



Будрицкий А.М. ✉, Серёгина В.А., Правада Н.С., Левянюкова А.Л.
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Иммунодиагностика туберкулеза: преимущества и недостатки

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: написание текста – Будрицкий А.М., Серёгина В.А., Правада Н.С., Левянюкова А.Л.; редактирование текста – Будрицкий А.М.

Подана: 02.02.2023

Принята: 27.03.2023

Контакты: alexsandrbudr.@rambler.ru

Резюме

Одним из приоритетных направлений в борьбе с туберкулезом является своевременная и достоверная диагностика туберкулеза легких. Для диагностики туберкулеза легких на современном этапе широко используются иммунологические методы. Оценка результатов пробы Манту и кожной пробы с препаратом Диаскинтест (АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный) носит субъективный характер, а также различается в разных странах и поэтому не всегда может быть достоверным критерием установления диагноза туберкулеза. Иммунодиагностика туберкулеза стала более информативной на современном этапе благодаря разработке и внедрению иммунологических тестов нового поколения IGR (Interferon Gamma Release Assay). IGR-тесты автоматизированы, и поэтому их результаты более объективны. Эти тесты позволяют выявить активные и латентные формы туберкулеза и характеризуются высокой специфичностью и чувствительностью.

Все методы иммунологической диагностики, используемые на современном этапе, имеют как преимущества, так и недостатки. Поэтому они могут использоваться в зависимости от цели и возможностей лечебного учреждения и обязательно должны интерпретироваться в комплексе с другими диагностическими методами.

Ключевые слова: туберкулез, проба Манту, Диаскинтест, квантифероновый тест, T-SPOT.TB

Budritsky A. ✉, Seregina V., Pravada N., Levyankova A.
Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Immunodiagnosis of Tuberculosis: Advantages and Disadvantages

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: writing the text – Budritsky A., Seregina V., Pravada N., Levyankova A.; text editing – Budritsky A.

Submitted: 02.02.2023

Accepted: 27.03.2023

Contacts: alexsandr.budr@rambler.ru

Abstract

One of the priorities in the fight against tuberculosis is the timely and reliable diagnosis of pulmonary tuberculosis. For the diagnosis of pulmonary tuberculosis at the present stage, immunological methods are widely used. Evaluation of the results of the Mantoux test and skin test with the drug Diaskintest (ATP) is subjective, and also varies in different countries and therefore may not always be a reliable criterion for establishing a diagnosis of tuberculosis. The immunodiagnosis of tuberculosis has become more informative at the present stage due to the development and implementation of a new generation of immunological tests IGRA (Interferon Gamma Release Assay). IGRA-tests are automated and therefore their results are more objective. These tests can detect active and latent forms of tuberculosis and are characterized by high specificity and sensitivity.

All methods of immunological diagnostics used at the present stage have both advantages and disadvantages. Therefore, they can be used depending on the purpose and capabilities of the medical institution and must be interpreted in conjunction with other diagnostic methods.

Keywords: tuberculosis, mantoux test, Diaskintest, quantiferon test, T-SPOT.TB

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в мире продолжает оставаться напряженной. Каждый третий житель планеты инфицирован туберкулезными микобактериями. В новом тысячелетии число жертв туберкулеза катастрофически выросло: ежегодно выявляют свыше 10 миллионов новых случаев заболевания и около 3 миллионов погибают от этой патологии. В связи со сложившейся ситуацией ВОЗ объявила туберкулез глобальной мировой проблемой [1, 2]. В Республике Беларусь благодаря целенаправленной систематической работе по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза эпидемиологическая ситуация последние 10 лет стабильная и контролируемая [3]. Одним из приоритетных направлений в борьбе с туберкулезом в нашей стране является своевременная и достоверная диагностика туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции. Для диагностики туберкулеза на современном этапе используются клинические, микробиологические, лучевые, молекулярно-генетические, а также иммунологические методы [4–9].

