

Кожный тест на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления туберкулезной инфекции в мировой практике

О.Е.Русских¹, Е.В.Савинцева¹, Д.А.Кудлай^{2,3}, Н.П.Докторова⁴ ✉, П.Г.Сысоев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 426034, Россия, Республика Удмуртия, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, 4, корп. 2

Резюме

По оценкам специалистов, 2 млрд человек в мире инфицированы возбудителем туберкулеза. Приоритетной задачей в диагностике туберкулезной инфекции (ТБИ) является использование точных, доступных и масштабируемых инструментов. В настоящее время для диагностики ТБИ применяются кожный туберкулиновый тест (*Tuberculin Skin Test* – TST), или проба Манту, а также анализ на выявление интерферона- γ (*Interferon Gamma Release Assay* – IGRA). В 2022 г. Всемирной организацией здравоохранения выделен принципиально новый класс кожных проб для раннего выявления ТБИ (*Mycobacterium tuberculosis antigen-based skin tests* – TBST) – Диаскинтест (Россия), С-Тб (Индия) и С-TST (Китай). Эти тесты представляют собой альтернативу туберкулиновой кожной пробе и IGRA-тестам. **Целью** работы явился систематический обзор отечественных и зарубежных источников литературы по применению российского кожного теста на основе антигенов *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления ТБИ в мировой практике. **Заключение.** Согласно литературным данным, в т. ч. опубликованным результатам метаанализов применения кожных тестов, показано, что проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) как новый кожный тест на основе антигенов *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) – TBST, обладает высокой чувствительностью и специфичностью в обнаружении ТБИ – существенно более высокой по сравнению с таковой при использовании туберкулиновой пробы. Результаты кожной пробы TBST сопоставимы с таковыми при выполнении IGRA-тестов, обладают благоприятным профилем безопасности в сочетании с высокой специфичностью лабораторных тестов и простотой исполнения и оценки результата по одному отсечению (*cut-off* > 0 мм; любой размер папулы оценивается как положительный результат). Таким образом, TBST является ценным инструментом для раннего выявления ТБИ. Учитывая объем научных клинических исследований по применению Диаскинтеста в мировой практике и более чем 10-летний опыт его применения в клинической практике в России и странах СНГ, можно сделать вывод, что на данный момент Диаскинтест является ведущим тестом для массовой диагностики ТБИ не только в России, но и в мире.

Ключевые слова: туберкулезная инфекция, кожный тест, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, Диаскинтест.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

© Русских О.Е. и соавт., 2023

Для цитирования: Русских О.Е., Савинцева Е.В., Кудлай Д.А., Докторова Н.П., Сысоев П.Г. Кожный тест на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления туберкулезной инфекции в мировой практике. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 559–567. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-559-567

Skin test based on *Mycobacterium tuberculosis* antigens (ESAT-6 and CFP-10) for the detection of tuberculosis infection in world practice

Oleg E. Russkikh¹, Elena V. Savintseva¹, Dmitry A. Kudlay^{2,3}, Natalia P. Doktorova⁴ ✉, Pavel G. Sysoev¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Izhevsk State Medical Academy”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Kommunarov 281, Udmurt Republic, Izhevsk, 426034, Russia

² National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115522, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119048, Russia

⁴ Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dostoyevskogo 4, build. 2, Moscow, 127473, Russia

Abstract

According to experts, 2 billion people in the world are infected with the causative agent of tuberculosis. A priority task in the diagnosis of tuberculosis infection is the use of accurate, accessible and scalable tools. The tuberculin skin test (TST), or Mantoux test, and the interferon gamma release assay (IGRA) are currently used to diagnose tuberculosis infection. In 2022, the World Health Organization (WHO) identified a fundamentally new class of skin tests for the early detection of tuberculosis infection, the so-called *Mycobacterium tuberculosis* antigen-based skin tests (TBST). These tests include Diaskintest (Russia), C-Tb (India), and C-TST (China) and pose an alternative to the tuberculin skin test and the IGRA. **The aim** of this work was to conduct a systematic review of domestic and foreign literature sources on the use of a new skin test based on *M. tuberculosis* antigens (ESAT-6 and CFP-10) to detect tuberculosis infection (Diaskintest) in world practice. **Conclusion.** According to the literature data, including the published results of meta-analyses on the use of skin tests, it has been shown that recombinant tuberculous allergen test, as a new skin test based on *M. tuberculosis* antigens (ESAT-6 and CFP-10), or TBST, has high sensitivity and specificity for the detection of tuberculosis infection. Its sensitivity and specificity are significantly higher than those of the tuberculin test. TBST skin test results are comparable to those of IGRA, have a favorable safety profile, combined with high laboratory test specificity and ease of performance and assessment of the result in one cut (cut-off > 0 mm – any size papule is considered positive). Thus, TBST is a valuable tool for early detection of TB infection. Taking into account the volume of scientific clinical studies on recombinant tuberculous allergen test in the world practice, more than 10 years of experience in clinical practice in Russia and the CIS countries, it can be concluded that recombinant tuberculous allergen test is currently the leading test for mass diagnosis of tuberculosis infection not only in Russia, but also in the world.

Key words: tuberculosis infection, skin test, test with tuberculosis recombinant allergen, Diaskintest.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. There was no research funding or sponsorship.

© Russkikh O.E. et al., 2023

For citation: Russkikh O.E., Savintseva E.V., Kudlay D.A., Doktorova N.P., Sysoev P.G. Skin test based on *Mycobacterium tuberculosis* antigens (ESAT-6 and CFP-10) for the detection of tuberculosis infection in world practice. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 559–567 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-559-567

Туберкулез (ТБ) продолжает оставаться актуальной проблемой во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) инфицированы 1/3 населения земного шара, следовательно, у таких лиц отмечается высокий риск заболевания активными формами ТБ [1]. ТБ наиболее распространен в развивающихся странах Южной Африки, Индии, азиатско-тихоокеанского региона. Согласно результатам исследования [2], в разных странах мира на долю детей приходится 3–25 % от общего числа больных ТБ. Заболеваемость ТБ среди детей считается важным прогностическим показателем, отражающим общую эпидемическую ситуацию по данной инфекции в регионе [3].

