

Л.В. Слогодская¹, В.И. Литвинов¹, Я.А. Кочетков¹, О.Ю. Синчихина²¹ Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы² Противотуберкулезный диспансер № 18 г. Москвы

Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей

Контактная информация:

Слогодская Людмила Владимировна, заведующая научно-клиническим отделом, ученый секретарь Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10, тел.: (499) 268-67-94, (499) 268-00-05, e-mail: lyu186@yandex.ru

Статья поступила: 28.02.2011 г., принята к печати: 21.03.2011 г.

В России был разработан препарат Диаскинтест® (ДСТ) — комплекс рекомбинантных белков CFP10-ESAT6, продуцируемых *Escherichia coli*, — BL21 (DE3)/pCFP-ESAT для внутрикожного применения. **Цель исследования** — определить частоту положительных реакций на Диаскинтест у детей и подростков, в различных группах диспансерного наблюдения в зависимости от степени риска развития активного туберкулеза и при туберкулезе в процессе лечения. Было обследовано 956 детей и подростков, которым параллельно поставлены пробы ДСТ и Манту. **Результаты.** ДСТ показал высокую чувствительность не только при активном туберкулезе, но и при предположительно скрытой, так называемой латентной, туберкулезной инфекции, об этом свидетельствуют следующие данные. У детей и подростков, лечившихся по поводу локальных форм туберкулеза, но еще не закончивших лечение, отмечался высокий процент (90,5%) положительных реакций на ДСТ (95% ДИ 83,0–97,9%); у пациентов, закончивших лечение, положительные реакции отмечены в 63,4% случаев (95% ДИ 42,8–83,8%). Наиболее высокая частота положительных реакций ДСТ отмечена у детей с виражом туберкулиновых реакций при наличии семейного контакта с бактериовыделителями — 91,7% (95% ДИ 76,5–100%); у этих детей с наибольшей вероятностью можно предположить наличие латентной туберкулезной инфекции (популяция микобактерий в момент исследования, вероятно, находится в активном состоянии); в группе, получивших лечение, только у 32,1% детей отмечена положительная реакция на ДСТ (95% ДИ 11,3–52,9%). У детей и подростков с длительно сохраняющейся положительной реакцией Манту (в течение более 3 лет) только в 4,6% реакция на ДСТ была положительной (95% ДИ 0,2–8,9%). Вероятно, это объясняется тем, что в ранний период инфицирования (период виража туберкулиновых реакций), когда происходит размножение микобактерий в организме ребенка, реакция на ДСТ бывает положительной, но по прошествии 3 лет велика вероятность перехода инфекции в стадию персистенции — в это время реакция на ДСТ становится отрицательной. Диаскинтест® не выявляет гиперчувствительности замедленного типа, связанной с вакцинацией BCG, что свидетельствует о его высокой специфичности: у всех 159 вакцинированных детей была отрицательная реакция (95% ДИ 99,3%); не было положительных реакций и у лиц с неспецифическими заболеваниями легких. В процессе исследования не выявлено проявлений неспецифической аллергии на ДСТ. Реакция Манту практически не продемонстрировала разницы частоты положительных реакций у получивших и не получивших лечение: практически у всех она оставалась положительной. (Вопросы диагностики в педиатрии. — 2011; 3 (2): 20–25).

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, кожный тест Диаскинтест, антиген CFP10/ESAT6.

L.V. Slogotskaya¹, V.I. Litvinov¹, J.A. Kochetkov¹, O.Yu. Sinchihina²¹ Moscow City Scientific-Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow Health Department² TB Hospital № 18, Moscow

A new skin test «Diaskintest» for diagnostics of tuberculosis infection in children