Известно, что вероятность заболеть туберкулезом, а также его дальнейшее течение во многом зависят от иммунореактивности организма [10–14]. Поэтому иммунологические методы широко используются в диагностике туберкулезной инфекции. В клинической практике используют такие иммунологические пробы, как туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ, проба с препаратом Диаскинтест, квантифероновый тест (QuantiFERONTB) и T-SPOT.TB. Кожная туберкулиновая проба Манту еще довольно широко используется в современной диагностике туберкулезной инфекции, несмотря на то что ей уже более ста лет. Однако ее диагностические возможности в настоящее время характеризуются низкой специфичностью и чувствительностью (менее 50%) [15, 16]. На современном этапе диагностики туберкулезной инфекции предложена новая кожная проба с препаратом Диаскинтест [17]. В последние десятилетия используются новые тесты для диагностики туберкулезной инфекции по крови с помощью квантиферонового теста (QuantiFERONTB) и T-SPOT.TB. Эти тесты лишены недостатков кожных проб [18, 19].

Достоверным подтверждением туберкулеза является детекция микобактерий туберкулеза в биологическом материале с помощью методов бактериоскопии, посева на плотные питательные среды, посева на жидкие питательные среды Bactec, ПЦР-диагностики [20]. Однако, несмотря на многообразие этих методов, в 20–30% случаев туберкулеза бактериовыделение не определяется и диагноз достоверно устанавливается на основании обнаружения микобактерий туберкулеза из биопсийного материала. На фоне эффективного лечения противотуберкулезными лекарственными средствами бактериовыделение прекращается раньше, чем мы констатируем выздоровление. Все это затрудняет дальнейший контроль динамики специфического процесса. В этом случае оказываются полезными иммунологические тесты.

Иммунологические тесты, используемые в диагностике туберкулеза легких

Ранняя диагностика туберкулезной инфекции – это прежде всего возможность контролировать распространение инфекции и предотвратить развитие заболевания у лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ). В условиях массовой вакцинопрофилактики туберкулеза в детском возрасте возникают трудности дифференциальной диагностики поствакцинальной и постинфекционной аллергии, так как реакция Манту бывает положительной в обоих случаях. Среди детей старшего возраста, подростков и взрослых большинство лиц уже инфицированы МБТ, и поэтому использование только туберкулинодиагностики с применением пробы Манту затрудняет раннее выявление заболевания туберкулезом. В связи с этим разработаны и активно используются в практической медицине более совершенные иммунологические тесты, с помощью которых иммунодиагностика туберкулезной инфекции стала более информативной. С помощью этих тестов мы с большей вероятностью можем судить о наличии или отсутствии в организме вирулентной туберкулезной инфекции, а также о динамике развития заболевания. Среди иммунологических тестов на туберкулез используют кожные тесты и IGRA-тесты исследования проб крови.

В Беларуси для проведения туберкулиновой пробы Манту применяется туберкулин, очищенный Линниковой (ППД-Л). Туберкулин представляет собой фильтрат культур *M. tuberculosis* и *M. bovis*, убитых автоклавированием. Достоинством туберкулина Линниковой является отсутствие в нем белковых фракций питательной

среды и продуктов жизнедеятельности микобактерий, что значительно повышает специфичность данного теста и снижает возможность аллергических реакций на него [21]. В последние годы в нашей республике и в РФ широкое применение нашла новая кожная проба с препаратом Диаскинтест. Для этого диагностического теста используется аллерген туберкулезный, который содержит два рекомбинантных белка – ESAT6 и CFP10, продуцируемых *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT, синтез которых кодируется отличной от других микобактерий частью генома *M. tuberculosis*. Показания к проведению кожных тестов сформулированы в документах ВОЗ и предполагают выполнение туберкулиновых проб в качестве скрининговых в странах со средним и низким уровнем развития [22]. В странах с высоким уровнем развития допускается замена реакции Манту тестами IGRA [23–27].

