

лимфома Ходжкина. Клиническая онкогематология. 2016; 9 (2): 101–114.

15. Hawkins JB, Delgado-Eckert E, Thorley-Lawson DA, Shapiro M. The cycle of EBV infection explains persistence, the sizes of the infected cell populations and which come under CTL regulation. PLoS Pathog. 2013; 9 (10): e1003685.

16. Hadinoto V, Shapiro M, Sun CC, Thorley-Lawson DA. The Dynamics of EBV Shedding Implicate a Central Role for Epithelial Cells in Amplifying Viral Output. PLoS Pathog. 2009; 5 (7): e1000496.

17. Симоваьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., Ким М.А., Бовтало Л.Ф., Белугина Л.В. Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. Детские инфекции. 2016; 1: 15–24.

18. Delgado-Eckert, Shapiro M. A model of host response to a multi-stage pathogen. J. Math. Biol. 2011; 63 (2): 201–227.

19. Hoshino Y, Katano H, Zou P, Hohman P, Marques A, Tying SK, et al. Long-term administration of valacyclovir reduces the number of Epstein–Barr virus (EBV)-infected B cells but not the number of EBV DNA copies per B cell in healthy volunteers. J. Virol. 2009; 83 (22): 11857–11861.

20. Pegtel D, Middeldorp J, Thorley-Lawson D. Epstein–Barr virus infection in ex vivo tonsil epithelial cell cultures of asymptomatic carriers. Virol. 2004; 78: 12613–12624.

21. Tugizov SM, Herrera R, Palefsky JM. Epstein–Barr

virus transcytosis through polarized oral epithelial cells. J. Virol. 2013; 87 (14): 8179–8194.

22. Горейко Т.В., Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. Инфекция и иммунитет. 2011; 1 (2): 121–130.

23. Huynh GT, Rong L. Modeling the dynamics of virus shedding into the saliva of Epstein–Barr virus positive individuals. J. Theor. Biol. 2012; 310: 105–114.

24. Пермьякова А.В., Поспелова Н.С., Львова И.И. Оптимизация диагностики цитомегаловирусной инфекции у детей младшего возраста. Детские инфекции. 2018; 17 (3): 51–56.

25. Горелов А.В., Музыка А.Д., Мелехина Е.В., Петухова Е.В., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А., и др. Инфекция вируса герпеса человека 6-го типа, у детей, госпитализированных с клиническими проявлениями острого респираторного заболевания. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 6: 16–24.

26. Thom JT, Weber TC, Walton SM, Torti N, Oxenius A. The Salivary Gland Acts as a Sink for Tissue-Resident Memory CD8(+) T Cells, Facilitating Protection from Local Cytomegalovirus Infection. Cell Rep. 2015; 13: 1125–1136.

27. Eliassen E, Di Luca D, Rizzo R, Barao I. The Interplay between Natural Killer Cells and Human Herpesvirus-6. Viruses. 2017; 9 (12): 367–372.

© Русских О.Е., Кудлай Д.А., 2020

DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235>

О.Е. Русских<sup>1</sup>, Д.А. Кудлай<sup>2,3</sup>

## МЕСТО IGRA-ТЕСТОВ (ТЕСТЫ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНА-ГАММА) В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Ижевск,

<sup>2</sup>ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет),

<sup>3</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, РФ



В обзоре представлены имеющиеся к настоящему моменту научные данные, отражающие представления о возникновении и распространении латентной туберкулезной инфекции (ТИ) в современной эпидемической ситуации по туберкулезу в обществе. Представлена информация о современных иммунологических тестах для диагностики ТИ и определена значимая роль IGRA-тестов в диагностической тактике выявления латентной ТИ в различных группах населения.

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

**Цит.:** О.Е. Русских, Д.А. Кудлай. Место IGRA-тестов (тесты на определение интерферона-гамма) в диагностике туберкулезной инфекции. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (6): 231–235.

