

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

10

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2012

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **М. И. ПЕРЕЛЬМАН**

В. А. АКСЕНОВА, И. В. БОГАДЕЛЬНИКОВА, С. Е. БОРИСОВ, И. А. ВАСИЛЬЕВА,
Л. И. ДВОРЕЦКИЙ, О. В. ДЕМИХОВА, В. В. ЕРОХИН (зам. главного редактора),
З. Х. КОРНИЛОВА, Ю. Н. ЛЕВАШЕВ, В. И. ЛИТВИНОВ, О. В. ЛОВАЧЕВА (ответствен-
ный секретарь), Б. М. МАЛИЕВ, Е. С. ОВСЯНКИНА, В. Д. ПАРШИН, С. В. СМЕРДИН,
В. А. СТАХАНОВ, Е. И. ШМЕЛЕВ, П. К. ЯБЛОНСКИЙ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Г. Л. ГУРЕВИЧ (Минск), Р. Ш. ВАЛИЕВ (Казань), Д. Н. ГОЛУБЕВ (Екатеринбург),
В. А. КРАСНОВ (Новосибирск), М. Д. САФАРЯН (Ереван), А. М. УБАЙДУЛЛАЕВ
(Ташкент), Ю. П. ЧУГАЕВ (Екатеринбург)

Научные редакторы: И. В. Богадельникова, В. Я. Сагалович

Издательский дом «НЬЮ ТЕРРА»

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОЖНОГО ТЕСТА С ПРЕПАРАТОМ, СОДЕРЖАЩИМ РЕКОМБИНАНТНЫЙ БЕЛОК CFP-10-ESAT-6, И ЛАБОРАТОРНОГО ТЕСТА QuantiFERON – GIT

Л. В. СЛОГОЦКАЯ, Д. А. ИВАНОВА, Я. А. КОЧЕТКОВ, Н. В. КУЛИКОВСКАЯ, Т. В. ВАНЕЕВА, А. В. ФИЛИПОВ

RESULTS OF THE SKIN TEST CONTAINING RECOMBINANT CFR-10-ESAT-6 PROTEIN VERSUS THE LABORATORY TEST QuantiFERON-GIT

L. V. SLOGOTSKAYA, D. A. IVANOVA, YA. A. KOCHETKOV, N. V. KULIKOVSKAYA, T. V. VANEYEVA, A. V. FILIPPOV

Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом

Цель исследования – сопоставить результаты кожного теста с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным CFP-10-ESAT-6 (Диаскинтест®, DST) и лабораторного теста оценки продукции гамма-интерферона в ответ на стимуляцию специфическими антигенами CFP-10, ESAT-6 и TB7.7 (QuantiFERON-TBGold-IT, QFT) у детей и подростков с туберкулёзом органов дыхания (ТОД) и латентной туберкулёзной инфекцией (ЛТИ).

Материалы и методы. В наблюдение включено 122 ребёнка с ЛТИ и ТОД. На момент исследования все получили курс химиотерапии: с ЛТИ – длительностью более 2 мес.; больные ТОД – 6 мес. Все дети обследованы с помощью двух методик в течение одного дня: сначала QFT, затем внутрикожной пробы с DST.

Результаты. На пробу с DST положительные реакции отмечены у 108 из 122 обследованных (88,5%, 95%-ный ДИ 81,5-93,6%). На тест QFT положительные реакции получены у 109 больных из 122 (89,3%, 95%-ный ДИ 82,5-94,2%). Результаты обоих тестов совпадали у 115 больных (94,3%, 95%-ный ДИ 88,5-97,7%). Коэффициент согласия капля составил $0,709 \pm 0,104$, $p < 0,0001$, что свидетельствует о высокой степени согласия результатов обоих тестов. Дискордантные реакции отмечены у 7 (5,7%) человек с ТОД, при этом у 4 пациентов с положительными реакциями на тест QFT и отрицательными на пробу с DST последние по клинико-рентгенологическим данным соответствовали стадии процесса (отмечена фаза рассасывания и уплотнения либо кальцинации). Подобный результат связан с более ранней реверсией реакции на пробу с DST на фоне излечения. У 3 больных после лечения отмечена отрицательная реакция на тест QFT (уровень соответствовал пороговому значению) при сохранении положительной реакции на DST.