Diaskintest (DST) represents a complex of recombinant proteins CFP10-ESAT6 produced by *Escherichia coli* for intracutaneous use and has been developed in Russia. In the present study, we aimed to determine the frequency of positive reactions to DST in children and adolescents with high risk of developing active tuberculosis as well as with tuberculosis in the course of treatment. In total, 956 children and adolescents were injected with DST in parallel with the Mantoux test. DST showed high sensitivity not only for active tuberculosis, but also for latent *M. tuberculosis* infection. Among children and adolescents during treatment for local forms of tuberculosis, there was a high percentage of positive reactions to the DST (90.5%, CI 83.0–97.9%). In patients who completed treatment, the positive reaction observed in 63.4% cases (CI 42.8–83.8%). The highest frequency of positive DST reactions (91.7%, CI 76.5–100%) was observed in children with conversion of tuberculin reactions in the presence of a family contact with bacterium excretion. Probably, these children have latent tuberculosis. In patients who have completed antibacterial treatment, only 32.1% (CI 11.3–52.9%) gave positive response to the DST. In children and adolescents with long-lasting (for over 3 years) positive Mantoux test, only 4.6% (CI 0.2–8.9%) response positively to DST. Diaskintest does not reveal the delayed-type hypersensitivity associated with the vaccine BCG since all 159 BCG-vaccinated children included in this study had a negative reaction. Also, there were no positive reactions in patients with nonspecific lung diseases. (Pediatric Diagnostics. — 2011; 3 (2): 20–25).

Key words: tuberculosis, diagnosis, Diaskintest.

Более 100 лет кожная туберкулиновая проба Манту является методом выявления туберкулезной инфекции. Она используется в основном при массовой туберкулинодиагностике у детей и подростков как с целью выявления туберкулезной инфекции, так и для определения показаний для ревакцинации у неинфицированных лиц. Однако из-за низкой специфичности пробы — высокой частоте ложноположительных реакций, которые объясняются перекрестной сенсбилизацией с вакцинным штаммом БЦЖ (*Mycobacterium bovis BCG*), возникают трудности в ее интерпретации. Реакции на туберкулин не отличаются у впервые инфицированных и перенесших в прошлом туберкулезную инфекцию или заболевание локальными формами туберкулеза, так как на долгие годы они сохраняют положительную реакцию на пробу Манту [1–4]. В результате гипердиагностики туберкулезной инфекции имеет место необоснованное назначение превентивной противотуберкулезной терапии неинфицированным детям. С другой стороны, происходит недооценка положительных реакций, которые принимают за проявления поствакцинальной аллергии: в результате у многих детей и подростков туберкулез выявляется поздно, либо в запущенном состоянии, либо в стадии уже начавшейся кальцинации [5–10]. Недавно инфицированные лица, выявленные благодаря выражу туберкулиновой реакции, подвержены повышенному риску развития заболевания. При отсутствии лечения у 2–5% лиц, наблюдавшихся в контакте с больными туберкулезом, разовьется заболевание, причем у 80% всех заболевших — в течение 1–2 лет после инфицирования, после чего пойдет быстрое снижение риска [11–14].

По данным М.В. Шиловой (2009), в России из каждых 1000 впервые инфицированных детей и подростков (с выражом туберкулиновых реакций) заболевают туберкулезом 12 детей и 100 подростков. Высокий показатель заболеваемости отмечается у детей и подростков из контакта с больными туберкулезом: соответственно, 330,3 и 546,0 на 100 тыс. находившихся в контакте, несмотря на то, что подавляющее число детей (по данным отчета) принимали профилактическое лечение.

Более 10 лет назад был расшифрован геном микобактерий туберкулеза, и появилась возможность выявить отличия между вакцинным штаммом *M. bovis BCG* и вирулентными штаммами *Mycobacterium tuberculosis*: в частности, обнаружено, что в регионе *RDI* (*region of difference*) генома *M. tuberculosis* находятся гены, кодирующие секрецию белков CFP10 и ESAT6, которые отсутствуют в геноме *M. bovis BCG* и большинстве нетуберкулезных микобактерий [15–17]. Открытие антигенов, специфичных для *M. tuberculosis*, привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на продуцировании гамма-интерферона (ИНФ γ), в ответ на стимуляцию этими антигенами [18, 19]. Эти тесты продукции ИНФ γ (IGRA) показали почти 100% специфичность, но более низкую чувствительность — около 80% [20, 21].