В настоящее время для диагностики туберкулезной инфекции (ТБИ) в мире широко используются кожный туберкулиновый тест (*Tuberculin Skin Test* – TST) и тесты *in vitro*, основанные на измерении сенсibilизированных Т-лимфоцитов и их продукции интерферона-гамма (IFN-γ) в ответ на стимуляцию белками ESAT-6 и CFP-10 (*Interferon Gamma Release Assay* – IGRA). Туберкулиновые пробы основаны на определении повышенной чувствительности замедленного типа, возникшей вследствие заражения МБТ. Кроме того, данная чувствительность может проявиться при инфицировании нетуберкулезными микобактериями (НТБМ) или иммунизации вакциной *Bacillus Calmette – Guérin* (BCG), т. к. большинство антигенов, содержащихся в туберкулине, присутствует в вакцинном штамме *M. bovis* BCG и НТБМ [4–6]. TST обладает достаточно высокой чувствительностью (частота положительных реакций при ТБ) [7], тогда как специфичность (частота отрицательных реакций при отсутствии туберкулеза) различается в зависимости от количества ложноположительных результатов, вызванных вакцинацией BCG или сенсibilизацией НТБМ [8], в связи с этим результаты при использовании TST довольно часто могут быть ложноположительными [9, 10].

В 1998 г. усилиями молекулярных биологов из Великобритании, США, Франции и Дании завершена расшифровка генома МБТ. По результатам сравнительных исследований геномов *Mycobacterium bovis* и *M. bovis* BCG, *M. tuberculosis* H37 Rv идентифицированы зоны RD1, присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствующей в штаммах вакцины *M. bovis* BCG и большинстве НТБМ. В этой зоне кодируется секрция 2 белков – ESAT-6 и CFP-10. Поскольку эти белки-антигены отсутствуют у микобактерий всех штаммов BCG и НТБМ окружающей среды, вероятность ложноположительных результатов сведена до минимума [11].

В свою очередь, во многих странах для диагностики ТБИ разрешены к применению лабораторные IGRA-тесты, показавшие высокую специфичность, т. к. не зависят от вакцинации BCG и инфицирования НТБМ. Существуют 2 варианта тестов IGRA:

- T-SPOT.TB, при проведении которого используется техника *Elispot* для измерения количества моноклеарных клеток периферической крови, продуцирующих IFN-γ;
- QFT-GIT (квантифероновый тест), при проведении которого используется твердофазный иммуносorbентный анализ для измерения антиген-специфичной продукции IFN-γ циркулирующими Т-клетками цельной крови.

Эти тесты обладают высокой прогностической значимостью в диагностике ТБИ и рекомендованы для использования в Российской Федерации и других странах. Недостатками IGRA-тестов являются высокая стоимость (в среднем в 5–6 раз выше, чем кожные тесты), потребность в оснащенной лаборатории, специально обученный медицинский персонал, внутривенные манипуляции, что создает серьезные препятствия для использования при массовом скрининге ТБИ [12–17].

Таким образом, приоритетной задачей является формирование доказательной базы для массового применения точных, доступных и масштабируемых диагностических тестов на ТБИ, используемых в Российской Федерации (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – Диаскинтест, АО «Генериум», Россия) [18].

Целью работы явился систематический обзор отечественных и зарубежных источников литературы по применению нового кожного теста на основе антигенов *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления ТБИ в мировой практике.

Результаты

Проведен систематический обзор отечественных и зарубежных источников литературы по применению нового кожного теста (Диаскинтест) на основе антигенов *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления ТБИ. Для подготовки обзора проведен поиск в базах данных *MedLine (PubMed)*, сайте ВОЗ и российских (*e-Library*) базах данных глубиной 10 лет с использованием терминов «ESAT-6», «CFP-10», «кожная проба», «туберкулез», «Диаскинтест». В обзор включены данные оригинальных исследований, опубликованных метаанализов и систематических обзоров.

По результатам проведенной ВОЗ оценки (2022), новые кожные тесты на основе антигенов *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) признаны точными, приемлемыми, выполнимыми и экономически эффективными, в т. ч. у детей и лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Новые кожные тесты выделены в новую группу принципиально нового класса кожных проб для раннего выявления ТБИ – TBST (*Mycobacterium tuberculosis antigen-based skin tests*) [18]. Эти тесты представляют собой альтернативу туберкулиновой кожной пробе и IGRA-тестам. Данное заявление ВОЗ распространяется на тесты только 3 производителей – Диаскинтест (АО «Генериум», Россия), С-Тб (*Serum Institute of India*, Индия); С-TST (*Anhui Zhifei Longcom*, Китай) [19].

По данным литературы [18] и метаанализа применения кожных тестов показано, что эффективность сходна с результатами IGRA-тестов на ТБИ: результаты чувствительности новых кожных тестов совпали в среднем на 80 %, специфичности – на ≥ 98 %. Совпадение результатов IGRA-тестов между Диаскинтестом и TST, по-видимому, различалось в зависимости от характеристик тестируемой группы (например, ВИЧ-статуса и возраста участников (дети по сравнению с взрослыми)) и, соответственно, в зависимости от порогового значения для положительного результата TST. Тем не менее эффективность теста была аналогичной данному порогу положительного результата TST, поскольку применялись стратифицированные пороговые значения, что максимизирует специфичность TST для этой субпопуляции [20].

Систематический обзор и метаанализ диагностической эффективности новых кожных тестов на ТБИ, представленный в журнале *Lancet*, насчитывает 1 466 исследований, 427 из которых – на русском языке [18].

