

А.А. Старшинова<sup>1</sup>, Д.А. Кудлай<sup>2</sup>, И.Ф. Довгальук<sup>3</sup>, Н.Ю. Басанцова<sup>1</sup>,  
Ю.С. Зинченко<sup>1</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,3</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ МЕТОДОВ ИММУНОДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт» ФМБА России, Москва; <sup>3</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ



Несмотря на предпринимаемые усилия по ликвидации туберкулезной инфекции (ТИ), как в Российской Федерации, так и во всем мире, данное заболевание остается одним из самых актуальных и значимых проблем здравоохранения. Иммунодиагностика занимает важное место в контроле над распространением инфекции, переживая свое второе рождение в связи с разработкой и внедрением новых иммунологических тестов. Введение тестов в клиническую практику позволило значительно повысить выявление ТИ при ее нетипичном или латентном течении во взрослом и детском возрасте, а также у ВИЧ-инфицированных пациентов. В данном обзоре проведен анализ современных исследований, посвященных иммунодиагностике ТИ, проводимых как *in vivo* (Диаскинтест), так и *in vitro* (IGRA-тесты: QuantiFERON-TB, T-SPOT.TB), а также сравнению их эффективности, в т.ч. у пациентов с сопутствующей патологией. Улучшение возможностей диагностики ТИ может способствовать повышению качества лечения пациентов, а также улучшению эпидемической ситуации в России.

**Ключевые слова:** иммунодиагностика, туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, Диаскинтест, IGRA-тесты, QuantiFERON-TB, T-SPOT.TB.

**Цит.:** А.А. Старшинова, Д.А. Кудлай, И.Ф. Довгальук, Н.Ю. Басанцова, Ю.С. Зинченко, П.К. Яблонский. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. *Педиатрия*. 2019; 98 (4): 229–235.

А.А. Starshinova<sup>1</sup>, D.A. Kudlay<sup>2</sup>, I.F. Dovgalyuk<sup>3</sup>, N.Yu. Basantsova<sup>1</sup>,  
Yu.S. Zinchenko<sup>1</sup>, P.K. Yablonsky<sup>1</sup>

## EFFICACY OF NEW METHODS OF TUBERCULOSIS INFECTION IMMUNODIAGNOSTICS IN THE RUSSIAN FEDERATION

<sup>1</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg; <sup>2</sup>State Scientific Center "Institute of Immunology", Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow; <sup>3</sup>St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

Despite efforts to eliminate tuberculosis infection (TI), both in the Russian Federation and around the world, this disease remains one of the most pressing and significant health problems. Immunodiagnosics is very important in controlling the spread of infection, constantly developing with introduction of new immunological tests. The introduction of tests into clinical practice has significantly increased TI detection in its atypical or latent course in adults and children, as well as in HIV-infected patients. This review presents an analysis of current studies on TI immunodiagnosics,

### Контактная информация:

Старшинова Анна Андреевна – д.м.н.,  
ведущий научный сотрудник лаборатории  
мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского  
государственного университета  
Адрес: Россия, 199034, г. Санкт-Петербург,  
Университетская наб., 7–9  
Тел.: (812) 328-20-00,  
E-mail: starshinova\_777@mail.ru  
Статья поступила 4.06.19,  
принята к печати 26.06.19.

### Contact Information:

Starshinova Anna Andreevna – MD., leading  
researcher of Mosaic of Autoimmunity Laboratory,  
St. Petersburg State University  
Address: Russia, 199034, St. Petersburg,  
Universitetskaya Embankment 7–9  
Tel.: (812) 328-20-00,  
E-mail: starshinova\_777@mail.ru  
Received on Jun. 4, 2019,  
submitted for publication on Jun. 26, 2019.

performed both in vivo (Diaskintest) and in vitro (IGRA tests: QuantiFERONTB, TSPOT.TB), as well as comparison of their efficacy, incl. in patients with comorbidities. Improving TI diagnostic possibilities can help increase the quality of patient care and improve epidemic situation in Russia.

**Keywords:** immunodiagnostics, tuberculosis, latent tuberculosis infection, Diaskintest, IGRA tests, QuantiFERONTB, TSPOT.TB.

**Quote:** A.A. Starshinova, D.A. Kudlay, I.F. Dovgalyuk, N.Yu. Basantsova, Yu.S. Zinchenko, P.K. Yablonsky. Efficacy of new methods of tuberculosis infection immunodiagnostics in the Russian Federation. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 229–235.

В начале XXI века туберкулез (ТБ) продолжает оставаться актуальной проблемой, которой уделяется внимание на различном уровне. Являясь одной из ведущих причин смертности во всем мире, ТИ по-прежнему является маркером социального и экономического благополучия страны [1–4].