Выявились существенные недостатки тестов: высокие материальные затраты, наличие оборудованной лаборатории и требования по забору крови с соблюдением предосторожностей для сохранения жизнеспособности лимфоцитов, продуцирующих ИНФ γ . Решением проблемы могли бы стать кожные тесты с белками — CFP10 и ESAT6.

В связи с вышеизложенным, в России был разработан препарат Диаскинтест® (ДСТ), который представляет собой комплекс рекомбинантных белков CFP10/ESAT6, продуцируемых *Echerichia coli*, — BL21 (DE3)/pCFP-ESAT [22]. Он предназначен для внутрикожного применения.

Цель настоящего исследования — определить частоту положительных реакций на Диаскинтест у детей и подростков, в различных группах диспансерного наблюдения в зависимости от степени риска развития активного туберкулеза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В Московском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом (МНПЦБТ) впервые в клинических исследованиях была изучена безопасность, специфичность, чувствительность нового кожного теста. Проведено его сравнение с кожным туберкулиновым тестом (КТТ) с 2 ТЕ PPD-L [23, 24]. Диаскинтест внедрен в широкую клиническую практику приказом Минздравсоцразвития РФ № 855 [25].

В соответствии с этим Приказом внутрикожную пробу с препаратом применяют в противотуберкулезных учреждениях или (при отсутствии таковых) по назначению врача-фтизиатра и при его методическом обеспечении.

Техника проведения: 0,1 мл препарата вводят внутрикожно в область внутренней поверхности средней трети предплечья, аналогично технике пробы Манту.

Учет результатов реакции:

- отрицательная — полное отсутствие инфильтрата и гиперемии или «уколочная реакция»;
- сомнительная — гиперемия (любого размера без инфильтрата);
- положительная — инфильтрат (папула) любого размера.

Было обследовано 956 детей и подростков (табл. 1), наблюдаемых в стационаре детского реабилитационного отделения МНПЦБТ и противотуберкулезных диспансерах Москвы. Все дети полностью обследованы в соответствии с существующими стандартами. Они были разделены на девять групп, в каждой из которых 2 подгруппы: получивших и не получивших лечение (см. табл. 1). Параллельно были поставлены кожные тесты: Манту с 2 ТЕ PPD-L и 0,2 мкг препарата ДСТ в 0,1 мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Реакции на Диаскинтест в различных группах наблюдения

1. Дети и подростки, больные туберкулезом органов дыхания ($n = 114$). Все находились в стационаре детского реабилитационного отделения МНПЦБТ, куда были переведены на долечивание из стационара Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН, проводившего интенсивную фазу химиотерапии до получения клинического эффекта. Ни у кого из них на момент исследования не зафиксировано бактериовыделения.

На момент постановки тестов 84 пациента закончили только первую (интенсивную) фазу лечения и продолжали получать химиотерапию (подгруппа А). У 76 из них (90,5%) была положительная реакция на ДСТ (95% ДИ 83,0–97,9%), у 8 — отрицательная (у лиц с ограниченными очаговыми процессами в стадии рассасывания). Реакция Манту была положительной у всех детей этой подгруппы.

30 человек закончили полный курс химиотерапии (подгруппа Б). У 19 из них (63,4%), имевших изначально распространенные и осложненные формы туберкулеза органов дыхания (эмпиема плевры, диссеминированный туберкулез, инфильтративный с распадом и обсеменением и др.), наблюдалась положительная реакция на ДСТ (95% ДИ 42,8–83,8%). Четверо детей были подвернуты резекционному хирургическому лечению. У 11 детей (36,6%), закончивших лечение, зафиксирована отрицательная

Таблица 1. Частота положительных реакций на Диаскинтест у детей и подростков различных групп