Диагностическая эффективность пробы с АТР оценена в 29 исследованиях ($n = 7\,111$). По данным российских исследований [21–24], в смешанной когорте лиц с ТБ и без такового суммарное совпадение результатов Диаскинтеста с IGRA составило 87,16 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 79,47–92,24), что значительно выше такового между TST и IGRA – 51,38 % (95%-ный ДИ – 42,05–60,60) и кожной пробы с АТР при результатах туберкулинового теста с пороговым значением 5 мм (TST – 5 мм) – 55,45 % (95%-ный ДИ – 46,08–64,45).

Чувствительность Диаскинтеста составила 91,18 % (95%-ный ДИ – 81,72–95,98), 88,24 % (95%-ный ДИ – 78,20–94,01) – для TST 5 мм, 89,66 % (95%-ный ДИ – 78,83–95,28) – для IGRA QuantiFERON и 90,91 % (95%-ный ДИ – 79,95–96,16) – для T-SPOT.TB.

По результатам этого же метаанализа [18], полученным на основании данных зарубежных источников [25–30], совпадение результатов тестов С-Тб с IGRA у лиц с активным ТБ составило 79,80 % (95%-ный ДИ – 76,10–83,07) по сравнению с TST с порогом 5 / 15 мм – 78,92 % (95%-ный ДИ – 74,65–82,63). При использовании TST 5 / 15 мм показан порог для положительного результата в когортах, для которых применялись следующие стратифицированные пороговые значения:

- 5 мм – для ВИЧ-инфицированных и лиц с ослабленным иммунитетом или ранее не вакцинированных BCG;
- 15 мм – для иммунокомпетентных лиц, вакцинированных BCG.

Чувствительность С-Тб составила 74,52 % (95%-ный ДИ – 70,39–78,25) по сравнению с таковой для TST 5 / 15 мм – 78,18 % (67,75–85,94) и IGRA-тестов – 71,67 % (63,44–78,68); специфичность для С-Тб – 97,85 % (95%-ный ДИ – 93,96–99,25) по сравнению с TST – 93,31 % (90,22–95,48) с порогом 15 мм и IGRA-тестов – 99,15 % (79,66–99,97).

Чувствительность кожной пробы С-TST составила 86,06 % (95%-ный ДИ – 82,39–89,07). Специфичность С-TST или совпадение с результатами TST или IGRA-тестов не оценивались.

Диагностические характеристики TBST представлены в таблице, сформированной на основании данных, полученных по результатам работы [18].

Таким образом, продемонстрировано, то на сегодняшний день Диаскинтест обладает наилучшими диагностическими параметрами.

По результатам анализов сайтов производителей новых кожных тестов показано, что информация о Диаскинтесте широко представлена как для специалистов, так и для пациентов, в т. ч. на английском языке. В свою очередь, информация о С-Тб и С-TST-тестах на сайтах производителей не представлена, что затрудняет изучение данных тестов специалистами.

Следует отметить, что российские ученые по праву могут считаться новаторами в разработке новых тестов *in vivo*. Группой специалистов лаборатории биотехнологии Института молекулярной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Москов-

Таблица

Диагностическая характеристика новых кожных тестов на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления туберкулезной инфекции; % (доверительный интервал)

Table

Diagnostic characteristics of new skin tests based on *Mycobacterium tuberculosis* antigens (ESAT-6 and CFP-10) to detect tuberculosis infection; % (confidence interval)

Тесты <i>in vivo</i>	Совпадение с результатами		Чувствительность тестов по результатам сравниваемых исследований			
	IGRA-тестов	туберкулиновой пробы	изучаемый тест	туберкулиновый тест	T-SPOT.TB	QuantIFERON
Диаскинтест (проба с АТР)	87,16 (79,47–92,24)	55,45 (46,08–64,45)	91,18 (81,72–95,98)	88,24 (78,20–94,01)	90,91 (79, 95–96,16)	89,66 (78,83–95,28)
С-Тб	79,80 (76,10–83,07)	78,92 (74,65–82,63)	74,52 (70,39–78,25)	78,18 (67,75–85,94)	71,67 (63,44–78,68)	
С-TST (панель – EC-skin test)	–	–	86,06 (82,39–89,07)	–	–	–

ский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)) под руководством академика Российской академии наук (РАН) *М.А.Пальцева* и члена-корреспондента РАН профессора *В.И.Киселева* впервые в мире разработан препарат для внутрикожного теста – Диаскинтест.

Препарат представляет собой гибридный рекомбинантный белок ESAT-6 / CFP-10. Доклинические исследования этого препарата в 2004–2005 гг. проведены *Д.Т.Леви* и *М.Л.Рухаминой*, в 2006 г. – *И.В.Бочаровой*, *А.В.Демин* и др. Установлено, что по результатам пробы с АТР дифференцируются иммунные реакции, обусловленные инфекцией МБТ, а также поствакцинальные реакции после введения BCG и реакции, возникающие при инфицировании НТБМ.

Клинические исследования по изучению препарата проводились в 2007–2008 гг. специалистами Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»), Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России) [31]. По результатам многоцентровых клинических исследований в 2008 г. Диаскинтест был зарегистрирован, а в 2009 г. – внедрен в практику российского здравоохранения [32, 33].

Одно из первых научных исследований проведено сотрудниками ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» под руководством *Л.В.Слогоцкой*. В результате обследования взрослых ($n = 732$) и детей ($n = 945$), больных ТБ органов дыхания, определена высокая чувствительность и специфичность Диаскинтеста в различных клинических ситуациях. Показано, что Диаскинтест обладает высокой чувствительностью у больных ТБ детей и подростков (в целом – 96,5 % (95%-ный ДИ – 94,5–97,8)) [34].

Кроме того, специфичность Диаскинтеста составила 94,6 % отрицательных реакций при нетуберкулезных заболеваниях легких и 89,5 % – при внелегочных локализациях, что значительно превышает таковую пробы Манту [35].

