

**СЛОГОЦКАЯ  
Людмила Владимировна**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОЖНОГО ТЕСТА С АЛЛЕРГЕНОМ  
ТУБЕРКУЛЁЗНЫМ, СОДЕРЖАЩИМ РЕКОМБИНАНТНЫЙ  
БЕЛОК CFP10-ESAT6, В ДИАГНОСТИКЕ, ВЫЯВЛЕНИИ  
И ОПРЕДЕЛЕНИИ АКТИВНОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗНОЙ  
ИНФЕКЦИИ**

**14.01.16 – фтизиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**доктора медицинских наук**

**Москва - 2011**

Работа выполнена в Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы (директор – академик РАМН, профессор, доктор мед. наук Литвинов В.И.)

**Научный консультант:**

Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **Литвинов Виталий Ильич**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор **Эргешов Атаджан Эргешович**

Доктор медицинских наук, профессор **Стаханов Владимир Анатольевич**

Доктор медицинских наук, профессор **Григорьев Юрий Геннадиевич**

**Ведущая организация:** ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский Университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита состоится **27 марта 2012 г. в 13<sup>00</sup>** на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 в учреждении Российской академии медицинских наук Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза, по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ЦНИИТ РАМН (107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2)

Автореферат разослан «\_\_\_» декабря 2011 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
Заслуженный деятель науки,  
доктор мед. наук, профессор

**Фирсова В.А.**

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность исследования**

Туберкулез остается наиболее распространенной инфекцией, ежегодно поражающей свыше 9 миллионов человек и вызывающей около 1,8 миллионов смертей [WHO,2009]. В течение века во всем мире для диагностики туберкулеза и выявления скрытой туберкулезной инфекции используется туберкулин [von Pirquet C., 1907; Mantoux M., 1912]. Основным недостатком туберкулиновой пробы является большое число ложноположительных реакций, в связи с перекрестными реакциями антигенов PPD, содержащихся во многих видах микобактерий и в штаммах бациллы Кальметта-Герена (BCG) [Маркузон В.Д. 1958; Похитонова М.П., 1965; Farhat M. et al., 2006]. Ограниченная специфичность туберкулиновой кожной пробы особенно актуальна при широком использовании вакцинации BCG и при высоком содержании микобактерий в окружающей среде, т.е. для большинства стран с повышенной заболеваемостью туберкулезом [Menzies R., Vissandjee B., 1992; Wang L. et al., 2002].

Открытие антигенов, специфичных для *Mycobacterium tuberculosis* и отсутствующих в *Mycobacterium bovis* BCG и большинстве микобактерий окружающей среды, привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на измерении продукции гамма-интерферона (ИНФ $\gamma$ ) (Interferon –Gamma Release Assays или IGRA), в ответ на стимуляцию этими антигенами [Andersen P. et al., 2000; Mazurek G. et al. 2007; Diel R. et al., 2009]. Гены, кодирующие эти белки, находятся в регионе RDI (*region of difference*) генома, отсутствующем в геноме *Mycobacterium bovis* BCG и большинства нетуберкулезных микобактерий [Cole S. et al., 1998; Behr M. et al., 1999]. Эти тесты показали высокую чувствительность и почти абсолютную специфичность [Pai M. et al., 2004; Menzies D. et al., 2007; Steingart K. et al., 2009; Diel R., et al., 2009].

В течение последних лет исследования, связанные с продукцией ИНФ $\gamma$  (IGRA), стали использоваться в различных клинико-эпидемиологических исследованиях для выявления заболевания туберкулезом или скрытой (так

называемой латентной) туберкулезной инфекции, а также для замены или дополнения к туберкулиновой кожной пробе [Baker C. et al., 2009; van Zyl-Smit R. et al., 2009; Pai M. et al., 2010]. Распространению применения IGRA во многих странах препятствует недостаточное финансирование, необходимость лабораторного оборудования и квалифицированного персонала [Ewer K. et al., 2006; Harada N., 2006; Dheda K. et al. 2009; Doherty T. et al., 2009; Vinton P. et al., 2009].

Для проведения кожной пробы не требуется специального лабораторного оборудования, необходим только холодильник для хранения реактивов. Сведения об использовании специфических антигенов *in vivo* ограничены. Внутрикожные инъекции ESAT6 позволили достоверно выявить скот, инфицированный *Mycobacterium bovis*. С помощью рекомбинантного ESAT6 были установлены выраженные кожные реакции повышенной чувствительности замедленного типа у морских свинок, инфицированных *M. tuberculosis*, и отсутствие реакции у инфицированных *Mycobacterium avium* или вакцинированных BCG [Elhay M. et al., 1998; Weldingh K., Andersen P., 2008]. Недавно был получен рекомбинантный димер ESAT6, синтезированный в *Lactococcus* (rdESAT-6) [Wu X. et al., 2008]. В доклинических исследованиях на морских свинках, мышах, крысах и собаках внутрикожное или внутривенное введение одной или нескольких доз rdESAT6 животным с сохранным иммунитетом не привело к побочным реакциям.

Впервые в мире в России был получен препарат ДИАСКИНТЕСТ®(ДСТ), представляющий собой рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, продуцируемый *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT [Киселев В.И.и соавт., 2008]. До того времени никто не использовал в кожных пробах 2 наиболее специфичных белка ESAT-6 и CFP-10, которые показали себя как наиболее приемлемые диагностические препараты в исследованиях IGRA.

### **Цель исследования**

Определить эффективность кожной пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным, представляющим собой белок CFP10-ESAT6

(ДИАСКИНТЕСТ®), в диагностике туберкулезной инфекции и разработать показания к его применению

### **Задачи исследования**

1. Определить безопасность применения препарата ДИАСКИНТЕСТ® (ДСТ) в кожной пробе у здоровых добровольцев, больных туберкулезом и инфицированных микобактериями туберкулёза (взрослых и детей).

2. Определить чувствительность пробы с ДСТ у больных туберкулезом органов дыхания и внелегочных локализаций.

3. Определить чувствительность пробы с ДСТ у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (взрослых).

4. Определить специфичность пробы с ДСТ у больных нетуберкулезными заболеваниями органов дыхания и внелегочной локализации.

5. Определить специфичность пробы с ДСТ у здоровых детей, вакцинированных BCG.

6. Определить частоту положительной реакции в разных группах лиц с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ), оценить использование пробы с ДСТ в качестве маркера активности и сравнить с пробой Манту.

7. Определить безопасность повторных проб с ДСТ и оценить динамику кожных реакций в процессе лечения больных туберкулезом органов дыхания и лиц с латентной туберкулёзной инфекцией.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в мировой практике доказана высокая эффективность кожной пробы с рекомбинантным белком CFP10-ESAT6 (препарат ДИАСКИНТЕСТ®) для выявления и диагностики туберкулёзной инфекции, обладающая высокой (почти 100%) специфичностью и высокой чувствительностью. Установлена её *безопасность* у здоровых добровольцев, больных туберкулезом и лиц с латентной туберкулёзной инфекцией. Установлено, что повторные пробы с

ДСТ *не вызывают сенсбилизации* на препарат, что позволяет использовать их в скрининговых ежегодных обследованиях для выявления туберкулеза.

Установлена высокая *специфичность* пробы с ДСТ: у детей, вакцинированных ВСГ – 100,0%, при нетуберкулёзных заболеваниях: лёгких – 94,6%, внелегочных локализациях – 98,5%; при неактивных посттуберкулёзных изменениях – 100,0%.

Определена *чувствительность* (частота положительных реакций) пробы с ДСТ у больных туберкулёзом: у детей и подростков, больных ТОД – 97,3%, у взрослых при туберкулёзе внелёгочных локализаций – 89,7%, у взрослых с туберкулёзом органов дыхания – 84,2%. Установлено, что частота положительных реакций достоверно выше у нелеченных больных туберкулёзом, по сравнению с лицами, закончившими химиотерапию.

Установлено, что частота положительных реакций на пробу с ДСТ в группах риска лиц с *латентной туберкулёзной инфекцией соответствует степени риска развития заболевания*: самая высокая частота (94,9%) у детей и подростков с виражом реакций на пробу Манту из семейного контакта с больным туберкулёзом – бактериовыделителем.

Установлено, что положительная реакция на пробу с ДСТ является *маркером активности туберкулёзной инфекции* как латентной, так и имеющей рентгенологические признаки болезни.

Показано, что *динамика* выраженности реакций на пробу с ДСТ позволяет судить о течении туберкулёзной инфекции как в сторону её прогрессирования, так и в сторону регрессии при положительных результатах лечения.

Установлена прямая зависимость между частотой положительных реакций на пробу с ДСТ и количеством CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов у *больных с сочетанием туберкулёза и ВИЧ-инфекции*.

### **Практическая значимость**

Доказана в широкой клинической практике возможность использования препарата ДИАСКИНТЕСТ® в каждой пробе для диагностики активной туберкулёзной инфекции.

Практическое здравоохранение получило принципиально новый, по сравнению с туберкулинодиагностикой, инструмент выявления активной туберкулёзной инфекции. Проба с ДСТ позволяет выявлять туберкулёз на ранних стадиях, дифференцировать поствакцинальную аллергию от туберкулёзной инфекции с высоким риском развития заболевания. Проба с ДСТ является маркером активной туберкулёзной инфекции и положительная реакция служит показанием для проведения превентивной химиотерапии. С её помощью появилась возможность проследить динамику туберкулёзного процесса с момента развития до потери активности. Проба позволяет провести дифференциальную диагностику туберкулёза и нетуберкулёзных заболеваний, поскольку обладает почти 100% специфичностью.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Кожная проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (ДСТ) (аллерген туберкулёзный рекомбинантный, содержащий белок CFP10-ESAT6) представляет собой принципиально новый, по сравнению с туберкулиновыми пробами, тест, обладающий высокой (почти 100.0%) специфичностью, поскольку реагирует на белки, специфичные для *Mycobacterium tuberculosis* при метаболической активности последних.

2. Кожная проба с ДСТ может быть использована для скрининговых ежегодных обследований на туберкулёз, поскольку она безопасна, не вызывает необычных общих, неспецифических местных реакций, и повторные пробы не вызывают сенсibilизации на препарат. Она обладает высокой чувствительностью – у детей с впервые выявленным туберкулёзом положительные реакции отмечались в 97,3% случаев.

3. Кожная проба с ДСТ может быть использована для дифференциальной диагностики туберкулёза с неспецифическими заболеваниями, а также латентной туберкулёзной инфекции с поствакцинальной аллергией, поскольку обладает почти 100.0% специфичностью: частота отрицательных реакций у детей после вакцинации BCG составила 100.0%; при нетуберкулёзных заболеваниях лёгких у взрослых –

94,6%, у детей – 100.0%; при внелегочных нетуберкулёзных заболеваниях – 98,5%; у лиц, излеченных от внелегочных форм туберкулёза – 100,0%.

4. Кожная проба с ДСТ, в отличие от пробы Манту, является маркером активности туберкулёзной инфекции, и положительная реакция свидетельствует о наличии либо туберкулёза, либо латентной туберкулёзной инфекции (ЛТИ) с высоким риском развития заболевания, последнее является показанием для проведения превентивной химиотерапии.

5. Динамика реакций на пробу с ДСТ позволяет судить о развитии туберкулёзной инфекции. Уменьшение интенсивности реакций, вплоть до отрицательных значений, наблюдается при эффективной химиотерапии как активного туберкулёза, так и латентной туберкулёзной инфекции, появление положительных реакций свидетельствует о начавшемся развитии заболевания.

