

УДК 616-002.5:616.24-002.5-084:616-079.3
DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ59248>



НАУЧНАЯ ПЛАТФОРМА, РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ИММУНОДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Д.А. Кудлай

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия;
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

Для цитирования: Кудлай Д.А. Научная платформа, разработка и внедрение эффективной иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации // Медицинский академический журнал. 2021. Т. 21. № 1. С. 75–84. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ59248>

Поступила: 27.01.2021

Одобрена: 22.03.2021

Принята: 23.03.2021

В обзоре представлены научные сведения о современных подходах к иммунодиагностике туберкулезной инфекции в РФ, позволяющей контролировать распространение инфекции и предотвращать развитие заболевания у лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза. Результаты российских и зарубежных исследований показали низкую совокупную чувствительность туберкулиновой пробы Манту, что указывает на ее невысокую прогностическую значимость для диагностики туберкулезной инфекции. Освещены результаты доклинических и клинических исследований нового диагностического теста для выявления туберкулезной инфекции с препаратом Диаскинтест. Результаты обосновывают значение кожной пробы Диаскинтест для диагностики туберкулезной инфекции, оценки активности процесса; дифференциальной диагностики туберкулеза; дифференциальной диагностики поствакцинального и инфекционного иммунного ответа (гиперчувствительности замедленного типа); наблюдения за эффективностью лечения. Представлена информация о скрининге туберкулезной инфекции в РФ с помощью кожного теста Диаскинтест, определена его значимость, эффективность и безопасность. Результаты проведенных в последние годы научных исследований по оценке эффективности иммунодиагностики в РФ дают основание полагать, что внедрение современного скринингового метода диагностики туберкулезной инфекции с использованием препарата Диаскинтест позволит значительно повысить качество работы врачей по раннему обнаружению различных проявлений туберкулезной инфекции и существенно сократить материальные затраты государства на борьбу с туберкулезом.

Ключевые слова: Диаскинтест; латентная туберкулезная инфекция; иммунодиагностика; IGRА-тесты; аллерген туберкулезный рекомбинантный; туберкулез.

SCIENTIFIC PLATFORM, DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF EFFECTIVE IMMUNODIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS INFECTION IN THE RUSSIAN FEDERATION

D.A. Kudlay

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia;
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

For citation: Kudlay DA. Scientific platform, development and implementation of effective immunodiagnosis of tuberculosis infection in the Russian Federation. *Medical Academic Journal*. 2021;21(1):75–84. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ59248>

Received: January 27, 2021

Revised: March 22, 2021

Accepted: March 23, 2021

The review presents scientific information about modern approaches to immunodiagnosis of tuberculosis infection in the Russian Federation, which allows to control the spread of infection and prevent the development of the disease in individuals infected with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). The results of Russian and foreign studies have shown a low total sensitivity of the Mantoux tuberculin skin test, which indicates a low predictive value of the test for the diagnosis of tuberculosis infection. The article presents the results of preclinical and clinical studies of a new diagnostic test for the detection of tuberculosis infection using Diaskintest. The results substantiate the purpose of Diaskintest for the diagnosis of tuberculosis infection, assessment of the process activity; differential diagnosis of tuberculosis; differential diagnosis of post-vaccination and infectious immune response (delayed-type hypersensitivity); monitoring the effectiveness of treatment. The article presents the results information on the screening of tuberculosis infection in the Russian Federation using Diaskintest, its significance, efficacy, and safety. The results of scientific studies carried out in recent years to assess the effectiveness of immunodiagnostics in the Russian Federation give reason to believe that the introduction of a modern screening method for diagnosing tuberculosis infection using

Список сокращений

АТР — аллерген туберкулезный рекомбинантный; ЛТИ — латентная туберкулезная инфекция; МБТ — микобактерии туберкулеза; ТБ — туберкулез; ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа.

Diaskintest can significantly improve the quality of doctors' work on the early detection of various manifestations of tuberculosis infection and significantly reduce the state's material costs for combating with tuberculosis.

Keywords: Diaskintest; latent tuberculosis infection; immunodiagnosics; IGRA tests; recombinant tuberculosis allergen; tuberculosis.

Туберкулез распространен во всем мире и является одной из 10 ведущих причин смерти. В глобальном масштабе заболеваемость туберкулезом снижается примерно на 2 % в год. Однако для достижения целей, сформулированных в Стратегии по ликвидации туберкулеза (ТБ), эти темпы необходимо ускорить до 4–5 % в год [1, 2]. Следует заметить, что, по данным Всемирной организации здравоохранения, треть населения земного шара инфицирована микобактериями туберкулеза (МБТ) и имеет латентную туберкулезную инфекцию (ЛТИ) [3, 4]. Согласно Российским Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЛТИ и обновленным рекомендациям CDC (Центр по контролю и профилактике заболеваний, США) ЛТИ — это состояние стойкого иммунного ответа на антигены МБТ при отсутствии клинических проявлений активной формы ТБ. В настоящее время контроль за распространением туберкулезной инфекции остается одной из приоритетных задач здравоохранения в России. Это обуславливает необходимость постоянного мониторинга эпидемической ситуации с использованием индикаторов, отражающих различные аспекты распространения ТБ и эффективность противотуберкулезных мероприятий, включая своевременную иммунодиагностику туберкулезной инфекции [5, 6].