Под руководством специалистов ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России и ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) выполнено исследование последовательного (4-этапного) применения Диаскинтеста на территориях Москвы, Самарской и Рязанской областей, а в дальнейшем – 72 регионов Российской Федерации. Доказано, что 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. При этом значительно повышается эффективность работы фтизиопедиатров по раннему обнаружению ТБИ [36, 37]. 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 BCG, также составляла 95 % [4]. По данным научных исследований, проведенных специалистами консультативно-диагностического центра и отделения терапии туберкулеза легких ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России подтверждена высокая информативность теста при обследовании подростков ($n = 112$) с подозрением на ТБ. Положительная реакция на Диаскинтест зарегистрирована у 96,7 % больных ТБ [38].

По результатам крупного метаанализа 61 публикации показано, что общая точность Диаскинтеста составила 95,1 % (95%-ный ДИ – 95,06–95,1), у ВИЧ-положительных лиц – 92,4 % (95%-ный ДИ – 91,9–92,7). Чувствительность пробы с АТР у пациентов с ТБ составила 86,0 % (95%-ный ДИ – 80,0–92,0), у детей с ТБ – 100 % [39]. По данным крупного объединенного анализа установлено, что расчетные чувствительность и специфичность Диаскинтеста у подростков составили 100 и 97,9 %, в то время как при применении пробы Манту – 100 и 10,2 % соответственно [37].

Начиная с 2009 г., после введения Диаскинтеста в клиническую практику, в отечественных и международных электронных базах данных обнаружены 1 093

публикации результатов исследований по применению этого кожного теста в различных областях медицины [40, 41]. По результатам метаанализа 121 исследования (34 – когортных, 53 – проспективных, 5 – ретроспективных, 8 – группа-контроль) (2009–2019) и обзора данных иммунологических исследований по опыту применения Диаскинтеста представлены данные обследования детей 0–14 лет ($n = 2\,126\,386$) и наглядно продемонстрированы возможность его эффективного применения в условиях массовой вакцинации и высокий риск низкой эффективности использования пробы Манту с 2 ТЕ с целью корректной и своевременной диагностики ТБИ у детей [37].

Российскими учеными в 2013–2015 гг. проведен сравнительный анализ результатов пробы Манту с 2 ТЕ, Диаскинтеста, QFT-GIT и T-SPOT.TB. В исследовании принимали участие дети ($n = 654$) в возрасте 1 года – 14 лет, вакцинированные BCG / BCG-M. Следует отметить отсутствие достоверных различий по результатам Диаскинтеста и IGRA-тестов у детей с различной чувствительностью к туберкулину по пробе Манту, что свидетельствует о сопоставимости результатов тестов между собой. Параллельно 2 теста (Диаскинтест и IGRA-тесты) были проведены у 358 детей. У 21 (5,9 %) пациента с положительным результатом Диаскинтеста выявлены отрицательные результаты IGRA-тестов. Положительные результаты IGRA-тестов и Диаскинтеста совпали в 73,5 % случаев по T-SPOT.TB и в 84,7 % случаев – по QFT-GIT [42]. Показана более высокая чувствительность IGRA-тестов по сравнению с таковой при проведении пробы Манту с 2 ТЕ, а их результаты сопоставимы с таковыми, полученными при кожной пробе с АТР.

По результатам проведенных в Республике Беларусь (2015) исследований с участием детей ($n = 155$) с различными проявлениями ТБИ, положительная реакция на Диаскинтест у пациентов с активным ТБ органов дыхания установлена в 93,6 % случаев, что сопоставимо с таковой пробы Манту (92,4 %), а при внелегочном ТБ – в 60,0 % случаев. Реакция на Диаскинтест была более выраженной по сравнению с пробой Манту. Так, у 54,8 % детей наблюдалась гиперергическая реакция (в 2 раза выше доли гиперергических реакций на пробу Манту). У всех детей с пост-BCG осложнениями и положительной реакцией на пробу Манту отмечена отрицательная реакция на Диаскинтест.

По данным сравнительного анализа результатов Диаскинтеста и QFT-GIT выявлен высокий уровень совпадений положительных ($n = 26$) и отрицательных ($n = 15$) результатов как при активном ТБ, так и при латентной ТБИ – 93–94 %. При спонтанно излеченном ТБ и BCG-осложнениях результаты тестов совпали у 100 % обследованных детей [43]. Доказано, что при получении положительного результата на кожную пробу с АТР необходимо проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК), при которой повышается частота диагностики ТБ у детей по сравнению с таковой при обзорной рентгенографии [44]. Ведущими фтизиатрами России на основании результатов исследова-

ний, проведенных совместно со специалистами по лучевой диагностике, разработаны новые критерии диагностики ТБ внутригрудных лимфатических узлов в детской практике, что отражено в нормативных документах и клинических рекомендациях [45, 46].

Необходимо отметить, что у больных ВИЧ-инфекцией количество $CD4^+$ -лимфоцитов существенно уменьшается и отмечается высокий риск развития ТБ. Поэтому диагностика латентной ТБИ у ВИЧ-инфицированных становится важным условием борьбы с ТБ [47]. Показано, что положительная чувствительность Диаскинтеста у ВИЧ-инфицированных как наиболее сложной для диагностики латентной ТБИ группы больных колеблется от 30 до 40 %, что, несомненно, играет большую роль при комплексном обследовании таких пациентов [48]. По данным Л.В. Слогоцкой и соавт. показано, что при сопоставлении результатов пробы с клиническими проявлениями туберкулезного процесса положительная реакция чаще наблюдалась у лиц с ограниченными формами ТБ органов дыхания ($p < 0,05$) по сравнению с таковой у пациентов с распространенным ТБ органов дыхания и при сочетании с внелегочным ТБ [49]. Установлена зависимость между результатами пробы и количеством $CD4^+$ -лимфоцитов. У больных, число $CD4^+$ -лимфоцитов у которых составляет > 400 мкл⁻¹, положительная ответная кожная реакция на Диаскинтест может встречаться чаще по сравнению с таковой при $CD4^+ < 200$ мкл⁻¹ (95%-ный ДИ – 23–73 %; $p < 0,05$) и 200–400 мкл⁻¹ (95%-ный ДИ – 1–53 %; $p < 0,05$).