6. Кожная проба с ДСТ может быть использована для выявления и диагностики туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией – положительная реакция встречается достоверно чаще у больных с числом CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов более 200 в 1 мкл, чем у больных с наличием CD4<sup>+</sup> менее 200 клеток: 55,3% и 22,0% соответственно.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Материалы диссертации отражены в следующих документах:

1. Инструкция по применению ДИАСКИНТЕСТ® (Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении) раствор для внутрикожного введения

2. Пособие для врачей «Кожная проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения) для идентификации туберкулезной инфекции» (составители Б.Л. Медников, Л.В. Слогодская).- М.- 2009.-32с.

3. Методические рекомендации Департамента здравоохранения города Москвы «Рекомендации по применению кожной пробы с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения (ДИАСКИНТЕСТ®) для идентификации туберкулезной инфекции у детей из диспансерного наблюдения в противотуберкулезных учреждениях» (составители Овсянкина Е.С., Слогодская Л.В., Губкина М.Ф.) // М.:МНПЦБТ. – 2010. – 29 с.

4. Приказ Минздравсоцразвития РФ №855 от 29 октября 2009 года «О внесении изменения в приложение №4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. №109»



5. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы №173 от 10.02.2010 «О внедрении кожного теста с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (препаратом Диаскинтест)»

### **Апробация диссертации**

Апробация работы проведена на научной конференции совместного заседания Ученого совета, сотрудников клинических и научных отделов Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулёзом, сотрудников кафедры фтизиатрии ГОУ ДПО РМАПО.

Материалы диссертации изложены автором в 14 докладах на Российских съездах, конгрессах, научно-практических конференциях, 10 докладах на международных конгрессах: XVI Российском Национальном Конгрессе «Человек и лекарство» 2009 г.; XIX Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания, 2009 г.; IX съезде фтизиатров России, 2011 г., VII - XI Московских ассамблеях «Здоровье столицы» (2008-2011гг); II и III Ежегодном Всероссийском ежегодном конгрессе по инфекционным болезням (2010, 2011гг.); совещании «Туберкулез и ВИЧ-инфекция. Вопросы эпидемиологического надзора, организации, проведения и оценки эффективности противоэпидемических мероприятий» (2011 г.); Всерос. научно-практ. конф. с межд. участием (2010 г., СПб); Всероссийской науч.-практ. конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом»(2011,СПб.); Научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез у детей и подростков», 2009 г.; 5th Congress of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (Dubrovnik, Groatia, 2009); European Respiratory Society Annual Congress (Vienna Austria, 2009; Amsterdam Netherlands, 2011- 3 доклада); 29th, 30-th EAACI Congress European Academy of Allergy and Clinical Immunology (London, UK, 2010; Istanbul, Turkey, 2011 - 2 доклада); 9th , 10th International Congress on Pediatric Pulmonology (Vienna, Austria, 2010; Versailles, 2011)

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 86 работ, 24 из них в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 230 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 рисунками, 38 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Список литературы включает 390 источников отечественных и зарубежных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Характеристика методов исследования и клинических наблюдений

Препарат ДИАСКИНТЕСТ® (ДСТ) представляет собой аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT для постановки внутрикожной пробы с целью выявления туберкулезной инфекции. Особенностью белков CFP10 и ESAT6 является их отсутствие у *Mycobacterium bovis* BCG и большинства нетуберкулезных микобактерий.

*Состав и численность контингентов:* всего обследовано 3788 человек

**В главе «Изучение безопасности кожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (ДСТ) в клинических исследованиях»** приведены результаты обследования 148 человек:

**1) взрослые** (всем параллельно поставлена проба Манту с 2 ТЕ PPD-L и внутрикожно введен ДСТ в разных дозах: 0,1 мкг и 0,2 мкг в 0,1 мл):

- здоровые добровольцы, доза ДСТ 0,1 мкг – 10 и 0,2 мкг – 11 человек;
- больные туберкулезом органов дыхания – с выраженной положительной рентгенологической динамикой процесса и прекращением бактериовыделения – доза ДСТ 0,1 мкг – 10 человек и 0,2 мкг – 10 человек;
- больные туберкулезом органов дыхания с активным процессом и бактериовыделением – доза ДСТ 0,2 мкг – 18 человек;
- больные туберкулезом органов дыхания и ВИЧ-инфекцией, доза ДСТ 0,2 мкг – 6 человек;
- пациенты, у которых туберкулезный процесс излечен и признаков активности не отмечалось, доза ДСТ 0,2 мкг – 7 человек;

**2) дети и подростки** (всем параллельно поставлена проба Манту с 2 ТЕ PPD-L, и внутрикожно введен препарат ДСТ в дозе 0,2 мкг в 0,1 мл):

- больные туберкулезом органов дыхания, закончившие интенсивную фазу химиотерапии – 20 человек;

- больные туберкулезом органов дыхания, закончившие полный курс химиотерапии – 11 человек;
- пациенты, с излеченным туберкулёзным процессом – 4 человека;
- пациенты, наблюдаемые в группах риска ПТД, получившие полноценную превентивную химиотерапию – 28 человек;
- пациенты с виражом туберкулиновых реакций из семейного контакта с больными туберкулёзом – бактериовыделителями – 13 человек.

*В главе «Чувствительность и специфичность пробы с ДСТ у взрослых, больных туберкулезом и нетуберкулезными заболеваниями лёгких»* приведены результаты обследования 598 человек: 425 больных активным туберкулезом органов дыхания, 37 лиц с сомнительной активностью туберкулеза, 111 лиц с неспецифическими заболеваниями лёгких, 5 больных микобактериозами, 20 сотрудников стационаров с ЛТИ.

Все больные туберкулёзом были обследованы и получали лечение в соответствии со стандартами в стационарах МНПЦБТ, туберкулезных больниц №6, №11

Больные саркоидозом наблюдались амбулаторно в МНПЦБТ, где им был поставлен диагноз. Никто из них не получал гормональной или иммуносупрессивной терапии.

Больные неспецифическими заболеваниями лёгких находились на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Московской городской клинической больницы №11.

Больные микобактериозами наблюдались в МНПЦБТ, идентификация нетуберкулёзных микобактерий проводилась в микробиологической лаборатории МНПЦБТ с применением культуральных и молекулярно-биологических методов – 5 человек.

Сотрудники стационаров (врачи и медицинские сёстры) туберкулёзных больниц (МНПЦБТ и ТБ №11) и СПИД-центра, имевших ЛТИ – всего 20 человек.

Повторно в динамике поставлены пробы с ДСТ 72 больным туберкулёзом органов дыхания.

***В главе «Чувствительность и специфичность пробы с ДСТ при туберкулёзе и латентной туберкулёзной инфекции у детей и подростков, каналы выявления больных туберкулёзом»*** приведены результаты обследования 2815 детей и подростков, наблюдаемых в стационаре детского реабилитационного отделения МНПЦБТ и противотуберкулезных диспансерах г. Москвы. Пациенты были разделены на 13 групп, в 7 из них выделены 2 подгруппы: А) не получивших химиотерапию, Б) получивших химиотерапию.

Параллельно поставлены кожные пробы: Манту (с 2 ТЕ ППД-Л) и с ДСТ (0,2 мкг в 0,1 мл).

637 детям тесты были сделаны дважды для оценки их динамики в процессе наблюдения.

***В главе «Чувствительность пробы с ДСТ у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией»*** приведены результаты обследования 88 больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией:

Больные находились на лечение в стационарах московских городских туберкулёзных больниц №6 и №11. Диагноз туберкулёза установлен на основании всего комплекса клинико-инструментальных и лабораторных исследований, согласно приказу №109 от 21.03.03 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

Диагноз ВИЧ-инфекции установлен на основании всего комплекса клинико-лабораторных данных, все больные проконсультированы в Московском городском СПИД-центре 2-й инфекционной больницы.

***В главе «Чувствительность и специфичность пробы с ДСТ при внелегочной локализации туберкулеза и неспецифических заболеваний»*** приведены результаты обследования 139 больных: 48 туберкулезом без ВИЧ-инфекции и 23 – в сочетании с ВИЧ-инфекцией, а также 68 больных с нетуберкулёзными поражениями внелёгочной локализации. Всем были поставлены параллельно 2 кожные пробы: с ДСТ (0,2 мкг в 0,1 мл) и Манту с

2 ТЕ PPD-L в 0,1 мл. У всех больных диагноз туберкулёза был верифицирован при цитологическом и гистологическом исследовании, в ряде случаев и бактериологически; нетуберкулёзные заболевания также верифицированы на основании всего комплекса исследований, необходимых для данной патологии.

*Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 6.0. Оценивали частоту положительных реакций с расчетом 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). При оценке различий качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера, количественных — критерий Манна-Уитни либо *t*-критерий Стьюдента (при нормальном распределении признака). Различия количественных переменных в трех группах оценивали с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису (при  $p < 0,05$  дополнительно проводили попарное сравнение групп с использованием теста Манна-Уитни). Для оценки взаимосвязи между переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .*

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **I. Изучение безопасности кожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (ДСТ) в клинических исследованиях**

Исследования проводились в МНПЦБТ и начинались у здоровых добровольцев, первоначально с дозы 0,1 мкг, затем – 0,2 мкг. После этого обследованы взрослые больные туберкулезом органов дыхания, первая группа – с выраженной положительной динамикой процесса (клинической, рентгенологической и прекращением бактериовыделения), вторая – без динамики, с бактериовыделением. Дети и подростки обследованы только после получения результатов об отсутствии нежелательных побочных реакций у взрослых.

У здоровых добровольцев кожная проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® показала безопасность и отсутствие общих и необычных местных реакций

при применении дозы как 0,1 мкг, так и 0,2 мкг.

Из 10 больных, получивших интенсивную фазу химиотерапии с выраженной клинической и рентгенологической динамикой, прекращением бактериовыделения, у 6 реакция на пробу с ДСТ в дозе 0,1 мкг была отрицательной и только у 4 – положительной (папулы 5-20 мм). Ещё 10 пациентам дозу ДСТ повысили до 0,2 мкг – реакция была положительной у 5 из них.

Из 18 больных туберкулезом с сохраняющимся бактериовыделением, не завершивших интенсивной фазы терапии – у всех были положительные реакции на пробы с ДСТ и Манту. Средний размер папул составил соответственно  $15,2 \pm 4,29$  и  $15,9 \pm 5,0$  мм (различия статистически незначимы,  $p=0,98$ ).

Вторую группу составили 6 больных с тяжелыми сопутствующими вирусными заболеваниями (ВИЧ-инфекция в сочетании с вирусными гепатитами В и С). У трех из них оказались отрицательными реакции на пробу с ДСТ, у четырех – на пробу Манту.

У 4 больных туберкулезом лёгких с положительной динамикой и отсутствием бактериовыделения отмечены положительные реакции на пробу с ДСТ и Манту.

У всех 3 больных без признаков активности процесса реакция на пробу с ДСТ была отрицательной, реакция на пробу Манту у 2 из 3 больных была положительной.

Поскольку у взрослых больных не было выявлено необычных общих и местных реакций, исследование было продолжено сначала у подростков, затем у детей 6-13 лет.

У всех 20 больных активным туберкулезом реакция на пробу с ДСТ была положительной (средний размер папулы  $18,4 \pm 0,96$  мм). На пробу Манту реакция также у всех положительная (средний размер папулы –  $15,65 \pm 0,74$ ) (разница недостоверна,  $p > 0,05$ ). Гиперергические реакции в виде везикуло-

некротических проявлений, лимфаденита, лимфангита были отмечены у 2 (10%) детей, как на пробу с ДСТ, так и на пробу Манту.

У всех 13 *впервые инфицированных* реакция на пробу с ДСТ была положительной (средний размер папулы  $18,15 \pm 0,98$  мм). Реакция на пробу Манту также у всех была положительной (средний размер папулы  $13,27 \pm 0,59$  мм), что достоверно меньше ( $p < 0,01$ ). Гиперергические реакции в виде везикуло-некротических проявлений, лимфаденита, лимфангита были отмечены у 3 из 13 (23,1%) на пробу с ДСТ и у 1 – на пробу Манту.