О.Е. Russkikh<sup>1</sup>, D.A. Kudlay<sup>2,3</sup>

## PLACE OF IGRA TESTS (TESTS FOR INTERFERON-GAMMA DETERMINATION) IN TUBERCULOSIS INFECTION DIAGNOSIS

<sup>1</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,

<sup>3</sup>Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

### Контактная информация:

Русских Олег Евгеньевич – д.м.н., доц., зав. каф. фтизиатрии ФГБОУ ВО ИГМА  
Адрес: Россия, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281  
Тел.: (3412) 65-81-67, E-mail: rector@igma.ru  
Статья поступила 6.10.20, принята к печати 24.11.20.

### Contact Information:

Russkikh Oleg Evgenievich – MD, associate prof., head of the Phthisiology Department, Izhevsk State Medical Academy  
Address: Russia, 426034, Izhevsk, ul. Kommunarov, 281  
Phone: (3412) 65-81-67, E-mail: rector@igma.ru  
Received on Oct. 6, 2020, submitted for publication on Nov. 24, 2020.

The review presents scientific data available to date on the concept of the emergence and spread of latent tuberculosis infection (TI) in the current tuberculosis epidemic situation in society. Information on modern immunological tests for TI diagnosis is presented and the significant role of IGRA tests in the diagnostic tactics of detecting latent TI in various population groups is determined.

**Keywords:** latent tuberculosis infection, tuberculosis, IGRA tests, T-SPOT.TB, immunodiagnostics, immunosuppression.

**Quote:** O.E. Russkikh, D.A. Kudlay. Place of IGRA tests (tests for interferon-gamma determination) in tuberculosis infection diagnosis. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2020; 99 (6): 231–235.*

По данным ВОЗ, треть населения земного шара инфицирована *M. tuberculosis* и имеет высокий риск заболеть туберкулезом (ТБ) [1]. В связи с этим тема латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) – одна из самых актуальных и обсуждаемых во фтизиатрии [2, 3].

Согласно Российским Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЛТИ и обновленным рекомендациям CDC (Центра по контролю и профилактике заболеваний, США) ЛТИ – состояние, при котором микобактерии туберкулеза (МБТ) присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на иммунологические тесты, в том числе на аллергены туберкулезные, при отсутствии клинических и рентгенологических признаков заболевания ТБ [4].

Некоторые исследователи считают, что причиной возникновения ЛТИ является персистенция особых L- или фильтрующихся форм *M. tuberculosis*. Другие полагают, что это «полноценные» микобактерии, но в так называемом латентном состоянии, не размножающиеся или слабо размножающиеся. Третьи отмечают присутствие самых обычных МБТ (но в незначительном количестве), не способных вызвать патологию и индуцировать полноценный иммунный ответ [2].

В эпидемиологическом плане необходимо отметить, что наиболее известными, но все-таки косвенными доказательствами существования ЛТИ на протяжении многих десятилетий являются положительные результаты кожной туберкулиновой пробы в странах с невысокой инфицированностью *M. tuberculosis* (и, соответственно, заболеваемостью), в которых не проводят вакцинацию (БЦЖ). В странах с высокой заболеваемостью «отражением ЛТИ» считают наличие гиперергических туберкулиновых проб или переход отрицательной реакции Манту в положительную («вираж»), в первую очередь у детей (без связи с предшествующей вакцинацией) [5]. Необходимо отметить, что реактивации ЛТИ в активный ТБ наиболее подвержены лица из групп риска: дети до 5 лет; дети, контактирующие со взрослыми; медицинские работники, в первую очередь сотрудники бактериологических лабораторий; сотрудники приютов для престарелых и бездомных; больные с ВИЧ-инфекцией, с новообразованиями, хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом в стадии декомпенсации; лица, получающие иммуносупрессивную терапию и перенесшие трансплантацию органов [6]. Именно данные группы населения нуждаются в более пристальном внимании

в отношении развития ЛТИ и активных форм ТБ и, соответственно, проведении качественных профилактических мероприятий.

В 1998 г. усилиями молекулярных биологов из Великобритании, США, Франции и Дании была завершена расшифровка генома *M. tuberculosis*. Сравнительные исследования геномов *M. bovis* и *M. bovis BCG*, *M. tuberculosis H37Rv* привели к идентификации зоны RD1, присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммов *M. bovis*, но отсутствующей во всех штаммах вакцины *M. bovis BCG* и в большинстве нетуберкулезных микобактерий. В этой зоне кодируется секреция двух белков: ESAT-6 и CFP-10. В связи с отсутствием этих белков в *M. bovis BCG* существует возможность дифференцировать туберкулезную инфекцию (ТИ), а следовательно, и наличие ЛТИ с поствакцинальной реакцией БЦЖ [7, 8].