При оценке валидности отрицательного результата Диаскинтеста для исключения активного ТБ у детей (2022) установлена 100%-ная валидность отрицательного результата Диаскинтеста для исключения активного ТБ у детей, не относящихся к группе риска по ТБ на территориях с благополучной эпидемической ситуацией по заболеванию. Отрицательный результат Диаскинтеста сопровождался отсутствием изменений на МСКТ ОГК (конкордантность – 100 %) [50]. Полученные данные согласуются с результатами других исследований по установлению специфичности Диаскинтеста [4, 51]. По результатам анализа также установлено, что проба Манту с 2 ТЕ у детей не позволяет однозначно принимать решение о наличии поствакциной или инфекционной аллергии, либо активной ТБИ.

В 2023 г. проведено мультицентровое исследование специфичности Диаскинтеста [52] на выборке здоровых добровольцев ($n = 150$). Показано, что у лиц с отрицательным результатом теста T-SPOT.TB специфичность кожной пробы с АТР составила 97 % (95%-ный ДИ – 92–99 %) при установленном *cut-off* (наличие уплотнения в месте инъекции любого размера) > 0 мм. Полученные результаты подтверждают ранее опубликованные данные (95%-ный ДИ – 94–100). При оценке безопасности Диаскинтеста в течение 28 дней наблюдения у участников не зарегистрировано местных и системных нежелательных реакций, имевших причинно-следственную связь с Диаскинтестом. По результатам работ, опубликованных в 2023 г., показано, что специфичность статистически значимо

не изменилась по сравнению с данными, опубликованными в 2009 г. ($p = 0,898$). В 2009 г. специфичность составила 1,00 (95%-ный ДИ — 0,94–1,00), в 2021 г. — 0,97 (95%-ный ДИ — 0,92–0,99).

При проведении противотуберкулезных мероприятий в отношении ТБ, в т. ч. скрининга у детей и подростков с применением Диаскинтеста, продемонстрировано улучшение эпидемической ситуации по ТБ в России. Так, показатель заболеваемости ТБ детей в возрасте 0–14 лет снизился на 7,2 % (в 2018 г. — 8,3; в 2019 г. — 7,7 на 100 000 детей), а начиная с 2012 г., когда отмечался максимальный показатель (в 2012 г. ТБ заболели 3 688 детей в возрасте 0–14 лет; 16,4 случая на 100 000 детей), — на 53,0 %.

Показатель заболеваемости ТБ детей в возрасте 15–17 лет в 2019 г. также снизился по сравнению с 2018 г. на 8,8 % (с 18,1 до 16,5 на 100 000 детей), а с 2006 г., когда отмечался максимальный показатель (39,0 случая на 100 000 детей), — на 57,7 %.

Таким образом, по данным российских и зарубежных исследований продемонстрировано, что Диаскинтест сочетает высокую специфичность лабораторных тестов, простоту исполнения и оценки результата по одному отсечению ($cut-off > 0$ мм (любой размер папулы оценивается как положительный результат)) и является ценным инструментом для раннего выявления ТБИ.

Заключение

По данным систематического обзора литературы сделан вывод о том, что кожная проба с АТР (Диаскинтест) как новый кожный тест, разработанный на основе антигенов *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) — TBST, обладает существенно более высокими чувствительностью и специфичностью при обнаружении ТБИ по сравнению с таковыми при проведении туберкулиновой пробы и сопоставим с параметрами IGRA-тестов. Отмечен также благоприятный профиль безопасности Диаскинтеста.

На сегодняшний день Диаскинтест является ведущим тестом для массовой диагностики ТБИ не только в Российской Федерации, но и в мире, что подтверждено результатами многочисленных научных клинических исследований по его использованию в мировой практике и более чем 10-летним опытом применения в клинической практике в Российской Федерации и странах постсоветского пространства.

Литература / References

- World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>
- Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стериликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть I. Заболеваемость и распространенность туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 96 (6): 9–21. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21. / Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterilikov S.A. [Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1.

- Tuberculosis incidence and prevalence*. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 96 (6): 9–21. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21 (in Russian).
- Аксенова В.А., Гордина А.В. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в российской федерации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021; (1): 80–84. DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-80-84. / Aksenova V.A., Gordina A.V. [Issues of tuberculosis in children and adolescents in the Russian Federation]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2021; (1): 80–84. DOI: 10.34215.1609-1175-2021-1-80-84 (in Russian).
- Литвинов В.И., Слогодская Л.В., Сельцовский П.П. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции. *Российский медицинский журнал*. 2009; (1): 52–56. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12137281> / Litvinov V.I., Slogotskaya L.V., Seltsovsky P.P. et al. [A new skin test for the diagnosis of tuberculosis infection]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; (1): 52–56. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12137281> (in Russian).
- Vukmanovic-Stejić M., Reed J.R., Lacy K.E. et al. Mantoux Test as a model for a secondary immune response in humans. *Immunol. Lett*. 2006; 107 (2): 93–110. DOI: 10.1016/j.imlet.2006.08.002.
- Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of *Mycobacterium tuberculosis* skin test preparations. I. Production, physicochemical characterization and serological analyses. *J. Biol. Stand*. 1986; 14 (3): 177–186. DOI: 10.1016/0092-1157(86)90002-8.
- Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow. *Plos One*. 2018; 13 (12): e0208705. DOI: 10.1371/journal.pone.0208705.
- Palmer C.E., Edwards L.B. Tuberculin test in retrospect and prospect. *Arch. Environ. Health*. 1967; 15 (6): 792–808. DOI: 10.1080/00039896.1967.10664998.
- 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; 17 (3): 145–151. Доступно на: <https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/96> / Aksenova V.A., Levi D.T., Alexandrova N.V., Kudlay D.A. [Current tuberculosis incidence among children: medicines for prevention and diagnosis of TB]. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2017; 17 (3): 145–151. Available at: <https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/96> (in Russian).
- Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Галкин В.Б. и др. Туберкулез у детей в Северо-Западном регионе Российской Федерации: эпидемиология, эффективность профилактических и диагностических мероприятий. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98 (3): 274–279. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-274-279. / Dovgalyuk I.F., Starshinova A.A., Galkin V.B. et al. [Tuberculosis in children in the North West region of the Russian Federation: epidemiology and diagnostic measures efficacy]. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019; 98 (3): 274–279. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-274-279 (in Russian).
- Слогодская Л.В., Иванова Д.А., Кочеткова Я.А. и др. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10, ESAT-6, и лабораторного теста QuantiFERON — GIT. *Туберкулез и болезни легких*. 2012; 89 (10): 27–32. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20410047> / Slogotskaya L.V., Ivanova D.A., Kochetkova Ya.A. et al. [Comparative results of a skin test with a drug containing recombinant protein CFP-10, ESAT-6, and a laboratory test QuantiFERON — GIT]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2012; 89 (10): 27–32. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20410047> (in Russian).
- Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95 (5): 7–14. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-7-16. / Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. [WHO global tuberculosis reports: compilation and interpretation]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (5): 7–14. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-7-16 (in Russian).
- Герпрт В.Я., Еремеев В.В. Проблемы иммунодиагностики при туберкулезе. *Вестник ЦНИИТ*. 2019; (1): 5–11. DOI: 10.7868/