После успешного завершения химиотерапии реакции на пробу с ДСТ достоверно ( $p < 0,001$ ) менее выражены, чем у лиц, только начавших лечение ( $1,5 \pm 0,53$  и  $18,15 \pm 0,98$  соответственно). Они также менее выражены, чем реакции на пробу Манту: соответственно  $1,5 \pm 0,53$  и  $13,27 \pm 0,59$  ( $p < 0,001$ ). В то же время реакции на пробу Манту в обеих группах была положительной и по размеру не отличалась у больных и излеченных:  $15,65 \pm 0,74$  и  $13,27 \pm 0,59$  соответственно ( $p > 0,5$ ).

*Все 29 пациентов, получивших превентивную химиотерапию не менее года назад по поводу инфицирования,* имели отрицательные реакции на пробу с ДСТ. При этом у 26 (89,7%) из них сохранялись положительные реакции на пробу Манту.

Таким образом, первые исследования препарата ДИАСКИНТЕСТ в разведении 0,1 мкг в 0,1 мл и 0,2 мкг в 0,1 мл показали, что:

- препарат безопасен, не вызывает неспецифических и общих реакций;
- кожная проба с ДСТ обладает высокой *чувствительностью* – практически у всех больных туберкулезом отмечена положительная реакция;
- при излеченном туберкулёзном процессе частота положительных реакций ниже, величина папулы – менее выраженная;
- у детей и подростков, больных туберкулезом, и впервые инфицированных, гиперергические реакции в виде везикуло-некротических

проявлений, лимфаденита, лимфангита отмечены в 5 из 39 (12,8%) детей с положительными реакциями;

- проба с ДСТ обладает высокой специфичностью – здоровые добровольцы, лица, излеченные от туберкулёза и неинфицированные, имели отрицательную реакцию, в то время как на пробу Манту у большинства была положительная реакция;
- проба с ДСТ показала возможность использования ее в качестве маркера активной туберкулезной инфекции.

## **II. Чувствительность и специфичность пробы с ДСТ у взрослых, больных туберкулезом и нетуберкулезными заболеваниями лёгких**

Всего обследовано 425 больных активным туберкулезом органов дыхания, 37 лиц с сомнительной активностью туберкулеза, 111 – с неспецифическими заболеваниями лёгких, 5 больных микобактериозами, 20 сотрудников стационаров с ЛТИ, имевших профессиональный контакт с больными ТОД.

**Больные активным туберкулёзом.** Была проанализирована частота положительных реакций на пробу с ДСТ в трех группах больных, сроки лечения которых до проведения теста соответственно составили: менее 30 дней (первая группа), от 30 до 99 дней (вторая группа), 100 дней и более (третья группа). Результаты анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Результаты кожной пробы с ДСТ в зависимости от длительности лечения больных**

№ группы	Число больных	Длительность лечения, дни*	Положительная реакция на пробу с ДСТ		Размер папулы (для положительных реакций), мм **
			Число больных	95% ДИ	
1	247	12 (1-29)	208 (84,2%)	79,7-88,8%	16,2±0,35
2	110	90 (30-99)	87 (79,1%)	71,5-86,7%	16,4±0,55
3	68	147 (101-304)	38 (55,9%)	44,1-66,7%	14,5±1,21
<b>Всего</b>	<b>425</b>	<b>21 (1-304)</b>	<b>333 (78,4%)</b>	<b>74,4-82,3%</b>	<b>16,1± 0,65</b>

\* – данные представлены в виде медианы, макс. и мин. значений;

\*\* – данные представлены в виде среднего значения ± SD.



Отмечена слабая, но достоверная обратная взаимосвязь между размером папулы ДСТ и длительностью лечения ( $r_s = -0,23$ ,  $p < 0,001$ ). У больных третьей группы (с максимальной длительностью стационарного лечения) положительная реакция на пробу с ДСТ встречалась достоверно чаще ( $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ). Размер папулы в третьей группе был достоверно меньше по сравнению с больными других двух групп ( $p < 0,001$  по критерию Крускалла-Уоллиса;  $p^{2-3} < 0,001$ ,  $p^{1-3} < 0,001$  по критерию Манна-Уитни).

Таким образом, проведенное исследование показало, что чем больше были сроки лечения, тем ниже была частота положительных реакций.

Отрицательные реакции на пробу с ДСТ среди лиц, лечившихся менее 30 дней, обнаружены у 39 человек (15,8%, 95% ДИ 11,2-20,3%). В данной группе больных часто отмечались тяжелые распространенные процессы: диссеминированный – 9, фиброзно-кавернозный – 2, цирротический – 1, инфильтративный – 23.

После 3-х месяцев лечения повторно проведены пробы с ДСТ у 72 больных туберкулезом органов дыхания, при этом реакции изменились следующим образом:

- уменьшение размеров папулы произошло у 32 (48,5%) из 66 больных, имевших изначально положительную реакцию – средний размер папулы при первой постановке пробы составил  $18,4 \pm 1,0$  мм, при второй -  $10,1 \pm 1,1$  мм;
- увеличение реакции наблюдалось у 8 (11,1%) из 72 больных – в среднем с  $13,0 \pm 2,0$  мм до  $20,0 \pm 2,1$  мм;
- неизменно отрицательными оставались реакции при первой и повторной пробе у 6 из 72 (8,3%) больных;
- неизменно положительными оставались реакции у 26 из 72 (36,1%) больных.

Таким образом, за 3 месяца лечения динамика реакции на пробу с ДСТ в сторону уменьшения и ее реверсия произошла у 48,5% (32 из 66) пациентов (95% ДИ 33,0-56,0%). Очевидно, что 3 месяца лечения – недостаточный срок и

требуется более длительное наблюдение для того чтобы получить реверсию реакции у большего процента пациентов.

***Лица с сомнительной активностью туберкулезного процесса.***

Обследовано 37 человек. В процессе наблюдения диагноз очагового туберкулеза без бактериовыделения был установлен у 8 больных, посттуберкулезные изменения – у 29. У 5 из 8 больных с рентгенологически подтвержденным активным очаговым туберкулезом, отмечена положительная реакция на пробу с ДСТ, а у всех лиц с посттуберкулезными изменениями реакция на пробу с ДСТ была отрицательной. Очевидно, что проба с ДСТ может служить дополнительным фактором для решения вопроса об активности.

***Больные с неспецифическими заболеваниями легких.*** Обследовано 111 пациентов с пневмонией, саркоидозом и хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ), раком и др.

У 105 из 111 (94,6%) больных была отрицательная реакция на ДСТ (95% ДИ 90,4-98,8%), однако специфичность теста вероятно выше, поскольку положительные реакции у двух больных пневмонией были связаны с инфицированием микобактериями туберкулеза в результате профессионального контакта; у 3 больных раком лёгких данные рентгенологического и гистологического исследования указали на вероятность реактивации старых очагов туберкулёзной инфекции, расположенных в зоне развития рака лёгкого.

***20 сотрудников стационаров, имевших профессиональный контакт с больными ТОД,*** все имели положительные реакции на пробу с ДСТ при отсутствии клинических и рентгенологических признаков заболевания. Таким образом, можно говорить о наличии у них ЛТИ.

***Из 5 больных микобактериозом*** у 3 он был вызван *M. avium*, и реакция на ДСТ у них была отрицательной; у 2 – вызван *M. kansasii*, и реакция на ДСТ была положительной, что объяснимо, поскольку у последнего возбудителя присутствуют те же белки, что и в препарате ДСТ – ESAT6 и CFP10, а у *M. avium* они отсутствуют.

### **III. Чувствительность и специфичность пробы с ДСТ при туберкулёзе и латентной туберкулёзной инфекции у детей и подростков, каналы выявления больных туберкулёзом**

Всего обследовано 2815 детей и подростков. Обследуемые пациенты были разделены на 12 групп, в 7 из которых выделены 2 подгруппы: получивших и не получивших химиотерапию.

637 детям пробы были сделаны дважды для оценки их динамики.

*Дети и подростки, больные туберкулёзом органов дыхания (245 человек).* На момент постановки пробы 200 из этих пациентов закончили только первую (интенсивную) фазу химиотерапии и продолжали лечение (подгруппа 1А). У 189 из них (94,5%) была положительная реакция на пробу с ДСТ (95% ДИ 83,0-97,9%), у 11 – отрицательная (с ограниченными очаговыми процессами в стадии рассасывания). Реакция на пробу Манту была положительной у всех 200 детей этой подгруппы.

45 человек закончили полный курс химиотерапии (подгруппа 1Б). У 27 (60,0%) из них наблюдалась положительная реакция на пробу с ДСТ (95% ДИ 42,8-83,8%). При выявлении ТОД у них были распространённые и осложнённые формы (эмпиема плевры, диссеминированный, инфильтративный с распадом и обсеменением и др.), в том числе, четверо были подвергнуты резекционным оперативным вмешательствам.

У 18 (40,0%) детей была отрицательная реакция на пробу с ДСТ – все они излечены от туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), находились под наблюдением более 18 месяцев от начала лечения, и получили курс противорецидивной терапии. Реакция на пробу Манту после завершения лечения стала отрицательной лишь у одного ребенка из 1Б подгруппы.

Таким образом, частота положительных реакций на пробу с ДСТ достоверно ниже у получивших полный курс химиотерапии ( $p < 0,0001$ ), на пробу Манту различий не отмечено.

*Дети и подростки с виражом туберкулиновых реакций из семейного контакта с бактериовыделителем (74 человека).* Не получали превентивную

химиотерапию 39 пациентов (2А группа), у 37 (94,9%) из них реакция на пробу с ДСТ была положительной (95% ДИ 87,9-100,0%). Среди получивших превентивную терапию (2Б группа) – только у 12 (34,3%) из 35 человек (95% ДИ 18,5-50,0%) была положительная реакция (*разница в частоте достоверна  $p < 0,0001$* ). При этом все лица с отрицательными реакциями на пробу с ДСТ, получавшие превентивную терапию, были изолированы от родителей и находились в санатории или реабилитационном отделении МНПЦБТ. Отрицательная реакция на пробу Манту отмечена только у одного пациента в этой подгруппе (после лечения).

*Дети с выражом туберкулиновых реакций и неустановленным контактом (325 человек).* Не получали превентивную терапию 294 человека (3А подгруппа), получал в амбулаторных условиях – 31 (3Б подгруппа). Из не получавших терапию в 25 (8,5%) случаях реакция на пробу с ДСТ была положительной (95% ДИ 5,3-11,7%), из получавших – только у 3 (9,7%) (95% ДИ 0-20,1%). Реакция на пробу Манту у всех была положительной.

*Дети и подростки с гиперергической реакцией на пробу Манту (153 человека).* Из 106 детей и подростков, не получавших превентивной терапии (4А подгруппа), у 51 (48,1%) реакция на пробу с ДСТ была положительной (95% ДИ 42,6-62,5%), а из 47 детей (4Б подгруппа), получивших превентивную терапию амбулаторно, у 21 (44,7%) была положительная реакция (95% ДИ 30,4-58,9%). Реакция на пробу Манту у всех лиц обеих подгрупп была положительной.

*Дети и подростки с усиливающейся туберкулиновой чувствительностью (184 человека).* Из них 165 – не получали превентивную терапию (5А подгруппа), 19 – получали амбулаторно (5Б подгруппа). Из 165, не получавших терапию, у 25 (15,1%) реакция на пробу с ДСТ была положительной (95% ДИ 9,6-20,5%), а из 19, получивших терапию, у 2 (10,5%) была положительной (95% ДИ 0-24,4%). Реакция на пробу Манту у всех, в том числе получавших лечение, была положительной.

