

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОЖНОЙ ПРОБЫ С АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ У ДЕТЕЙ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

И. В. ИКОНИНА, С. В. КОРНИЕНКО, Л. В. КОНДРАШЕВА, О. В. ОДНОЛЬКО, И. Н. СКОВЗГИРД

THE EXPERIENCE OF USE OF SKIN TEST WITH TUBERCULAR RECOMBINANT ALLERGEN IN CHILDREN IN THE VORONEZH REGION

I. V. IKONINA, S. V. KORNIENKO, L. V. KONDRASHEVA, O. V. ODNOLKO, I. N. SKOVZGIRD

Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер

Проведен сравнительный анализ результатов диаскинтеста (ДСТ) и пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в трех группах: 1-я – 56 детей с впервые установленным диагнозом туберкулеза; 2-я – 34 299 детей, наблюдаемых фтизиатром в группах риска, которым проводили постановку и пробы Манту и ДСТ; 3-я – 8 666 детей, обследованных в учреждениях общей лечебной сети с применением одновременно пробы Манту и ДСТ (скрининг). Установлено, что на всех этапах диагностики и лечения туберкулеза у детей ДСТ в значительно большей мере, чем проба Манту, отражает активность туберкулезной инфекции и служит одним из основных клинических индикаторов, позволяющих достоверно судить о корректности выбранной схемы химиотерапии и эффективности проводимого лечения. Применение ДСТ позволило упростить отбор детей в группах риска для проведения углубленного обследования и повысить выявляемость туберкулеза, в особенности малых форм. С внедрением ДСТ сократились показания к превентивной химиотерапии до 21% в VIA, 56,4% в VIБ и 32,9% в VI группах диспансерного учета.

Ключевые слова: кожная проба, аллерген туберкулезный, дети.

The comparative analysis of results of Diaskintest (DT) and PPD-test with 2 TE PPD-L in three groups was executed: the 1st included 56 children with newly diagnosed tuberculosis; the 2nd included 34 299 children in the risk groups observed by phthisiatricians, vaccinated and tested by PPD and DT; in the 3rd group there were 8 666 children evaluated in the general health care facilities with the simultaneous use of PPD and DT (screening). It was identified that at all stages of TB diagnostics and treatment among children DT indicates the activity of tubercular infection significantly better than PPD and is one of main clinical indicators which allows to evaluate correctly the chemotherapy regimen and effectiveness of treatment. The use of DT allowed to simplify selection of children in the risk groups for performance of more detailed evaluation and to increase the TB detection rate, especially of minor forms. The introduction of DT reduced the indications for preventive chemotherapy in the follow-up groups: up to 21% in group VI-A, 56,4% in group VI-B and 32,9% in group VI.

Key words: skin test, tuberculosis allergen, children.

После расшифровки в 1998 г. генома *M. tuberculosis* [7] появилась возможность использовать специфичные для *Mycobacterium tuberculosis* белки для диагностики туберкулеза. Два наиболее широко применяемых в диагностических тестах антигена (ESAT-6 и CFP-10) экспрессируются при размножении микобактерий туберкулеза (МБТ) и отсутствуют в *M. bovis BCG* и большинстве нетуберкулезных микобактерий. Они связаны с вирулентностью *Mycobacterium tuberculosis* [9, 12, 13]. В связи с этим белки ESAT-6 и CFP-10 были использованы при разработке специфических диагностических тестов.

В России разработан препарат Диаскинтест® (ДСТ), который представляет собой комплекс рекомбинантных белков CFP10-ESAT6, предназначенный для внутрикожного применения [2]. Кожная проба с ДСТ показала высокую, почти 100%-ную, *специфичность* (положительные реакции отсутствовали после вакцинации БЦЖ, при нетуберкулезных заболеваниях) и высокую *чувствительность* – более 90% [1, 3-6]. По данным

Л. В. Слоговой [5], частота положительных реакций у детей и подростков при туберкулезе органов дыхания к концу химиотерапии снижается до 63%.