Согласно данным многочисленных международных исследований [7] кумулятивный риск развития ТБ равен 5 % в первые 5 лет после инфицирования МБТ и не превышает 5 % на протяжении последующей жизни. Наибольший риск как инфицирования ТБ, так и развития активного процесса возникает при контакте с больными, в мокроте которых МБТ обнаруживают методом бактериоскопии, как правило, у лиц с асоциальным поведением [8]. У лиц, инфицированных ВИЧ, вероятность развития активного ТБ возрастает в 20–30 раз. Высокому риску развития ТБ подвергаются также люди, страдающие другими заболеваниями, ослабляющими иммунную систему [9].

Ранняя диагностика туберкулезной инфекции — это прежде всего возможность контролировать распространение инфекции и предотвращать развитие заболевания у лиц, инфицированных МБТ. Туберкулезное инфицирование диагностируют с использованием иммунологических методов на основе выявления иммунологической памяти, сформированной

в результате проникновения МБТ в организм пациента [10, 11]. Следует подчеркнуть, что иммунодиагностике туберкулезной инфекции уже более 120 лет. В 1890 г. Р. Кох создал туберкулин и началась эпоха применения пробы Манту с большим количеством проб [12].

В современных условиях стало очевидно, что результаты пробы Манту вносят значительную неопределенность в процесс диагностики туберкулезной инфекции и не позволяют качественно ее выявлять. Основной причиной этого является препарат для постановки реакции — туберкулин, который обладает низкой специфичностью и вызывает ложноположительные реакции прежде всего у BCG-вакцинированных людей [13]. Метаанализ 14 зарубежных исследований показал, что совокупная чувствительность туберкулиновой пробы составила только 71 %, что указывает на низкую прогностическую значимость пробы Манту для диагностики туберкулезной инфекции [14]. Большой обзор зарубежной литературы с метаанализом, проведенным М. Rangaka и соавт. (2012) и экспертами TBNET (Tuberculosis Network European Trials Group), также показал низкую прогностическую значимость пробы Манту в оценке риска развития ТБ [15, 16].

В мире используют в основном три вида туберкулина: датский PPD RT 23 (в большинстве стран), американский PPD-S и российский PPD-L, изготовленный из двух штаммов (*humanus* и *bovis*), но с другими туберкулинами его не сопоставляли.

В 1998 г. расшифрован геном *M. tuberculosis*. При сравнении генетической последовательности *M. bovis* и *M. tuberculosis* с аттенуированной BCG была обнаружена делеция трех геномных участков в вакцинном штамме (RD1, RD2 и RD3). В отличие от двух других, геномный участок RD1 (размером 9500 п. н.) не был выявлен ни в одном из субштаммов BCG, но обнаружен во всех протестированных лабораторных штаммах и клинических изолятах МБТ. Эти исследования открыли определенные перспективы в отношении разработки рекомбинантных препаратов для диагностики ТБ [17].

В зоне RD1 генома МБТ закодированы антигены (ESAT6 и CFP10), которые отсутствуют у *M. bovis* BCG и большинства нетуберкулезных микобактерий и экспрессируются при размножении микобактерий [18]. На модели животных показано, что экспрессия и секреция ESAT-6 и CFP10 тесно связаны с ростом МБТ

и клеточно-опосредованные иммунные ответы на ESAT-6 тесно коррелируют с бактериальной репликацией в отношении бактериального числа и с учетом развития патологии [19]. Было доказано, что пептиды антигенов МБТ ESAT-6 и CFP-10 обладают повышенной специфичностью по сравнению с кожным туберкулиновым тестом. Доля субъектов, положительных либо по пулу пептидов, либо по слитому белку, обеспечивала максимальную чувствительность, будучи значительно выше, чем доля субъектов, положительных только по пептидам ESAT-6 ($p = 0,007$). Именно поэтому при разработке специфических диагностических тестов, дифференцирующих иммунный ответ при туберкулезной инфекции и вакцинации BCG, использована комбинация пептидов и гибридного белка ESAT-6 и CFP-10. Были разработаны клеточные тесты *in vitro*, основанные на измерении продуцирования гамма-интерферона Т-лимфоцитами крови в ответ на стимуляцию этими антигенами (IGRA-тесты — Interferon Gamma Release Assay). Специфичность тестов достигает 99 % [20], чувствительность — 98,0 % [21].

Возможность использования этих белков в качестве реагентов для постановки кожной пробы была детально изучена в лабораториях США, Германии и Дании [22–25]. Первыми в мире кожный тест на основе двух белков для клинического применения разработали специалисты НИИ молекулярной медицины Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова под руководством академика РАМН и РАН М.А. Пальцева и члена-корреспондента РАН профессора В.И. Киселева — препарат аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР, Диаскинтест) [26, 27]. Гены *CFP10* и *ESAT6* были клонированы в экспрессионный вектор pET22b(+) (Novagene). Для использования в выделении металлхелатного носителя в С-концевую область молекулы «диаскинтест» были введены шесть остатков *His*. Полученные клетки *Escherichia coli* продуцировали гибридный белок ожидаемого молекулярного веса (около 27 кДа). Лабораторный метод выделения рекомбинантного белка из клеток штамма-продуцента состоял из следующих стадий: разрушение клеток-продуцента; извлечение целевого белка из клеточного лизата в раствор и рефолдинг рекомбинантного белка «диаскинтест»; его хроматографическая очистка и перевод в буфер готовой лекарственной формы. Для выделения рекомбинантного белка «диаскинтест» культуру клеток продуцента отделяли от культуральной среды центрифугированием, полученную биомассу клеток разрушали в буфере, содержащем 6 М гуанидин хлорида.