**Дети и подростки, длительно имевшие положительные туберкулиновые реакции (342 человека).** У них более 3 лет сохранялись «монотонно» положительные реакции на пробу Манту. Среди 309 человек, не получавших терапию, только у 8 (2,6%) была положительная реакция на пробу с ДСТ (95% ДИ 0,8-4,4%), а среди получавших – реакция была отрицательной у всех 100,0% (95%ДИ 95,9-100,0%). Реакция на пробу Манту в обеих подгруппах была положительной.

**Дети и подростки из семейного контакта с больным туберкулёзом без бактериовыделения (60 человек).** Среди 27 детей, не получивших превентивной терапии, (7А подгруппа), у 8 (29,6%) была положительная реакция на пробу с ДСТ (95% ДИ 12,4-46,9%), а среди получивших превентивную терапию амбулаторно – у 8 (24,2%) из 33 (95% ДИ 9,6-38,9%). Реакция на пробу Манту была положительной у 20 (74,1%) нелеченных (95% ДИ 57,5-90,6%) и у 29 (87,9%) (95% ДИ 76,7-99,0%) – получивших превентивную химиотерапию.

**Подростки из контакта в учебном заведении с больными туберкулёзом-бактериовыделителями (250 человек).** Первоначально были обследованы 143 подростка – студенты двух колледжей, близко контактировавших в учебном заведении с больными туберкулёзом бактериовыделителями: 22 студента в первом колледже и 121 – во втором. Через 5 месяцев 90 подросткам из второго колледжа пробы с ДСТ были сделаны повторно и дополнительно обследовано ещё 107 подростков – из дальнего окружения заболевших. Пробы Манту проведены только у 131 подростка, поскольку родители остальных не дали согласия на её проведение.

В коллективе первого колледжа, где учатся подростки 15-18 лет, была выявлена больная инфильтративным туберкулезом легких с бактериовыделением. У неё реакция на пробу с ДСТ была 23 мм. Было обследовано 22 студента, близко с ней контактировавших, с помощью пробы с ДСТ, из них 20 – в сочетании с пробой Манту. Было установлено, что у 18 (90,0%) из 20 были положительные реакции на пробу Манту – папулы размером

8-19 мм (средний размер  $11,7 \pm 2,9$  мм), и только у 4 (18,2%) из 22 были положительные реакции на пробу с ДСТ. У 3 из них были диагностированы локальные формы туберкулёза лёгких: у одного очаговый (реакция на пробу с ДСТ – 17 мм), у двоих – инфильтративный (размеры папул на пробу с ДСТ 22 и 23 мм соответственно). Только у одной студентки с положительной реакцией на пробу с ДСТ (19 мм) не выявлено изменений при рентгенологическом исследовании, включая КТ.

Во втором колледже выявлена девушка с диссеминированным туберкулёзом лёгких и бактериовыделением (реакция на пробу с ДСТ – 17 мм). С помощью пробы с ДСТ обследован 121 человек, близко с ней контактировавший, в т.ч. в сочетании с пробой Манту – только 111 (10 человек отказались от проведения пробы).

В коллективе, где обследован 121 подросток (все в возрасте 17 лет), у 4 (3,3%) из 121 выявлена положительная реакция на пробу с ДСТ (размеры 4, 12, 13 и 27 мм), у 84 (75,7%) из 111 учащихся – положительная реакция на пробу Манту (5-18 мм; средний размер  $10,5 \pm 5,05$  мм).

У двух из четырёх подростков с положительной реакцией на пробу с ДСТ выявлен туберкулёз: у одной учащейся диссеминированный туберкулёз лёгких с бактериовыделением (реакция на пробу Манту 18 мм, ДСТ – 12 мм), у второй – туберкулёз ВГЛУ (реакция на пробу Манту 11 мм, ДСТ – 13 мм). У 2 подростков с положительными реакциями на пробу с ДСТ (4 и 27 мм) изменений при рентгенологическом исследовании не выявлено.

Рентгенологически были обследованы сотрудники колледжей и учащиеся других групп, заболевания ни у кого не было выявлено.

Таким образом, положительные реакции на пробу Манту выявлены у 77,9% (102 из 131) (95%ДИ 69,8-84,6%) подростков из близкого окружения и только 5,6% (8 из 143) (95%ДИ 2,4-10,7%) – на пробу с ДСТ (табл. 2).

Среди 8 лиц с положительной реакцией на пробу с ДСТ туберкулёз был диагностирован у 5 (62,5%) (95%ДИ 30,4-86,5%). Проба позволила выявить все случаи локальных форм туберкулеза как у источников заболевания, так и у

контактов. У большинства (77,9%) детей была положительная реакция на пробу Манту, ее размер у больных и здоровых детей не отличался, а заболевание выявлено только у 4,9% (95% ДИ 1,6-11,1%) из них.

Таблица 2.

**Частота положительных реакций на пробы Манту и ДСТ  
у подростков из контакта и доля лиц с активным туберкулёзом  
среди положительно реагирующих на пробы**

Кожные пробы	Число положительных реакций от количества проб	%	Туберкулёз среди контактов с положительными реакциями на пробы	%
Манту	Всего: 102/131	77,9	5/102	4,9
ДСТ	Всего: 8/143	5,6	5/8	62,5

Повторные постановки проб проведены у 90 из 121 студента второго колледжа спустя 5 месяцев после изоляции источника инфекции. Они выявили следующую динамику: у одного подростка положительная реакция на пробу с ДСТ (4 мм) стала отрицательной, у 4 отрицательная – стала положительной. У этих же подростков изменились реакции на пробу Манту: у одного размер уменьшился с 17 до 11 мм, у троих – увеличился.

Всем им было проведено рентгенологическое обследование, включая КТ. Туберкулёз не выявлен ни у кого. У 85 подростков реакции на пробу с ДСТ остались отрицательными. В этой группе повторная проба Манту была проведена у 77 подростков. У 11 (14,3%) из 77 отмечен вираж туберкулиновых реакций (95%ДИ 7,35-24,1%). Размер папулы в среднем составил  $7,6 \pm 1,44$  мм (от 6 до 10 мм, медиана 7 мм). У 7 (9,1%) из 77 реакция на пробу Манту осталась отрицательной. Частота положительных реакций при повторном обследовании в целом составила 90,9% (70 из 77).

Было решено расширить количество обследованных контактов с помощью пробы с ДСТ за счет отдаленного окружения – пробы были сделаны ещё 107 лицам. Среди них положительные реакции отмечены у 2 (1,9%), ни у кого из них не было выявлено локальных форм туберкулёза.

Суммарно при двух обследованиях в ближнем окружении было 113 (86,3%) подростков с положительной реакцией на пробу Манту, в дальнем окружении – 92 (86,0%), т.е. частота среди близких и отдаленных контактов была сопоставимой ( $p=0,49$  по критерию  $\chi^2$ ).

Суммарно при двух обследованиях в ближнем окружении выявлено 12 (8,4%) подростков с положительной реакцией на пробу с ДСТ, в дальнем окружении – 2 (1,9%), т.е. частота положительных реакций среди близких контактов встречалась достоверно чаще, чем среди отдаленных контактов ( $p=0,039$  по критерию  $\chi^2$ ). Заболевания у отдаленных контактов не было выявлено.

Таким образом, после изоляции источника инфекции необходим мониторинг реакций на пробы с ДСТ, по крайней мере, дважды с интервалом 6 месяцев.

***Дети и подростки из контакта по учебному заведению с лицами, больными туберкулёзом без бактериовыделения (718 человек).*** Учащихся школ было 412 человек, колледжа – 306. У 16 (2,2%) из них были выявлены положительные реакции на пробу с ДСТ (95% ДИ 0,94-3,92%), а положительные реакции на пробу Манту отмечены у 603 из 700 (86,1%) (95% ДИ 82,8-89,5%) (родители остальных детей не дали согласия на пробу Манту).

***Дети и подростки с нетуберкулёзными заболеваниями (пневмонией, бронхитом).*** Из 23 человек у всех были отрицательные реакции на пробу с ДСТ (95% ДИ 95,7-100,0%). У 16 (69,6%) были положительные реакции на пробу Манту (95% ДИ 46,4-92,6%).

***Дети и подростки, вакцинированные BCG (226 человек).*** Обследовано 226 детей, у которых с момента вакцинации прошло 1-3 года. Средний возраст составил  $2,23 \pm 0,73$  лет. Реакция на пробу Манту была положительной у 97,3% (95% ДИ 95,2-99,4%), сомнительной – у 2,7%. Реакция на пробу с ДСТ у всех была отрицательной.

***Дети и подростки, у которых после пробы с ДСТ диагностированы локальные формы туберкулёза (183 человека).*** В процессе обследования детей



и подростков с помощью пробы с ДСТ и последующего рентгенологического исследования были выявлены лица с локальными формами туберкулёза.

Каналы формирования контингента впервые выявленных больных туберкулёзом были следующими.

***А. Диспансерные контингенты – составили 83 человека (45,4%).***

Из контакта с больными туберкулёзом было 66 (36,1%) из 183 больных. У 61(92,4%) из 66 – были положительные реакции на пробу с ДСТ. Однако среди детей, впервые обследованных по контакту с больными туберкулёзом родителями, при рентгенологическом исследовании были выявлены больные туберкулёзом дети, имевшие отрицательные реакции на пробу с ДСТ – 5 из 66 (7,6%). Все они были вакцинированы при рождении, но при этом у двоих отмечались и отрицательные реакции на пробу Манту: у одного ребенка туберкулёз выявлен в возрасте 1 года, в связи с обследованием по контакту с бактериовыделителем (контакт был с рождения ребёнка). У другого ребёнка 4 лет, туберкулёз выявлен в связи с обследованием по двойному контакту с больными туберкулёзом – бактериовыделителями и одновременно ВИЧ-инфекцией. У ребёнка обнаружен диссеминированный туберкулёз лёгких в стадии неполного рассасывания.

У 3 детей с отрицательной реакцией на пробу с ДСТ и положительной – на пробу Манту туберкулёз выявлен в возрасте: 5 месяцев, 2-х и 3-х лет. У них также был контакт с родственниками, больными туберкулёзом – бактериовыделителями, причем один из родителей был одновременно болен ВИЧ-инфекцией.

С выражом реакций на пробу Манту и отрицательной реакцией на пробу с ДСТ было 6 (3,3%) детей, но при повторном (через 3 месяца) исследовании у них появилась положительная реакция на пробу с ДСТ. Им была выполнена КТ, при этом выявлены туберкулёзные изменения.

С положительными реакциями на пробу с ДСТ в течение 2-х лет наблюдались 9 (4,9%) детей. После первой положительной реакцией рентгенологическое исследование, включая КТ, не выявило признаков

локальных форм туберкулёза, и дети получили превентивную химиотерапию в условиях реабилитационного отделения МНПЦБТ. При повторном рентгенологическом исследовании, спустя год, был выявлен туберкулёз ВГЛУ уже в стадии начавшейся кальцинации. Таким образом, начавшаяся кальцинация позволяет ретроспективно судить о наличии туберкулёза. Проведенная в условиях стационара превентивная химиотерапия помогла предотвратить прогрессирование заболевания.

2 (1,0%) подростка ранее наблюдались в течение нескольких лет в диспансере с гиперергической реакцией на пробу Манту, и только после проведения пробы с ДСТ и получения положительной реакции был выявлен туберкулёз.

***Б. Впервые обследованные – 100 человек (54,6%).***

Ранее никогда не наблюдались в диспансерных группах 100 (54,6%) больных и им не делали пробу Манту, поскольку эти дети – из семей мигрантов. После первой же постановки пробы Манту они были направлены в диспансер с положительными реакциями, где им была сделана проба с ДСТ и получена положительная реакция. После проведения рентгенологического исследования, включая КТ, был выявлен туберкулёз.

У 2 детей с положительными реакциями на пробу Манту и отрицательными – на пробу с ДСТ был диагностирован остит. Дети были в возрасте до 2-х лет, вакцинированы BCG, идентификация выделенного возбудителя *M.bovis BCG* позволила установить диагноз BCG-остита. Таким образом, проба с ДСТ сыграла здесь роль диагностического критерия.