Частота положительных реакций на пробу с ДСТ, в отличие от пробы Манту, при *латентной туберкулезной инфекции* у детей и подростков, наблюдаемых в диспансерных группах риска, соответствует степени риска развития заболевания: она наибольшая у лиц с выражением реакций на пробу Манту из семейного контакта с больными-бактериовыделителями и наименьшая – у лиц из контакта с больными без бактериовыделения [5].

Как известно, вакцинация БЦЖ предохраняет организм ребенка от усиленной репликации МБТ, но не от инфицирования. Однако при массивном инфицировании эта защита становится недостаточной, и при размножающейся популяции МБТ появляется положительная реакция на ДСТ, при этом можно говорить о выражении реакций на пробу с ДСТ [5]. Появление у ребенка положительной реакции на ДСТ свидетельствует о развивающейся инфекции и требует углубленного рентгенологического

обследования с применением компьютерной томографии (КТ) и при отсутствии локальных форм туберкулеза – обязательной превентивной терапии.

В случае если противотуберкулезная защита ребенка окажется достаточной, выраж туберкулиновой реакции может не сопровождаться последующим развитием положительной реакции на ДСТ.

К аналогичным выводам пришли международные эксперты. Так, по заключению консенсуса TBNET [14], положительная туберкулиновая реакция имеет слабую прогностическую ценность (вероятность развития туберкулеза в ближайшие 2 года). Положительные реакции на тесты с антигенами ESAT-6 и CFP-10 имеют значительно более высокую положительную прогностическую ценность по развитию туберкулеза [10, 11]. Нежелательные явления, связанные с приемом противотуберкулезных препаратов, остаются серьезной проблемой при назначении превентивной терапии. Применение тестов со специфичными белками ESAT-6 и CFP-10 позволяет снизить число лиц, которым назначена превентивная терапия [8].

Цель работы – исследование эффективности применения кожной пробы с ДСТ в сравнении с пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л среди различных контингентов детей и подростков.

Материалы и методы

С помощью проб ДСТ (0,2 мкг в 0,1 мл) и Манту с 2 ТЕ ППД-Л обследованы дети и подростки трех групп.

Первая группа – впервые выявленные в 2011-2013 гг. 56 человек в возрасте 0-17 лет с диагнозом туберкулеза. По возрасту пациенты распределились следующим образом: 1-3 года – 5, 4-7 лет – 10, 8-14 лет – 14, 15-17 лет – 27 человек. По клинической структуре у детей преобладали первичные формы – 58,6%, инфильтративный туберкулез составил 13,8%, очаговый – 6,9%, туберкулезный плеврит – 3,4%, внелегочные формы – 17,2%. У подростков на долю инфильтративного туберкулеза пришлось 77,8%, очагового – 7,4%, первичного туберкулезного комплекса – 7,4%, экссудативного плеврита – 3,7%, менингита – 3,7%.

Все пациенты получали основной курс лечения в условиях детского стационарного отделения

областного противотуберкулезного диспансера. Обследование выполняли в соответствии со стандартами: рентгенологическое с применением КТ, микробиологическое, бронхоскопия, УЗИ органов брюшной полости, туберкулинодиагностика.

Постановку пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л одновременно с ДСТ проводили перед началом химиотерапии, при переходе от интенсивной фазы лечения к фазе продолжения, при окончании основного курса лечения и переводе в ШБ группу диспансерного учета (ГДУ). При необходимости туберкулинодиагностику с применением ДСТ проводили и на промежуточных этапах лечения с целью контроля за эффективностью проводимой противотуберкулезной терапии.

Вторая группа – лица в возрасте от 0 до 17 лет, наблюдаемые фтизиатром в группах риска, которым выполняли постановку пробы Манту и ДСТ в 2012 г. ($n_1 = 15\,578$) и 2013 г. ($n_2 = 18\,721$).