Выводы. DST и тест QFT продемонстрировали высокую чувствительность на фоне высокой степени согласованности результатов между собой. Дискордантные реакции объясняли как более ранней реверсией реакции на пробу с DST на фоне излечения, так и результатами пробы QFT на уровне пороговых значений.

Ключевые слова: рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, кожный тест, лабораторный тест QuantiFERON – GIT.

Objective: to compare the results of the skin test with tuberculosis recombinant allergen SFP-10-ESAT-6 (Diaskintest®, DST) and the laboratory test in estimating the production of interferon- γ in response to stimulation by the specific antigens CFP-10, ESAT-6, and TB7.7 (QuantiFERON-TBGold-IT, QFT) in children and adolescents with respiratory tuberculosis (RTB) and latent tuberculosis infection (LTI).

Subjects and methods. One hundred and twenty-two children with LTI and RTB were followed up. At the study, they all received a course of chemotherapy for more than 2 months (patients with LTI) and for 6 months (those with RTB). All the children were examined within one day by two procedures: first QFT and then DST.

Results: Positive reactions to DST were noted in 108 of the 122 examinees (88.5%; 95% confidence interval (CI); 81.5-93.6%). Those to QFT were seen in 109 of the 122 patients (89.3%; 95% CI; 82.5-94.2%). The results of both tests agreed in 115 patients (94.3%; 95% CI; 88.5-97.7%). The kappa coefficient of concordance was 0.709 ± 0.104 ($p < 0.0001$), which suggests that the agreement between both tests is high. Discordant reactions were observed in 7 (5.7%) patients with RTB; moreover, in 4 patients with positive reactions to QFT and negative reactions to DST, the latter corresponded in clinical and X-ray findings to the stage of the process (there was a phase of resolution and consolidation or calcination). This result was associated with the earlier reversion of a reaction to DST during cure. After the treatment, 3 patients were found to have a negative reaction to QFT (the level corresponded to the threshold value) with a remaining positive reaction to DST.

Conclusion. DST and QFT demonstrated a high sensitivity with a high agreement between the results. The discordant reactions were explained by both the earlier reversion of a reaction to DST during cure and QFT results at the level of threshold values.

Key words: recombinant CFR-10-ESAT-6 protein, skin test, laboratory test quantiFERON-GIT.

В 1998 г. была завершена расшифровка генома *M. tuberculosis* [14]. Сравнительные исследования геномов *M. bovis* и *M. bovis BCG* [29], *M. tuberculosis H37Rv* и *M. bovis BCG* [10, 16, 20] привели к идентификации зоны RD1, присутствующей во всех

штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствующей в штаммах вакцины *M. bovis BCG* и большинстве нетуберкулёзных микобактерий. В этой зоне кодируется секрета 2 белков: ESAT-6 и CFP-10. В связи с отсутствием

этих белков в *M. bovis* BCG существует возможность дифференцировать инфекцию и вакцинацию BCG в диагностическом тесте [2, 7, 15, 19, 25, 26].

В последние 10 лет были разработаны и во многих странах разрешены к применению два варианта лабораторных теста для диагностики латентной туберкулёзной инфекции, основанные на измерении продукции интерферона- γ Т-лимфоцитами крови пациента в ответ на стимуляцию белками ESAT-6 и CFP-10 (IGRA – Interferon-Gamma Release Assays). Один из них – QuantiFERON (QFT), его поздняя версия QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT), (Cellestis, Victoria, Australia) – использует твёрдофазный иммуносорбентный анализ для измерения антигенспецифичной продукции интерферона- γ (IFN- γ) циркулирующими Т-клетками в цельной крови. Другой тест – T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, United Kingdom) – применяет технику Elispot для измерения количества мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих интерферон- γ (IFN- γ). Его предварительная версия – Elispot.

Последние версии обоих тестов используют 3 антигена *M. tuberculosis* – ESAT-6, CFP-10 и TB7.7.

Поскольку ESAT-6, CFP-10 экспрессируются при размножении микобактерий [4, 19, 36], иммунный ответ на эти антигены соответствует наличию в организме активной туберкулёзной инфекции [9, 18, 21, 27, 30, 31].

Тесты IGRA обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью [5, 6, 8, 12, 13, 29, 32]. Они позволяют с достоверностью 95% исключить наличие туберкулёзной инфекции [22, 24].