В нашей республике пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводят с целью:

- выявления локальных форм туберкулеза на ранних стадиях;
- выявления детей из групп риска по развитию туберкулеза с «выражом» туберкулиновой реакции и с гиперергическими реакциями на туберкулин;
- отбора детей, ранее не привитых против туберкулеза, для иммунизации вакциной туберкулезной;
- определения эпидемиологических показателей по туберкулезу (уровня инфицированности и ежегодного риска инфицирования детей МБТ).

Плановой туберкулинодиагностике с использованием пробы Манту ежегодно подлежат дети с 1 года до 7 лет из групп высокого риска по заболеванию туберкулезом. К этим группам относятся: ВИЧ-инфицированные лица; лица с иммуносупрессией; лица, начинающие лечение антагонистами фактора некроза опухоли (ФНО); лица, готовящиеся к трансплантации органов; лица, признанные находящимися в социально опасном положении, а также проживающие в общежитии, из семей беженцев; дети из детских интернатных учреждений с круглосуточным пребыванием; дети-инвалиды; дети, поступающие в социально-педагогические учреждения, специальные учебно-воспитательные (лечебно-воспитательные) учреждения при отсутствии медицинской документации или отсутствии в медицинской документации информации о проведенной туберкулинодиагностике и вакцинации БЦЖ.

Детям старше 2-месячного возраста, которые не вакцинированы в роддоме, проба Манту проводится для отбора на иммунизацию вакциной БЦЖ (БЦЖ-М).

Детям, которым противопоказана вакцинация БЦЖ (БЦЖ-М) или у которых имеется отказ родителей, проба Манту проводится с 6-месячного возраста 1 раз в год ежегодно.

Противопоказаниями к проведению кожной пробы Манту являются:

- острые инфекционные и соматические заболевания или хронические болезни в период обострения;
- аллергические заболевания в период обострения;
- заболевания кожи;
- карантин в детских коллективах, связанный с инфекционными заболеваниями;
- индивидуальная непереносимость препаратов, используемых для тестов.

При подозрении на туберкулез проба Манту проводится по клиническим показаниям [28, 29].

Техника выполнения пробы Манту и пробы Диаскинтест идентична и предполагает выполнение внутрикожной инъекции препарата в стандартном разведении

2 ТЕ ППД-Л и белок CFP10-ESAT6 в области средней трети внутренней поверхности предплечья. Допускается одновременная постановка пробы Манту и Диаскинтест на разных руках [30]. Чувствительность пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л составляет 64–84,1%, специфичность – 19,6–57%. Как видим, этот туберкулиновый тест отличается низкой специфичностью. Чувствительность пробы Диаскинтест составляет 77,3–94,4%, специфичность – 83,3–89,4%. Следует отметить, что обе пробы имеют низкую стоимость, что немаловажно при массовом их использовании. Оба теста проводятся *in vivo*. Поэтому при проведении этих тестов возможны осложнения в виде аллергических реакций, неспецифических осложнений. Для проведения этих тестов необходима подготовка квалифицированных работников, владеющих техникой постановки проб и оценкой их результатов. Результаты кожных тестов оцениваются через 72 часа после выполнения пробы. Интерпретация результатов в разных государствах различна. В большинстве стран мира проба Манту считается положительной при наличии инфильтрата ≥ 10 мм у детей, не имеющих факторов риска, и ≥ 5 мм у детей, относящихся к группам риска [31–34]. В США у детей с высокой степенью риска заболеваемости туберкулезом (ВИЧ-инфицированные или дети, находящиеся в тесном контакте с больными туберкулезом) положительной считается проба Манту размером ≥ 5 мм. Среди детей с умеренным риском (которые жили в странах с высоким уровнем заболеваемости 5 лет до теста или имеют хронические заболевания внутренних органов) или в возрасте менее 4 лет положительный результат регистрируется при наличии инфильтрата 10 мм и более. У детей старше 4 лет без риска развития туберкулеза положительным считается результат ≥ 15 мм [35]. В нашей стране проба Манту считается положительной при размере инфильтрата 5 мм и более у всех тестируемых детей. Причем проба считается слабо выраженной, если инфильтрат 5–9 мм, умеренно выраженной – инфильтрат от 10 до 14 мм, выраженной – инфильтрат 15–16 мм, гиперергической – инфильтрат > 17 мм или везикуло-некротические реакции при любых размерах инфильтрата. Отрицательной проба считается при наличии только уколочной реакции, сомнительной – если имеется инфильтрат 2–4 мм или гиперемия любых размеров без инфильтрата. Следует обратить внимание на то, что при выраженных иммунодефицитах (ВИЧ-инфекция, лечение иммунодепрессантами и др.) могут наблюдаться ложноотрицательные результаты реакции Манту [31]. В связи с вышеуказанными факторами диагностическая эффективность пробы Манту достигает всего 57,2% [36]. Однако, несмотря на названные недостатки, проба Манту широко используется в нашей стране. Эта проба сохранила свое значение преимущественно среди пациентов детского и подросткового возраста [37].