Поскольку молекула в С-концевой области содержала полигистидиновый тракт, оказалось возможным применение металлхелатной хроматографии, но основной обогащающей стадии. Причем хроматографирование на этой стадии было выстроено так, чтобы от нанесения образца до элюции плавно снижать хаотропность подвижной фазы. Нанесение рекомбинантного белка в денатурирующих условиях предотвращало связывание колонкой гетеро- и гомоолигомерных примесей и гарантировало освобождение от основного пула белков штамма-продуцента. Снижение хаотропности подвижной фазы от 6 М гуанидин хлорида до 150 мМ фосфатного буфера определило успешный рефолдинг молекулы белка непосредственно на хроматографическом носителе.

В качестве промежуточной стадии очистки использовали анионный обмен. На этой стадии выделения концентрация белков штамма-продуцента снижалась до 10–100 нг/мл.

Для удаления бактериальных эндотоксинов была введена обращенно-фазовая стадия. Эта стадия позволила снизить уровень эндотоксинов *Escherichia coli* более чем в 10 000 раз. Отделение от следовых количеств родственных олигомерных примесей и перевод чистого целевого белка в буфер готовой лекарственной формы осуществляли на гель-фильтрационной колонке. Мономерную фракцию рекомбинантного белка «диаскинтест» подвергали стерилизующей фильтрации и разбавляли стерильным буфером готовой формы до концентрации 2 мкг/мл. В мономерной фракции концентрированного препарата определяли концентрацию рекомбинантного белка, количество белков штамма-продуцента методом иммуноферментного анализа, в стандартном LAL-тесте — уровень эндотоксинов *Escherichia coli* методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) — хроматографическую чистоту целевого белка в концентрированном растворе (около 1 мг/мл).

Кроме основных аналитических процедур технологического контроля при разработке методов получения чистого рекомбинантного белка были проведены также деградиация N-концевой аминокислотной последовательности рекомбинантного белка «диаскинтест» по Эдману и масс-спектрометрическое исследование пептидной карты целевого белка. Рекомбинантный белок подвергали гидролизу трипсином, продукты гидролиза анализировали масс-спектрометрическими методами. В результате структурных исследований была показана идентичность N-концевой аминокислотной последовательности гибридного белка нативной последовательности CFP10.

Установлено, что пептиды трипсинового гидролизата относятся только к аминокислотной последовательности рекомбинантного белка «диаскинтест» со 100 % покрытием последней.

При введении в макроорганизм кожных диагностикумов фагоцитирующие клетки взаимодействуют с антигеном, выделяются цитокины, отмечается дополнительный приток клеточных элементов, формируется папула.

По данным разработчиков кожного теста с АТР [28], для определения гиперчувствительности замедленного типа к МБТ в качестве модели использовали морских свинок, которых живыми внутрибрюшинно сенсибилизировали *M. bovis BCG*, *M. avium* и МБТ H37RA в количестве 10^7 микробных клеток в 0,2 мл фосфатного буфера (рН 7,2). На шестой неделе после сенсибилизации в выбритый участок кожи экспериментальным животным внутрикожно вводили по 2 мкг антигенов в 0,1 мл фосфатно-солевого буфера и по 10 ЕД туберкулина, полученного из штаммов *M. bovis BCG*, *M. avium* и *M. tuberculosis* (PPD-b = *M. bovis BCG*; PPD-a = *M. avium*; PPD-t = *M. tuberculosis*). Через 24 ч оценивали диаметр эритемы, образовавшейся в месте инъекции. Диагностический реагент для кожной пробы на основе рекомбинантного белка esat6-cfp10 не давал перекрестных реакций у морских свинок, иммунизированных *M. bovis BCG* и *M. avium*, в то время как туберкулины, полученные из других видов микобактерий, давали перекрестные реакции. Таким образом, препарат на основе белка esat6-cfp10 позволяет достоверно отличить повышенную чувствительность замедленного типа, обусловленную инфицированием *M. tuberculosis*, от реакций, связанных с вакцинальным иммунитетом (BCG) и инфекцией, вызванной другими видами микобактерий.

Доклиническое исследование полуфабриката — концентрата препарата Диаскинтест, предназначенного для изготовления стандартных разведений, проведено на 315 лабораторных животных (мыши, морские свинки). Препарат прошел все испытания на соответствие (подлинность, стерильность, пирогенность, отсутствие эндотоксинов — лал-тест, токсичность, специфическая безвредность, шоковая реакция), в нем определены содержание белка и его молекулярная масса. С учетом того что препарат является генно-инженерным, подтверждена стабильность штамма-производителя. Доклинические испытания препарата прошли в соответствии с требованиями РД 42-28-8-89 «Доклинические испытания новых медицинских иммунобиологических препаратов» и требованиями Государственного фармакологического комитета, предъявляемыми к изучению

токсического действия новых лекарственных средств [29, 30]. По данным И.В. Бочаровой и А.В. Демина, исследовавших на морских свинках препарат Диаскинтест, у животных, не вакцинированных BCG и инфицированных вирулентным штаммом микобактерий, сначала (на 3-й неделе) появляется ответная реакция на Диаскинтест. Таким образом, уже в ходе доклинических исследований было установлено, что получен прогностически новый кожный тест, который может идентифицировать высокий риск развития активного ТБ в ближайшем будущем [31].