В некоторых исследованиях наблюдали значительную вариабельность результатов IGRA при обследовании одного и того же испытуемого [11, 17, 23, 34, 35]. В индийском исследовании (4 повторных теста в течение 2 нед.) вариабельность ответов ИНФ- γ при использовании теста QFT-GIT составила 16% [35]. В исследовании, проведённом в Южной Африке (4 теста QFT-GIT за 3 нед.), вариабельность ответов ИНФ- γ составила 80% [34]. В обоих исследованиях испытуемые со спонтанной конверсией или реверсией имели первоначальные результаты тестов, близкие к пороговым значениям положительных и отрицательных результатов. Среди здоровых волонтеров из Гамбии, у которых анализ Elispot повторно проводили через одну неделю, у 12 человек первоначально отрицательные результаты стали положительными, а из 11 человек с положительной реакцией у одного (9%) она стала отрицательной [3]. При изучении состояния здоровья у рабочих в Индии, выполненном повторно спустя 18 мес., в 11,6% случаев наблюдали конверсию QFT, но в 24% из них первоначально положительные результаты QFT стали отрицательными [33]. При реверсии результатов

QFT первоначальные результаты находились в непосредственной близости от предложенного производителем порогового значения положительной пробы.

После подтверждения полученных данных результатами большего количества исследований можно будет говорить о влиянии на интерпретацию результатов их близости к пороговым значениям. По мнению ряда авторов, сомнительные или результаты «серой зоны» находятся для QFT-GIT в диапазоне 0,2-0,6 МЕ/мл (при официальном пороговом значении 0,35 МЕ/мл), очевидно, потребуется пересмотреть эти пороговые значения для определения понятий конверсии и реверсии в данных тестах [34].

Имеющейся на сегодня информации недостаточно для оценки чувствительности, специфичности и воспроизводимости IGRA у детей, хотя количество неопределённых результатов QFT и неудачных флеботомий может быть важным потенциальным ограничением применения IGRA в этой популяции.

Недостатками тестов IGRA являются: высокая стоимость (только расходных материалов 24 евро на одно исследование), потребность в оснащённой лаборатории, требование к обработке крови для поддержания жизнеспособности лимфоцитов, внутривенные манипуляции.

Разработанный в России кожный тест с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным CFP-10-ESAT-6 (Диаскинтест) работает по принципу «включить/выключить» – папула любого размера считается положительной реакцией. Исследования показали, что повторные тесты при изначально отрицательных результатах не приводят к конверсии при отсутствии контакта с бактериовыделителем, конверсия наблюдается только при наличии подтверждённого контакта с бактериовыделителем [1]. Преимущества теста – простота исполнения (аналогично пробе Манту), низкая стоимость препарата – 1,0 евро на одну пробу. Цель исследования – сопоставить результаты кожного теста с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным CFP-10-ESAT-6 (Диаскинтест®, ДСТ) и лабораторного теста оценки продукции гамма-интерферона в ответ на стимуляцию специфическими антигенами CFP-10, ESAT-6 и TB7.7 (QuantiFERON-TBGold-IT, QFT) у детей и подростков с туберкулёзом органов дыхания (ТОД) и латентной туберкулёзной инфекцией (ЛТИ).

Материалы и методы

В наблюдение включено 122 ребёнка в возрасте от 6 до 19 лет (медиана 12 лет, средний возраст $12,3 \pm 3,34$ года) (рис. 1), 47,5% мальчиков и 52,5% девочек с ТОД и ЛТИ.

Диагноз ЛТИ установлен у 11 (9%) детей – с виражом, гиперергической реакцией на пробу Ман-