Несмотря на внедрение различных международных проектов и программ, направленных на снижение заболеваемости ТБ в мире (программа ДОТС, Стратегия «Остановить ТБ» и Глобального плана «Остановить ТБ» на 2006–2015 гг.), сегодня мы не можем говорить о достаточной их эффективности и об успехе в борьбе с распространенностью ТБ [5].

В 2014 г. ВОЗ представила новую стратегию END TB и перед всем сообществом были поставлены глобальные цели: на 90% уменьшить абсолютное число смертей от ТБ, на 80% сократить показатель заболеваемости ТБ (новые случаи на 100 000 человек в год) к 2035 г., что означает искоренение заболевания в мире [6, 7]. Под данной стратегией подписались более 85 стран мира, в т.ч. и Российская Федерация.

Значимость поставленных задач была подчеркнута на Первой глобальной министерской конференции «Ликвидация туберкулеза в эпоху устойчивого развития: многосекторальный подход», которая прошла в Москве в ноябре 2017 г. с участием специалистов из разных стран мира, и на ассамблее ООН в сентябре 2018 г. в Нью-Йорке [8–10].

Согласно данным статистики, большая часть больных ТБ проживает в регионах Южной Африки (26,2%), Юго-Восточной Азии (45,6%), значительно меньше – в странах Восточно-Средиземноморского (7,2%), Европейского (3,1%) и Американского регионов. ТБ продолжает оставаться одной из 10 ведущих причин смертности в мире, опережая по значимости ВИЧ-инфекцию и малярию. По приблизительным данным, в 2017 г. ТБ заболели 10 млн человек, из которых 10–15% детей; умерли 1,4 млн населения (в т.ч. 0,3 млн человек с ВИЧ), из которых – 233 000 детей [7, 9].

В Российской Федерации благодаря принятым за последнее время мерам к 2017 г. удалось снизить уровень заболеваемости ТБ по сравнению с 2016 г. на 9,4% (с 53,3 до 48,3 на 100 000 населения), а за последние 10 лет – на 43,2% (в 2008 г. заболеваемость ТБ составляла 85,1 на 100 000 населения) (рис. 1), что сопровождается

ростом ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя [10, 11].

Основными направлениями, обозначенными в стратегии «Проект глобальной стратегии и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 года» от 14 марта 2014 г., явились ранняя диагностика ТБ с включением молекулярно-генетического тестирования на лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ); улучшение качества лечения ТБ, в т.ч. больных с лекарственной устойчивостью МБТ; совершенствование мер по выявлению и ведению ТБ у лиц с ВИЧ; создание новых вакцин и повышение эффективности профилактических мероприятий [7, 12].

Ранняя диагностика ТИ по праву стоит на первом месте, что обусловлено прежде всего возможностью контролировать распространение инфекции и предотвращать развитие заболевания у лиц, инфицированных МБТ. Иммунодиагностика ТИ прошла столетний путь совершенствования и сегодня благодаря разработке и внедрению иммунологических тестов нового поколения перешла на иной уровень.

### Иммунодиагностика ТИ: исторические аспекты и новые перспективы

Сразу после выявления и описания *M. tuberculosis* в конце XIX века ученые всего мира стали заниматься разработкой возможных методов диагностики данной инфекции. Одним из первых методов стал туберкулиновый тест, при котором в ответ на введение в организм специфических белков *M. tuberculosis* развивалась реакция гиперчувствительности замедленного типа. Сам первооткрыватель бактерии Роберт Кох (Hermann Robert Koch) предполагал, что с помощью данного теста

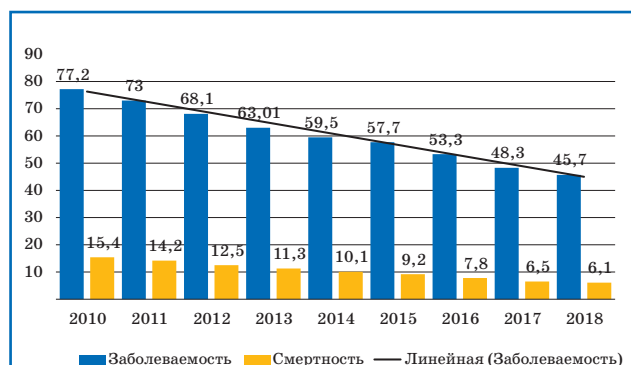


Рис. 1. Динамика показателей заболеваемости и смертности от ТБ в РФ с 2010 по 2018 гг. на 100 000 населения.