По применению препарата Диаскинтест в клинической практике были проведены многоцентровые клинические исследования I, II, III фазы. Полученные результаты обосновывают использование кожной пробы с препаратом АТР с целью диагностики туберкулеза и оценки активности процесса; дифференциальной диагностики туберкулеза; дифференциальной диагностики поствакцинального и инфекционного иммунного ответа (гиперчувствительности замедленного типа); наблюдения за эффективностью лечения в комплексе с другими методами [32, 33]. В мультицентровом сплошном исследовании по безопасности применения Диаскинтеста для диагностики ТБ было установлено, что он безопасен и не вызывает необычных реакций [34]. Проба с Диаскинтестом обладает высокой информативностью (чувствительность — 98–100 %, специфичность — от 90 до 100 %). Неспецифических аллергических реакций на введение Диаскинтеста не выявлено [35].

В отечественных и международных электронных базах данных представлено более 200 научных публикаций, подтверждающих обоснованность и эффективность применения Диаскинтеста в клинической практике.

Одно из первых научных исследований проведено Л.В. Слоговой и соавт., сотрудниками Московского научно-практического центра борьбы с ТБ (МНПЦБТ), в 2006–2010 гг. В результате обследования 732 взрослых больных ТБ органов дыхания и 945 детей определена высокая чувствительность и специфичность теста Диаскинтест в различных клинических ситуациях. Авторы показали, что кожная проба с АТР обладает высокой чувствительностью у больных ТБ детей и подростков (в целом 96,5 %, 95 % ДИ 94,5–97,8) [36]. Кроме того, Диаскинтест отличался высокой специфичностью: 94,6 % отрицательных реакций при нетуберкулезных заболеваниях легких и 89,5 % при внелегочных локализациях, что значительно превышает специфичность пробы Манту [37].

Под руководством специалистов НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в 2008–2014 гг. выполнено исследование последовательного (четырёхэтапного) применения АТР на территории Москвы, Самарской и Рязанской областей, а в последующем — в 72 регионах Российской Федерации. Было доказано, что пробы с препаратом Диаскинтест в качестве диагностического и скринингового метода обследования детей и подростков в условиях противотуберкулезной и общей лечебной сети способствуют выявлению лиц с высоким риском заболевания ТБ, что значительно повышает эффективность работы фтизиопедиатров по раннему обнаружению туберкулезной инфекции [38, 39].

По данным В.И. Литвинова, чувствительность этого теста в группе больных активным ТБ детей и подростков достигала 95 %. В свою очередь специфичность метода у здоровых лиц, вакцинированных VCG, также составляла 95 % [40]. Научные исследования консультативно-диагностического центра и отделения терапии туберкулеза легких ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России подтвердили высокую информативность теста при обследовании 112 подростков с подозрением на ТБ. У 96,7 % больных ТБ зарегистрирована положительная реакция на пробу с Диаскинтестом [41].

Необходимо отметить, что совершенствование мероприятий по раннему выявлению туберкулезной инфекции, особенно в группах риска по развитию заболевания, представляет важную задачу фтизиатрии. По данным Л.В. Слоговой и соавт., в 2013 г. проба с Диаскинтестом была проведена у 131 000 детей Москвы, при этом выявляемость ТБ среди лиц с положительными реакциями на АТР составила 5,0 % обследованных, в то время как выявляемость ТБ среди туберкулиноположительных детей была в 40 раз меньше — 0,13 %, что свидетельствует о высокой специфичности пробы с АТР. Такая высокая чувствительность метода способствует выявлению подавляющего числа лиц, больных ТБ. Все это привело к тому, что в первые годы внедрения пробы с АТР в Москве показатель заболеваемости ТБ детей и подростков резко увеличился, а в дальнейшем стал снижаться за счет своевременного выявления лиц с латентной туберкулезной инфекцией и проведения профилактических мероприятий, предупреждающих развитие активной формы заболевания [42].

Переходу ЛТИ в заболевание ТБ способствует эпидемический фактор — контакт с больным ТБ. В связи с чем контактные лица, в частности дети, составляют значимую группу риска по заболеванию ТБ, поэтому возрастает

роль скрининговых методов обследования детей на туберкулезную инфекцию. По данным В.А. Аксеновой [43], существует прямая корреляция положительной реакции на пробу с АТР у детей с ЛТИ и контактированием с больным, выделяющим МБТ, в отличие от контактирования с больным без бактериовыделения или если в окружении детей отсутствуют больные туберкулезом. В работе Н.А. Барминой и соавт. показано, что положительная проба с АТР у детей и подростков в очагах туберкулезной инфекции с бактериовыделением с множественной лекарственной устойчивостью МБТ регистрировалась в 2,6 раза чаще, чем в очагах туберкулезной инфекции без бактериовыделения ($p < 0,05$). Гиперергические реакции на пробу с АТР в очаге туберкулезной инфекции встречались у детей достоверно чаще, чем при постановке пробы Манту ($p < 0,05$). Таким образом, кожная проба с АТР может служить индикатором эпидемической отягощенности очага туберкулезной инфекции и эпидемической обстановки по ТБ в целом [44].

В работе [45] проведен скрининг на ТБ пробой АТР 832 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, 446 (53,6 %) из которых затем обследовали на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). На этапе скрининга и мониторинга положительный результат пробы с АТР был отмечен у 29 из 777 обследованных пациентов (3,7 %, 95 % ДИ 2,4–5,0). После выявления положительной конверсии на фоне лечения ингибиторами ФНО- α превентивное противотуберкулезное лечение проведено 19 (67,8 %, 95 % ДИ 49,8–85,9 %) пациентам. Среди 19 пациентов, получивших лечение ингибиторами ФНО- α и противотуберкулезное лечение по показаниям, не было ни одного случая развития активного туберкулеза. Все это свидетельствует, что проведение эффективных иммунологических проб на этапе скрининга и на фоне терапии ингибиторами ФНО- α у больных позволяет обнаружить ранние признаки туберкулезного инфицирования в виде появления иммунного ответа на специфические туберкулезные антигены, а также контролировать состояние выявленной ранее ЛТИ. Важным преимуществом Диаскинтеста является и возможность оценки эффективности лечения ТБ. Так, исследования [46, 47] показали, что у всех пациентов, излеченных от ТБ, результат на пробу Диаскинтест оказался отрицательным, что свидетельствует об эффективности лечения в конкретных случаях.