Характеристика групп	Число пациентов	Положительные реакции на ДСТ	
		абс.	%
1. Дети и подростки с туберкулезом органов дыхания, в том числе:	114	95	83,3
А. Закончили первую (интенсивную) фазу лечения	84	76	90,5
Б. Закончили лечение полностью	30	19	63,4
2. Дети и подростки с «виражом туберкулиновой пробы» из контакта с больным туберкулезом с МБТ, в том числе:	52	31	59,6
А. Не пролечены	24	22	91,7
Б. Пролечены	28	9	32,1
3. Дети и подростки с «виражом туберкулиновой пробы» без указания контакта с больным туберкулезом, в том числе:	143	25	17,5
А. Не пролечены	112	19	17,0
Б. Пролечены	31	6	19,3
4. Дети и подростки с гиперергическими реакциями на туберкулин, в том числе:	135	67	49,6
А. Не пролечены	97	51	52,6
Б. Пролечены	38	16	42,1
5. Дети и подростки с усиливающейся туберкулиновой чувствительностью, в том числе:	104	22	21,1
А. Не пролечены	85	20	23,5
Б. Пролечены	19	2	10,5
6. Дети и подростки, длительно наблюдаемые, с положительными реакциями на туберкулин, в том числе:	155	6	3,9
А. Не пролечены	131	6	4,6
Б. Пролечены	24	0	0
7. Дети и подростки, наблюдаемые по поводу контакта с больными туберкулезом без бактериовыделения или случайным отдаленным контактом, в том числе:	60	16	26,7
А. Не пролечены	27	8	29,6
Б. Пролечены	33	8	24,2
8. Дети и подростки, вакцинированные (ревакцинированные) БЦЖ, в том числе:	159	0	0
А. Не пролечены	159	0	0
Б. Пролечены	0	–	–
9. Дети и подростки, наблюдаемые по 0 группе с нетуберкулезными заболеваниями легких, в том числе:	23	0	0
А. Не пролечены	22	0	0
Б. Пролечены	1	0	0
Всего	945	262	27,7

реакция на ДСТ — все они были излечены от туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, находились под наблюдением более 18 мес от начала лечения и получили неоднократно курс противорецидивной терапии. Пациенты длительное время (более года) получали лечение в условиях стационара детского реабилитационного отделения и были разобщены с родственниками, больными туберкулезом. Реакция Манту после завершения лечения оказалась отрицательной лишь у 1 ребенка из этой подгруппы.

2. Дети и подростки с виражом туберкулиновых реакций из семейного контакта с бактериовыделителями ($n = 52$). Из них — 24 пациента не получали превентивную химиотерапию, у 22 (91,7%) — реакция на ДСТ

была положительной (95% ДИ 76,5–100%), а среди получавших превентивную химиотерапию только у 9 из 28 (32,1%) человек (95% ДИ 11,3–52,9%). Отрицательная реакция Манту отмечена только у одного пациента в этой подгруппе (после лечения).

3. Дети с виражом туберкулиновых реакций и неуставленным контактом ($n = 143$) также были разделены на две подгруппы: получавшие превентивную терапию (112) и не получавшие (31). Реакция на ДСТ была положительной, соответственно, у 19–17,0% (95% ДИ 9,1–24,8%) и 6–19,3% (95% ДИ 2,3–36,4%) пациентов.

В то же время реакция Манту после лечения у всех оставалась положительной.