В последующие годы были разработаны и во многих странах разрешены к применению два варианта лабораторных тестов для диагностики ЛТИ, основанные на измерении продукции  $\gamma$ -интерферона Т-лимфоцитами крови в ответ на стимуляцию белками ESAT-6 и CFP-10. Эти тесты, названные IGRA (interferon gamma release assay), показали свою специфичность, так как результаты тестов не зависят от вакцинации БЦЖ. Существует два варианта тестов IGRA – T-SPOT.TB (Оксфорд Иммунотек, Великобритания, АО Генериум, Россия), основой которой является методика *Elispot* (измерение количества мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих интерферон  $\gamma$ ), и *Quantiferon – GIT* (QFT-GIT – QIAGEN, Германия) – твердофазный иммуносорбентный анализ для измерения антигенспецифичной продукции интерферона циркулирующими Т-клетками цельной крови. Для применения лабораторных методик необходимы наличие оснащенной лаборатории и проведение внутривенных манипуляций, что ограничивает возможность применения этих тестов в массовом скрининге на ТИ [9].

T-SPOT.TB лицензирован в странах Европы в июле 2004 г. и разрешен к реализации FDA (Food and Drug Administration) в июле 2008 г. В РФ T-SPOT.TB зарегистрирован в 2012 г. и разрешен к применению Федеральными клиническими рекомендациями МЗ РФ и Российского общества фтизиатров по выявлению и диагностике туберкулеза у детей [5]. С 2019 г. тест производится в РФ и стал более доступным для клиницистов и пациентов. QFT-GIT разрешен к реализации FDA с 2007 г., в РФ тест перерегистрирован в 2019 г.

Сравнительная характеристика иммунологических тестов

Характеристика	Реакция Манту	Диаскинтест®	QuantiferON – GIT	T-SPOT.TB
Формат тестирования	Внутрикожный тест	Внутрикожный тест	Анализ крови из вены (ELISA)	Анализ крови из вены (ELISPOT)
Используемые антигены	PPD	ESAT-6 и CFP-10	ESAT-6 и CFP-10	ESAT-6 и CFP-10
Побочные реакции	Возможны	Возможны	Нет	Нет
Противопоказания	Есть	Есть	Нет	Нет
Оценка результата	Субъективная	Субъективная	Объективная	Объективная
Ложноположительный результат после БЦЖ	Часто	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Возможность применения при беременности	Противопоказано	Противопоказано, но есть положительный клинический опыт [19]	Разрешено	Разрешено
Использование при острых заболеваниях	Противопоказано	Противопоказано	Разрешено, но не рекомендуется, оптимально через 1 мес. после выздоровления	Разрешено, но не рекомендуется, оптимально через 1 мес. после выздоровления
Зависимость результата от уровня иммуносупрессии	Выраженная	Умеренная	Умеренная	Минимальная
Чувствительность, % [20, 21]	98,0	98,3	80,2	91,0
Специфичность, % [21, 17]	29,4	98,5	99	99

В 2008 г. в РФ на основе тех же рекомбинантных белков ESAT6 и CFP10 создан препарат *in vivo* для диагностики ТИ (Диаскинтест® (аллерген туберкулезный рекомбинантный – АТР). В настоящее время Диаскинтест® широко используется как скрининговый метод в диагностике ЛТИ и активного ТБ у детей и подростков [4, 7, 10].

Необходимо отметить, что на сегодняшний день в мире нет идеального теста для диагностики ЛТИ. Как положительные кожные иммунологические тесты – проба Манту и проба с препаратом Диаскинтест®, так и тесты IGRA свидетельствуют о наличии у человека клеточного иммунного ответа на *M. tuberculosis* [5].

В последние десятилетия в мире проводилось большое количество международных и отечественных сравнительных клинических исследований эффективности и безопасности тестов IGRA, сопоставлении их специфичности и чувствительности с кожными туберкулиновыми пробами [10–15].