Согласно С.Г. Грачевой, Л.В. Лебедевой и другим исследователям при массовой туберкулинодиагностике в 14-летнем возрасте 72,4 %

детей положительно реагируют на туберкулин по пробе Манту. Однако лишь 33,9 % оказывались инфицированными МБТ, а в 45,2 % случаев наблюдался поствакцинальный иммунный ответ. Низкая специфичность туберкулинодиагностики в условиях тотальной вакцинации BCG детского населения приводит к тому, что только 10–15 % детей и подростков с положительной реакцией на пробу Манту обследуют в противотуберкулезном диспансере и часть случаев ТБ остается невыявленной [48].

Внедрение в практику фтизиатров с 2008 г. кожного теста *in vivo* Диаскинтест повысило качество диагностики туберкулезной инфекции в различных возрастных группах. Чувствительность теста при сплошном исследовании составила 98 %. Основное преимущество современного теста заключается в отсутствии ложноположительных реакций, и папула любого размера расценивается как положительный результат. В этом случае не требуется дополнительного обследования неинфицированных лиц, а превентивную терапию проводят только лицам с высоким риском развития ТБ [49].

Необходимо отметить, что в Дании создан аналогичный российскому кожный тест с препаратом С-Тб из тех же двух белков — ESAT-6, CFP-10, но только в соотношении 1 : 1 в отличие от российского. По данным клинических испытаний на выборке здоровых вакцинированных BCG добровольцах ($n = 151$), его специфичность составила 99,7 %. При этом специфичность туберкулина PPD RT23 была 63 %. Следует заметить, что проба с препаратом Диаскинтест обладает более высокой чувствительностью, вероятно обусловленной более высокой дозой (в 2 раза выше — 0,2 мкг, чем у датского, — 0,1 мкг). Результаты доклинических и клинических исследований пробы с препаратом Диаскинтест, проводимые с разными его дозами, показали, что доза 0,1 мкг обладает значительно более низкой чувствительностью, чем доза 0,2 мкг, это и объяснило выбор последней для клинической практики [50].

Выводы

Результаты проведенных в последние годы исследований по оценке эффективности иммунодиагностики в РФ дают основание полагать, что внедрение современного скринингового метода диагностики туберкулезной инфекции с использованием препарата Диаскинтест значительно повысит качество работы врачей по раннему выявлению различных проявлений туберкулезной инфекции и существенно сократит материальные затраты государства на борьбу с туберкулезом. Для сохранения поло-

жительных тенденций необходимо дальнейшее повышение эффективности противотуберкулезных мероприятий, прежде всего работы по профилактике и раннему выявлению туберкулеза у детей и подростков.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

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. Т. 95, № 5. С. 7–16. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-7-16
2. Global tuberculosis report 2016. Geneva: WHO, 2016. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250441>. Дата обращения: 12.03.2017 г.
3. Русских О.Е. Латентная туберкулезная инфекция: возможности диагностики и лечения у больных ВИЧ инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2019. Т. 9, № 2. С. 99–104. DOI: 0.18565/epidem.2019.9.2.99-104
4. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO, 2018.
5. Гергерт В.Я., Еремеев В.В., Лядова И.В. и др. Проблемы иммунодиагностики при туберкулезе // Вестник ЦНИИТ. 2019. № 1. С. 5–14. DOI: 10.7868/S2587667819010011
6. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России — прошлое, настоящее, будущее // Туберкулез и болезни легких. 2019. Т. 97, № 9. С. 59–67. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67
7. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control // The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. London, Royal College of Physicians. 2006.
8. Русских О.Е. Влияние социальных факторов на возникновение туберкулеза в местах лишения свободы // Здравоохранение Российской Федерации. 2007. № 6. С. 50–51.
9. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 40 / под ред. Н.Н. Ладной. М.: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, 2015.
10. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В. и др. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // Доктор.Ру. 2017. № 15(144). С. 9–15.
11. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. 2020. Т. 98, № 8. С. 63–74. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74
12. Yang H., Kruh-Garcia N.A., Dobos K.M. Purified protein derivatives of tuberculin—past, present, and future // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2012. Vol. 66, No. 3. P. 273–280. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2012.01002.x
13. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Леви Д.Т. и др. 10 лет кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомби-