Было также выявлено 30 детей с туберкулёзными процессами в стадии кальцинации, при этом положительные реакции на пробу с ДСТ отмечены у 20 (66,7%). Возможно, активность туберкулёзного процесса у них ещё сохранилась.

**Результаты повторной постановки пробы с ДСТ у детей и подростков.**

У 637 детей и подростков пробы с ДСТ были сделаны дважды. Детям, больным ТОД, первая проба сделана не менее чем через 2 месяца от начала

лечения (после завершения интенсивной фазы), повторная – спустя ещё 5-8 месяцев.

Детям из групп диспансерного наблюдения (в связи с риском развития туберкулёза) первая проба сделана до назначения превентивной химиотерапии, повторная – спустя 3-4 месяца (однако, часть детей превентивной химиотерапии не получила из-за отказа родителей).

485 человек имели отрицательную реакцию на первую пробу с ДСТ. У этих детей были положительные реакции на пробу Манту, в связи с чем, они и наблюдались в группах риска: с виражом, гиперергией, усилением реакций, в связи с контактом с больными туберкулёзом.

При повторном исследовании с помощью пробы с ДСТ у 473 (97,5%) реакция осталась отрицательной. Конверсия реакции произошла у 12 (2,5%) детей – все они имели контакт с больными туберкулёзом и не получили превентивного лечения. Такие результаты дают основания повторять пробы с ДСТ у лиц из контакта, если предшествующая реакция была отрицательной. Вероятно, вакцинация BCG может какое-то время препятствовать репликации микобактерий, однако массивное инфицирование при контакте может преодолеть защитный барьер и привести к развитию туберкулёзной инфекции и заболеванию. Кроме того, на белки размножающихся вирулентных микобактерий (CFP-10-ESAT-6) должны выработаться Т-клетки памяти, которые позволят дать ответ на ДСТ по типу реакции ПЧЗТ, в то время как на туберкулин такая реакция сформировалась уже после вакцинации.

***152 человека имели положительную реакцию на первую пробу с ДСТ:*** 108 детей и подростков с туберкулёзом органов дыхания, 44 – из групп риска (вираж, гиперергия, усиление реакций, контакт с больными туберкулёзом). У 29 (19,1%) из них при повторной постановке пробы с ДСТ реакция стала отрицательной. Это – дети, наблюдаемые в группах риска и получившие превентивную химиотерапию в условиях санатория, а также больные туберкулёзом, получившие лечение в стационаре. Ни у кого из них реакция на

пробу Манту не стала отрицательной. На первую пробу с ДСТ средний размер папулы был небольшой –  $8,3 \pm 1,8$  мм (Манту  $15,3 \pm 2,3$  мм).

У 123 детей реакция на пробу с ДСТ осталась положительной, при этом изначально у них отмечены гиперергические реакции (средний размер папулы  $18,9 \pm 1,2$  мм), на повторную постановку пробы с ДСТ реакции стали менее выраженными (средний размер составил  $16,5 \pm 1,5$  мм). Средний размер папулы на пробу Манту не изменился ( $16,5 \pm 1,1$  мм).

Из 152 детей с первой положительной реакцией на пробу с ДСТ у 50 (32,9%) – повторная реакция на пробу с ДСТ уменьшилась более чем на 3 мм (у 38 – с туберкулёзом органов дыхания, у 12 – из групп риска). Изначально у них средний размер папулы на пробу с ДСТ был  $20,8 \pm 3,4$  мм, при повторном исследовании –  $14,7 \pm 2,3$  мм. Все дети получили адекватную терапию в условиях стационара МНПЦБТ, но негативации реакции не произошло, изначально реакция была гиперергической.

У 20 (13,1%) детей реакция усилилась. Из них один ребёнок наблюдался с гиперергическими реакциями на пробы Манту и ДСТ и не получил превентивного лечения, а 8 – это больные с хроническим течением туберкулёза (множественные туберкулёмы и туберкулёз ВГЛУ). У больных детей первая реакция на пробу с ДСТ была гиперергической (более 28 мм), и при повторной постановке пробы с ДСТ произошло её усиление: при сохранении размера папулы появились везикуло-некротические проявления; У 11 детей реакция увеличилась на 4-5 мм. При этом общих реакций отмечено не было.

У 53 детей (34,9%) положительные реакции (все более 15 мм) не уменьшились в размерах или уменьшились менее чем на 3 мм. 40 из них – с хроническим течением туберкулёза ВГЛУ; 8 – из не разобщенного контакта с родителями-бактериовыделителями, 2 – из разобщенного контакта и 3 – с гиперергическими и усиливающимися реакциями на пробу Манту, не получившие превентивной химиотерапии. Первая реакция на пробу с ДСТ в среднем составила  $18,5 \pm 1,9$  мм, вторая –  $18,2 \pm 1,2$  мм.

#### **IV. Чувствительность пробы с ДСТ у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией**

Всего было обследовано 88 больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

У всех больных диагноз был верифицирован либо положительным результатом посева на МБТ (87 человек), либо результатом гистологического исследования (при наличии внелегочной локализации процесса) (8 человек), обоими методами исследованиями – у 7.

У 53 больных с отрицательной реакцией на пробу с ДСТ медиана числа CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов составила 126,0 в 1 мкл (интерквартильный размах 26,0 - 283,7; медиана числа CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов – 589,0 в 1 мкл (интерквартильный размах 421-853); медиана отношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> – 0,25 (0,06-0,36). У 35 больных, с размером папулы более 5 мм эти показатели составили соответственно: 385,0 (203,0-576,0); 811,0 (519,8-1317,3) и 0,46 (0,38-0,79).

Выявлена достоверная прямая взаимосвязь между числом CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов и долей больных с положительными реакциями на пробу с ДСТ ( $r_s=0,43$ ;  $p<0,001$ ), а также с размером папулы ( $r_s=0,45$ ;  $p<0,001$ ).

Частота положительных реакций на пробу с ДСТ в группе больных с количеством CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов менее 200 клеток в 1 мкл составила 22,0% (95% ДИ 9,3-34,7%) и была достоверно меньше, по сравнению с таковой в группе больных с числом CD4<sup>+</sup>  $\geq 200$  в 1 мкл – 55,3%, (95%ДИ 41,1-69,6%) ( $p<0,01$  по критерию  $\chi^2$ ).

У 4 больных с генерализованными туберкулёзными процессами после постановки тестов, при наличии у трёх отрицательных реакций на пробу с ДСТ и у одного – положительной, отмечалось повышение температуры до 38°C. При этом отсутствовали очаговые реакции, как со стороны органов грудной клетки, так и со стороны внелёгочных локализаций (не отмечалось боли, усиления кашля, на рентгенограммах органов грудной клетки изменений не отмечено). Спустя 72 часа температура нормализовалась, и последующее наблюдение за больными в течение 2-х месяцев показало отсутствие отрицательной динамики процесса, они продолжили курс противо-

туберкулезной терапии. Очевидно, такую общую реакцию можно расценивать как положительную на пробу с ДСТ.

#### **V. Чувствительность и специфичность пробы с ДСТ при внелегочной локализации туберкулеза и неспецифических заболеваний**

В исследование включены 139 больных туберкулезом внелёгочных локализаций (48 – без ВИЧ-инфекции и 23 – в сочетании с ВИЧ-инфекцией), а также 68 больных с нетуберкулёзными поражениями внелёгочной локализации.

*Больные с туберкулезными поражениями без ВИЧ-инфекции.* В процессе диагностики и лечения, включая хирургические методы, удалось получить диагностический материал из очага поражения и на основании гистологического, микробиологического и других методов исследования верифицировать диагноз. Больные туберкулезным менингоэнцефалитом находились на лечении в МНПЦБТ, у них была исследована спинномозговая жидкость.

Активность процесса устанавливали по клиническим, рентгенологическим данным и по результатам гистологического и микробиологического исследования. У больных с эффективной противотуберкулезной химиотерапией с последующим хирургическим лечением, со сроками наблюдения после этого более года, поражения расценены как неактивные.

Среди 48 больных внелёгочным туберкулёзом активная фаза установлена у 29 человек, неактивная – у 19 человек.

Локализация внелегочных туберкулезных поражений: костно-суставная система – 30, менингеальные оболочки – 4, периферические лимфатические узлы – 8, мезентериальные лимфатические узлы – 2, молочная железа – 2, почки – 2.

Положительные реакции на пробу с ДСТ отмечены у 26 из 29 (89,7%) больных активным туберкулезом (95% ДИ 75,2-100,0%); отрицательные реакции отмечены у 3 больных: туберкулёзом молочной железы,

периферического лимфатического узла и центральной нервной системы (менингоэнцефалит).

Положительные реакции на пробу Манту были отмечены у 26 из 29 (89,7%) больных (95% ДИ 75,2-100,0%).

Из 19 больных с неактивными процессами отрицательные реакции на пробу с ДСТ были у всех 19 больных (95% ДИ 94,8-100,0%). Отрицательные реакции на пробу Манту отмечены у 5 из 19 (26,3%) больных (95% ДИ 1,4-51,3%).

Таким образом, чувствительность проб Манту и ДСТ одинакова, однако, специфичность проб различается – с ДСТ 100%, а Манту – 26,3%. (Результаты обоих тестов не были согласованы друг с другом – коэффициент каппа составил – 0,129,  $p=0,37$ ).

**Больные с нетуберкулёзными заболеваниями.** Из 68 больных у 6 диагностирована опухолевая природа заболевания опорно-двигательного аппарата, у 4 – остеомиелит неспецифической этиологии, у 6 – посттравматические изменения опорно-двигательного аппарата, у 48 – воспалительные поражения неспецифического характера. У 3 больных с патологией периферических ЛУ установлен диагноз неспецифического реактивного лимфаденита, у одного больного – трофическая язва.

Из 68 больных с нетуберкулёзными поражениями внелегочной локализации отрицательная реакция на пробу Манту была у 20 (29,4%) больных (95% ДИ 17,1-41,7%), а на пробу с ДСТ – у 67 (98,5 %) (95% ДИ 94,2-100,0%). Таким образом, специфичность теста Манту – 29,4%, ДСТ – 98,5%. (Результаты обоих тестов не были согласованы друг с другом – коэффициент каппа 0,012,  $p=0,52$ ).

Таким образом, проба с ДСТ показала почти 100% специфичность – при нетуберкулёзных заболеваниях и при неактивных туберкулёзных поражениях. В то же время проба Манту показала низкую специфичность – отрицательные реакции у 29,4% при нетуберкулёзных заболеваниях и 26,3% – при неактивных поражениях туберкулёзного характера.

В процессе исследования особое внимание было обращено на общие, очаговые и местные реакции при проведении внутрикожных тестов. У одного пациента с туберкулезом грудинно-реберного сочленения и наличием свища была отмечена выраженная очаговая реакция в виде отека, гиперемии и болезненности в месте выхода свища.

***Больные ВИЧ-инфекцией в сочетании с генерализованными и сочетанными локализациями туберкулеза.*** Особую группу больных по тяжести состояния и трудности диагностики представляют больные ВИЧ-инфекцией с сочетанными и генерализованными формами туберкулеза. Все они употребляли инъекционные наркотики, у всех был диагностирован вирусный гепатит С. Таких больных в нашем наблюдении было 23. Внелегочные локализации процесса были следующими: костей – у 7, периферических лимфатических узлов – у 10, кишечника - у 1, менингоэнцефалита – у 3, селезенки – у 2.