Третья группа – скрининговое обследование с применением ДСТ проведено у лиц в возрасте 8-17 лет в 2012 г. – 3 793, в 2013 г. – 4 873, всего 8 666. Работа была организована в общеобразовательных учреждениях трех пилотных районов области на основании приказа Департамента здравоохранения Воронежской области и разработанного подробного алгоритма. Постановку пробы Манту и ДСТ в скрининге осуществляли под контролем фтизиатра одновременно на разных руках.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение 0,05. Статистическая нулевая гипотеза о соответствии данных нормальному закону проверялась с помощью критерия Шапиро – Уилка, который применяется при исходно неизвестном среднем значении и среднем квадратическом отклонении.

Результаты и обсуждение

В *первой группе* при установлении диагноза (табл. 1) статистически значимых различий между долей положительных результатов не отмечено ($p = 0,7577$). У всех 52 детей с положительными ре-

Таблица 1

Результаты кожных проб в первой группе

Этапы наблюдения	Пробы	Результаты проб							
		отрицательные		сомнительные		положительные		в т.ч. гиперергические	
		абс.	% от и	абс.	% от и	абс.	% от и	абс.	% от полож.
Начало терапии	проба Манту	1	1,8	3	5,4	52	92,8	8	15,4%
	ДСТ	4	7,1	3	5,4	49	87,5	20	40,8%
Переход от ИФ к ФП	проба Манту	2	3,6	4	7,2	50	89,2	0	0
	ДСТ	7	12,5	4	7,2	45	80,3	4	8,9
Окончание ОКЛ	проба Манту	1	1,8	3	5,4	52	92,8	0	0
	ДСТ	8	14,3	8	14,3	40	71,4	0	0

результатами пробы Манту результаты ДСТ были положительными (49) или сомнительными (3), таким образом чувствительность обоих тестов составляла 92,9%. У одного ребенка результаты обеих проб были отрицательными, диагноз установлен на основании клинико-рентгенологических данных, анамнеза.

Перед началом терапии средний размер папул после постановки пробы с ДСТ ($14,41 \pm 6,5$ мм) больше на 15,2%, чем пробы Манту ($12,54 \pm 4,3$ мм), а частота гиперергических результатов ДСТ (40,8%) почти в 3 раза выше, чем пробы Манту (15,4%) (табл. 2).

Наибольшее различие по размерам папулы при постановке пробы Манту и ДСТ отмечено при установлении диагноза ($p < 0,015$) и при окончании лечения ($p < 0,0004$).

После окончания интенсивной фазы лечения снизились средние размеры папул: пробы Манту – на 16%; ДСТ – на 27,1%. При окончании основного курса лечения и переводе в ШБ ГДУ средние размеры папул при постановке пробы Манту сократились до 8,1 мм, ДСТ – до 7,0 мм. Таким образом, более существенное снижение размеров папул произошло на пробу с ДСТ (на 51,4%) по сравнению с пробой Манту (на 35,2%) – различия достоверны из-за малых чисел ($p = 0,358$).

Вторая группа. Проведен сравнительный анализ отрицательных, сомнительных и положительных реакций в каждой группе учета на пробу Манту и ДСТ (табл. 3).

В целом отмечено, что статистически значимых различий между 2012 и 2013 г. по частоте положительных реакций как на пробу Манту, так и ДСТ ни в одной группе нет ($p > 0,05$).

Частота положительных результатов пробы с ДСТ во всех группах диспансерного учета значительно меньше, чем пробы Манту ($p < 0,001$ во всех группах), за исключением ША ГДУ, где частота положительных реакций практически одинакова ($p = 0,32$).

Обращает на себя внимание существенное различие по уровню положительных результатов пробы с ДСТ: в IVA ГДУ (контакт с бактериовыделителем) частота положительных реакций в 2 раза выше, чем в IVБ ГДУ (контакт с больным туберкулезом без бактериоавыделения) ($p = 0,00001$), что свидетельствует о том, что проба с ДСТ является четким маркером опасности очага. При этом различий результатов пробы Манту в этих группах нет.