- нантным (Диаскинтест®) и 110 лет туберкулиновой пробе Манту — сравнение эффективности // Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение. 2017. Т. 62, № 2. С. 67–77.
14. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146, No. 5. P. 340–354. DOI: 10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00006
 15. Rangaka M.X., Wilkinson K.A., Glynn J.R. et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* 2012. Vol. 12, No. 1. P. 45–55. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70210-9
 16. 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, No. 5. P. 956–973. DOI: 10.1183/09031936.00120908
 17. Ferrara G., Losi M., D'Amico R. et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study // *Lancet.* 2006. Vol. 367, No. 9519. P. 1328–1334. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68579-6
 18. Vekemans J., Lienhardt C., Sillah J.S. et al. Tuberculosis contacts but not patients have higher gamma interferon responses to ESAT-6 than do community controls in The Gambia // *Infect. Immun.* 2001. Vol. 69, No. 10. P. 6554–6557. DOI: 10.1128/IAI.69.10.6554-6557.2001
 19. Weldingh K., Andersen P. ESAT-6/CFP10 skin test predicts disease in *M. tuberculosis*-infected guinea pigs // *PLoS ONE.* 2008. Vol. 3, No. 4. P. e1978. DOI: 10.1371/journal.pone.0001978
 20. Higuchi K., Sekiya Y., Igari H. et al. Comparison of specificities between two interferon-gamma release assays in Japan // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2012. Vol. 16, No. 9. P. 1190–1192. DOI: 10.5588/ijtld.11.0829
 21. Janssens J.-P., Roux-Lombard P., Perneger T. et al. Quantitative scoring of an interferon — assay for differentiating active from latent tuberculosis // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 30, No. 4. P. 722–728. DOI: 10.1183/09031936.00028507
 22. Lalvani A., Millington K. A. T cell-based diagnosis of childhood tuberculosis infection // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2007. Vol. 20, No. 3. P. 264–271. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32813e3fd8
 23. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy // *Chest.* 2007. Vol. 131, No. 6. P. 1898–18906. DOI: 10.1378/chest.06-2471
 24. Mori T., Sakatani M., Yamagishi F. et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-c-based assay using new antigens // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 170, No. 1. P. 59–64. DOI: 10.1164/rccm.200402-1790C
 25. Pai M., Kalantri S., Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2006. Vol. 6, No. 3. P. 413–422. DOI: 10.1586/14737159.6.3.413
 26. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / под ред. М.А. Пальцева. 2-е изд. М.: Шико, 2011. С. 88–97.
 27. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В. и др. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза // *Туберкулез и болезни легких.* 2009. Т. 86, № 2. С. 11–16.
 28. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / под ред. М.А. Пальцева. 2-е изд. М.: Шико, 2011. С. 98–124.
 29. Киселев В.И., Северин Е.С., Перельман М.И. и др. Новые диагностические решения в диагностике и профилактике туберкулезной инфекции // *Вестник НИИ Молекулярной медицины.* 2005. № 5. С. 37–45.
 30. Леви Д.Т., Рухамина М.Л. Доклинические исследования препарата «ДИАСКИНТЕСТ» // Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / под ред. М.А. Пальцева. 2-е изд. М.: Шико, 2011. С. 98–113.
 31. Бочарова И.В., Майоров К.Б., Демихова О.В., Кудлай Д.А. Стабильность специфической активности и специфичности диагностического препарата Диаскинтест® при хранении в стресс-условиях // *Туберкулез и социально значимые заболевания.* 2013. № 2. С. 2–5.
 32. Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Слогоцкая Л.В. и др. Клинические исследования по применению кожной пробы с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ» // Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / под ред. М.А. Пальцева. 2-е изд. М.: Шико, 2011. С. 114–125.
 33. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В. и др. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза // *Туберкулез и болезни легких.* 2009. Т. 86, № 2. С. 11–16.
 34. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Ершова Н.Г., Кобулашвили М.Г. Опыт применения нового кожного теста (Диаскинтеста) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении // *Туберкулез и болезни легких.* 2010. Т. 87, № 1. С. 16–19.
 35. Аксёнова В.А., Барышникова Л.А. Эффективность аллергена туберкулезного рекомбинантного при раннем выявлении туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети // *Вопросы современной педиатрии.* 2015. Т.14, № 3. С. 358–362. DOI: 10.15690/vsp.v14i3.1371
 36. Слогоцкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Богородская Е.М. Чувствительность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим белок ESAT6-CFP10, у впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков в городе Москве // *Туберкулез и социально значимые заболевания.* 2013. № 1. С. 37–44.
 37. Слогоцкая Л.В. Туберкулинодиагностика и новые тесты для выявления инфекции // *Медицинский вестник.* 2013. Т. 629, № 16. С.16–17.
 38. Аксёнова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. и др. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // *Вопросы современной педиатрии.* 2011. Т. 10, № 4. С. 16–22.
 39. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт при-