Положительные реакции на пробу с ДСТ (папулы от 10 до 21мм) отмечены у 10 из 23 (43,5%) больных (95% ДИ 23,2-45,5%), положительные реакции на пробу Манту (папулы от 7 до 22 мм) – у 13 из 23 (56,5%) больных (95%ДИ 34,5-76,8%). Оба теста были отрицательными у 8 из 23 больных, у 5 из них число CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов было критически низким (от 4 до 24 в 1 мкл). (Результаты были согласованы друг с другом – коэффициент каппа составил 0,401,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией пробы с ДСТ и Манту обладают сопоставимой чувствительностью. Степень согласия между ними увеличивается, если в качестве положительных учитывать результаты пробы Манту только с размером папулы более 10 мм (каппа 0,55,  $p = 0,008$ ).

Положительные реакции на пробу с ДСТ отмечались даже при критически низких числах CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов; корреляция между размером (наличием) папулы на пробу с ДСТ и числом CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов отсутствовала ( $s = 0,23$ ,  $p = 0,28$ ). Таким образом, даже при резко выраженной



иммуносупрессии можно использовать пробу с ДСТ для выявления туберкулезной инфекции.

## ВЫВОДЫ

1. Кожная проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (аллерген туберкулезный, представляющий собой рекомбинантный белок CFP10-ESAT6) **безопасна** – не наблюдалось необычных общих реакций и неспецифических местных проявлений. Повторные пробы не вызывают сенсibilизации на препарат.

2. Кожная проба с ДСТ обладает **высокой специфичностью**: частота отрицательных реакций у детей после вакцинации BCG составила 100,0% (95% ДИ 98,3-100,0%); при нетуберкулезных заболеваниях лёгких у взрослых – 94,6% (95% ДИ 90,4-98,8%), у детей – 100% (95% ДИ 95,7-100,0%); при внелегочных процессах нетуберкулезной природы у взрослых – 98,5% (95% ДИ 94,2-100,0%); у лиц, излеченных от внелегочных форм туберкулеза – 100,0% (95% ДИ 94,8-100,0%).

3. Кожная проба с ДСТ обладает высокой **чувствительностью**: частота положительных реакций у детей и подростков с нелеченным туберкулезом органов дыхания составила 97,3% (95% ДИ 94,9-99,6%); у взрослых, больных туберкулезом органов дыхания – 84,2% (95% ДИ 79,7-88,8%); у взрослых, больных туберкулезом внелёгочных локализаций – 89,7% (95% ДИ 75,2-100,0%).

4. Частота положительных реакций на пробу с ДСТ **при латентной туберкулезной инфекции** у детей и подростков, наблюдаемых в диспансерных группах риска, соответствует степени риска развития заболевания, достигая максимума у лиц с виражом реакций на пробу Манту из семейного контакта с больными туберкулезом – бактериовыделителями – 94,9% (95% ДИ 87,9-100%) (при попарном сравнении со всеми другими группам  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ). Частота положительных реакций на пробу Манту в группах значимо не различалась, приближаясь к 100,0%.

5. Проба с ДСТ является **маркером активности** туберкулёзной инфекции: у подростков из близкого контакта с больными туберкулёзом-бактериовыделителями положительные реакции на пробу Манту отмечены у 77,9% (95% ДИ 69,8-84,6%), из них туберкулёз выявлен у 4,9% (95% ДИ 1,6-11,1); положительные реакции на пробу с ДСТ отмечены у 5,6% (95% ДИ 2,4-10,7), а туберкулёз выявлен у 62,5% (95% ДИ 30,4-86,5) из них. У детей и подростков, контактировавших в учебном заведении с больными туберкулёзом без бактериовыделения, частота положительных реакций достоверно ниже ( $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ) – 2,2% (95% ДИ 0,94-3,92%); на пробу Манту частота положительных реакций у них составила 86,1% (95% ДИ 82,8-89,5%), достоверно не отличаясь от таковой в группе контактов с бактериовыделителями ( $p = 0,96$ ).

6. **Каналы выявления больных туберкулёзом детей и подростков при применении пробы с ДСТ** были следующими: 45,4% из них ранее наблюдались в диспансерных группах риска, 54,6% лиц (преимущественно – из семей мигрантов) ранее не обследовались с помощью кожных проб. Положительная реакция на пробу с ДСТ позволила при дообследовании выявить у них туберкулёз.

7. **Динамика реакций** на пробу с ДСТ позволяет судить о развитии туберкулёзной инфекции. Уменьшение интенсивности, вплоть до отрицательной реакции, произошло у 52,0% детей и подростков, получивших полный курс контролируемой химиотерапии, и у 44,4% (95% ДИ 33-56%) взрослых, больных туберкулёзом органов дыхания, после 3 месяцев лечения; среди детей и подростков с первоначально отрицательной реакцией у 2,5% произошла конверсия (вираж) реакций на пробу с ДСТ – у не разобщенных контактов с бактериовыделителями.

8. **Частота положительных реакций на пробу с ДСТ зависит от успешности лечения:** у детей с нелеченым туберкулёзом органов дыхания она достоверно выше, чем среди закончивших полный курс химиотерапии – 97,3% (95% ДИ 94,9-99,6%) и 60,0% (95% ДИ 42,8-83,8%) соответственно,

( $p < 0,0001$ ); на пробу Манту реакции практически у всех были положительными. У взрослых, больных туберкулёзом органов дыхания, с длительностью лечения менее 30 дней она достоверно выше, чем среди леченных более 100 дней: 84,2% (95% ДИ 79,7-88,8%) и 55,9% (95% ДИ 44,1-66,7%) соответственно ( $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ).

9. У лиц из контакта с бактериовыделителями и виражом реакций на пробу Манту частота положительных реакций на пробу с ДСТ достоверно ниже, если они получили контролируруемую превентивную химиотерапию, чем у лиц, не получивших таковую: 60,0% и 94,5% соответственно ( $p < 0,0001$ ). Частота реакций на пробу Манту в этих группах не отличалась, так как была практически у всех положительной.

10. У больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией имеется достоверная разница ( $p < 0,01$  по критерию  $\chi^2$ ) в частоте положительных реакций на пробу с ДСТ при разном количестве  $CD4^+$  Т-лимфоцитов в периферической крови: 55,3% у больных при  $CD4^+$  Т-лимфоцитов более 200 клеток в 1 мкл и 22,0% – при менее 200 клеток. Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией можно использовать кожную пробу с ДСТ, учитывая, что по мере увеличения иммуносупрессии эффективность ее снижается.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

ДИАСКИНТЕСТ® (Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении) представляет собой рекомбинантный белок ESAT 6-CFP10, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT, присутствующий в вирулентных штаммах *Mycobacterium tuberculosis* и отсутствующий в вакцинном – *Mycobacterium bovis BCG*.

Практическое здравоохранение получило принципиально новый, по сравнению с туберкулинодиагностикой, инструмент выявления и диагностики активной туберкулёзной инфекции. Проба с ДСТ позволяет выявлять туберкулёз на ранних стадиях у детей, дифференцировать поствакцинальную аллергию от активной туберкулёзной инфекции с высоким риском развития

заболевания. Она является маркером активной туберкулёзной инфекции, позволяющий дифференцировать активный процесс от инфекции, перенесённой ранее. С её помощью появилась возможность проследить динамику туберкулёзного процесса как в момент её развития, так и при потере активности. Положительная реакция на пробу с ДСТ требует прицельного обследования на туберкулёз, включая КТ, и определяет показания к применению превентивной химиотерапии. Она может использоваться для выявления активной туберкулёзной инфекции у лиц с иммунодефицитными состояниями, в частности, вызванными ВИЧ – инфекцией.

Проба позволяет провести дифференциальную диагностику туберкулёза от нетуберкулёзных заболеваний, поскольку обладает почти 100,0% специфичностью.

*Назначение:*

- выявление и диагностика туберкулеза;
- оценка активности туберкулёзной инфекции и определение показаний к превентивной химиотерапии;
- дифференциальная диагностика туберкулёза;
- дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии;
- мониторинг развития инфекции и заболевания, в том числе в процессе лечения.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Чуканова В. П., Литвинов В. И., Поспелов Л. Е., Слогодкая Л. В. Значение факторов наследственной предрасположенности в развитии и течении легочного туберкулеза // Вестник РАМН - 1995. - №2. - С. 6-9.
2. Литвинов В.И., Романова Р.Ю., Пучкова Н.Г., Некрасов А.В., Слогодкая Л.В., Мороз А.М. Новая противотуберкулезная вакцина адьювантного типа. Экспериментальный анализ, протективные и иммуногенные свойства // Аллергия, астма и клиническая иммунология. Материалы отчетной сессии Научного совета программы «Вакцины нового

поколения и медицинские диагностические системы будущего». Новости науки и техники. Серия «Медицина».- М.,1999. - с.19-21.

3. Медников Б.Л., **Слогоцкая Л.В.**, Ловачева О.В. Анализ результатов исследования резистентности микробактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам у впервые выявленных больных// Материалы конференции, посвященные памяти М.М. Авербаха (к 75-летию со дня рождения) / Сборник "Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы". - М.: МНПЦ БТ, 2000. – с. 77-79.

4. Литвинов В.И., Леви Д.Т., Романова Р.Ю., Пучкова Н.Г., Некрасов А.В., **Слогоцкая Л.В.**, Мороз А.М. Новая противотуберкулезная вакцина адьювантного типа. Сравнительный анализ ее протективных свойств с вакциной БЦЖ и с комплексным препаратом БЦЖ-полиоксидоний. Отчетные материалы по Программе «Вакцины нового поколения и медицинские диагностические системы будущего» // Аллергия, астма и клиническая иммунология. Новости науки и техники. Серия «Медицина». – М., 2001. - №1.- с. 20-22.

5. Иртуганова О.А., Смирнова Н.С., **Слогоцкая Л.В.** и др. Бактериологические методы определения лекарственной устойчивости микробактерий туберкулеза //Материалы конференции, посвященные памяти М.М. Авербаха (к 75-летию со дня рождения) / Сборник "Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы". - М.: МНПЦ БТ, 2000. – с. 73-75.

6. Литвинов В.И., Медников Б.Л., Ловачева О.В., **Слогоцкая Л.В.** и др. Резистентность микробактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам // Сборник "Химиотерапия туберкулеза". - М.: МНПЦ БТ, 2000.- С. 49-50.

7. Романова Р.Ю., Горелова Л.А., **Слогоцкая Л.В.**, и др. Разработка нового противотуберкулезного вакцинного препарата: экспериментальные исследования // Материалы конференции, посвященные памяти М.М. Авербаха (к 75-летию со дня рождения) / Сборник "Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы". - М.: МНПЦ БТ, 2000. – с. 44-45.

8. Иртуганова О.А., Смирнова Н.С., **Слогоцкая Л.В.**, Речкин О.И., Мороз А.М. Использование автоматизированной системы МВ/ВасТ для определения лекарственной чувствительности микробактерий туберкулеза // Сборник "Химиотерапия туберкулеза". - М.: МНПЦ БТ, 2000.- с. 92.

9. Сельцовский П.П., Медников Б.Л., Ловачева О.В., **Слогоцкая Л.В.** Медико-экономическое обоснование определения лекарственной чувствительности микробактерий туберкулеза с применением различных питательных сред//Материалы конференции, посвященные памяти М.М. Авербаха (к 75-летию со дня рождения) // Сборник "Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы". - М.: МНПЦ БТ, 2000. – с. 82-84.

10.Сельцовский П.П., Медников Б.Л., Ловачева О.В., **Слогоцкая Л.В.**, Иртуганова О.А. Определение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (медико-экономическое обоснование) // Сборник "X национальный конгресс по болезням органов дыхания". – СПб., 2000. - с. 274.

11.Сельцовский П.П., Медников Б.Л., Ловачева О.В., **Слогоцкая Л.В.**, и др. Медико-экономический аспект определения микобактерий туберкулеза //

Сборник "X национальный конгресс по болезням органов дыхания". – СПб., 2000.- с. 275.