Между VIA, VIB и VIB ГДУ также имеются существенные различия ($p = 0,00001$), и частота

Таблица 2

Средние размеры реакций на ДСТ в динамике в процессе лечения

Пробы	Этапы наблюдения			
	при установлении диагноза	при переходе на фазу продолжения	при переводе в ШБ ГДУ	динамика (снижение, %)
Проба Манту	$12,54 \pm 4,30$	$10,61 \pm 2,30$	$8,26 \pm 2,10$	-34,1
ДСТ	$14,41 \pm 6,50$	$10,53 \pm 3,20$	$7,03 \pm 2,20$	-51,2

Примечание: поскольку изучаемые признаки были распределены в соответствии с нормальным законом, то в качестве наиболее типичного значения для выборки выбирали среднее значение (M), в качестве меры рассеяния – среднее квадратическое отклонение (s). Данные представлены в виде $M \pm s$.

Таблица 3

Результаты кожных проб у детей из групп риска фтизиатра в 2012-2013 гг.

ГДУ	Годы	Всего проб	Результаты ДСТ				Результаты пробы Манту		
			отр.	сомн.	полож.	в т.ч. гиперергич.	отр.	сомн.	полож.
ША	2012	9	11,1	0	88,9	0,0	0	0	100,0
	2013	3	0	0	100,0	0	0	0	100,0
ШБ	2012	85	36,5	4,7	58,8	14,1	0	10,6	89,4
	2013	97	35,1	7,2	57,7	6,2	0	2,1	97,9
IVA	2012	2 140	77,8	5,6	16,6	4,5	8,3	13,1	78,6
	2013	1 523	79,1	4,1	16,9	3,3	13,6	13,5	72,9
IVБ	2012	1 564	89,3	2,9	7,8	1,3	8,1	14,3	77,6
	2013	1 269	87,9	3,2	8,8	2,9	18,0	16,2	65,8
VIA	2012	8 427	92,1	4,0	3,9	0,4	0	0	100
	2013	11 362	93,8	3,1	3,1	0,2	0	0,9	99,1
VIB	2012	773	61,4	7,0	31,6	15,8	0	0	100
	2013	993	55,2	10,9	33,9	15,1	0	0	100
VIB	2012	1 317	81,2	8,6	10,2	1,2	0	0	100
	2013	2 036	84,3	8,6	7,1	0,4	0	0,7	99,3
0	2012	1 263	88,6	3,6	7,8	1,3	6,7	5,7	87,6
	2013	1 438	88,2	5,8	6,0	1,6	2,4	6,7	89,9
Всего	2012	$n, 15 578$	86,8	4,7	8,5	2,0	7,5	5,0	87,5
	2013	$n, 18 721$	88,2	4,4	7,2	1,6	2,5	3,4	94,2

Таблица 5

**Охват превентивной химиотерапией взятых
на диспансерный учет (по форме № 33 Росстата)**

Группа диспансерного учета	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
VIA (ранний период первичной туберкулезной инфекции)	100	68,5	44,3	21,1
VIB (ранее инфицированные, с гиперергической реакцией на туберкулин)	100	100	66,9	56,4
VIB (с усиливающейся туберкулиновой чувствительностью)	100	100	54,6	32,9

положительных реакций на пробу с ДСТ в VIB группе (с гиперергическими реакциями) более чем в 3 раза выше, чем в VIB (с усилением реакций) и в VIA группах (с виражом). Это также указывает на более высокий риск развития заболевания именно у лиц с гиперергическими реакциями.

В IIIA группе отмечаются высокая чувствительность обоих тестов и высокая частота положительных реакций, что указывает на недавнее завершение процесса. Обращает на себя внимание тот факт, что в IIIB группе (после излечения) существенно ниже частота положительных реакций на пробу с ДСТ по сравнению с пробой Манту (почти в 2 раза), что подтверждает данные Л. В. Слогоцкой о значительном снижении частоты положительных реакций после окончания курса лечения.