4. Дети и подростки с гиперергической реакцией Манту ($n = 135$). Не получали превентивную терапию 97 человек: у 51 из них (52,6%) реакция на ДСТ была положительной (95% ДИ 41,6–63,5%); 38 детей получали превентивную терапию: у 16 из них (42,1%) была положительная реакция (95% ДИ 23,8–60,4%); реакция Манту у всех лиц обеих подгрупп была положительной, в том числе после лечения.
5. Дети и подростки с усиливающейся туберкулиновой чувствительностью ($n = 104$). Реакция на ДСТ была положительной у 2–10,5% (95% ДИ 0–29,4%) из 19 пациентов, получавших превентивную терапию, и у 20–23,5% (95% ДИ 13,4–33,7%) из 85 — не получавших терапию. Реакция Манту у всех, в том числе получавших лечение, была положительной.
6. Дети и подростки, длительно имевшие положительные туберкулиновые реакции. Эту группу ($n = 155$) составили дети, у которых в течение нескольких лет (более трех) сохраняются «монотонно» положительные реакции на туберкулин: из них 131 — не получали превентивного лечения, 24 — получали. Из детей, не получавших терапию, только у 6 (4,6%) была положительная реакция на ДСТ (95% ДИ 0,2–8,9%), у всех получавших терапию (100%) — реакция была отрицательной (95% ДИ 95,9%). Реакция Манту у всех, в том числе получавших лечение, была положительной.
7. Дети и подростки, наблюдаемые по контакту с больными туберкулезом без бактериовыделения ($n = 60$). Как правило, они имели контакт (в классе) с ребенком, больным туберкулезом, или больными родственниками. Среди 27 не пролеченных детей этой группы у 8 (29,6%) была положительная реакция на ДСТ (95% ДИ 8,8–50,4%), среди пролеченных (33–24,2%; 95% ДИ 6,6–41,8%) — у 8. Реакция Манту была положительной у 75,0 (95% ДИ 53,9–94,2%) и 87,5% (95% ДИ 73,7–100%), соответственно. Приведем пример обследования контактов по колледжу у подростков.
В коллективе учебного заведения была выявлена девочка 16 лет, у которой при рентгеновском исследовании выявлен инфильтративный туберкулез легких без бактериовыделения. При этом реакция Манту у нее — 14 мм, а реакция на Диаскинтест — 23 мм. Все учащиеся этой группы (22 человека) были обследованы при помощи пробы Манту и ДСТ. Только у одной девочки обе реакции были отрицательными, у всех остальных реакция Манту была положительной — от 8 до 19 мм (средний размер папулы 12,5 мм). У троих подростков зафиксирована положительная реакция на ДСТ. Все подростки обследованы рентгенологически: при этом у двоих выявлены локальные формы туберкулеза (при очаговом туберкулезе легких реакция на ДСТ — 17 мм и инфильтративном — 23 мм); у девочки (реакция Манту — 10 мм и ДСТ — 19 мм) изменений в легких не обнаружено; ее состояние расценено как инфицирование, и она получает превентивную терапию.
Трое больных подростков проходят лечение в клинике. Таким образом, в очаге туберкулезной инфекции ($n = 22$) 21 подросток имел положительную реакцию Манту и только 4 — положительную на ДСТ. Это позволило диагностировать 3 случая заболевания туберкулезом и 1 случай инфицирования. Было показано, что Диаскинтест во всех случаях локальных форм туберкулеза позволил выявить заболевание. Несмотря на то, что у всех детей была положительная реакция Манту, ее размер у больных и здоровых детей не отличался,

напротив — у некоторых здоровых детей реакция была даже более выраженной, чем у больных туберкулезом.

8. Дети и подростки, вакцинированные (ревакцинированные) BCG ($n = 159$). С момента последней вакцинации (ревакцинации) прошло от 1 до 3 лет. Все дети обследованы, никаких патологических изменений не обнаружено. Реакция Манту была положительной в 95,6% (95% ДИ 91,8–99,4%), сомнительной — в 4,4% случаев (95% ДИ 0,6–8,2%); реакция на ДСТ у всех — отрицательная (95% ДИ 99,3%).
9. Дети и подростки с нетуберкулезными заболеваниями (23 человека с пневмонией, бронхитом и др.). У 16 (69,6%) из них реакция Манту была положительной (95% ДИ 46,4–92,6%), реакции на ДСТ были отрицательными у всех (95% ДИ 95,7%). У одного больного в этой группе первоначально предположили наличие туберкулеза, и он получал «пробную» терапию.

Таким образом, ДСТ показал высокую чувствительность не только при активном туберкулезе, но и предположительно скрытой, так называемой латентной, туберкулезной инфекции, о чем свидетельствуют следующие данные.

У детей и подростков, лечившихся по поводу локальных форм туберкулеза, но еще не закончивших лечение, отмечался высокий процент (90,5%) положительных реакций на ДСТ (95% ДИ 83,0–97,9%); отрицательные результаты наблюдали только при наличии малых форм; у детей, закончивших лечение, положительные реакции отмечены в 63,4% случаев (95% ДИ 42,8–83,8%), причем у лиц, перенесших туберкулез внутригрудных лимфоузлов, отрицательные реакции наблюдали только через 18 мес от момента начала лечения — после курсов противорецидивного лечения, что позволяет предположить длительное сохранение в организме метаболически активных микобактерий.