- S2587667819010011. / Gergert V.Ya., Ereemeev V.V. [Problems of immunodiagnosics in tuberculosis]. *Vestnik TsNIIT*. 2019; (1): 5–11. DOI: 10.7868/S2587667819010011 (in Russian).
14. Литвинова Н.В., Иванушкина Т.Н., Слогодская А.В. и др. Безопасность и эффективность применения рифампицина при лечении туберкулеза органов дыхания с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; 91 (4): 46–51. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21438822> / Litvinova N.V., Ivanushkina T.N., Slogotskaya A.V. et al. [Safety and efficacy of rifampicin in the treatment of respiratory tuberculosis with preserved drug sensitivity of the pathogen]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; 91 (4): 46–51. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21438822> (in Russian).
 15. Синицын М.В., Кравцова Д.В., Белиловский Е.М. и др. Экономическая эффективность диагностики латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ инфекцией. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2018; (3): 4–12. Доступно на: <http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/Tub3-18.pdf> / Sinitsyn M.V., Kravtsova D.V., Belilovsky E.M. et al. [Economic efficiency of latent tuberculosis infection diagnostics and chemoprophylaxis of tuberculosis in patients with HIV-infection]. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolevaniya*. 2018; (3): 4–12. Available at: <http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/Tub3-18.pdf> (in Russian).
 16. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D. et al. Sensitivity and specificity of new skin with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis, and individuals with non-tuberculosis diseases. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): 1995. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/1995
 17. Русских О.Е., Кудлай Д.А. Место IGRA-тестов (тесты на определение интерферона-гамма) в диагностике туберкулезной инфекции. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 231–235. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235. / Russkikh O.E., Kudlay D.A. [The place of IGRA-tests (interferon-gamma detection tests) in the diagnosis of tuberculosis infection]. *Pediatrya. Zhurnal imenii G.N.Speranskogo*. 2020; 99 (6): 231–235. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235 (in Russian).
 18. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskiy V. et al. The diagnostic performance of novel skin-based in vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- γ assays: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Infect. Dis.* 2022; 22 (2): 250–264. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00261-9.
 19. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058347>.
 20. Abubakar I., Drobniowski F., Southern J. et al. Prognostic value of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18 (10): 1077–1087. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30355-4.
 21. Лозовская М.Э., Белушков В.В., Гурина О.П. и др. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей. *Педиатр*. 2014; 5 (3): 46–50. DOI: 10.17816/PED5346-50. / Lozovskaya M.E., Belushkov V.V., Gurina O.P. et al. [Comparative evaluation of innovative diagnostic tests for latent and active TB infection in children]. *Pediatr*. 2014; 5 (3): 46–50. DOI: 10.17816/PED5346-50 (in Russian).
 22. Лозовская М.Э. Белушков В.В. Гурина О.П. и др. Сопоставление лабораторных тестов QuantiFERON, Тубинферон и Диаскинтеста у детей с туберкулезной инфекцией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61 (12): 838–842. Доступно на: <https://clinlabdia.ru/article/sopostavlenie-laboratornyh-testov-quantiferon/> / Losovskaya M.E., Belushkov V.V., Gurina O.P. et al. [The comparison of laboratory tests QuantiFERON, TubinFERON and Diaskintest in children with tuberculosis infection]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61 (12): 838–842. Available at: <https://clinlabdia.ru/article/sopostavlenie-laboratornyh-testov-quantiferon/> (in Russian).
 23. Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I. et al. A comparison of intradermal test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest) with other immunologic tests in the diagnosis of tuberculosis infection. *Int. J. Mycobacteriol.* 2018; 7 (1): 32–39. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_17_18.
 24. Старшинова А.А., Истомина Е.В., Зинченко Ю.С. и др. Диагностическое значение специфических иммунных комплексов в определении активности туберкулезной инфекции. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (2): 269–278. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-269-278. / Starshinova A.A., Istomina E.V., Zinchenko Y.S. et al. [Diagnostic value of specific immune complexes in detection of active tuberculosis infection]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2019; 21 (2): 269–278. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-269-278 (in Russian).
 25. Hoff S.T., Peter J.G., Theron G. et al. Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 919–928. DOI: 10.1183/13993003.01464-2015.
 26. Aggerbeck H., Ruhwald M., Hoff S.T. et al. Interaction between C-Tb and PPD given concomitantly in a split-body randomised controlled trial. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2019; 23 (1): 38–44. DOI: 10.5588/ijtld.18.0137.
 27. Aggerbeck H., Ruhwald M., Hoff S.T. et al. C-Tb skin test to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection in children and HIV-infected adults: a phase 3 trial. *PLoS One*. 2018; 13 (9): e0204554. DOI: 10.1371/journal.pone.0204554.
 28. Ruhwald M., Aggerbeck H., Gallardo R.V. et al. Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection, compared with an interferon γ release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (4): 259–268. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30436-2.
 29. Li F., Xu M., Qin C. et al. Recombinant fusion ESAT6-CFP10 immunogen as a skin test reagent for tuberculosis diagnosis: an open-label, randomized, two-centre phase 2a clinical trial. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016; 22 (10): 889.e9–889.e16. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.07.015.
 30. Zhang H., Wang L., Li F. et al. Induration or erythema diameter not less than 5 mm as results of recombinant fusion protein ESAT6-CFP10 skin test for detecting M. tuberculosis infection. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20 (1): 685. DOI: 10.1186/s12879-020-05413-9.
 31. 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; 86 (2): 11–16. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12195092> / Kiselev V.I., Baranovsky P.M., Rudykh I.V. et al. [Clinical trials of the new skin test Diaskintest for the diagnosis of tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2009; 86 (2): 11–16. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12195092> (in Russian).
 32. Слогодская Л.В., Богородская Е.М., Леви Д.Т. и др. 10 лет кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) и 110 лет туберкулиновой пробе Манту – сравнение эффективности. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2017; 17 (2): 67–77. Доступно на: <https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/84/53> / Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Levi D.T. 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]. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2017; 17 (2): 67–77. Available at: <https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/84/53> (in Russian).
 33. Аксенова В.А., Клевню Н.И., Барышникова Л.А. и др. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диаскинтест: методические указания. М.: Первый МГМУ имени И.М.Сеченова; 2011. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26212406> / Aksenova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A. et al. [Detection of tuberculosis and tactics of dispensary observation of persons from risk groups using recombinant tuberculosis allergen – Diaskintest: Guidelines]. Moscow: First Moscow State Medical University named after I.M.Sechenov; 2011. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26212406>
 34. Слогодская 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): 37–44. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25611116> / Slogotskaya L.V., Senchikhina O.Yu., Bogorodskaya E.M. [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]. *Tuberkulez i sotsial'no zdravnyye zabolevaniya*. 2013; (1): 37–44. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25611116> (in Russian).