В отличие от пробы Манту, достоинствами пробы Диаскинтест считают высокую специфичность и чувствительность в сочетании с относительно низкой стоимостью. Положительный результат пробы Диаскинтест предполагает наличие в организме пациента популяции активно развивающихся МБТ, и это указывает на заболевание туберкулезом. Поэтому всем пациентам с положительными результатами пробы Диаскинтест рекомендуется компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки для подтверждения или исключения туберкулеза органов дыхания. Следует учитывать, что результат может быть отрицательным на ранних стадиях туберкулезного процесса, у пациентов с тяжелым течением туберкулеза и/или с сопутствующими заболеваниями, приводящими к иммунодефициту [38]. Поскольку препарат Диаскинтест содержит рекомбинантные белки исключительно возбудителя человеческого

туберкулеза, этот кожный тест не чувствителен в отношении атипичных микобактерий. Этот тест не может быть использован для отбора лиц для вакцинации БЦЖ [39].

Внутрикожная проба Диаскинтест в нашей республике применяется с целью:

- вспомогательного метода диагностики туберкулеза;
- дифференциальной диагностики туберкулеза с нетуберкулезными заболеваниями и серьезными побочными реакциями на БЦЖ-вакцинацию;
- дифференциальной диагностики поствакцинальной и постинфекционной аллергии (инфекционного «виража»);
- выявления латентной туберкулезной инфекции с высоким риском развития активного туберкулеза и определения показаний для химиопрофилактики.

Для раннего выявления туберкулезной инфекции проба Диаскинтест проводится:

- ежегодно детям в возрасте от 8 до 17 лет из групп риска;
- детям с подозрением на туберкулез по клинико-лабораторным и/или рентгенологическим признакам;
- детям, направленным к фтизиатру по результатам пробы Манту для проведения дополнительной медицинской диагностики [39].

Оценка результатов пробы Диаскинтест:

- отрицательная проба – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или наличии уколочной реакции до 2–3 мм (возможно в виде «синячка»);
- сомнительная проба – при наличии гиперемии любого размера без инфильтрата;
- положительная проба – при наличии инфильтрата (папула) любого размера;
- гиперергическая проба – при размере инфильтрата 15 мм и более и/или при везикуло-некротических изменениях в области инфильтрата, лимфангите [39].

В западных странах широкое распространение для диагностики туберкулеза получили методы исследования проб крови IGRA. Наиболее используемыми из них являются квантифероновый тест и тест T-SPOT [40, 41]. Для проведения этих тестов требуется только один визит пациента, в отличие от кожных тестов, при которых требуется два визита с интервалом 72 часа. Тесты проводятся *in vitro*, поэтому у обследуемых пациентов исключены побочные реакции. Для проведения теста осуществляется забор крови из вены. Результаты полностью контролируются лабораторией и носят объективный характер в отличие от кожных проб.

