ ВГЛУ в фазе кальцинации	14	0	0	22,7	полож.
5	ТБ ВГЛУ в фазе кальцинации	14	18	10	0,3	отрицат. (сомнит.*)
6	Первичный туберкулезный комплекс в фазе инфильтрации	16	–	14	0,00	отрицат.
7	Первичный туберкулезный комплекс в фазе инфильтрации	15	–	13	0,00	отрицат.
8	Инфильтративный ТБ верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации	17	18	19	0,15	отрицат.
9	Очаговый ТБ левого легкого в фазе уплотнения	17	14	12	0,3	отрицат. (сомнит.*)
10	Латентная туберкулезная инфекция	10	0	0	2,33	полож.
11	Латентная туберкулезная инфекция	15	10	10	0,00	отрицат.

– – нет данных (тест не проводили).

* – сомнительный результат только по мнению экспертов (не производителя).

Литература

1. Слогоцкая Л.В., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. и др. Динамика кожной пробы (диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни лёгких. – 2011. – № 2 – С. 59-63.
2. Aggerbeck H, Giemza R., Joshi P. et al. Randomised clinical trial investigating the specificity of a novel skin test (C-Tb) for diagnosis of M. tuberculosis infection // PLoS One. – 2013. – Vol. 8: e64215. doi: 10.1371/journal.pone.0064215
3. Aiken A., Hill P., Fox A. et al. Reversion of the ELISPOT test after treatment in Gambian tuberculosis cases // BMC Infect. Dis. – 2006. – Vol.6. – P. 66.
4. Andersen P., Andersen A., Sorensen A., Nagai S. Recall of long-lived immunity to Mycobacterium tuberculosis infection in mice // J. Immunol. – 1995. – Vol. 154. – 7. – P. 3359-3372.
5. Andersen P., Munk M., Pollock J., Doherty T. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 1099-1104.
6. Bakir M, Millington K, Soysal A et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 149(11). – P. 777-7787.
7. Behr M., Wilson M., Gill W. et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray // Science. – 1999. – Vol. 284. – P. 1520-1523.
8. Belknap R., Kelahar J., Wall K., et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection in US health care workers: reproducibility, repeatability and 6 month follow-up with interferon gamma release assays (IGRAs) // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 179:A4101.
9. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence // Nature. – 1998. – Vol. 393. – P. 537-544.
10. Connell T., Ritz N., Paxton G. et al. A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON TB Gold and T-SPOT.TB in children // PLoS ONE – 2008. – Vol. 3. – e2624. doi:10.1371/journal.pone.0002624.
11. Detjen A., Loebenberg L., Grewal H., et al. Short-term Reproducibility of a Commercial Interferon-gamma Release Assay // Clin. Vaccine Immunol. – 2009. – Vol. 16. – P. 1170-1175.
12. Diel R., Loddenkemper R., Meywald-Walter K. et al. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 177. – P. 1164-1170.
13. Dillon D., Alderson M., Day H. et al. Molecular and immunological characterization of Mycobacterium tuberculosis CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in Mycobacterium bovis BCG // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38. – P. 3285-3290.

14. Doherty T., Demissie A., Olobo J. et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 704-706.
15. Ewer K., Millington K., Deeks J. et al. Dynamic antigen-specific T-cell responses after point-source exposure to *Mycobacterium tuberculosis* // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – P. 831-839.
16. Goletti D., Stefania C., Butera O., et al. Accuracy of immunodiagnostic tests for active tuberculosis using single and combined results: a multicenter TBNET-Study // *PLoS ONE* 2008; 3:e3417)
17. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis* // *J. Bacteriol.* – 1996. – Vol. 178. – P. 1274-1282.
18. Munk M., Arend S., Brock I. et al. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis // *J. Infect Dis.* – 2001. – Vol. 183 (1). – P.175-176.
19. van Zyl-Smit R., Pai M., Peparh K. et al. Within-subject variability and boosting of T Cell IFN- γ responses following tuberculin skin testing // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180.– P. 49-58.
20. Vordermeier H., Chambers M., Cockle P. et al. Correlation of ESAT-6-specific gamma interferon production with pathology in cattle following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination against experimental bovine tuberculosis // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70. – P. 3026-3032.

Сведения об авторах

Слогоцкая Людмила Владимировна – заведующая научно-клиническим отделом ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук
 Адрес: 107014, Москва, ул. Стромывка, д.10
 Телефон (499) 269-14-10
 e-mail: lyu186@yandex.ru

Иванова Диана Александровна – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук
 Адрес: 107014, Москва, ул. Стромывка, д.10
 Телефон (499) 269-14-10

Сенчихина Ольга Юрьевна – заведующая отделением фтизиатрической помощи детям и подросткам ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук
 Адрес: 107014, Москва, ул. Стромывка, д.10
 Телефон (499) 268-19-70; факс (499) 785-20-81

Макарова Мария Владимировна – заведующая туберкулезным легочным отделением ГКУЗ «Туберкулезная больница № 6 Департамента здравоохранения города Москвы»
 Адрес: 141034, Московская обл., Мытищинский р-н, пос. Здравница, ул. Дубки, д. 7
 Телефон (495) 586-75-65
 e-mail: info: tb6/mosgorzdrav.ru

Алещенкова Ольга Ивановна – заведующая филиалом «Детское отделение» ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»
 Адрес: 105568, г. Москва, ул. Чечулина, д. 5
 Телефон (499) 308-97-40
 e-mail: det-otdel@mail.ru

Куликовская Наиля Вафиновна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук
 Адрес: 107014, Москва, ул. Стромывка, д. 10
 Телефон (496) 603 30 33

Ванеева Татьяна Владимировна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук
 Адрес: 107014, Москва, ул. Стромывка, д.10
 Телефон (496) 603 30 33