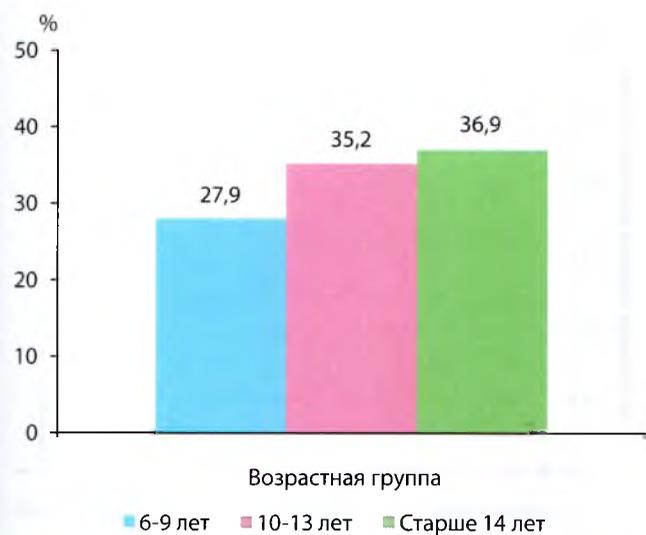


Рис. 1. Возрастная структура исследуемой группы (122 человека)

ту и одновременно положительной реакцией на пробу с ДСТ. Случаи туберкулёза у остальных 111 детей и подростков были подтверждены при помощи всего комплекса диагностических мероприятий: посевы диагностического материала, полное рентгенологическое исследование, включая компьютерную томографию (при необходимости). Структура клинических форм туберкулёза органов дыхания представлена на рис. 2.



Рис. 2. Структура клинических форм туберкулёза в исследуемой группе (111 пациентов)

На момент исследования все дети находились в санаторных условиях после получения курса химиотерапии: дети с ЛТИ получили превентивную терапию 2 препаратами длительностью более 2 мес.; больные ТОД – химиотерапию согласно Приказу Минздрава № 109, длительность которой к моменту включения в исследование превышала 6 мес. Более чем у половины больных ТОД (56,8%) на момент обследования имела место неактивная фаза процесса (уплотнение/кальцинация туберкулёзных очагов).

До начала лечения 97 детям (с ТОД или ЛТИ) из 122 (79,5%) обследованных была поставлена кожная проба с ДСТ, что позволило судить о её динамике в процессе химиотерапии; остальным 25

пациентам – только 1 раз после лечения (в рамках данного исследования).

Все дети обследованы с помощью двух методик в течение одного дня: сначала взято 4 мл цельной венозной крови для теста QuantiFERON-TB Gold In-Tube® (QFT) (Cellestis, Австралия), затем проведена внутрикожная проба с рекомбинантным туберкулёзным антигеном ESAT-6-CFP-10 (Диаскинтест®) в дозе 0,2 мкг в 0,1 мл. Такая последовательность выбрана для исключения возможности бустер-эффекта в случае первоначальной постановки кожной пробы. Техника проведения пробы с ДСТ (в соответствии с инструкцией к применению): 0,2 мкг в 0,1 мл препарата вводят внутрикожно в область внутренней поверхности средней трети предплечья аналогично технике постановки пробы Манту. Реакцию оценивали через 72 ч и считали отрицательной при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или наличии только «уколочной» реакции; сомнительной – при возникновении гиперемии (любого размера без инфильтрата); положительной – при появлении инфильтрата (папулы) любого размера.

Результат теста QuantiFERON-TB Gold In-Tube®, согласно производителю, считался положительным при значении 0,35 МЕ/мл и выше, наличие сомнительных результатов не предусмотрено.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel for Windows XP. Оценивали частоту положительных, отрицательных результатов обоих тестов в процентах от общего числа обследованных, частоту дискордантных реакций, для оценки согласованности результатов обоих тестов рассчитывали коэффициент каппа (k). Сравнение результатов ДСТ в динамике проводили с помощью теста χ^2 (частота положительных реакций) и критерия Вилкоксона (динамика размера папулы в мм) для связанных выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На пробу с ДСТ положительные реакции отмечены у 108 из 122 обследованных с ЛТИ и ТОД (88,5%, 95%-ный ДИ 81,5-93,6%), отрицательные – у 14 пациентов (11,5%, 95%-ный ДИ 6,4-18,5%). Средний размер папулы составил $16,6 \pm 4,56$ мм (от 7 до 36 мм).

На тест QFT положительные реакции получены у 109 больных из 122 обследованных с ЛТИ и ТОД (89,3%, 95%-ный ДИ 82,5-94,2%), отрицательные – у 13 пациентов (10,7%, 95%-ный ДИ 5,8-17,5%). Среднее значение показателя $23,9 \pm 5,88$ МЕ/мл (медиана 24,4 МЕ/мл, диапазон значений от 9,04 до 37,5 МЕ/мл) (рис. 3).