35. Слогоцкая Л.В. Туберкулинодиагностика и новые тесты для выявления инфекции. *Медицинский вестник*. 2013; (17–18 (630–631)): 16–17. Доступно на: https://pharmstd.ru/news3files/_medizinskii_vestnik_slogozkaja_no.17.pdf / Slogotskaya L.V. [Tuberkulinodiagnostics and new tests to detect infection]. *Meditsinskiy vestnik*. 2013; (17–18 (630–631)): 16–17. Available at: https://pharmstd.ru/news3files/_medizinskii_vestnik_slogozkaja_no.17.pdf (in Russian).
36. Аксенова 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; 10 (4): 16–22. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-skrininga-i-diagnosticski-razlichnyh-proyavleniy-tuberkuleznoy-infeksii-u-detei-i-podrostkov-v-rossii/viewer> / Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. et al. [New possibilities of screening and diagnostics of various manifestations of tuberculosis infection in children and adolescents in Russia]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2011; 10 (4): 16–22. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-skrininga-i-diagnosticski-razlichnyh-proyavleniy-tuberkuleznoy-infeksii-u-detei-i-podrostkov-v-rossii/viewer> (in Russian).
37. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгальук И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрические аспекты фтизиатрии*. 2020; 99 (3): 272–280. Доступно на: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=376§ion=5905> / Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. [Recombinant tuberculosis allergen: 10 years of experience with the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta analysis data)]. *Pediatricheskie aspekty ftiziatrii*. 2020; 99 (3): 272–280. Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=376§ion=5905> (in Russian).
38. Павлова М.В., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В. и др. Диагностика и клинко-рентгенологическая характеристика туберкулеза органов дыхания у подростков. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; (1): 10–14. Доступно на: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/324/325> / Pavlova M.V., Starshinova A.A., Sapozhnikova N.V. et al. [Diagnosis and clinical and X-ray characteristics of pulmonary tuberculosis in adolescents]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; (1): 10–14. Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/324/325> (in Russian).
39. Starshinova A., Dovgalyuk I., Malkova A. et al. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in tuberculosis diagnostic in Russia (meta-analysis). *Int. J. Mycobacteriol.* 2020; 9 (4): 335–346. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_131_20.
40. Старшинова А.А., Ананьев С.М., Овчинникова Ю.Э. и др. Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95 (5): 46–52. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52 / Starshinova A.A., Ananyev S.M., Ovchinnikova Yu.E. et al. [Results of immunological testing of new generation in children under massive vaccination against tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (5): 46–52. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52 (in Russian).
41. Русских О.Е., Сысоев П.Г., Романова А.И. и др. Современные иммунологические кожные тесты в ранней диагностике туберкулеза. *Теория и практика современной науки*. 2018; (6 (36)): 814–817. Доступно на: <https://sciup.org/sovremennye-immunologicheskie-kozhnye-testy-v-rannej-diagnostike-tuberkuleza-140273639?ysclid=lyjdccewtr13010347> / Russkikh O.E., Sysoev P.G., Romanova A.I. et al. [Modern immunological skin tests in the early diagnosis of tuberculosis]. *Teoriya i praktika sovremennoy nauki*. 2018; (6 (36)): 814–817. Available at: <https://sciup.org/sovremennye-immunologicheskie-kozhnye-testy-v-rannej-diagnostike-tuberkuleza-140273639?ysclid=lyjdccewtr13010347> (in Russian).
42. Старшинова А.А., Ананьев С.М., Овчинникова Ю.Э. и др. Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95 (5): 46–52. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52 / Starshinova A.A., Ananyev S.M., Ovchinnikova Yu.E. et al. [Results of immunologi-
- cal testing of new generation in children under massive vaccination against tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (5): 46–52. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52 (in Russian).
43. Кривошеева Ж.И., Бабченко И.В., Морозкина Н.С. и др. Основные итоги применения в детской фтизиатрической практике аллергена туберкулезного рекомбинантного – Диаскинтест. В кн.: ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты: материалы международной научно-практической конференции. Гродно: Гродненский государственный медицинский университет; 2015: 292. / Krivosheeva Zh.I., Babchenko I.V., Morozkina N.S. et al. [The main results of the use of tuberculosis recombinant allergen – Diaskintest in pediatric phthisiological practice]. In: [HIV-associated tuberculosis: epidemiological, clinical and social aspects: materials of the international scientific and practical conference]. Grodno: Grodno State Medical University; 2015: 292. (in Russian).
44. Старшинова А.А., Довгальук И.Ф., Корнева Н.В. и др. Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; (11): 23–29. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-11-19-26. / Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Korneva N.V. et al. [Current possibilities in the diagnosis of intrathoracic lymph node tuberculosis in children]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; (11): 23–29. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-11-19-26 (in Russian).
45. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: Здоровье человека; 2015. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25570132> / Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. et al. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in children]. Moscow: Zdorov'e cheloveka; 2014. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25570132> (in Russian).
46. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» № 951 от 29.12.14. Доступно на: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840> / Ministry of Health of the Russian Federation. [Order “On approval of methodological recommendations for improving the diagnosis and treatment of tuberculosis of the respiratory system” No.951 (December 29, 2014)]. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840> (in Russian).
47. Русских О.Е. Латентная туберкулезная инфекция: возможности диагностики и лечения у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 9 (2): 99–104. DOI: 10.18565/epidem.2019.9.2.99-104. / Russkikh O.E. [Latent tuberculosis infection: the possibilities of diagnosis and treatment in HIV-infected patients]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2019; 9 (2): 99–104. DOI: 10.18565/epidem.2019.9.2.99-104 (in Russian).
48. Al-Oraimey I.O. Diagnosis of latent tuberculosis: Can we do better? *Ann. Thorac. Med.* 2009; 4 (1): 5–9. DOI: 10.4103/1817-1737.44778.
49. Слогоцкая Л.И., Литвинов В.И., Сельцовский П.П. и др. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией. *Пульмонология*. 2011; (1): 60–64. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-1-60-64 / Slogotskaya L.I., Litvinov V.I., Seltsovsky P.P. et al. [A skin test with recombinant allergen of mycobacterium tuberculosis (Diaskintest®) to detect tuberculosis in HIV patients]. *Pul'monologiya*. 2011; (1): 60–64. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-1-60-64 (in Russian).
50. Аксенова В.А., Васильева И.А., Клевно Н.И. и др. Валидность отрицательного результата кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для исключения активного туберкулеза у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2022; 101 (4): 43–49. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49. / Aksenova V.A., Vasilyeva I.A., Klevno N.I. et al. [Validity of a negative skin test result with recombinant tuberculosis allergen in order to exclude the active tuberculosis in children]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2022; 101 (4): 43–49. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49 (in Russian).
51. Кудлай Д.А. Научная платформа, разработка и внедрение эффективной иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. *Медицинский академический журнал*. 2021; 21 (1): 75–84. DOI: 10.17816/MAJ59248. / Kudlay D.A. [Scientific platform, development and implementation of effective