станет возможно не только диагностировать, но и лечить ТИ, однако ввиду множества зарегистрированных смертельных случаев данная идея была признана опасной и далее не применялась [3, 13].

Барон Клеменс Петер фон Пирке (Clemens Peter Freiherr von Pirquet) в 1907 г. опубликовал усовершенствованный вариант методики с проведением кожной пробы с туберкулином, применяя различные разведения и скарификацию кожи для введения полученного препарата [13]. Годом позже французский ученый Шарль Манту (Charles Mantoux) выступил с предложением внутрикожного введения, продемонстрировав результаты на сельскохозяйственных животных, а затем и у человека. До настоящего времени предложенная им методика широко применяется в медицине.

Одной из основных сложностей было отсутствие в начале XX века очищенного туберкулина для безопасного введения пациентам и снижения распространенности аллергических реакций. Ввиду простоты и удобства методики в процесс ее усовершенствования включились многие страны, в т.ч. Советский Союз. В 1953 г. проба Манту с 2 ТЕ была рекомендована ВОЗ для повсеместного использования (рис. 2).

В 1965 г. белковый раствор для внутрикожного введения PPD-L (purified protein derivative) с модификацией М.А. Линниковой был внедрен в СССР [13]. В настоящий момент препарат туберкулина имеет удовлетворительную степень очистки, при этом балластные примеси могут регистрироваться лишь в следовых количествах, однако это может приводить к искажению результатов в первые 48 ч после введения [14]. Следует отметить, что в составе туберкулина находится более 200 антигенов, характерных для микобактерий различных видов, в связи с чем положительная реакция Манту с 2 ТЕ может наблюдаться как у больных, зараженных *M. tuberculosis*, так и у лиц, вакцинированных БЦЖ [13, 14].

Вакцина БЦЖ апробировалась в СССР до 1928 г., а в период с 1928 по 1933 гг. вакцинопрофилактика проводилась только детям, имевшим контакт с больными ТБ. С середины XX века вакцинация стала обязательной для всех граждан страны и была рекомендована для проведения новорожденным. Принятые меры профилактики имели выраженный положительный эффект, значительно снизив заболеваемость тяжелыми формами ТБ и их осложнениями и смертность у детей раннего возраста [15, 16].

Несмотря на успехи в предотвращении распространения данного заболевания, обязательная ранняя вакцинация приводит к сложности распознавания инфекционно-аллергической реакции при контакте с *M. tuberculosis*. В сочетании с затруднениями в дифференциальной диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергической реакции, влиянием экзогенных и эндогенных факторов на точность туберкулиновых проб перед медицинскими работниками



Рис. 2. Эволюция развития туберкулинодиагностики.

стояла задача совершенствования методов диагностики ТБ [17–19].

В 90-х годах XX века появились первые модификации пробы Манту, призванные уточнить результаты исследования. К ним можно отнести градуированную кожную пробу, которая представляет собой туберкулиновый тест в различных разведениях, разработанный и внедренный с участием Е.А. Астровой и И.Ф. Довгалюк. В исследовании М.Н. Кондаковой была показана возможность их применения для диагностики скрытой активности ТИ в детском возрасте [20].

Новым словом в иммунодиагностике ТБ стало применение генетических методов исследования генома *M. tuberculosis* с описанием белков ESAT-6 и CFP-10, имеющих высокую специфичность для данного микроорганизма. В сочетании с современными методами проведения лабораторных исследований данное открытие позволило начать разработку иммунологических тестов нового поколения [21, 22]. В настоящий момент применяются как *in vitro*, так и *in vivo* технологии.

В 2002 г. английская компания Oxford Immunotec предложила тест, основанный на стимуляции пептидами ESAT-6 и CFP-10 Т-лимфоцитов пациента с последующей регистрацией их иммунного ответа. Чувствительность и специфичность исследования, по данным разработчиков, составили 90–98%. Тест получил название T-SPOT.TB и в течение нескольких лет был одобрен к использованию во многих странах мира [23–25]. Ввиду стимуляции CD4+ лимфоцитов тест T-SPOT.TB эффективен при диагностике ТИ у ВИЧ-инфицированных пациентов [26, 27].