Наиболее высокая чувствительность ДСТ отмечена у детей с виражом туберкулиновых реакций при наличии семейного контакта с бактериовыделителями — в 91,7% (95% ДИ 76,5–100%); у этих детей с наибольшей вероятностью можно предположить наличие активной туберкулезной инфекции (популяция микобактерий в момент исследования, вероятно, находится в стадии размножения); после лечения у 32,1% детей отмечена положительная реакция на ДСТ (95% ДИ 11,3–52,9%).

У детей с виражом туберкулиновых реакций, но без наличия семейного контакта с бактериовыделителями, определяли более низкий процент положительных реакций на ДСТ как при отсутствии лечения — в 17,0% (95% ДИ 9,1–24,8%), так и после него — в 19,3% (95% ДИ 2,3–36,4%) случаев, что свидетельствует, очевидно, о меньшей бактериальной нагрузке в организме ребенка.

У детей, наблюдаемых в диспансере в связи с контактом с больными туберкулезом без бактериовыделения, реакции на ДСТ только в 29,6 (95% ДИ 8,8–50,4%) и 24,2% (95% ДИ 6,6–41,8%) были положительными.

У детей с гиперергическими реакциями на туберкулин, не получивших терапию, отмечено 52,6% положительных реакций на ДСТ (95% ДИ 41,6–63,5%); в подгруппе получивших превентивную терапию — 42,1% (95% ДИ 23,8–60,4%), притом реакция Манту у всех пролеченных оставалась положительной.

У детей и подростков с длительно сохраняющейся положительной реакцией Манту (в течение 3 лет и более) только в 4,6% случаев реакция на ДСТ была положительной (95% ДИ 0,2–8,9%). Вероятно, когда происходит размножение микобактерий в организме ребенка (ранний

период инфицирования — период выража туберкулиновых реакций), реакция на ДСТ бывает положительной, но через 3 года возрастает риск перехода инфекции в стадию персистенции, и в это время реакция на ДСТ становится отрицательной.

Диаскинтест не выявляет гиперчувствительности замедленного типа, связанной с вакцинацией BCG, что свидетельствует о его высокой специфичности: у всех 159 вакцинированных детей была отрицательная реакция (95% ДИ 99,3%); не было положительных реакций и у лиц с неспецифическими заболеваниями легких.

В процессе исследования не обнаружено проявлений неспецифической аллергии на ДСТ.

Реакция Манту практически не продемонстрировала разницы в частоте положительных реакций у получавших и не получавших лечение: оставалась положительной у абсолютного большинства.

Отрицательная реакция Манту свидетельствует об отсутствии поствакцинальной аллергии и инфицирования, поэтому остается незаменимой при отборе детей на ревакцинацию. Однако проба Манту не способна дифференцировать активную туберкулезную инфекцию от перенесенного в прошлом инфицирования или излеченного заболевания («иммунологической памяти»). В связи с этим дети с положительной реакцией

Манту направляются в противотуберкулезный диспансер на дообследование Диаскинтестом.

Результаты исследования позволили оценить положительную реакцию на ДСТ как показатель наличия размножающейся популяции микобактерий в организме. Лица с сомнительной и положительной реакцией на тест обязательно обследуют на туберкулез. Согласно Методическим рекомендациям Департамента здравоохранения города Москвы [26], таким детям необходимо тщательное рентгенологическое исследование, включая компьютерную томографию. При отсутствии локальных проявлений туберкулеза назначается превентивная терапия.