Результаты обоих тестов совпадали у 115 больных (94,3%, 95%-ный ДИ 88,5-97,7%). Среди

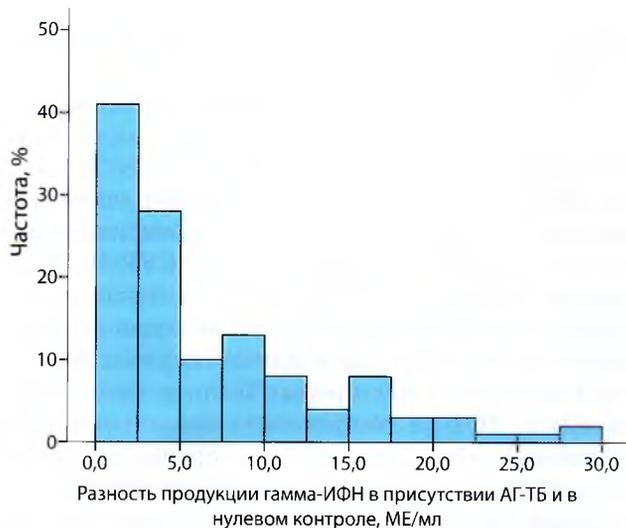


Рис. 3. Распределение пациентов по результатам теста QFT

них 10 человек с отрицательными реакциями и 105 – с положительными. Коэффициент согласия k составил $0,709 \pm 0,104$, $p < 0,0001$, что свидетельствует о высокой степени согласия результатов обоих тестов. Результаты теста QFT у больных с положительными и отрицательными реакциями ДСТ представлены на рис. 4.

Дискордантные реакции отмечены у 7 (5,7%) человек с ТОД: у 3 пациентов положительная реакция на пробу с ДСТ соответствовала отрицательной реакции на тест QFT, у 4 больных с отрицательной реакцией на пробу с ДСТ – реакция на QFT была положительной (табл.). Объяснить полученные данные позволил анализ результатов реакции на ДСТ в динамике у 97 детей. Так, перед началом химиотерапии положительные реакции были отмечены у 93 из 97 детей (95,9%, 95%-ный ДИ 92,7-99,78%), средний размер папулы составлял $16,9 \pm 7,46$ мм (от 6 до 54 мм). При повторном обследовании через 6 мес. терапии из 93 больных у 5 детей отмечена реверсия ранее положительной реакции на пробу с ДСТ и у одной пациентки с ТОД, напротив, конверсия реакции (появление па-

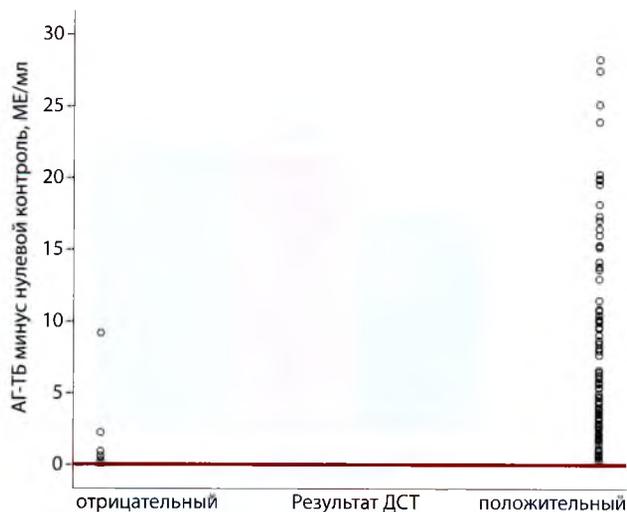


Рис. 4. Результаты теста QuantiFERON®-TB Gold In-Tube у детей с положительными и отрицательными реакциями на пробу с ДСТ. Сплошной линией показана граница (cut-off) между положительными и отрицательными результатами QFT (0,35 МЕ/мл)

пулы 20 мм), что можно объяснить исчезновением феномена отрицательной анергии (восстановления клеточного иммунитета на фоне лечения). У пациентов № 1, 2, 3, 4, вероятно, результаты QFT могут быть расценены как ложноположительные, в то время как отрицательная реакция на пробу с ДСТ соответствовала стадии процесса (по клинико-рентгенологическим данным отмечена фаза рассасывания и уплотнения либо кальцинации). Подобный результат может быть связан с более ранней реверсией реакции на пробу с ДСТ на фоне излечения.