В то же время в США было предложено альтернативное иммунологическое исследование, получившее название квантифероновый тест (QuantiferON-TB), принцип которого также основан на стимуляции Т-лимфоцитов специфичными для *M. tuberculosis* белками с последующим определением концентрации интерферона гамма (IFN $\gamma$ ). Заявленная чувствительность и специфичность, по данным разработчиков, несколько ниже, чем у предыдущего теста и составляет 78–89% [28–31]. Широкая

распространенность и сложность диагностики ТИ у ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно в стадии СПИД, потребовали продолжения разработок в данной области. В настоящий момент проходит клиническая апробация теста QuantiFERON-TB Plus, принцип которого основан на стимуляции CD8+ Т-лимфоцитов. Ввиду общих иммунологических механизмов, тесты T-SPOT.TB и QuantiFERON-TB были объединены под названием IGRA-тесты (Interferon Gamma Release Assay) и в период 2012–2014 гг. были рекомендованы к применению как российскими фтизиатрами, так и экспертами ВОЗ [12]. В многочисленных исследованиях показаны высокая надежность и воспроизводимость IGRA тестов по сравнению с пробой Манту с 2 ТЕ [32–35].

Приоритет в разработке тестов *in vivo* принадлежит российским ученым. Под руководством акад. РАМН М.А. Пальцева и член-корр. РАН проф. В.И. Киселева в 2008 г. был разработан и апробирован принципиально новый кожный тест с введением рекомбинантного туберкулезного аллергена, получивший название «Диаскинтест». Тест также использует специфические для МБТ белки ESAT-6 и CFP-10, не встречающиеся у других микобактерий, в т.ч. при проведении БЦЖ, что позволяет проводить дифференциальную диагностику аллергических реакций [36]. Дозировка препарата составляет 0,2 мкг в 0,1 мл. Специфичность теста, по данным разработчиков, составляет 90–100%, что делает исследование одним из наиболее информативных и надежных среди тестов для диагностики ТИ [37].

На следующий год после проведения необходимых исследований тест был введен в клиническую практику. В настоящий момент учеными всего мира опубликованы более тысячи научных работ по изучению нового метода диагностики. Л.В. Слогодская и соавт. (2012) при обследовании 598 взрослых и 2815 детей подтвердили, что Диаскинтест надежен и эффективен в клинической практике. Была подтверждена 100% специфичность в дифференциальной диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии.

Показана высокая информативность теста в диагностике при нетуберкулезных заболеваниях легких у детей и взрослых, при внелегочных процессах нетуберкулезной природы у взрослых и после излеченных внелегочных форм заболевания. Исследование показало высокую чувствительность как в детской практике (97,3%), так и у взрослых при ТБ органов дыхания (84,2%) и при поражении других органов (89,7%) [38–41].

Под руководством проф. И.Ф. Довгалюк и проф. П.К. Яблонского сотрудником Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Н.В. Корневой были проанализированы результаты применения Диаскинтеста на территории Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона [21]. Были оценены данные обследований 1009 детей в возрасте от 1 до 14 лет [42].

В исследовании были показаны важность и рациональность применения Диаскинтеста для улучшения эпидемиологической ситуации в регионе.

Положительные результаты применения Диаскинтеста были зарегистрированы в Калининграде, где традиционно отмечалась высокая частота ТИ. Обследование 570 детей в возрасте от 1 до 7 лет позволило выявить ТБ внутригрудных лимфатических узлов у 4 детей и еще у 4 – латентную ТИ (ЛТИ). Данные пациенты не были направлены к фтизиатру из-за отрицательных результатов, полученных при применении стандартной пробы Манту [43, 44].

Введение в клиническую практику таких исследований, как компьютерная томография (КТ) грудной клетки и КТ-ангиография позволило значительно повысить точность постановки диагноза и дополнило результаты рентгенологического обследования органов грудной клетки, вытеснив из клинической практики линейную томографию [45–49]. Показано, что применение Диаскинтеста в сочетании с последующим проведением КТ грудной клетки повышает диагностическую ценность обследования до 95% [23, 24, 50].

Таким образом, новый метод обследования ТБ с применением иммунодиагностики *in vivo* зарекомендовал себя как надежную, репрезентативную и воспроизводимую технологию, что в сочетании с качественной визуализацией с использованием мультиспиральной КТ (МСКТ) грудной клетки привело к пересмотру стандартов обследования больных с подозрением на ТИ как во взрослом, так и в детском возрасте [50–60].

Важной задачей являлось сравнение иммунодиагностических тестов *in vivo* и *in vitro* для оценки их эффективности и возможности их совместного применения в клинической практике с использованием современных подходов к обработке и представлению данных [61]. Было показано, что тесты *in vitro* (T-SPOT.TB, QuantiFERON-TB) являются сопоставимыми по диагностической значимости и почти в 2 раза превышают по точности пробу Манту с 2 ТЕ (77–80 и 57,2% соответственно) [34]. В 90% случаев результаты теста ELISPOT подтверждали пробы с Диаскинтестом.