Для предотвращения ранних рецидивов и заболевания туберкулезом детей с положительными реакциями на ДСТ необходимо проводить углубленное обследование и полноценную превентивную химиотерапию.

В соответствии с разработанным в области порядком углубленного обследования в ГДУ по результатам ДСТ детям проводили КТ органов грудной клетки в следующих случаях: при положительных результатах ДСТ в сочетании с факторами риска (эпидемиологическими, социальными, медицинскими).

Внедрение ДСТ и КТ позволило улучшить выявление малых форм активного туберкулеза. В 2012-2013 гг. в Воронежской области из заболевших туберкулезом органов дыхания 23 детей у 13 (56,5%) человек туберкулез был выявлен в результате углубленного обследования с применением КТ. У этих детей специфическая патология в легких визуализировалась только на КТ, на обычных линейных рентгенограммах локальные изменения не определялись.

Таким образом, выявляемость активного туберкулеза на основании отбора пациентов, нуждающихся в КТ, по результатам ДСТ составила на 1 000 обследованных в 2012 г. 6,04, в 2013 г. – 3,71 (табл. 4).

Таблица 4

Выявление туберкулеза с применением ДСТ и КТ

Параметры	2012 г.	2013 г.
Обследовано с применением ДСТ в ГДУ детей	$n_1 = 15578$	$n_2 = 18721$
Из них положительный результат ДСТ	1 324	1 346
Проведена КТ, всего	566	688
Выявлен активный туберкулез по КТ	8	5
Выявляемость активного туберкулеза по результатам ДСТ (на 1 000 обследованных)	6,04	3,71

Применение ДСТ в ГДУ позволяет сократить показания к назначению превентивной химиотерапии (табл. 5).

В то же время сопоставление уровня положительных результатов ДСТ в ГДУ с долей детей, которым была назначена противотуберкулезная химиотерапия (ПХТ), показывает, что для практического фтизиатра результат ДСТ являлся лишь одним из критериев при определении показания для профилактического лечения.

С учетом факторов риска ПХТ в ряде случаев назначалась инфицированным детям, имеющим отрицательные результаты ДСТ. Из взятых в 2013 г. в VIA ГДУ ПХТ была назначена в 21,1% случаев, при этом положительный и сомнительный результат ДСТ имели 6,2% детей из данной группы.

В VIB и VIB ГДУ результат ДСТ в большей степени являлся основанием для назначения ПХТ. Так, в VIB она назначена у 56,4% детей, а положительный и сомнительный результат ДСТ зарегистрирован у 44,8% детей; в VIB – в 32,9% случаев, при этом положительный и сомнительный результат ДСТ – у 15,7% детей.

При обследовании у фтизиатра ранее инфицированных детей с отрицательным результатом ДСТ, но выраженной реакцией на пробу Манту возникают определенные сложности: с одной стороны, при отрицательном результате ДСТ нет показаний и недостаточно технологических возможностей для РКТ-обследования всех детей, с другой – отсутствуют сведения о результатах ДСТ в динамике за несколько предшествующих лет до 2011 г., что не позволяет исключить наличие остаточных изменений перенесенной малой формы туберкулеза и принять оптимальное решение о назначении ПХТ.

Поэтому в настоящее время, с учетом всего лишь 2-3-летнего опыта работы с ДСТ, необходимы систематическая методическая помощь практическим фтизиатрам в подходах к наблюдению детей из ГДУ, а также накопление, обобщение и анализ данных отдаленных результатов наблюдения детей из ГДУ с применением ДСТ.

Третья группа. Проведено сравнение результатов туберкулиновых проб в скрининге с результатами массовой туберкулинодиагностики в области (табл. 6).