12.Иртуганова О.А., Смирнова Н.С., **Слогоцкая Л.В.**, и др. Внедрение автоматизированных систем выявления возбудителя туберкулеза // Сборник "X национальный конгресс по болезням органов дыхания". – СПб., 2000.- с. 266.

13.Владимирский М.А., Филиппов В.И., Иртуганова О.А., **Слогоцкая Л.В.** ДНК-технология выявления микобактерий туберкулеза в биопсийных материалах // Научные труды к 75-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы/ Под ред. В.И. Литвинова. М.: МНПЦ БТ, 2001 – с. 239-240.

14.Сельцовский П.П., Иртуганова О.А., **Слогоцкая Л.В.**, Смирнова Н.С. **Комплексные научные исследования в изучении эффективности феназида // Проблемы туберкулеза. - 2001.- №8. - с. 29-32.**

15.Медников Б.Л., Сельцовский П.П., Ловачева О.В., **Слогоцкая Л.В.** Майрин (Mugin) (рифампицин 150 мг, изониазид 75 мг, этамбутол 300 мг): применение у больных туберкулезом легких. Методические рекомендации. - М: МНПЦБТ, 2001 - 10 с.

16.Ловачева О.В., Горюнов В.В., Сельцовский П.П., **Слогоцкая Л.В.**, Черноусова Л.Н. Исследование воздушной среды фтизиатрического стационара на содержание микобактерий туберкулеза // Научные труды к 75-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы / Под ред. В.И. Литвинова. - М.: МНПЦ БТ, 2001. – с. 90-91.

17.Литвинов В.И., Ловачева О.В., Горюнов В.В., Иртуганова О.А., Сельцовский П.П., **Слогоцкая Л.В.** и др. Способ индикации микобактерий туберкулеза в воздушной среде. - В сб.: Новости науки и техники. Серия «Медицина». Туберкулез. - М.: ВИНТИ РАН, 2001. - №3. - с. 3-8.

18.Иртуганова О.А., Сельцовский П.П., **Слогоцкая Л.В.**, Смирнова Н.С. Антимикобактериальная активность феназида в пробирочном эксперименте в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960 // Научные труды к 75-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы/ Под ред. В.И. Литвинова. - М.: МНПЦ БТ, 2001 – с. 228-230.

19.Иртуганова О.А., Смирнова Н.С., **Слогоцкая Л.В.**, Мороз А.М., Литвинов В.И. Автоматизированные методы культурального определения *M. Tuberculosis* на жидких средах // Проблемы туберкулеза. - №3.- 2001. - с. 53-55.

20.Черноусова Л.Н., Ловачева О.В., Иртуганова О.А., **Слогоцкая Л.В.** и др. Значение генотипирования микобактерий туберкулеза для фтизиопульмонологии // Материалы Международной конференции «Туберкулез - старая проблема в новом тысячелетии».- Новосибирск, 2002.- с. 305-307.

21.Иртуганова О.А., Смирнова Н.С., **Слогоцкая Л.В.** Определение чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к пиперазину на бактериологическом анализаторе ВАСТЕС 960 // Проблемы туберкулеза.- №7.- 2003.- С.40-42.

22.Сельцовский П.П., Литвинов В.И., **Слогоцкая Л.В.** Влияние социальных факторов на смертность от туберкулеза, эффективность мер

**медико-социальной защиты в г. Москве в XX столетии // Проблемы туберкулеза. - 2004. - №2. - с.8-12.**

**23. Сельцовский П.П., Слогодкая Л.В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и основные противотуберкулезные мероприятия в Москве за 1934-2003 гг // Проблемы туберкулеза.- №9.- 2005.- с.17-22.**

24. Дрожжин А.П., Слогодкая Л.В., Ловачева О.В., Литвинов В.И. Клинические исследования во фтизиатрии и принципы доказательной медицины // Научные труды к 80-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы / Под редакцией академика РАМН В.И.Литвинова. - М.:МНПЦБТ, 2006. – с. 84-96.

**25. Дрожжин А.П., Ловачева О.В., Слогодкая Л.В. Основные принципы, задачи и законодательная база клинических исследований во фтизиатрии // Проблемы туберкулеза и болезней легких.- М. - 2007.- №10. – с.17-24.**

**26. Чуканов В.И., Слогодкая Л.В. Особенности диагностики и эффективности лечения больных туберкулезом легких без бактериовыделения // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – М. – 2007. – №11. – с.22-26.**

27. Ловачева О.В., Слогодкая Л.В., Литвинов В.И. Особенности клинических исследований во фтизиатрии // Туберкулез в России. Год 2007: материалы VIII Российского съезда фтизиатров.– М., 2007. – с.58.

28. Ловачева О.В., Слогодкая Л.В., Смирнов В.Ю., Филиппов А.В., Литвинов В.И. Сравнительное исследование эффективности лечения больных туберкулезом легких, получавших сурфактант-БЛ на фоне противотуберкулезной терапии // Тезисы докладов VI Московской ассамблеи «Здоровье столицы» 13-14 декабря 2007 г. – М.:ГЕОС, 2007. – с.132-133.

29. Ловачева О.В., Корниенко И.И., Кулько А.Б., Слогодкая Л.В., Литвинов В.И. Лечение итраконазолом в суспензии патологической колонизации грибами дыхательных путей у больных туберкулезом. Методические рекомендации №8. - М.:МНПЦБТ, 2007. – 18 с.

30. Литвинов В.И., Слогодкая Л.В., Сельцовский П.П., и др. Исследование нового кожного теста «Диаскинтест» (DIASKINTEST®) для диагностики туберкулезной инфекции // Тезисы докладов VII Московской ассамблеи «Здоровье столицы» 18-19 декабря 2008 г. – М.:ГЕОС, 2008. – с. 148.

**31. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Медников Б.Л., Демин А.В., Александров А.Н., Леви Д.Т., Слогодкая Л.В., Овсянкина Е.С., Медуницын Н.В., Литвинов В.И., Перельман М.И., Пальцев М.А. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – М. – 2009. – №2. – с.11-17.**

32. Литвинов В.И., Шустер А.М., Медников Б.Л., Слогодкая Л.В., и др. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения) для идентификации туберкулезной инфекции. Пособие для врачей. – М., 2009. – 32 с.

33. Литвинов В.И., Шустер А.М., Слогодкая Л.В. и др. Эффективность применения нового диагностического препарата «Диаскинтест» у детей для выявления и диагностики туберкулеза // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – №4. – с.19-23.

34. Литвинов В.И., Слогодкая Л.В., Сельцовский П.П., и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции // Российский медицинский журнал. – 2009. - №1. – с.52-56.

35. Слогодкая Л.В. Диаскинтест – новый кожный тест для выявления туберкулезной инфекции// Тезисы докладов VIII Московской Ассамблеи «Здоровье столицы» 17-18 декабря 2009 г. – М.:ГЕОС, 2009. – с. 189.

36. Овсянкина Е.С., Слогодкая Л.В., Губкина М.Ф. Рекомендации по применению кожной пробы с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мгк в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения (ДИАСКИНТЕСТ®) для идентификации туберкулезной инфекции у детей и диспансерного наблюдения в противотуберкулезных учреждениях // Методические рекомендации. - М.: МНПЦБТ, 2010. – 29 с.

37. Овсянкина Е.С., Слогодкая Л.В., Стахеева Л.Б., и др. Результаты применения диаскинтеста для формирования групп риска и выявления туберкулеза у детей г.Москвы // Мат. Всерос. научно-практ. конф. с межд. участием «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». – СПб., 2010. – с. 58-59.

38. Овсянкина Е.С., Слогодкая Л.В., Губкина М.Ф. Клинические примеры применения кожной пробы с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®». - В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» - новые возможности идентификации туберкулезной инфекции/ под ред. Академика РАН и РАМН М.А.Пальцева. - М.: ОАО Издательство «Медицина», 2010. - с.126-130.

39. Ловачева О.В., Ерохин В.В., Слогодкая Л.В., Розенберг О.А. Эффективность нативного препарата сурфактант-БЛ на фоне химиотерапии деструктивного туберкулеза легких. - В кн.: Научные труды (к 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, профессора М.М.Авербаха). М.:МНПЦБТ, 2010. – с. 292-296.

40. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Гунтупова Л.Д., Слогодкая Л.В., и др. Опыт фтизиатрического сопровождения ревматологических больных, получающих блокаторы фактора некроза опухоли- $\alpha$ // Мат. Всерос. научно-практ. конф. с межд. участием «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». – СПб, 2010.- с. 315-316.

41. Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Слогодкая Л.В., и др. Клинические исследования по применению кожной пробы с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®». - В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» - новые возможности идентификации туберкулезной инфекции/ под ред. Академика РАН и РАМН М.А.Пальцева. - М.: ОАО Издательство «Медицина», 2010. - с.89-97.

42. Литвинов В.И., Слогодкая Л.В., Сельцовский П.П., и др. Эффективность применения кожной пробы «ДИАСКИНТЕСТ®» для диагностики туберкулеза, высокой степени риска его развития,



дифференциальной диагностики с поствакцинальной аллергией и другими заболеваниями. - В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» - новые возможности идентификации туберкулезной инфекции/ под ред. Академика РАН и РАМН М.А.Пальцева. - М.: ОАО Издательство «Медицина», 2010. - с. 97-100.

43.Литвинов В.И., Шустер А.М., Сельцовский П.П., **Слогоцкая Л.В.**, и др. Возбудители микобактериальных инфекций: видовая идентификация, лабораторная диагностика вызываемой ими патологии // Сборник материалов XXIII (86-й) сессии Общего собрания РАМН «Проблемы молекулярной эпидемиологии инфекционных болезней». - М., 2010. - с.164-184.

44.**Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., и др. Чувствительность нового кожного теста (ДИАСКИНТЕСТА) при туберкулезной инфекции у детей и подростков //Туберкулез и болезни лёгких. - 2010.-№1. – с. 10-15.**

45.Литвинов В.И., **Слогоцкая Л.В.**, Сельцовский П.П., и др. Диаскинтест в диагностике туберкулезной инфекции. - В кн. Научные труды к 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, профессора М.М.Авербаха. -М.:МНПЦБТ, 2010. – с.26-39.

46.Литвинов В.И., **Слогоцкая Л.В.**, Сельцовский П.П., и др. Диаскинтест® в диагностике туберкулезной инфекции у детей и подростков //Материалы VI съезда фтизиатров Республики Казахстан с международным участием .- Алматы, 2010. - с. 261-264.

47.**Слогоцкая Л.В.**, Филиппов А.В., Кочетков Я.А. Применение кожной пробы с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®» для диагностики туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией. - В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» - новые возможности идентификации туберкулезной инфекции/ под ред. Академика РАН и РАМН М.А. Пальцева. - М.: ОАО Издательство «Медицина», 2010. - с.130-136.

48.Литвинов В.И., **Слогоцкая Л.В.**, Сельцовский П.П., Кочетков Я.А., Синчихина О.Ю. Динамика реакций диаскинтеста в процессе лечения и наблюдения в диспансерных группах риска у детей // Мат. Всерос. научно-практ. конф. с межд. участием «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом».- СПб, 2010. - с.153-155.

49.Литвинов В.И., Сельцовский П.П., **Слогоцкая Л.В.**, и др. Клинические исследования по применению кожной пробы с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®». - В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» - новые возможности идентификации туберкулезной инфекции/ под ред. Академика РАН и РАМН М.А.Пальцева. Второе издание, переработанное и дополненное.- М.: Издательство «Шико», 2011. - с.125-134.

50.**Слогоцкая Л.В.**, Кочетков Я.А., Овсянкина Е.С. и др. Возможности применения «ДИАСКИНТЕСТА» при туберкулезе у детей и взрослых®. - В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» - новые возможности идентификации туберкулезной инфекции/ под ред. Академика РАН и РАМН М.А.Пальцева. Второе издание, переработанное и дополненное.- М.: Издательство «Шико», 2011. - с.152-181.