Сегодня Диаскинтест является признанным в мировой практике исследованием, сопоставимым по своей информативности с тестами, проводимыми *in vitro*. Доказана необходимость применения иммунологических тестов нового поколения в дифференциальной диагностике ТБ и саркоидоза легких, в выявлении ТБ у лиц с ВИЧ-инфекцией при различном уровне иммуносупрессии [62, 63].

М.А. Белокуров в своей работе показал, что иммунологические тесты наиболее информативны по сравнению с другими методами исследования для верификации саркоидоза легких и исключения бактериального процесса. Так, клинические методы обследования имели диагности-

ческую значимость 62,4%, лучевые (рентгенография органов грудной клетки) – 71,6%, тогда как проба с Диаскинтестом – 84,7%, а T-SPOT.TB – 86,7%, что при верификации саркоидоза легких является сопоставимым по значимости с морфологическим методом постановки диагноза (86,5%). Диаскинтест включен в клинические рекомендации по диагностике саркоидоза и ТБ в условиях отсутствия бактериовыделения [64].

В.В. Манина и соавт. в 2016 г. провели исследование, в ходе которого чувствительность как IGRA-тестов, так и Диаскинтеста составила 86,5–97,1%, однако специфичность тестов при этом различалась. Данный показатель у теста QuantiFERON-TB и T-SPOT.TB составил 86,2 и 89,7% соответственно, тогда как у Диаскинтеста – 87,9%, а у пробы Манту с 2 ТЕ – 58,8% [65]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией, особенно в стадии СПИДа, риски заболеваемости ТБ особенно высоки, превышая таковые у неинфицированных пациентов в диапазоне от 50 до 200 раз, что делает задачу иммунодиагностики особенно актуальной [6, 7, 66]. Важно учитывать, что выявление и определение активности ТИ необходимо осуществлять с учетом уровня иммуносупрессии пациентов. У лиц с уровнем CD4+ Т-лимфоцитов более 350 кл/мкл может быть применен любой из современных методов иммунодиагностики, тогда как при снижении клеточного показателя диагностическая значимость тестов снижается более чем в 2 раза [66].

В исследовании Н.И. Клевно пациентов детского возраста на фоне ВИЧ-инфекции получены сходные результаты. Были сделаны выводы о том, что при проведении Диаскинтеста, несмотря на высокую чувствительность и специфичность, доказанные у больных с нормальными показателями иммунной функции, у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается существенное снижение диагностической значимости исследования [67].

Применение Диаскинтеста может иметь не только клиническую, но и экономическую эффективность по сравнению с традиционными методами иммунодиагностики. В исследовании Н.Н. Моисеевой при обследовании 4745 детей были показаны целесообразность применения данной методики и клиническая и экономическая эффективность данного теста по сравнению с пробой Манту среди детского населения в возрасте от 8 лет в условиях амбулаторного обследования, а также для повышения эффективности выявления детей из групп риска в условиях противотуберкулезной службы [68].

Эффективность Диаскинтеста оценивалась в амбулаторной практике г. Москвы для изучения распространенности ТИ среди пациентов детского возраста. Было показано, что точность современных методов иммунодиагностики изменяется в зависимости от размера папул и снижается при увеличении данного показателя, что затрудняет дифференциальную диагностику



Рис. 3. Дифференцированный подход в выборе иммунологического теста при скрининге ТИ.

поствакцинальных реакций у детей с высокой чувствительностью к туберкулину [69, 70].

Свою роль в прогрессировании ТИ играет наличие сопутствующих заболеваний у детей. С.М. Ананьев и соавт. в 2017 г. показали наличие сопутствующей патологии у детей, обследованных в противотуберкулезном диспансере, более чем в 50% случаев. Наличие аллергических заболеваний и лишнего веса у детей в 60% случаев может приводить к развитию ложноположительной реакции Манту с 2 ТЕ, которая не подтверждается при проведении T-SPOT.TB и QuantiFERON Gold [20, 71]. На рис. 3 представлен алгоритм выбора диагностических тестов при проведении скрининговых мероприятий по выявлению ТИ.

Начало XXI века характеризуется развитием и внедрением в практику принципиально новых методов иммунологической диагностики ТБ как легочной, так и внелегочной локализации. Разработка тестов диагностики инфекции in vitro и in vivo – Диаскинтест в России и IGRA-тестов (QuantiFERON-TB и T-SPOT.TB) в Европе и США позволили найти новые пути решения проблем диагностики ТБ, как например диагностика у детей с измененной чувствительностью к туберкулину и ВИЧ-инфицированных пациентов различного возраста. Проба с Диаскинтестом показала свою эффективность и информативность, сопоставимую с тестами in vitro. Применение данных методов диагностики позволяет значительно повысить эффективность скрининговых мероприятий.