Все это обосновывает показания для назначения препарата:

- с целью дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии;
- дифференциальной диагностики туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний;
- диагностики локальных форм туберкулеза и оценки активности процесса;
- показания к назначению превентивной терапии инфицированным лицам с высоким риском развития заболевания;
- мониторинга эффективности лечения больных туберкулезом и лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза и получивших превентивную терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лебедева Л.В., Грачева С.Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза у детей // Пробл. туб. и болезней легких. — М., 2007. — С. 5–9.
2. Hsu K.H. Tuberculin reaction in children treated with isoniazid // Am. J. Dis. Child. — 1983; 137 (11): 1090–1092.
3. Orme M. The latent tuberculosis bacillus (I'll let you know if I ever meet one) // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. — 2001; 5 (7): 589–593.
4. Greveson K. Can ELISpot replace the tuberculin skin test for latent tuberculosis? // Br. J. Nurs. — 2009; 18: 1248–1254.
5. Александрова Е.Н., Морозова Т.И., Паролина Л.Е., Докорова Н.П. Интерпретация комплексной когортной оценки результатов туберкулинодиагностики // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008; 7: 23–26.
6. Овсянкина Е.С., Кобулашвили М.Г., Губкина М.Ф. и др. Факторы, определяющие развитие туберкулеза у детей // Туберкулез и болезни легких. — 2009; 11: 19–22.
7. Овчинникова Ю.Э., Довгалик И.Ф., Старшинова А.А., Буцаккая Л.А. Причины хронического течения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей, особенности клинических проявлений и терапии // Туберкулез и болезни легких. — 2010; 1: 40–44.
8. Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чугаев Ю.П. и др. Прогностические критерии перехода латентного туберкулеза в клинически активный // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008; 7: 29–35.
9. Челнокова О.Г., Кибрик Б.С. Проблемы выявления туберкулеза у детей и подростков, контактирующих с больными туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. — 2010; 1: 31–34.
10. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2008 году. — М.: ООО РПЦ Прима, 2009. — 143 с.
11. Stead W. Management of health care workers after inadvertent exposure to tuberculosis: a guide for the use of preventive therapy // Ann. Intern. Med. — 1995; 122 (12): 906–912.
12. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculosis infection and the risk of developing infectious tuberculosis // Bull. Int. Union Tuberc. Lung. Dis. — 1986; 60: 117–119.
13. Sutherland I. The evolution of clinical tuberculosis in adolescents // Tubercle. — 1966; 47: 38.
14. Yunnysky E., Fine P.E. Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis // Am. J. Epidemiol. — 2000; 152 (3): 247–263.
15. Lein A., von Reyn C., Ravn P. et al. Cellular immune responses to ESAT-6 discriminate between patients with pulmonary disease due

to Mycobacterium avium complex and those with pulmonary disease due to Mycobacterium tuberculosis // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 1999; 6: 606–609.

16. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between Mycobacterium bovis BCG and virulent M. bovis // J. Bacteriol. — 1996; 178: 1274–1282.

17. Vordermeier H., Chambers M., Cockle P. et al. Correlation of ESAT-6-specific gamma interferon production with pathology in cattle following Mycobacterium bovis BCG vaccination against experimental bovine tuberculosis // Infect. Immun. — 2002; 70: 3026–3032.

18. Andersen P., Doherty T., Sorensen A. et al. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? // Trends Mol. Med. — 2007; 13: 175–182.

19. Ewer K., Deeks J., Alvarez L. et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak // Lancet. — 2003; 361: 1168–1173.

20. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research March // Annals of Internal Medicine. — 2007; 146 (5): 340–354.

21. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // Ann. Intern. Med. — 2008; 149 (3): 177–184.

22. Киселёв В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина. — 2008; 4: 4–6.

23. Литвинов В.И., Слогодкая Л.В., Сельцовский П.П. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции // Российский медицинский журнал. — 2009; 1: 52–56.

24. Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В. и др. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста®) при туберкулезной инфекции у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. — 2010; 1: 10–15.

25. Приказ Минздравсоцразвития России № 855 от 29 октября 2009 г. «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».

26. Овсянкина Е.С., Слогодкая Л.В., Губкина М.Ф. Рекомендации по применению кожной пробы с препаратом Диаскинтест® для идентификации туберкулезной инфекции у детей и диспансерного наблюдения в противотуберкулезных учреждениях. Методические рекомендации. — М.: МНПЦБТ, 2010. — 29 с.