51. **Слогоцкая Л.В., Филиппов А.В., Кочетков Я.А.** Применение кожной пробы с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ» для диагностики туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией/ под ред. Академика РАН и РАМН М.А.Пальцева. Второе издание, переработанное и дополненное.- М.: Издательство «Шико», 2011. - с.214-220.

52. **Овсянкина Е.С., Слогоцкая Л.В., Губкина М.Ф.** Клинические примеры применения кожной пробы с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ» / под ред. Академика РАН и РАМН М.А.Пальцева. Второе издание, переработанное и дополненное.- М.: Издательство «Шико», 2011. - с.233-236.

53. **Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Иванова Д.А., Гармаш Ю.Ю., Слогоцкая Л.В.,** и др. Пути повышения эффективности этиотропного лечения больных туберкулёзом. - В кн.: Научные труды к 70-летию В.И. Литвинова. - М.:МНПЦБТ, 2011. – с. 70-97.

54. **Слогоцкая Л.В., Овсянкина Е.С., Кочетков Я.А. Стахеева Л.Б.** Инфицированность туберкулёзом детей и подростков – взгляд через столетие // **Туберкулез и болезни лёгких. - 2011. - №3. - с. 21-28.**

55. **Литвинов В.И., Слогоцкая Л.В.** ДИАСКИНТЕСТ - новый иммунологический инструмент для диагностики туберкулёза // **Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. - 2011.- т. 15.- №2.- с.11-21.**

56. **Слогоцкая Л.В., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Литвинов В.И.** Чувствительность и специфичность диаскинтеста у больных туберкулезом и нетуберкулезными заболеваниями лёгких // **Российский медицинский журнал. - 2011. - №4. - с. 15-19.**

57. **Слогоцкая Л.В., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Литвинов В.И.** Чувствительность и специфичность Диаскинтеста при внелегочной локализации туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией и без неё // **Иммунология. - 2011. - том 32. - №3. - с.116-119.**

58. **Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Синчихина О.Ю.** Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // **Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011. - с.20-24.**

59. **Слогоцкая Л.В., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю., Сельцовский П.П., Литвинов В.И.** Динамика кожной пробы (Диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // **Туберкулез и болезни лёгких. - 2011. - №2.- с. 59-63.**

60. **Слогоцкая Л.В., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю.** Эффективность нового кожного теста (Диаскинтест) при выявлении инфицированных и заболевших подростков, среди контактировавших с больными туберкулезом // **Вопросы современной педиатрии. – 2011. - т.10. - №3. - с. 8-13.**

61. **Слогоцкая Л.В., Кочетков Я.А., Филиппов А.В.,** и др. Возможности применения ДИАСКИНТЕСТА® при туберкулёзе у детей и взрослых// В кн.: Научные труды к 70-летию В.И. Литвинова. - М.:МНПЦБТ, 2011. – с.40-51.

62. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Филиппов А.В., Сельцовский П.П. Диагностические возможности Диаскинтеста у детей и взрослых при туберкулезе и нетуберкулезных заболеваниях // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - 2011. - с.343.

63. Слогоцкая Л.В., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Использование Диаскинтеста при обследовании социальных контактов с больными туберкулезом среди подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №5. – с.163.

64. Слогоцкая Л.В., 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. – с. 60-64.

65. Слогоцкая Л.В., Кочетков Я.В., Филиппов А.В. Диаскинтест® – новый метод выявления туберкулеза // Туберкулез и болезни лёгких.- 2011. -№6. - с. 17-22.

66. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогоцкая Л.В., и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туберкулез и болезни лёгких. - 2011. - №6. - с. 42-50.

67. Овсянкина Е.С., Стахеева Л.Б., Слогоцкая Л.В. и др. Туберкулёз у детей и подростков – мигрантов в г. Москве // Туберкулез и болезни лёгких. - 2011. - №9. - с.38-43.

68. Слогоцкая Л.В., Кочетков Я.А., Иванова Д.А., и др. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, и лабораторного теста QUANTIFERON // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». – СПб., 2011. – с. 379-381.

69. Слогоцкая Л.В., Кочетков Я.А., Филиппов А.В., Сельцовский П.П., Литвинов В.И. Чувствительность и специфичность Диаскинтеста у больных туберкулезом и нетуберкулезными заболеваниями легких // Сборник тезисов 5-ой Международной научно-практической конференции по туберкулезу и заболеваниям легких.- Баку, 2011. – с.11-12.

70. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Сельцовский П.П., и др. Динамика реакций Диаскинтеста в процессе лечения и наблюдения в диспансерных группах у детей// Сборник тезисов 5-ой Международной научно-практической конференции по туберкулезу и заболеваниям легких.- Баку, 2011. – с.50-51.

71. Слогоцкая Л.В., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., и др. Эффективность диагностики внелегочных поражений при помощи Диаскинтеста// Сборник тезисов 5-ой Международной научно-практической конференции по туберкулезу и заболеваниям легких.- Баку, 2011. – с. 69-70.

72. Овсянкина Е.С., Слогоцкая Л.В., Стахеева Л.Б., и др. Результаты применения Диаскинтеста для формирования групп риска и выявления туберкулеза у детей Москвы// Сборник тезисов 5-ой Международной научно-

практической конференции по туберкулезу и заболеваниям легких.- Баку, 2011. – с.52.

73. Слогодкая Л. В., Литвинов В. И., Кочетков Я. А., Синчихина О. Ю. Возможности нового кожного теста "Диаскинтест" в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Уральский медицинский журнал. - 2011. - Т. 3.- N 2. - С. 20-24.

74.Слогодкая Л.В., Кочетков Я. А., Филиппов А. В., Сельцовский П. П., Литвинов В. И. Чувствительность и специфичность Диаскинтеста у больных туберкулезом и нетуберкулезными заболеваниями легких // Тезисы докладов VIII Московской Ассамблеи «Здоровье столицы» 15-16 декабря 2011 г. – М., 2011. – с. 170.

75.Овсянкина Е.С., Стахеева Л. Б., Слогодкая Л.В., Сенчихина О. Ю., Кочетков Я. А., Залетина Е.Ю. Туберкулез детей и подростков в Москве и внедрение новых технологий диагностики этого заболевания // Тезисы докладов VIII Московской Ассамблеи «Здоровье столицы» 15-16 декабря 2011 г. – М., 2011. – с. 168.

76.Lovacheva O., Tchernousova L., Goryunov V., Seltsovsky P., **Slogotskaya L.**, Irtuganova O. *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) content in the air of in-patient facility for the management of pulmonary tuberculosis (TB) // European Respiratory Journal.- Vol.16.-Suppl. 33.- Abstracts of the 11<sup>th</sup> ERS Annual Congress.- Berlin, Germany, September 22-26.- 2001.- p.2255.

77.Seltsovsky P., Litvinov V., **Slogotskaya L.** Role of a system of social-medical protection measures in a decrease in an epidemic wave of tuberculosis in Moscow in the twentieth century // Abstracts of the 14<sup>th</sup> ERS Annual Congress. -Glasgow, Scotland.- 2004.- September 4-8.- p.1227.

78.Litvinov V., **Slogotskaya L.**, Shuster A., et al. New skin testing with DIASKINTEST® (recombinant protein CFP10-ESAT6) in TB diagnosis// European Respiratory Journal.- Vol. 34.- Suppl. 56.- Abstracts of the 19<sup>th</sup> ERS Annual Congress.- Vienna, Austria.- September 12-16.- 2009.- p.2155.

79.Litvinov V., **Slogotskaya L.**, Shuster A., et al. Effectiveness of new skin testing with DIASKINTEST® (recombinant protein CFP10-ESAT6) in children for TB infection diagnosis//5th Congress of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Abstract Book. - May 27-30 2009.- Dubrovnik, Croatia - p.130.

80.**Slogotskaya L.**, Litvinov V., Seltsovsky P., et al. New skin test DIASKINTEST® (recombinant protein CFP10-ESAT6) for TB infection diagnosis in children // [Paediatric Respiratory Reviews](#). Abstracts of the 9th International Congress on Pediatric Pulmonology (Vienna, Austria, 19-21 June, 2010) - 2010.- [Vol. 11.- Suppl.1.](#) - Page S106 ([DOI:10.1016/S1526-0542\(10\)70158-5](https://doi.org/10.1016/S1526-0542(10)70158-5)).

81.**Slogotskaya L.**, Litvinov V., Seltsovsky P., et al. DIASKINTEST<sup>®</sup> (recombinant protein CFP10-ESAT6) is a New Skin Test in children for TB infection Diagnosis //Joint NIAID-ISTC Workshop: Research Opportunities in TB Drug Discovery and Diagnostics.- Moscow, Russia.- May 24-25, 2010.- p.51.

82.**Slogotskaya L.**, Litvinov V., Seltsovsky P. et al. New skin test DIASKINTEST® (recombinant protein CFP10-ESAT6) in children for TB infection

diagnosis.//European Academy of Allergy and Clinical Immunology 29th EAACI Congress, London, 5-9 June 2010. //DOI: 10.3252/pso.eu.29EAACI.2010.

83. **Slogotskaya L.**, Litvinov V., Seltsovsky P., et al. New skin test DIASKINTEST® (recombinant protein CFP10-ESAT6) in children for TB infection diagnosis.//Allergy. European Journal of Allergy and Clinical Immunology. – Vol. 65. suppl.- S. 92 (DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02396.x).

84. **Slogotskaya L.**, Litvinov V., Seltsovsky P. et al. Sensitivity and specificity of new skin test - Diaskintest (recombinant protein CFP10-ESAT6) in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculous pulmonary diseases. //European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 30th Annual Congress, Istanbul, Turkey, June 11-15, 2011// DOI: 10.3252/pso.eu.30eaaci.2011.

85. **Slogotskaya L.**, Ovsyankina E., Litvinov V., et al. Effectiveness of tuberculosis detection among adolescent student contacts with a new, specific skin test diaskintest which represents recombinant protein CFP10-ESAT6.//European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 30th Annual Congress, Istanbul, Turkey, June 11 - 15, 2011// DOI: 10.3252/pso.eu.30eaaci.2011.

86. **Slogotskaya L.**, Litvinov V., Seltsovsky P. et al. Dynamics of Diaskintest (recombinant protein CFP10-ESAT6) reactions in children at repeated tests//[Paediatric Respiratory Reviews](#). Abstracts of the 10th International Congress on Pediatric Pulmonology (Versailles, June 25 - 27, 2011).- 2011.- [Vol. 12.- Suppl. 1.](#) - P. S73-74.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

**ВГЛУ** – внутригрудные лимфатические узлы

**ДИ** – доверительный интервал

**ДСТ** – «ДИАСКИНТЕСТ®»

**ИНФ-γ** – гамма-интерферон

**КТ** – компьютерная томография

**ЛТИ** – латентная туберкулёзная инфекция

**МБТ** – *Mycobacterium tuberculosis*

**МНПЦБТ** – Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы

**ПТД** – противотуберкулёзный диспансер

**ПЧЗТ** – повышенная чувствительность замедленного типа

**ТОД** – туберкулёз органов дыхания

**ХОБЛ** – хронические обструктивные болезни легких

**ЦНС** – центральная нервная система

**BCG** – *Bacillus Calmette Guerin* (бацилла Кальметта — Герена)

**CFP10** – culture filtered protein (белок культурального фильтрата)

**ESAT6** – early secreted antigenic target (ранний секретируемый белок *M. tuberculosis*)

**IGRA** – Interferon-Gamma Release Assays (иммуноферментный метод определения антиген-стимулированной индукции гамма-интерферона)

**PPD** – Purified protein derivative (препарат очищенного туберкулина)

**PPD-L** – препарат очищенного туберкулина, полученный М.А. Линниковой

**ВОЗ** – Всемирная Организация Здравоохранения