Указанные исследования могут применяться для выявления ТБ легочной и внелегочной локализации у пациентов, улучшить качество диагностики у больных, вакцинированных БЦЖ, а также страдающих различной сопутствующей патологией, затрудняющей постановку диагноза. Уточнение объективных данных о заболеваемости ТБ детей и взрослых будет способствовать улучшению качества лечения и качества жизни пациентов, а также формированию более благоприятной эпидемической ситуации в России и мире.


*Финансирование: работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от*

13.02. 2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

**Конфликт интересов:** авторы не имеют конфликта интересов.

## Литература

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95 (6): 7–16.
2. Туберкулез в Российской Федерации, 2013/2014/2015 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М., 2016; 312.
3. Хан Х. Глобальная угроза инфекций и Роберт Кох, основатель медицинской микробиологии и ученый с мировым именем. Медицинский альянс. 2016; 3: 6–18.
4. Zellweger J-P. Current options for the management of multidrug-resistant tuberculosis (review). Медицинский альянс. 2017; 1: 22–28.
5. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016 (End TB Strategy). Geneva, Switzerland: WHO, 2016; 18.
6. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: WHO, 2017; 250.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO, 2018; 270.
8. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. Geneva, Switzerland: WHO, 2017; 80.
9. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control. Geneva: WHO, 2019; 265.
10. Нечаева О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96 (8): 15–24.
11. Нечаева О.Б., Подымова А.С. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России. Медицинский альянс. 2018; 1: 6–16.
12. Руководство по управлению латентной туберкулезной инфекции (ВОЗ, 2014г.) <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682ru/s21682ru.pdf>
13. Слогодца Л.В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность. Туберкулез и болезни легких. 2013; 5: 39–46.
14. Кисличкин Н.Н., Ленхерр-Ильина Т.В., Красильников И.В. Диагностика туберкулеза. Туберкулин и группа препаратов на основе белков ESAT-6/CFP-10. Инфекционные болезни. 2016; 14 (1): 48–54.
15. Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: эпидемиологическая ситуация в России и мире за последние десять лет, особенности выявления и диагностики. ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. 2017; 9 (4): 16–17.
16. Эргешиев А.Э. Туберкулез органов дыхания: руководство для врачей. М.: ООО Галлея-Принт, 2017.
17. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Долженко Е.Н., Кудлай Д.А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях. Доктор.Ру. 2012; 8 (76): 27–29.
18. Литвинов В.И. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции. Русский медицинский журнал. 2009; 1: 1–4.
19. Медников Б.Л. Применение аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтест®) для идентификации туберкулезной инфекции. Пульмонология. 2010; 4: 6670–6616.
20. Корнева Н.В., Старшинова А.А., Ананьев С.М., Овчинникова Ю.Э., Довгалюк И.Ф. Прогностические факторы развития туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2016; 6 (94): 14–19.
21. Довгалюк И.Ф., Корнева Н.В., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Ананьев С.М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей на территориях Северо-Западного региона России при введении в диагностику туберкулеза кожной пробы с Диаскинтестом и компьютерной томографии. Туберкулез и болезни легких. 2015; 1: 4–9.
22. Старшинова А.А., Корнева Н.В., Довгалюк И.Ф. Современные иммунологические тесты в диагностике

- Starshinova A.A.  0000-0002-9023-6986  
Kudlay D.A.  0000-0003-1878-4467  
Dovgalyuk I.F.  0000-0001-8383-8519  
Basantsova N.Yu.  0000-0002-2957-410X  
Zinchenko Yu.S.  0000-0002-6273-4304  
Yablonsky P.K.  0000-0003-4385-9643

туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей. Туберкулез и болезни легких. 2011; 88 (5): 170–171.

23. Старшинова А.А., Павлова М.В., Довгалюк И.Ф., Якунова О.А. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной инфекции у детей. Туберкулез и болезни легких. 2012; 8: 40–43.

24. Старшинова А.А., Буцацкая Л.А., Павлова М.В., Довгалюк И.Ф. Комплексная диагностика локальных форм туберкулеза у детей. Туберкулез и болезни легких. 2011; 7: 21–23.

25. Старшинова А.А., Ананьев С.М., Корнева Н.В. Современные иммунологические тесты в диагностике латентной туберкулезной инфекции у детей. Медицинская иммунология. 2015; 17 (S): 210.