По данным ECDC (Европейский центр профилактики и контроля заболеваний) (2011), чувствительность T-SPOT.TB, QFT-GIT и туберкулиновой пробы составила 92%, 81%, 68% соответственно. Необходимо отметить, что в исследование оценки точности IGRA входили лица с низким риском заражения *M. tuberculosis* и с ЛТИ. Этим можно объяснить низкую специфичность QFT-GIT и T-SPOT.TB (79% и 59% соответственно). Авторы пришли к выводу, что низкая специфичность IGRA указывает на то, что тесты не позволяют различать активный ТБ и ЛТИ. Установленная значимость в диагностике активного ТБ (отношение шансов – ОШ; 95%

ДИ) для T-SPOT.TB, QFT-GIT и туберкулиновой пробы составила 18,86 (8,72–40,77), 11,47 (5,12–25,69) и 5,72 (3,78–8,65) соответственно [16]. По данным других исследователей, при анализе результатов тестов у студентов с отсутствием риска наличия ТИ специфичность лабораторных тестов составила 99,0% [17]. E. Chiappini и соавт. (2012) также представили результаты метаанализа 67 работ, посвященных диагностике ТИ у детей, по результатам которого показана более высокая специфичность тестов IGRA, чем кожных туберкулиновых проб [18].

По данным А.А. Старшиновой и соавт. (2017), при анализе результатов пробы Манту с 2 ТЕ, пробы с АТР, QFT-GIT и T-SPOT.TB положительные результаты IGRA-тестов и пробы с АТР совпали в 73,5% по T-SPOT.TB и в 84,7% случаев по QFT-GIT [14]. В исследовании Л.В. Слогодской и соавт. (2012) результаты лабораторных тестов и пробы с АТР совпадали у 94,3% обследованных (95% ДИ 88,5–97,7%). Коэффициент согласия каппа составил 0,709±0,104,  $p < 0,0001$ , что свидетельствует о высокой степени согласия результатов обоих тестов [11]. Можно сделать вывод, что тесты IGRA сопоставимы с пробой с АТР.

В табл. 1 представлены сведения о сравнительной характеристике иммунологических тестов.

Из табл. 1 видно, что тесты IGRA имеют значительное преимущество перед кожными тестами: отсутствуют побочные реакции, противопоказания, ограничения для применения у беременных, при объективности оценки результата. Особое внимание следует обратить на высокую чувствительность и специфичность данных тестов в диагностике ТИ.



Сравнительная характеристика тестов IGRA: T-SPOT.TB и QFT-GIT

Показатели	T-SPOT.TB	QuantiFERON – GIT
Методика исследования	ELISPOT	ELISA
Оценка результата	Определяется количество сенсibilизированных Т-лимфоцитов, выделяющих $\gamma$ -интерферон на ESAT-6 и CFP-10 антигены	Определяется $\gamma$ -интерферон из сенсibilизированных Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию пептидными антигенами ESAT-6 и CFP-10
Стандартизация по количеству лимфоцитов	Есть	Нет
Влияние принимаемых лекарственных препаратов на тест	Нет	Есть (гормональные, биологические, иммуносупрессивные препараты)
Точность результата при иммуносупрессии (в том числе ВИЧ-инфекции)	Высокая	Умеренная, ложноотрицательные результаты при выраженном снижении количества лимфоцитов
Чувствительность теста в зависимости от возраста пациента [24]	Практически не изменяется	Снижается после 30 лет
Применение у детей	Ограничений нет	Рекомендован с 5 лет
Материал для исследования	Венозная кровь	Венозная кровь
Оценка ответа лимфоцитов	Всех видов лимфоцитов (CD4+/CD8+)	CD4+

Во многих публикациях имеются сравнительные характеристики лабораторных тестов T-SPOT.TB и QFT-GIT. Особое внимание уделяется группам повышенного риска по развитию ТИ. В работе Т. Nozawa и соавт. (Япония) в исследовании принимали участие 108 пациентов до 20 лет с ревматологическими заболеваниями. В данной работе пациенты были обследованы до начала лечения гормональными, биологическими или другими иммунодепрессивными препаратами и в период лечения. В результате было установлено, что преднизолон влияет на результаты теста QFT-GIT, но не на тест T-SPOT.TB. Было доказано, что T-SPOT.TB. имел большую чувствительность в этой группе пациентов. Препараты для лечения аутоиммунных заболеваний обладают ингибирующим влиянием на Т-лимфоциты, вызывают снижение общего количества лимфоцитов и моноцитов. Использование же стандартизированного числа промывных мононуклеарных клеток периферической крови в анализе T-SPOT позволяет тесту не зависеть от снижения количества мононуклеаров, связанных с иммуносупрессией [22].