При возможности трактовки результатов QFT с учётом мнения ряда авторов как сомнительные дискордантность реакции с ДСТ была бы меньше. Так, у пациентов № 5 и 6 результат QFT = 0,3 МЕ/мл по официальной инструкции трактовали как отрицательный, в то же время, согласно мнению экспертов, может быть расценён как сомнительный. При этом у данных пациен-

Таблица

Клинические характеристики пациентов с дискордантными результатами теста QuantiFERON и пробы с ДСТ

№	Возраст	Пол	Основной диагноз	Папула ДСТ, мм		Результат QFT	
				при выявлении	на фоне лечения*	МЕ/мл	интерпр.
1	17	жен	Диссеминированный ТБ в фазе рассасывания	0	0	0,92	полож.
2	8	жен	Диссеминированный ТБ в фазе рассасывания и уплотнения	15	0	9,20	полож.
3	9	жен	Очаговый ТБ S5 левого лёгкого в фазе кальцинации	20	0	2,25	полож.
4	8	жен	ТБ ВГЛУ в фазе кальцинации	15	0	0,6	полож. (сомнит.) **
5	17	жен	Очаговый ТБ в фазе уплотнения	14	12	0,3	отриц. (сомнит.) **
6	14	муж	ТБ ВГЛУ в фазе кальцинации	18	10	0,3	отриц. (сомнит.) **
7	17	муж	Инфильтративный ТБ в фазе инфильтрации	18	19	0,31	отриц. (сомнит.) **

Примечание: * – при параллельном проведении обоих тестов в рамках настоящего исследования, ** – сомнительный результат только по мнению экспертов, а не производителя.

тов в динамике отмечены уменьшение размера папулы по результатам постановки пробы с ДСТ и клинические признаки уменьшения активности процесса по клинико-рентгенологическим данным.

Выводы

Полученные на основании проведённого клинического исследования данные позволяют заключить, что при высокой согласованности результатов обоих тестов ДСТ в отличие от теста QFT намного дешевле в исполнении, не требует лабораторного оборудования и прост в оценке результатов (папула любого размера считается положительной реакцией). В то же время результаты теста QFT имеют количественные характеристики, которые, по мнению многих авторов, требуют дальнейшего изучения для получения статистически более значимых результатов при их клинико-рентгенологическом сопоставлении.

1. ДСТ и тест QFT продемонстрировали высокую чувствительность (88,5 и 89,3% соответственно) на фоне высокой степени согласованности результатов между собой (совпадение в 94,3% случаев, коэффициент каппа $0,709 \pm 0,104$, $p < 0,0001$).

2. Частота дискордантных реакций в данном исследовании отмечена всего у 7 пациентов (5,7%; 95%-ный ДИ 2,3-11,5%). У 4 пациентов с положительной реакцией на тест QFT отрицательная реакция на пробу с ДСТ соответствовала динамике клинико-рентгенологической картины; у 3 больных после лечения отмечена отрицательная реакция на тест QFT (уровень соответствовал пороговому значению) при сохранении положительной реакции на ДСТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Слогодская Л. В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулёзным, содержащим рекомбинантный белок ESAT-6 - CFP-10, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулёзной инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, М., 2011. – 45 с.
2. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Clinical and Developmental Immunology*. – 2010. – P. 1-17.
3. Aiken A., Hill P., Fox A. et al. Reversion of the ELISPOT test after treatment in Gambian tuberculosis cases // *BMC Infect Dis.* – 2006. – Vol. 6. – P. 66.
4. Andersen P., Andersen A., Sorensen A. et al. Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 154, № 7. – P. 3359-3372.
5. Andersen P., Doherty T., Pai M., Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? // *Trends. Mol. Med.* – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 175-182.
6. Andersen P., Munk M., Pollock J. et al. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 1099-1104.
7. Arend S., Andersen P., van Meijgaarden K. et al. Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted

antigenic target 6-кДа protein and culture filtrate protein 10 // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 181. – P. 1850-1854.

8. Arend S., Thijsen S., Leyten E. et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175, № 6. – P. 618-627.

9. Bakir M., Millington K., Soysal A. et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149, № 11. – P. 777-7787.

10. Behr M., Wilson M., Gill W. et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray // *Science*. – 1999. – Vol. 284. – P. 1520-1523.