immunodiagnosis of tuberculosis infection in the Russian Federation]. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal*. 2021; 21 (1): 75–84. DOI: 10.17816/MAJ59248 (in Russian).

52. Vasilyeva I.A., Aksanova V.A., Kazakov A.V. et al. Evaluation of the specificity of an intradermal test with recombinant tuberculosis allergen in Bacillus Calmette–Guérin–vaccinated healthy volun-

teers. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023; 10: 1042461. DOI: 10.3389/fmed.2023.1042461.

Поступила: 03.06.23

Принята к печати: 13.07.23

Received: June 03, 2023

Accepted for publication: July 13, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Русских Олег Евгеньевич — д. м. н., заведующий кафедрой фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (912) 872-71-06; e-mail: oleg22@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7163-640X>)

Oleg E. Russkikh, Doctor of Medicine, Head of the Department of Phthisiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Izhevsk State Medical Academy”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (912) 872-71-06; e-mail: oleg22@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7163-640X>)

Савинцева Елена Валерьевна — ассистент кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (950) 167-38-77; e-mail: dzuseov@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8815-1150>)

Elena V. Savintseva, Assistant, Department of Phthisiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Izhevsk State Medical Academy”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (950) 167-38-77; e-mail: dzuseov@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8815-1150>)

Кудлай Дмитрий Анатольевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; профессор кафедры фармакологии Института фармации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 749-79-10; e-mail: D624254@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>)

Dmitry A. Kudlay, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor, Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University); tel.: (499) 749-79-10; e-mail: D624254@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>)

Докторова Наталья Петровна — к. м. н., научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (910) 439-93-01; e-mail: drndok@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>)

Natalia P. Doktorova, Candidate of Medicine, Researcher, Scientific Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Combined Infections, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (910) 439-93-01; e-mail: drndok@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>)

Сысоев Павел Геннадьевич — к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (904) 316-28-12; e-mail: docspg@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-4550>)

Pavel G. Sysoev, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Phthisiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Izhevsk state medical academy”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (904) 316-28-12; e-mail: docspg@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-4550>)

Участие авторов

Русских О.Е., Савинцева Е.В., Кудлай Д.А., Докторова Н.П., Сысоев П.Г. — разработка концепции статьи, концепции и дизайна исследования, написание текста, обзор литературы, анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, сбор и обработка материала

Савинцева Е.В. — перевод на английский язык

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Russkikh O.E., Savintseva E.V., Kudlay D.A., Doktorova N.P., Sysoev P.G. — concept of the article, study concept and design, text development, collection and processing of material, literature review, material analysis, approval of the final version of the article

Savintseva E.V. — translation into English

All authors have made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.