- менения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99, № 3. С. 121–129. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129
40. Литвинов В.И., Слогодская Л.В., Сельцовский П.П. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции // Российский медицинский журнал. 2009. № 1. С. 52–55.
 41. Павлова М.В., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В. и др. Диагностика и клинико-рентгенологическая характеристика туберкулеза органов дыхания у подростков // Туберкулез и болезни лёгких. 2015. № 1. С. 10–14.
 42. Слогодская Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12, № 1. С. 99–103.
 43. Аксенова В.А. Новый кожный тест Диаскинтест как скрининг — метод при выявлении туберкулеза // Доктор.Ру. 2011. Т. 65, № 6. С. 35–39.
 44. Бармина Н.А., Барышникова Л.А. Возможности повышения эффективности профилактики заболевания у детей в очагах туберкулезной инфекции на примере Пермского края // Туберкулез и болезни легких. 2018. Т. 96, № 9. С. 50–56. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-50-56
 45. Фролова К.С., Борисов С.Е. Риск развития туберкулеза у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ИФНО- α // Колопроктология. 2018. № 1. С. 49–56. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-1-49-56
 46. Русских О.Е., Сысоев П.Г., Романова А.И. и др. Современные иммунологические тесты в ранней диагностике туберкулеза // Теория и практика современной науки. 2018. Т. 36, № 6. С. 814–817.
 47. Бармина Н.А., Барышникова Л.А., Рейхардт В.В. и др. Критерии эффективности лечения туберкулеза у детей в современных условиях // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95, № 10. С. 69–75. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-69-74
 48. Лебедева Л.В., Грачева С.Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза детей // Туберкулез и болезни легких. 2007. Т. 84, № 1. С. 5–9.
 49. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017. Т. 17, № 3. С. 145–151.
 50. Слогодская Л.В., Богородская Е.М. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможность массового скрининга // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т. 94, № 5. С. 5–16. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-5-5-16
 2. Global tuberculosis report 2016. Geneva: WHO, 2016. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250441>. Accessed: 12.03.2017.
 3. Russkikh OE. Latent tuberculosis infection: opportunities for diagnosis and treatment in Hiv-infected patients. *Epidemiology and infectious diseases. Current issues*. 2019;9(2):99–104. (In Russ.). DOI: 10.18565/epidem.2019.9.2.99-104
 4. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO, 2018.
 5. Gergert VYa, Yermeev VV, Lyadova IV, et al. Problems of immunodiagnosics in tuberculosis. *CTRI Bulletin*. 2019;(1):5–14. (In Russ.). DOI: 10.7868/S2587667819010011
 6. Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, Kudlai DA. Screening of children and adolescents for tuberculosis infection in Russia — past, present, future. *Tuberculosis and lung diseases*. 2019;97(9):59–67. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67
 7. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. *The National Collaborating Centre for Chronic Conditions*. London: Royal College of Physicians; 2006.
 8. Russkikh OE. Influence of social factors on the occurrence of tuberculosis at the institutions of confinement. *Health care of the Russian Federation*. 2007;(6):50–51. (In Russ.)
 9. HIV infection. Newsletter No. 40. Ed. by N.N. Ladnaya. Moscow: Federal Center for AIDS Prevention and Control, 2015. (In Russ.)
 10. Aksenova VA, Levi DT, Aleksandrova NV, et al. Pediatric TB: modern methods for prevention and early diagnostics. *Doktor.Ru*. 2017;15(144):9–15. (In Russ.)
 11. Kudlay DA. Biomarkers and immunological tests. experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and lung disease*. 2020;98(8):63–74. (In Russ.). DOI:10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74
 12. Yang H, Kruh-Garcia NA, Dobos KM. Purified protein derivatives of tuberculin — past, present, and future. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;66(3):273–280. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2012.01002.x
 13. Slogotskaya LV, Bogorodsakaya EM, Levi DT, et al. Comparison of efficacy of Diaskintest®, a skin test with a recombinant tuberculosis allergen, used for 10 years and Mantoux tuberculin sensitivity test used for 110 years. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017;62(2):67–77. (In Russ.)
 14. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):340–354. DOI: 10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00006
 15. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):45–55. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70210-9
 16. 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;33(5):956–73. DOI: 10.1183/09031936.00120908
 17. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis

References

1. Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, Sterlikov SA. WHO Global tuberculosis reports: compilation and interpretation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(5):7–16. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-7-16