Как известно, особую группу риска в развитии ТБ составляют пациенты с ВИЧ-инфекцией. Первоначально предполагалось, что иммуносупрессия у них будет иметь «отрицательное» влияние на результаты тестов IGRA. Однако тесты IGRA обладают более высокой чувствительностью у больных с ВИЧ-инфекцией, чем кожные туберкулиновые пробы. Т. Simpson и соавт. (2011) обследовали тестом QFT-GIT взрослых мигрантов (541 человек), прибывших в США из стран с высоким бременем ТБ. В целом 24% лиц имели положительный результат теста. Авторами установлено, что QFT-GIT может не дать значимых результатов в группах со значительным иммунодефицитом [23]. По данным метаанализа 37 исследований, в которых участвовали 5736 ВИЧ-инфицированных, иммуносупрессия

оказывала меньшее влияние на T-SPOT.TB, чем на QFT-GIT и туберкулиновый кожный тест [24].

При оценке результатов лабораторных тестов особое внимание уделяется количеству неопределенных результатов. По данным ECDC, медиана доли неопределенных результатов с межквартильным размахом (IQR) для QFT-GIT и T-SPOT.TB составила 7% (12,6%) и 3,4% (5%) соответственно [16]. Аналогичные данные получены и другими исследователями [25]. Таким образом, результаты тестов T-SPOT.TB менее подвержены влиянию иммуносупрессии у пациентов, принимающих глюкокортикостероиды, биологические препараты, иммунодепрессанты, а также у больных с ВИЧ-инфекцией, что делает T-SPOT.TB более предпочтительным для диагностики ЛТИ в различных группах населения.

Как видно из табл. 2, T-SPOT.TB имеет преимущества и прежде всего возможность использования у лиц с иммуносупрессией (ВИЧ-инфицированные, лица с аутоиммунными заболеваниями при лечении иммунодепрессантами) ввиду использования в методике исследования стандартного числа мононуклеарных клеток, что позволяет избежать влияния на результаты теста изменения количества Т-лимфоцитов, циркулирующих в крови.

Необходимо отметить, что тесты IGRA были разработаны и лицензированы для исследования крови. Однако известно, что специфичные в отношении *M. tuberculosis* Т-клетки скапливаются в различных «местах инфекции». Вследствие этого имеются исследования, проводимые с применением различных биологических материалов (плевральная жидкость, материал бронхоальвеолярного лаважа, асцитическая и спинномозговая жидкость). М. Sester и соавт. (2011) представили результаты метаанализа работ, посвященных различным аспектам применения тестов IGRA. По данным исследования плеврального экссудата и других биологических жидкостей при

диагностике активного ТБ, чувствительность и специфичность QFT-GIT составила 48% и 80%, а T-SPOT.TB – 88% и 81%, показывая высокую результативность обоих тестов в биологических жидкостях [26].

### Заключение

Таким образом, по результатам обзора данных из литературных источников можно сделать вывод, что при диагностике ТИ IGRA-тесты имеют несомненные преимущества перед существующими кожными пробами. При этом, как показано во многих работах, тест T-SPOT.TB имеет более высокие диагностические параметры и предпочтителен для применения у лиц с иммуносупрессией.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors contribution:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Competing interests:** the authors declare that they have no competing interests.