11. Belknap R., Kelahar J., Wall K. et al. Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in U.S. Health Care Workers: Reproducibility, Repeatability and 6 month Follow-up with Interferon gamma release assays (IGRAs) // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 179. – P. A4101.

12. Brock I., Munk M., Kok-Jensen A. et al. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10 // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2001. – Vol. 5. – P. 462-467.

13. Brock I., Weldingh K., Lillebaek T. et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 65-69.

14. 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.

15. Connell T., Ritz N., Paxton G. et al. A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON TB Gold and T-SPOT.TB in children // *PLoS. ONE*. – 2008. – Vol. 3. – e2624. doi:10.1371/journal.pone.0002624.

16. Covert B., Spencer J., Orme I. et al. The application of proteomics in defining the T-cell antigens of *Mycobacterium tuberculosis* // *Proteomics*. – 2001. – Vol. 1. – P. 574-586.

17. Detjen A., Loebenberg L., Grewal H. et al. Short-term Reproducibility of a Commercial Interferon-gamma Release Assay // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2009. – Vol. 16, № 8. – P. 1170-1175.

18. Diel R., Loddenkemper R., Meywald-Walter K. et al. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis* // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 177, № 10. – P. 1164-1170.

19. Dietrich J., Aagaard C., Leah R. et al. Exchanging ESAT6 with TB 10.4 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.

20. Dillon D., Alderson M., Day H. et al. Molecular and immunological characterization of *Mycobacterium tuberculosis* CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in *Mycobacterium bovis* BCG // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 38. – P. 3285-3290.

21. Doherty T., Demissie A., Olobo J. et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis-specific* antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40, № 2. – P. 704-706.

22. Dosanjh D., Hinks T., Innes J. et al. Improved diagnostic evaluation of suspected tuberculosis // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148. – P. 325-336.

23. Ewer K., Millington K., Deeks J. et al. Dynamic antigen-specific T-cell responses after point-source exposure to *Mycobacterium tuberculosis* // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 831-839.
24. 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. – P. e3417.
25. 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.
26. Kanunfre K., Leite O., Lopes M. et al. Enhancement of diagnostic efficiency by a gamma interferon release assay for pulmonary tuberculosis // Clin. Vaccine Immunol. – 2008. – Vol. 15. – P. 1028-1030.
27. Lienhardt C., Fielding K., Hane A. et al. Evaluation of the Prognostic Value of IFN- γ Release Assay and Tuberculin Skin Test in Household Contacts of Infectious Tuberculosis Cases in Senegal // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. e10508. doi:10.1371/journal.pone.0010508.
28. 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.
29. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis* // J. Bacteriol. – 1996. – Vol. 178. – P. 1274-1282.
30. Mazurek G., Zajdowicz M., Hankinson A. et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in United States Navy recruits using the tuberculin skin test or whole-blood interferon-gamma release assays // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 45, № 7. – P. 826-836.
31. 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. – Vol. 170. – P. 59-64.
32. Munk M., Arend S., Brock I. et al. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis // J. Infect Dis. – 2001. – Vol. 183, № 1. – P. 175-176.
33. Pai M., Joshi R., Dogra S. et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174, № 3. – P. 349-355.
34. van Zyl-Smit R., Pai M., Pehrah K. et al. Within-subject Variability and Boosting of T Cell IFN- γ Responses Following Tuberculin Skin Testing // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 180. – P. 49-58.
35. Veerapathran A., Joshi R., Goswami K. et al. T-cell assays for tuberculosis infection: deriving cut-offs for conversions using reproducibility data // PLoS ONE. – 2008. – Vol. 3. – P. e1850.
36. Vordermeier H., Chambers M., Cockle P. et al. Correlation of ESAT-6-specific gamma interferon production with pathology in cattle following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination against experimental bovine tuberculosis // Infect. Immun. – 2002. – Vol. 70. – P. 3026-3032.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Слогоцкая Людмила Владимировна

Московский городской научно-практический центр
борьбы с туберкулёзом Департамента
здравоохранения города Москвы,
заведующая научно-клиническим отделом,
учёный секретарь.
107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10.
E-mail: luy186@yandex.ru.

Поступила 29.03.2012