- of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet*. 2006;367(9519):1328–1334. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68579-6
18. Vekemans J, Lienhardt C, Sillah JS, et al. Tuberculosis contacts but not patients have higher gamma interferon responses to ESAT-6 than do community controls in The Gambia. *Infect Immun*. 2001;69(10):6554–6557. DOI: 10.1128/IAI.69.10.6554-6557.2001
 19. Weldingh K, Andersen P. ESAT-6/CFP10 skin test predicts disease in *M. tuberculosis*-infected guinea pigs. *PLoS ONE*. 2008;3(4):e1978. DOI: 10.1371/journal.pone.0001978
 20. Higuchi K, Sekiya Y, Igari H, et al. Comparison of specificities between two interferon-gamma release assays in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(9):1190–1192. DOI: 10.5588/ijtld.11.0829
 21. Janssens J-P, Roux-Lombard P, Perneger T, et al. Quantitative scoring of an interferon — assay for differentiating active from latent tuberculosis. *Eur Respir J*. 2007;30(4):722–728. DOI: 10.1183/09031936.00028507
 22. Lalvani A, Millington KA. T cell-based diagnosis of childhood tuberculosis infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20(3):264–271. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32813e3fd8
 23. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest*. 2001;131(6):1898–1906. DOI: 10.1378/chest.06-2471
 24. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon- γ -based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(1):59–64. DOI: 10.1164/rccm.200402-1790C
 25. Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2006;6(3):413–422. DOI: 10.1586/14737159.6.3.413
 26. Kozhnaya proba s preparatom “Diaskintest” — novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii. Ed. by M.A. Paltsev. 2nd ed. Moscow: Shiko; 2011. P. 88–97. (In Russ.)
 27. Kiselev VI, Baranovsky PM, Rudykh IV, et al. Clinical trials of the new skin test diaskintest for the diagnosis of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2009;86(2):11–16. (In Russ.)
 28. Kozhnaya proba s preparatom “Diaskintest” — novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii. Ed. by M.A. Paltsev. 2nd ed. Moscow: Shiko; 2011. P. 98–124. (In Russ.)
 29. Kiselev VI, Severin ES, Perelman MI, et al. New diagnostic solutions in the diagnosis and prevention of tuberculosis infection. *Vestnik NII Molekulyarnoy meditsiny*. 2005;(5):37–45. (In Russ.)
 30. Levi DT, Rukhamina ML. Preclinical studies of the drug “Diaskintest”. In: Kozhnaya proba s preparatom “Diaskintest” — novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii. Ed. by M.A. Pal’cev. 2nd ed. Moscow: Shiko; 2011. P. 98–113. (In Russ.)
 31. Bocharova IV, Mayorov KB, Demikhova OV, Kudlai DA. Stability of specific activity and specificity of the diagnostic preparation Diaskintest[®] during storage under stress conditions. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2013;(2):2–5. (In Russ.)
 32. Litvinov VI, Seltsovsky PP, Slogotskaya LV, et al. Clinical studies on the use of a skin sample with the drug “Diaskintest”. In: Kozhnaya proba s preparatom «Diaskintest» — novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii. Ed. by M.A. Pal’cev. 2nd ed. Moscow: Shiko; 2011. P. 14–125. (In Russ.)
 33. Kiselev VI, Baranovsky PM, Rudykh IV, et al. Clinical trials of the new skin test diaskintest for the diagnosis of tuberculosis. *Tuberculosis and lung disease*. 2009;86(2):11–16. (In Russ.)
 34. Ovsyankina ES, Gubkina MF, Ershova NG, Kobulashvili MG. Experience with the new skin test Diaskintest[®] used to diagnose respiratory tuberculosis in children and adolescents in a tuberculosis unit. *Tuberculosis and lung disease*. 2010;87(1):16–19. (In Russ.)
 35. Aksenova VA, Baryshnikova LA. Efficacy of the recombinant tuberculosis allergen for early identification of latent tuberculosis in children and adolescents in general healthcare settings. *Current Pediatrics*. 2015;14(3):358–362. (In Russ.) DOI:10.15690/vsp.v14i3.1371
 36. Slogotskaya LV, Senchikhina OYu, Bogorodskaya EM. Sensitivity of the test with a tuberculosis recombinant allergen containing ESAT6-CFP10 protein in the first identified patients with tuberculosis in the city of Moscow. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2013;(1):37–44. (In Russ.)
 37. Slogotskaya LV. Tuberkulinodiagnosics and new tests to detect infection. *Meditsinskiy vestnik*. 2013;629(16):16–17. (In Russ.)
 38. Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, et al. New possibilities of screening and diagnostics of various manifestations of tuberculosis infection in children and adolescents in Russia. *Current Pediatrics*. 2011;10(4):16–22. (In Russ.)
 39. Kudlay DA, Starshinova AA, Dovgalyuk IF. Recombinant tuberculosis allergen: 10-year of experience with the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). *Journal “Pediatria” named after G.N. Speransky*. 2020;99(3):121–129. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129
 40. Litvinov VI, Slogotskaya LV, Seltsovsky PP, et al. A new skin test to diagnose tuberculosis infection. *Russian Medical Journal*. 2009;(1):52–55. (In Russ.)
 41. Pavlova MV, Starshinova AA, Sapozhnikova NV, et al. Diagnosis and clinical-radiological characterization of respiratory tuberculosis in adolescents. *Tuberculosis and lung diseases*. 2015;(1):10–14. (In Russ.)
 42. Slogotskaya LV, Senchikhina OYu, Nikitina GV, Bogorodskaya EM. Efficacy of a skin test with a tuberculosis allergen recombinant in detecting tuberculosis in children and adolescents of Moscow in 2013. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(1):99–103. (In Russ.)
 43. Aksenova VA. New skin test Diaskintest as screening — a method for detecting tuberculosis. *Doktor.Ru*. 2011;65(6):35–39. (In Russ.)
 44. Barmina NA, Baryshnikova LA. Opportunities to increase the effectiveness of disease prevention in children in the foci of tuberculosis infection on the example of the Perm Territory. *Tuberculosis and lung disease*. 2018;96(9):50–56. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-50-56

45. Frolova KS, Borisov SE. Risk of developing active TB in IBD patients treated with anti TNF. *Koloproktologiya*. 2018;(1):49–56. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-1-49-56
46. Russkikh OE, Sysoev PG, Romanova AI, et al. Modern immunological skin tests in diagnosis of tuberculosis. *Teoriya i praktika sovremennoy nauki*. 2018;36(6):814–817. (In Russ.)
47. Barmina NA, Baryshnikova LA, Reichardt VV, et al. Criteria for the effectiveness of the treatment of tuberculosis in children in modern conditions. *Tuberculosis and lung diseases*. 2017;95(10):69–75. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-69-74
48. Lebedeva LV, Gracheva SG. Tuberculosis sensitivity and infection with children's tuberculosis mycobacteria. *Tuberculosis and lung diseases*. 2007;84(1):5–9. (In Russ.)
49. Aksenova VA, Levi DT, Alexandrova NV, Kudlai DA. Current tuberculosis incidence among children; medicines for prevention and diagnosis of tb. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017;17(3):145–151. (In Russ.)
50. Slogotskaya LV, Bogorodskaya EM. Comparative description of immunological tests for tuberculous infection detection. Mass screening opportunities. *Tuberculosis and lung diseases*. 2016;94(5):5–16. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-5-5-16

Сведения об авторе / Information about the author

Дмитрий Анатольевич Кудлай — д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии Института Фармации. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии. ФГБУ ГНЦ институт иммунологии ФМБА России, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; e-mail: D624254@gmail.com.

Dmitry A. Kudlay — MD, PhD, DSc (Medicine), Professor of the Pharmacology Department, Institute of Pharmacy. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; Leading Researcher at the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology. NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; e-mail: D624254@gmail.com.