Квантифероновый тест (QuantiFERON-TBGoldIn-Tube, QFT-G) основан на применении твердофазного иммуносорбентного анализа для определения уровня INF- γ , высвобождаемого сенсibilизированными Т-клетками, стимулированными *in vitro* специфическими антигенами (ESAT-6 и CFP-10) [39, 42]. Данный тест имеет ряд преимуществ по сравнению с кожными тестами:

- отсутствуют ложноположительные результаты у лиц, ранее привитых БЦЖ или имеющих индивидуальную повышенную чувствительность к туберкулину;
- имеется возможность производить исследование у лиц, которым противопоказано проведение кожных проб Манту и АТФ;
- исключена возможность возникновения побочных эффектов, так как исследование проводится *in vitro*;
- объективная (более точная по сравнению с субъективной при пробах Манту и Диаскинтест) оценка результатов;
- тест можно пройти в любое время, и его результат не зависит от наличия противопоказаний;

- исследование дает положительный результат в случае инфицированности микобактериями людей со сниженным иммунитетом, у которых кожные пробы (Манту или Диаскинтест), как правило, отрицательные.

В настоящее время квантифероновый тест наравне с другими пробами рекомендуют для регулярного скрининга как больных ВИЧ-инфекцией, так и в группах с высоким риском развития туберкулеза (ВОЗ, 2017). Однако квантифероновый тест, как и другие иммунные тесты, не позволяет дифференцировать активный и латентный туберкулез. Тем не менее, у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии выраженной иммуносупрессии целесообразно использовать именно этот тест, так как у этих пациентов возможно стертое течение туберкулеза в сочетании с клинической картиной вторичных инфекционных заболеваний. В случае положительного результата пробы Диаскинтест необходима консультация фтизиатра для назначения углубленного обследования с целью дифференциальной диагностики активного и латентного туберкулезного процесса. Следует помнить, что отрицательный результат данного теста не гарантирует отсутствия заболевания туберкулезом. Поэтому нужно продолжить диагностический поиск с целью уточнения этиологической причины заболевания с применением других методов, в том числе микробиологических, рентгенологических, методов молекулярной диагностики [43].

В основе теста T-SPOT.TB лежит подсчет количества периферических мононуклеаров, продуцирующих INF- γ после стимуляции специфическими туберкулезными антигенами [44]. Для проведения T-SPOT.TB осуществляется забор крови из вены. Тест проводится в течение 32 часов после забора крови и полностью контролируется лабораторией. Важно, что требуется только одно посещение пациентом лечебного учреждения, в отличие от кожных тестов, при которых требуется два посещения через 72 часа. Тест T-SPOT.TB используется при проведении скрининга среди пациентов, относящихся к группам риска по заболеванию туберкулезом. Кроме того, T-SPOT.TB может использоваться в качестве дополнительного диагностического метода при обследовании пациентов с подозрением на туберкулез, при отрицательных результатах других диагностических тестов у пациентов с иммуносупрессией. Отрицательный результат теста T-SPOT.TB при отсутствии клинических симптомов заболевания (респираторного и интоксикационного характера, других локальных патологических проявлений) позволяет врачу-фтизиатру выдать справку об отсутствии в настоящий момент активного туберкулеза. Положительный же результат указывает на активность туберкулезной инфекции и предполагает дальнейшее обследование пациента с целью уточнения диагноза.

Тесты IGRA, по данным Starke J.R. et al. (2014), отличаются высокой специфичностью (90% – T-SPOT.TB и 100% – QuantiFERON) и относительно высокой чувствительностью (62% – T-SPOT.TB и 70% – QuantiFERON) [45]. По результатам исследований ВОЗ, в отношении активных форм туберкулеза чувствительность составила 73% для QuantiFERON и 83% для T-SPOT.TB; специфичность – 49% и 58% соответственно [46]. Следует помнить, что выполнение этих тестов возможно лишь в технически оснащенной лаборатории (боксы для культивирования клеток, CO₂-инкубаторы и др.) и также необходим специально обученный высокопрофессиональный персонал.