**Publisher's Note:** *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Russkikh O.E.  0000-0001-7163-640X

Kudlay D.A.  0000-0003-1878-4467

### Литература

1. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, et al. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2019. (<https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>).
2. Литвинов В.И. «Дремлющие» микобактерии, dormantные локусы, латентная туберкулезная инфекция. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2016; 2: 5.
3. Филимонов П.Н. К дискуссии о латентной туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких 2014; 5: 69–72.
4. Клинические рекомендации «Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей». М.: МЗ РФ, 2016.
5. Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO, 2020.
6. Русских О.Е. Латентная туберкулезная инфекция: возможности диагностики и лечения у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019; 9 (2): 99–104.
7. Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Sentchichina O, Ivanova D, Nikitina G, Litvinov V, et al. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *European Respiratory Journal.* 2015; 46 (S59): PA4524.
8. Slogotskaya LV, Litvinov V, Kudlay DA, Ovsyankina E, Seltsovsky P, Ivanova D, Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *European Respiratory Journal.* 2012; 40 (S56): 416.
9. Литвинов В.И., Ванеева Т.В., Куликовская Н.В. Определение интерферона-гамма в тест-системах IGRA – значение в диагностике туберкулеза, в том числе у иммунокомпromетированных лиц. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2016; 5: 36–47.
10. Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98 (8): 63–74. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
11. Слогодкая Л.В., Иванова Д.А., Кочеткова Я.А., Куликовская Н.В., Ванеева Т.В., Филиппов А.В. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10, ESAT-6, и лабораторного теста QuantiFERON – GIT. Туберкулез и болезни легких. 2012; 10: 1–5.
12. Pai M, Sotgiu G. Diagnostics for latent TB infection: incremental, not transformative progress. *European Respiratory Journal.* 2016 Mar; 47 (3): 704–706. doi: 10.1183/13993003.01910-2015
13. Каминский Г.Д., Кудлай Д.А., Панова А.Е., Паролкина Л.Е., Перегудова А.Б., Пшеничная Н.Ю., Самойлова А.Г., Тестов В.В., Тинькова В.В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулеза. Практическое руководство/под редакцией И.А. Васильевой. М., 2020: 152.
14. Старшинова А.А., Ананьева С.М., Овчинникова Ю.Э., Корнева Н.В., Довгалюк И.Ф. Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95 (5): 46–52.
15. Ванеева Т.В., Куликовская Н.В., Краснова М.А., Бандаренко Г.В., Рыманова И.В., Собин А.Л., Сафанова С.Г. Результаты применения иммунологических методов туберкулеза in vivo и in vitro у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2016; 2: 66–70.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECFC, 2011.
17. Higuchi K, Sekiya Y, Igari H, Watanabe A, Harada N. Comparison of specificities between two interferon-gamma release assays in Japan. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012 Sep; 16 (9): 1190–1192. doi: 10.5588/ijtld.11.0829. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22748102.
18. Chiappini E, Accetta G, Bonsignori F, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2012; 25 (3): 557–564.
19. Борисова М.И., Грабарник А.Е., Сулейманова Т.Р. Опыт применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у беременных. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2017; 4: 24–27.
20. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208705>.
21. Слогодкая Л.В., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Литвинов В.И. Чувствительность и специфичность Диаскинтеста при внелегочной локализации туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией и без нее. Иммунология. 2011; 32 (3): 116–119.
22. Nozawa T, Mori M, Nishimura K, Sakurai N, Kikuchi M, Hara R, Yokota S. Usefulness of two interferon- $\gamma$  release assays for rheumatic disease. *Pediatr. Int.* 2016 May; 58 (5): 347–352. doi: 10.1111/ped.12885. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26670306.
23. Simpson T, Tomaro J, Jobb C. Implementation of an interferon-gamma release assay to screen of tuberculosis in refugees and immigrants. *J. Immigr. Minor. Health.* 2013; 15 (4): 686–692.
24. Cattamanichi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 1999; 56 (3): 230–238. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31820b07ab>
25. Bae W, Park KU, Song EY, Kim SJ, Lee YJ, Park JS, et al. Comparison of the Sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB According to Patient Age. *PLoS ONE.* 2016; 11 (6): e0156917. doi: 10.1371/journal.pone.0156917
26. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2011 Jan; 37 (1): 100–111. doi: 10.1183/09031936.00114810. Epub 2010 Sep 16. Erratum in: *Eur. Respir. J.* 2012 Mar; 39 (3): 793. PMID: 20847080