Полученные данные, прежде всего, показали достоверность сведений учреждений общей лечебной сети области по результатам массовой тубер-

Таблица 6

Анализ результатов скринингового обследования детей 8-17 лет с применением ДСТ в сочетании с пробой Манту по сравнению со стандартной туберкулинодиагностикой

Метод обследования	Число	Охват пробами (абс и %)	Результат пробы Манту				Результат ДСТ			
			отрицательный	сомнительный	положительный	в т.ч. гиперергич.	отрицательный	сомнительный	положительный	в т.ч. гиперергич.
Стандартная туберкулинодиагностика (проба Манту) 2012 г.	абс. число %	198 315 100	38640 19,5	24985 12,6	134690 67,9	428 0,2	X	X	X	X
Скрининг 2012 г.	абс. число %	3 793 100	806 21,2	413 10,9	2574 67,9	2 0,05	3701 97,6	52 1,4	40 0,7	13 0,3
Стандартная туберкулинодиагностика (проба Манту) 2013 г.	абс. число %	188 598 100	33 637 17,8	20 992 11,1	134 094 71,1	425 0,2	X	X	X	X
Скрининг 2013 г.	абс. число %	4 873 100	890 18,3	512 10,5	3471 71,2	17 0,4	4716 96,8	92 1,9	65 1,3	24 0,5
Всего скрининг	абс. число %	8 666 100	1696 19,6	925 10,7	6045 69,8	19 0,2	8417 97,1	144 1,7	105 1,2	37 0,4

кулинодиагностики и хорошее качество ее проведения и оценки, поскольку практически совпадают с результатами скрининга, где постановку и оценку проб проводили при непосредственном участии фтизиатра: статистически значимые различия между уровнем положительных, сомнительных и отрицательных результатов пробы Манту при стандартной туберкулинодиагностике по области и в скрининге ни в 2012 г., ни в 2013 г. не установлены ($p > 0,05$).

Отмечено существенное различие результатов пробы Манту и ДСТ в скрининге. Так, уровень положительных результатов пробы Манту несопоставимо выше, чем ДСТ.

Взятие в VIA ГДУ в скрининге проводилось по результатам пробы Манту на основании приказа МЗ РФ от 21.03.2003 № 109 (табл. 7). По уровню выявления детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (VIA ГДУ) различий не выявлено ($p = 0,34$): при стандартной туберкулинодиагностике взято 2,3%, в скрининге – 1,8% от охваченных.

В то же время по уровню выявления детей с гиперергической реакцией различия существен-

ные: доля детей с гиперергическим результатом по ДСТ значительно выше (0,4%), чем по пробе Манту (0,2%). Поскольку при определении ГДУ учитывали гиперергический результат и пробы Манту, и ДСТ, то доля взятых в VIB ГДУ и VIB ГДУ в скрининге детей больше. Так, в скрининге взято в VIB ГДУ 0,5% детей, а при стандартной туберкулинодиагностике – 0,2% ($p = 0,022$) от охваченных, соответственно в VIB ГДУ в скрининге – 1,2%, при стандартной туберкулинодиагностике – 0,38% ($p = 0,006$), что позволило в скрининге максимально выявить детей с высоким риском по заболеванию туберкулезом и провести им углубленное обследование.

Из 8 666 детей, обследованных в скрининге, выявлен один ребенок с активным туберкулезом, у которого отмечались положительные результаты как пробы Манту, так и ДСТ. Всего положительные результаты пробы Манту отмечены у 6 045 детей, а ДСТ – у 105. Таким образом, показатель выявляемости туберкулеза на 1 000 детей с положительными пробами ДСТ составил 9,52, в то время как по пробе Манту – 0,16, что показывает высокую эффективность данного метода при значительном сокращении числа обследуемых в сравнении со стандартной туберкулинодиагностикой.

Таблица 7

Взятие в ГДУ по результатам скринингового обследования в сравнении со стандартной туберкулинодиагностикой, возраст 8-17 лет, 2013 г., %

Метод обследования	Взято в группы ГДУ		
	VIA	VIB	VIB
Стандартная туберкулинодиагностика (проба Манту) по области, % от охваченных	2,3	0,2	0,38
Скрининг (ДСТ + проба Манту), % от охваченных	1,8	0,5	1,2
Значение p	0,34	0,022*	0,006*

Выводы

На всех этапах диагностики и лечения туберкулеза у детей ДСТ в значительно большей мере, чем проба Манту, может служить одним из основных клинических критериев оценки эффективности проводимой терапии.

