

*Г. Л. Бородина*

## **ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ ТУБЕРКУЛИНОВОЙ ПРОБЫ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск*

*В статье приводятся сведения об истории создания туберкулиновых проб, современном уровне иммунодиагностики туберкулеза, а также информация о характере туберкулиновой чувствительности при саркоидозе. Помимо этого, представлены собственные клинические данные (120 пациентов с саркоидозом и туберкулезом и 50 практически здоровых лиц) по сравнению диагностической значимости различных методов оценки латентной туберкулезной инфекции (реакция Манту и диаскинтест) для диагностики саркоидоза. Показано, что проба Манту в настоящее время сохраняет свое значение не только для диагностики латентной туберкулезной инфекции у детей, но и для диагностики саркоидоза. В план первичного обследования пациентов при подозрении на саркоидоз рационально включать именно туберкулиновую пробу Манту, а не диаскинтест.*

**Ключевые слова:** *туберкулез, саркоидоз, реакция Манту, диаскинтест,  $\gamma$ -интерфероновый тест.*

***H. L. Baradzina***

### **PAST AND PRESENT OF TUBERCULIN TEST**

*The article provides information on the history of the creation of tuberculin tests, the current level of immunodiagnosis of tuberculosis, as well as information on the nature of tuberculin sensitivity in sarcoidosis. In addition, our own clinical data (120 patients with sarcoidosis and tuberculosis and 50 healthy individuals) are presented comparing the diagnostic significance of various tests for latent tuberculosis infection (tuberculin skin test Mantoux and diaskintest) for the diagnosis of sarcoidosis. It was shown that the tuberculin skin test Mantoux currently retains its importance not only for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children, but also for the diagnosis of sarcoidosis. In the initial examination plan for patients with suspected sarcoidosis, it is rational to include precisely tuberculin skin test Mantoux, and not diaskintest.*

**Key words:** *tuberculosis, sarcoidosis, Mantoux test, diaskintest,  $\gamma$ -interferon test.*

**И**стория создания и первоначального применения туберкулина в медицине драматична, в ней отражается сложный и противоречивый путь ярких открытий и неизбежных ошибок великих ученых-исследователей. После сенсационного доклада в 1882 году немецкого бактериолога Роберта Коха об открытии возбудителя туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) появилась не только надежда, но и уверенность в том, что в ближайшем будущем медицина справится с опаснейшей инфекционной болезнью того времени. Роберт Кох, ставший всемирно известным, сосредоточил усилия на том, чтобы найти средство для лечения туберкулеза. Ознакомившись с работами Луи Пастера, он пытался создать эффективную сыворотку, и в 1890 году ему удалось получить вещество, которое, по его мнению, могло быть использовано как лекарство. Этот препарат, который теперь называется альт-туберкулин Коха (старый туберкулин Коха), представлял собой водно-глицериновую вытяжку из культуры микро-

бактерий, и содержал продукты жизнедеятельности бактерий, элементы микробных клеток и питательной среды, на которой их выращивали. Несмотря на то, что применение туберкулина в 20 % случаев приводило к смерти зараженных животных из-за тяжелых побочных реакций, результаты исследования все же были признаны положительными, так как большинство животных медленно выздоравливали.

Авторитет Роберта Коха в то время был столь велик, что сразу после опубликования результатов его работы препарат был внедрен в клиническую практику, но, к сожалению, оказался столь токсичным, что некоторые пациенты скончались не от болезни, а от лечения. Это вызвало протесты многих врачей, а Рудольф Вирхов морфологически доказал ошибочность назначения туберкулина в лечебных целях. Роберт Кох вынужден был признать свою ошибку и принести извинения. Несмотря на это, в 1905 году за свою работу был удостоен Нобелевской премии. Эти откры-



Роберт Кох  
1843–1910



Клеменс фон Пирке  
1874–1929



Шарль Манту  
1874–1929



Феликс Мендель  
1862–1925



Флоренс Зайберт  
1897–1991

тия по своей значимости для медицинской науки и здоровья населения, по мнению известного патофизиолога А. С. Шкляревского, превосходят все уже сделанные и, возможно, все будущие научные достижения, «поскольку в медицине нет объекта, который по своему распространению и роковому значению был бы равен туберкулезу».