26. Leone S, Ferreira E, Da Silva AR, Motta-Castro C, Trajman A, Stavri H, Ene L, Loredana Popa G, Dan Duiculescu, Marica C, Murgoci Gh, Ulea I, Cus G, Mircea Ioan Popa. Comparison of tuberculin skin test with a whole-blood interferon gamma assay and ELISA, in HIV positive children and adolescents with TB. Roumanian Archives of Microbiology and Immunology. 2009; 68 (1): 14–19.

27. Bamford ARJ, Crook AM, Clark JE, Zohreh N, Dixon G, Paton JY. Comparison of interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin test in predicting active tuberculosis (TB) in children in the UK: A paediatric TB network study. Archives of Disease in Childhood. 2010; 95 (3): 180–186.

28. Kobashi Y, Mouri K, Miyashita N, Okimoto N, Matsushima T, Kageoka T, Oka M. QuantiFERON TB-2G test for patients with active tuberculosis stratified by age groups. Scand. J. Infect. Dis. 2009; 41 (11–12): 841–846.

29. Kampmann B, Whittaker E, Williams A, Walters S, Gordon A, Martinez-Alier N, Williams B, Crook AM, Hutton A-M, Anderson ST. Interferon- $\gamma$  release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. European Respiratory Journal. 2009; 33 (6): 1374–1382.

30. Hausteijn T, Ridout DA, Hartley JC, Thaker U, Shingadia D, Klein NJ, Novelli V, Dixon GL. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon-gamma release assay for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children correlates with age and immune status. Pediatr. Infect. Dis. J. 2009; 28 (8): 669–673.

31. Bruzzese E, Bocchino M, Assante LR, Alessio M, Bellofiore B, Bruzzese D, Iorio R, Matarese A, Santoro G, Vajro P, Guarino A, Sanduzzi A. Gamma interferon release assays for diagnosis of tuberculosis infection in immune-compromised children in a country in which the prevalence of tuberculosis is low. Journal of Clinical Microbiology. 2009; 47 (7): 2355–2357.

32. Slogotskaya LV, Litvinov V, Ovsyankina E, Seltsovsky P, Kudlay DA. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB. Paediatric Respiratory Reviews. 2013; 14 (2): S65.

33. Seyhan EC. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients. Transpl. Infect. Dis. 2010; 12 (2): 98–105.

34. Starshinova A, Zhuravlev V, Dovgaluk I, Panteleev A, Manina V, Zinchenko U, Istomina E, Pavlova M, Yablonskiy PA. Comparison of Intradermal Test with Recombinant Tuberculosis Allergen (Diaskintest) with Other Immunologic Tests in the Diagnosis of Tuberculosis Infection. International Journal of Mycobacteriology. 2018; 7 (1): 32–39.

35. Kobashi Y. Usefulness of QuantiFERON TB-2G, a diagnostic method for latent tuberculosis infection, in a contact investigation of health care workers. Intern. Med. 2007; 46 (18): 1543–1549.

36. Киселев В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А., Рудых И.В., Перельман М.И., Пальцев М.А. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP. Молекулярная медицина. 2008; 4: 28–34.

37. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Медников Б.Л., Демин А.В., Александров А.Н., Мушкин А.Ю., Леви Д.Т., Слогодкая Л.В., Овсянкина Е.С., Медуницын Н.В., Литвинов В.И., Перельман М.И., Пальцев М.А. Клинические исследования нового кожного теста «ДИАСКИНТЕСТ®» для диагностики туберкулеза. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2009; 2: 1–8.
38. Слогодкая Л.В., Овсянкина Е.С., Кочетков Я.А. Стахеева Л.Б. Инфицированность туберкулезом детей и подростков – взгляд через столетие. Туберкулез и болезни легких. 2011; 3: 21–28.
39. Слогодкая Л.И., Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Кудлай Д.А., Филиппов А.В., Кочетков Я.А. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ инфекцией. Пульмонология. 2011; 1: 60–64.
40. Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Sentchichina O, Ivanova D, Nikitina G, Litvinov V, Seltsovsky P, Kudlay DA, Nikolenko N, Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. European Respiratory Journal. 2015; 46 (S59): PA4524.
41. Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Ivanova D, Makarova M, Guntupova L, Litvinov V, Seltsovsky P, Kudlay DA, Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. European Respiratory Journal. 2013; 42 (S57): 1995.
42. Корнева Н.В., Довгалюк И.Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика территорий Северо-Запада РФ. Туберкулез и болезни легких. 2011; 3: 12–16.
43. Яблонский П.К., Довгалюк И.Ф., Зубарева С.В., Корнева Н.В., Старшинова А.А. ДИАСКИНТЕСТ® в практической работе общей лечебной сети – миф или реальность? Практическая медицина. 2012; 56 (1): 65–69.
44. Яблонский П.К., Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Якунова О.А. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей. Медицинская иммунология. 2013; 15 (1): 37–44.
45. Довгалюк И.Ф., Скворцова Л.А., Овчинникова Ю.Э., Старшинова А.А. Патоморфоз и диагностика туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2004; 1: 33–36.
46. Овчинникова Ю.Э., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Оптимизация режимов химиотерапии при первичном туберкулезе органов дыхания у детей. Туберкулез и болезни легких. 2009; 86 (1): 36–39.
47. Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф., Корнева Н.В., Ананьев С.М., Гаврилов П.В., Якунова О.А. Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей. Туберкулез и болезни легких. 2014; 11: 23–29.
48. Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф., Корнева Н.В., Ананьев С.М., Гаврилов П.В., Якунова О.А. Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей. Туберкулез и болезни легких. 2014; 11: 23–29.
49. Лазарева Я.В. Компьютерная томография легких и средостения у детей с риском заболевания туберкулезом. Проблемы туберкулеза. 2001; 1: 17–19.
50. Слогодкая Л.В., Богородская Е.М., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Кудлай Д.А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения. Российский педиатрический журнал. 2017; 20 (4): 207–213.
51. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 года № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». М-во здравоохранения РФ. Москва, 2014. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840>.
52. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Довгалюк И.Ф. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей. Медицинский альманх. 2015; 3: 10–23.
53. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Довгалюк И.Ф., Клевно Н.И., Овсянкина Е.С., Мотанова Л.В., Поддубная Л.В., Тюрин И.Е., Чугаев Ю.П., Старшинова А.А., Корнева Н.В., Попкова Г.Г., Долженко Е.Н., Фатыхова Р.Х., Лугинова Е.Ф. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. Федеральная электронная медицинская библиотека. 2014: 23.
54. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Довгалюк И.Ф., Поддубная Л.В., Клевно Н.И., Чугаев Ю.П., Тюрин И.Е., Старшинова А.А., Мотанова Л.В., Попкова Г.Г., Корнева Н.В., Овчинникова Ю.Э., Гаврилов П.В., Долженко Е.Н. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей. Федеральная электронная медицинская библиотека. 2014: 32.
55. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.А., Довгалюк И.Ф. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: РООИ «Здоровье человека», 2015: 36.
56. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А. Федеральные клинические рекомендации по выявлению и диагностике туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях. Федеральная электронная медицинская библиотека. 2017: 28.
57. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Курилла А.А. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диаскинтест. М., 2011.
58. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Севостьянова Т.А. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей. Медицинский альянс. 2016; 1: 28–41.
59. Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Корнева Н.В., Поддубная Л.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулезного менингита у детей. 2015: 38.
60. Яблонский П.К. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 240.
61. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: Практическая медицина, 2011: 39.
62. Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю., Кирюхина Л.Д., Павлова М.В., Чернохаева И.В., Аркахова Л.И., Цинзерлинг В.А. Яблонский П.К. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания. Журнал инфектологии. 2015; 7 (2): 98–104.
63. Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Васильева Е.В., Манина В.В., Павлова М.В., Сапожникова Н.В. Применение современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Журнал инфектологии. 2015; 7 (3): 126–131.
64. Белокуров М.А., Манина В.В., Афонин Д.Н., Чернохаева И.В., Козак А.Р., Журавлев В.Ю., Старшинова А.А. Возможности иммунологических тестов в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания II стадии. Фтизиатрия и пульмонология. 2016; 2 (13): 51–81.
65. Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Журавлев В.Ю., Якунова О.А., Яблонский П.К. Результаты иммунологических тестов in vitro и in vivo в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня иммуносупрессии. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2016; 1: 37–42.
66. World Health Organization. Latent tuberculosis infection Updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018: 78.
67. Клевно Н.И. Чувствительность кожных тестов при туберкулезе у детей с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2014; 7: 37–40.
68. Моисеева Н.Н., Аксенова В.А., Одинец В.С. Эффективность кожного теста Диаскинтест у детей при массовых осмотрах на туберкулез. Фармакоэкономический анализ. Туберкулез и болезни легких. 2014; 2: 45–52.
69. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Сокольская Е.А., Долженко Е.Н., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Курилла А.А. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. Вопросы современной педиатрии. 2011; 4 (10): 16–22.
70. Slogotskaya L, Bogorodskaya E, Ivanova D, Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow. Plos ONE. 2018; 13 (12): e0208705.
71. Корнева Н.В., Старшинова А.А., Ананьев С.М., Овчинникова Ю.Э., Довгалюк И.Ф. Прогностические факторы развития туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2016; 6 (94): 14–19.