Таким образом, учитывая особенности информативности вышеуказанных тестов для формирования групп VIA, VIB, VIB согласно новой инструкции по диспансерному наблюдению пациентов противотуберкулезных организаций здравоохранения [47],

можно использовать алгоритм выявления латентной туберкулезной инфекции. При положительных результатах пробы Диаскинтест, IGRA-тестов и отсутствии клинико-рентгенологических проявлений заболевания у пациента имеется латентная туберкулезная инфекция. При отрицательных результатах пробы Диаскинтест, IGRA-тестов и отсутствии клинико-рентгенологических проявлений заболевания можно сделать вывод о том, что пациент не болен туберкулезом.

Следовательно, все вышеуказанные тесты могут быть использованы для диагностики туберкулезной инфекции, однако эти тесты не позволяют дифференцировать активные и латентные формы туберкулеза.

■ ВЫВОДЫ

1. Все методы иммунологической диагностики, используемые на современном этапе, имеют как преимущества, так и недостатки и должны интерпретироваться в комплексе с другими диагностическими методами.
2. Оценка результатов кожных проб Манту и Диаскинтест носит субъективный характер, а также различается в разных странах и поэтому не может быть достоверным критерием диагностики активного туберкулеза.
3. Тесты IGRA обладают объективной информацией, высокой специфичностью (90% – T-SPOT.TB и 100% – QuantiFERON) и высокой чувствительностью. На результаты тестов IGRA не влияет вакцинация БЦЖ или инфицирование нетуберкулезными микобактериями, однако IGRA-тесты являются более дорогими в использовании, применяются в специализированных учреждениях и требуют наличия специально подготовленного персонала.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tiemersma E.W., van der Werf M.J., Borgdorff M.W. *Natural History of Tuberculosis: Duration and Fatality of Untreated Pulmonary Tuberculosis in HIV Negative Patients: A Systematic Review*. Published online Apr 4, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0017601
2. Kranzer K., Houben R., Judith R.G. Yield of HIV-associated tuberculosis during intensified case finding in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(2):93–102.
3. Gurevich L.G., Skryagina E.M., Zaluckaya O.M. Diagnosis and differential diagnosis of pulmonary tuberculosis at various levels of medical care. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2014;1:16–19. (in Russian)
4. Litvinov V.I., Morozov A.M. (eds.) *Laboratory diagnosis of tuberculosis (experience of the Moscow Scientific and Practical Center for Combating Tuberculosis of the Moscow Health Committee)*. M. 2001; 175 p. (in Russian)
5. Nahid P., Kim P.S., Evans C.A. Clinical Research and Development of Tuberculosis Diagnostics: Moving From Silos to Synergy. *J Infect Dis*. 2012;205(2):159–168.
6. Golyshevskaya V.I., Sevast'yanova E.V., Irtuganova O.A. The current state of the Russian laboratory service for the diagnosis of tuberculosis: the main problems and their ways. *Probl. tub.* 2006;12:36–48. (in Russian)
7. Ratobyl'skij G.V., Lazareva Ya.V., Serova E.V. High-resolution digital radiography in the detection and diagnosis of respiratory tuberculosis at present. *Probl. tub. i boleznej legkih*. 2006;1:35–42. (in Russian)
8. Tuhbatullin M.G., Valiev R.Sh., Shamshurova E.S. X-ray ultrasound picture in infiltrative pulmonary tuberculosis. *Prakt. med.* 2014;3:139–42. (in Russian)
9. Sterlikov S.A., Popov S.A., Sabgajda T.P. The role of microbiological examination in the program to combat pulmonary tuberculosis in Russia. *Zdravooohranenie Rossijskoj Federacii*. 2014;2:30–34. (in Russian)
10. Yakovleva L.F., Lysenko A.P., Ageeva T.N. The immune spectrum of blood serum in various forms of tuberculosis and its effect on the effectiveness of serological diagnostics. *Immunopatologiya. Allergologiya. Infektologiya*. 2004;2:129–132. (in Russian)
11. Voronkova O.V., Urazova O.I., Novickij V.V. *Immunopathology of pulmonary tuberculosis*. Tomsk: Izd-vo TGU; 2007. (in Russian)
12. Novickij V.V., Strelis A.K., Serebryakova V.A. The immune status of patients with infiltrative drug-resistant tuberculosis on the background of anti-tuberculosis chemotherapy. *Immunologiya*. 2007;28(1):27–30. (in Russian)
13. *European Centers for Disease Control and Prevention: Use of interferon gamma release assays in support of TB diagnosis*. European Centers for Disease Control and Prevention, Stockholm. 2011.
14. Starshinova A.A., Pavlova M.V., Dovgalyuk I.F., Zhuravlev V.Yu. *Immunological and molecular genetic methods for diagnosing tuberculosis. Innovative technologies in phthisiology and pulmonology*. Nauchn. sessiya FGBU SPb NII ftiziopul'monologii, 05.04.2013. SPb.; 2013. (in Russian)
15. Borodulin B.E., Borodulina E.A., Amosova E.A. Comparative evaluation of tuberculin skin tests. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2010;8:18–22. (in Russian)