Несмотря на трагическую историю открытия, туберкулину была суждена долгая жизнь: вскоре выяснилось, что его можно использовать в диагностике туберкулеза. В своей работе 1890 года Кох описывал, что после подкожного введения туберкулина у животных появлялись «пуговицы», которые у зараженных животных по размеру были больше. Поэтому препарат стали использовать для диагностики туберкулеза вначале у коров, а затем и у человека. Предлагалось также использовать туберкулин в виде своеобразного пластыря или мази.

В 1907 году австрийский педиатр Клеменс Пирке разработал накожный способ использования туберкулина у людей и ввёл понятие «скарификационная кожная проба». Так появился знаменитый метод диагностики туберкулеза, который известен под названием пробы Пирке. Вскоре практически одновременно в 1908–2010 гг. немецкий врач Феликс Мендель и француз Шарль Манту предложили вводить туберкулин внутрикожно – с помощью шприца, чем повысили диагностическую чувствительность метода. Таким образом, прошло уже почти 150 лет от момента создания, но препарат до сих пор используется для диагностики туберкулеза у детей во всем мире в пробе Манту.

Затем начались исследования по созданию более чистого препарата туберкулина [6]. В 1926 г. на смену мясному бульону пришла синтетическая среда, и стало возможным производить «более чистый» туберкулин – old tuberculin (старый туберкулин). Биохимику из США Флоренс Зайберт в 1934 году удалось решить задачу разработки туберкулина, полностью свободного от чужеродных белков путем осаждения туберкулопротеина

из инактивированной культуры микобактерий – PPD-S (purified protein derivate Siebert – очищенный протеин дериват (ППД)). Ценным преимуществом для массового производства была возможность выпускать препарат стерильным и «готовым к применению», и ВОЗ признала его в качестве международного стандарта [30]. На основе туберкулина PPD-S была разработана технология постановки пробы Манту с 5 туберкулиновыми единицами (5ТЕ). В СССР в 1954 году в Ленинградском институте вакцин и сывороток М. Линникова получила другой вариант туберкулина, который также был назван ее именем – PPD-L (purified protein derivate Linnikova) и утвержден ВОЗ в качестве национального стандарта для СССР, а его использование – в виде внутрикожной пробы Манту с 2 туберкулиновыми единицами (2ТЕ).

До сих пор технология приготовления туберкулина в целом остается неизменной, хотя и несколько варьируется [25]. Положительным результатом на туберкулиновый тест с 5ТЕ PPD-S является размер папулы более 10 мм, а при использовании теста с 2 ТЕ PPD-L – 5 мм, причем известно, что эта выбранная граница значительно влияет на результат туберкулиновой пробы. По данным Diel R. [23], чувствительность пробы Манту (PPD-S) при латентной туберкулезной инфекции при папуле более 10 мм составляла 72 %, а при размере папулы более 15 мм – только 39,7 %. В то же время специфичность пробы Манту, как известно, довольно низкая. Положительный результат наблюдается не только у заболевших туберкулезом, но и после вакцинирования, а также у инфицированных *M. tuberculosis* и нетуберкулезными микобактериями [24]. В то же время ложно отрицательный результат пробы отмечается при прогрессирующих формах туберкулеза, сопутствующей ВИЧ-инфекции, приеме цитостатиков и др. [20].

В настоящее время массовая туберкулинодиагностика отменена во многих экономически развитых странах в связи с низкой заболеваемостью туберкулезом. В последние годы по эко-

номическим соображениям ВОЗ не рекомендует массовое применение пробы и в странах с развивающейся экономикой, где заболеваемость высока. В Республике Беларусь сейчас проба Манту используется только у детей групп риска, но кожные тесты с туберкулином остаются широко распространенным и доступным методом диагностики латентной туберкулезной инфекции.