Для выявления детей с высокой степенью риска по заболеванию туберкулезом более информативными в сравнении с пробой Манту являются результаты ДСТ. На основании результатов ДСТ значительно сузились показания и упростились

алгоритм отбора для проведения углубленного исследования в группах риска, в том числе КТ органов грудной клетки для исключения туберкулезного процесса. Данный алгоритм позволил улучшить выявляемость туберкулеза.

Решение вопроса о проведении превентивной химиотерапии в группах диспансерного учета фтизиатра целесообразно принимать после проведения комплексного обследования, с учетом результатов ДСТ и факторов риска.

Детям с положительной реакцией на пробу Манту, снятым с учета фтизиатра после исключения специфического процесса на основании длительного динамического наблюдения, можно рекомендовать ежегодную постановку ДСТ в качестве скрининга вместо пробы Манту, что позволило бы более эффективно решать вопросы отбора детей для направления к фтизиатру с целью углубленного обследования на туберкулез и проведения превентивных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долженко Е. Н. Использование аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтеста) в выявлении активного туберкулеза у детей // *Туб.* – 2013. – № 6. – С. 28-29.
2. Киселев В. И., Бараповский П. М., Пунышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // *Молекуляр. мед.* – 2008. – № 4. – С. 4-6.
3. Корнева Н. В., Старшинова А. А., Овчинникова Ю. Э. и др. Сравнение результатов пробы Манту с 2 ТЕ и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции // *Туб.* – 2013. – № 6. – С. 49-50.
4. Овсянникова Е. С., Губкина М. Ф., Ершова Н. Г. и др. Опыт применения нового кожного теста (Диаскинтеста®) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении // *Туб.* – № 1. – 2010. – С. 16-19.
5. Слогоцкая Л. В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным, содержащим рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, в диагностике выявления и определении активности туберкулезной инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 45 с.
6. Слогоцкая Л. В., Сеничкина О. Ю., Богородская Е. М. Чувствительность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим белок ESAT6-CFP10 у впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков в г. Москве // *Туб. и социально значимые заболевания.* – 2013. – № 1. – С. 37-44.
7. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence // *Nature.* – 1998. – Vol. 393. – P. 537-544.
8. Diel R., Nienhaus A., Schaberg T. Cost-effectiveness of isoniazid chemoprevention in close contacts // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 465-473.
9. Dietrich J., Aagaard C., Leah R. et al. Exchanging ESAT6 with TB10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 6332-6339.
10. Dosanjh D., Hinks T., Innes J. et al. Improved diagnostic evaluation of suspected tuberculosis // *Ann Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148. – P. 325-336.
11. Goletti D., Stefania C., Butera O. et al. Accuracy of immunodiagnostic tests for active tuberculosis using single and combined results: a multicenter TBNET Study // *PLoS One.* – 2008. – Vol. 3. e3417.
12. Guinn K., Hickey M., Mathur S. et al. Individual RD1-region genes are required for export of ESAT-6/CFP-10 and for virulence of *Mycobacterium tuberculosis* // *Mol. Microbiol.* – 2004. – Vol. 51. – P. 359-370.
13. Harboe M., Oettinger T., Wiker H. et al. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG // *Infect. Immun.* – 1996. – Vol. 64. – P. 16-22.
14. Mack U., Migliori G., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? A TBNET consensus statement // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 956-973.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Иконина Ирина Витальевна

Воронежский областной клинический

противотуберкулезный диспансер.

Тел.: 8 (473) 25-08-12.

E-mail: formag@inbox.ru, metod.vokptd@mail.ru

Поступила 13.02.2014