16. Yang H., Kruh-Garcia N.A., Dobos K.M. Purified protein derivatives of tuberculin – past, present, and future. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;66(3):273–280.
17. Pal'ceev M.A. *Skin test with the drug "Diaskintest" – new possibilities for identifying tuberculosis infection.* M.: Izdatel'stvo "Medicina". 2010; 176 p.
18. Popov S.A., Sabgajda V.A., Puzanov V.A. Ways to optimize the laboratory diagnosis of tuberculosis. *Spravochnik zaveduyushchego KDL.* 2007;12:17–28. (in Russian)
19. Pail M., Dendukuri N., Wang L. Improving the estimation of tuberculosis infection prevalence using T-cell-based assay and mixture models. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(8):895–902.
20. Golyshevskaya V.I., Sevast'yanova E.V., Irtuganov O.A. The current state of the Russian laboratory service for the diagnosis of tuberculosis: the main problems and their ways. *Probl. tub.* 2006;12:36–48. (in Russian)
21. Priluckij A.S., Rogovaya Yu.D. Specific methods for diagnosing tuberculosis. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2015;3:47–55. (in Russian)
22. *World Health Organization: Implementing tuberculosis diagnostics. Policy framework.* Geneva: World Health Organization. 2015.
23. American Academy of Pediatrics: Tuberculosis. In *Red book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29 edition.* Elk Grove Village, Illinois, USA: American Academy of Pediatrics; Pickering LK. 2012:736–59.
24. Centers for Disease Control and Prevention: Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection. *MMWR.* 2010;59(5):1–25.
25. Moreno-Pérez D., Andrés Martín A., Altet Gómez N. Diagnosis of tuberculosis in pediatrics. Consensus document of the Spanish Society of Pediatric Infectology (SEIP) and the Spanish Society of Pediatric Pneumology (SENP). *Ann Pediatr (Barc).* 2010;72(4):283.e1–283.e14. doi: 10.1016/j.anpedi.2010.01.002
26. Working Group on Tuberculosis, Indian Academy of Pediatrics (IAP): Consensus Statement on Childhood Tuberculosis. *Indian Pediatr.* 2010;47:41–55.
27. *Canadian Thoracic Society, Canadian Lung Association and Public Health Agency of Canada: Canadian Tuberculosis Standards.* 2013.
28. *On approval of the "Clinical Guidelines for the organization and implementation of anti-tuberculosis activities in outpatient healthcare organizations".* Prikaz MZRB ot 23.05.2012 № 622. (in Russian)
29. *On approval of the Instructions on the procedure for immunodiagnostics and chemoprophylaxis of tuberculosis among the child population.* Prikaz MZRB ot 23.05.2012 № 977. (in Russian)
30. Ovsyankina E.S., Slogotskaya L.V., Gubkina M.F. Recommendations for the use of a skin test with recombinant tuberculosis allergen 0.2 µg in 0.1 ml solution for intradermal injection (DIASKIN-TEST) for the identification of tuberculosis infection in children and dispensary observation in anti-tuberculosis institutions. M.: MNPCBT, 2010. (in Russian)
31. Priluckij A.S., Rogovaya Yu.D. Methods for the specific diagnosis of tuberculosis: a modern view of the problem. *Nauka i innovacii v medicine.* 2017;2(6):44–51. (in Russian)
32. Graham S.M., Ahmed T., Amanullah F. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 1. Proposed clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis disease. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis.* 2012;205(2):199–208.
33. Cuevas L.E., Browning R., Bossuyt P. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 2. Methodological issues for conducting and reporting research evaluations of tuberculosis diagnostics for intrathoracic tuberculosis in children. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis.* 2012;205(2):209–15.
34. Moore D.P., Schaaf H.S., Nuttall J., Marais B.J. The Southern African Society for Paediatric Infectious Diseases: Childhood tuberculosis guidelines of the Southern African Society for Paediatric Infectious Diseases. *South Afr J Epidemiol Infect.* 2009;24:57–68.
35. American Academy of Pediatrics: Tuberculosis. In *Red book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29 edition.* Elk Grove Village, Illinois, USA: American Academy of Pediatrics; Pickering LK. 2012:736–59.
36. Starshinova A.A., Pavlova M.V., Dovgalyuk I.F., Zhuravlev V.Yu. *Immunological and molecular genetic methods for diagnosing tuberculosis. Innovacionnye tekhnologii vo ftiziatrii i pulmonologii. Nauchn. sessiya FGBU SPb NII ftziopul'monologii, 05.04.2013.* SPb.; 2013. (in Russian)
37. Pozdnyakova A.S., Levi T.D., Guz R.A. Informativeness and diagnostic value of the tuberculin diagnostics method. *Voprosy organizacii i informatizacii zdoravoohraneniya.* 2009;1:81–85. (in Russian)
38. Shovkun L.A., Franchuk I.M., Kampsos E.D. Innovative technologies in the immunological diagnosis of tuberculosis in contact persons from the foci of tuberculosis infection. *Meditsinskij vestnik yuga Rossii.* 2015;3:115–119. (in Russian)
39. Lekomeva E.G., Sitnikova E.V., Sysyov P.G. The use of recombinant tuberculosis allergen in the diagnosis of tuberculosis in children. *Tendenciya razvitiya nauki i obrazovaniya.* 2019;49-10:14–16. (in Russian)
40. Centers for Disease Control and Prevention: Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection. *MMWR.* 2010;59(5):1–25.
41. European Centers for Disease Control and Prevention, European Respiratory Society: European Union Standards for Tuberculosis Care. *Eur Respir J.* 2012;39:807–19.
42. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E. Results of QuantiFERon-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB. *Paediatric Respir. Reviews.* 2013;14(2):S65. (in Russian)
43. Prokopenko A.V., Al'vares-Figeroa M.V., Parfyonova O.V. The use of the quantiferon test in patients in the late stages of HIV infection for the diagnosis of tuberculosis. *Molekulyarnaya diagnostika.* 2017;1:490–491. (in Russian)
44. Oxford Immunotec. *T-SPOT.TB: Package Insert.* 2013.
45. Starke J.R., FAAP and Committee on Infectious Diseases. Interferon-γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics.* 2014;134(6):1763–73.
46. *World Health Organization: Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement.* Geneva: World Health Organization; 2011.
47. *On approval of the Instructions for dispensary observation of patients in anti-tuberculosis healthcare organizations.* Prikaz MZRB ot 07.12.2021 № 1542. (in Russian)