В конце XX века успехи в области генетики, молекулярной биологии и иммунологии позволили разработать препарат, более специфичный, чем туберкулин, и преодолеть этот недостаток, свойственный пробе Манту. Поэтому сам метод диагностики туберкулеза теперь называется иммунодиагностикой, а не туберкулинодиагностикой. Известно, что при первичном инфицировании организма микобактериями в нем накапливаются Th<sub>1</sub>-сенсibilизированные лимфоциты, которые при повторном контакте с антигеном начинают продукцию цитокинов (в основном, гамма-интерферона), образующих очаг воспаления в зоне проникновения антигена. Как уже отмечалось, в связи с большим числом антигенов в *M. tuberculosis* специфичность реакции Манту низкая, поэтому невозможно определить, какой вид микобактерий является источником сенсibilизации организма. Относительно недавно в геноме вирулентных *M. tuberculosis* выделили область RD<sub>1</sub>, ответственную за секрецию белков CFP<sub>10</sub> и ESAT<sub>6</sub>, при удалении которой штамм теряет свою вирулентность. После этого появились новые специфичные тесты *in vitro*, разработанные на основе оценки уровня интерферона-гамма (Interferon Gamma Release Assays – IGRA) и определения количества циркулирующих в крови Т-лимфоцитов, ответственных за выработку интерферона-гамма (Enzyme-linked immuno-sorbent spot – ELISPOT). Особое значение они имеют в диагностике туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции. Туберкулез – одна из первых оппортунистических инфекций у лиц с ВИЧ-инфекцией, и в развивающихся странах является главной причиной смерти этой группы пациентов. Значимость своевременного выявления туберкулеза в таких случаях затруднена из-за низкого содержания CD<sub>4</sub>, особенно, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Но даже при уровне CD<sub>4</sub> ниже 100 на 1 мм<sup>3</sup> чувствительность этих тестов остается высокой [29]. Однако есть данные, что их чувствительность у детей была низкой и варьировала от 51–93 % для IGRA и 40–100 % для ELISPOT [21]. Таким образом, несмотря на несомненные достоинства, существенными недостатками тестов являются значительная вари-

бельность результатов, недостаточная чувствительность у детей, высокая стоимость, потребность в хорошо оборудованной лаборатории и обученном персонале. В большинстве стран считается целесообразным их использование лишь в дополнение к пробе Манту.

Российские ученые пошли другим путем и в 2008 году предложили новый внутрикожный тест для диагностики латентной туберкулезной инфекции – аллерген туберкулезный рекомбинантный – белок CFP10-ESAT6 (Диаскинтест®), специфичность которого значительно выше, чем у туберкулина [1]. Препарат создан на основе антигенов, отсутствующих в вакцинном штамме БЦЖ, поэтому может с успехом применяться для дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии, инфицирования атипичными микобактериями и для оценки активности процесса. В реакцию вовлекаются CD<sub>4</sub> и CD<sub>8</sub> лимфоциты и цитокины (ИФН-фактор некроза опухоли-α, ФНО-β) [5]. Так как «белки вирулентности» CFP10 и ESAT6 экспрессируются при размножении микобактерий, положительный тест свидетельствует об активном туберкулезе [9, 13, 14, 23]. Тем не менее, при очень высокой (около 95 %) специфичности диаскинтеста отмечается его недостаточная чувствительность, и в связи с этим вопрос о преимуществах использования препарата продолжает обсуждаться [16]. Крупных исследований по сравнительной эффективности диаскинтеста и интерфероновых тестов в настоящее время не проводилось, а в отношении пробы Манту и диаскинтеста исследователи, в основном, сходятся во мнении, что они взаимно дополняют друг друга [8].

Исследования в направлении создания «идеального» препарата для иммунодиагностики продолжаются. Датскими учеными предложен и на большом числе наблюдений (250 пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом) апробирован туберкулезный аллерген «С-ТВ» [27], который представляет собой смесь антигенов. Возможно, повысить эффективность препаратов можно будет путем введения в состав дополнительных антигенов, выявляющихся на ранних стадиях туберкулеза (CFP32B, Ag85, ESAT6, Rv2660), причем показано, что ESAT6 и Rv2660с значимы в диагностике латентной инфекции, а гибрид ESAT6 CFP10 – в диагностике туберкулеза [4, 12].

Отдельным вопросом является целесообразность и эффективность применения туберкулиновых проб при саркоидозе не с точки зрения исключения туберкулеза, а для диагностики сар-

коидоза [3, 18, 19, 26]. Известно, что у пациентов с саркоидозом обычно наблюдается отрицательная чувствительность к туберкулину, в то время как показатель инфицированности *M. tuberculosis* населения, к примеру, Украины в возрастной группе до 40 лет сохраняется на уровне 80–90 % [31]. Это различие позволяет использовать реакцию Манту в диагностике саркоидоза. У фтизиатров Российской Федерации, часто использующих этот тест, накоплено много наблюдений о характере туберкулиновой чувствительности при саркоидозе в разных регионах [2]. Все авторы сходятся на том, что у пациентов с саркоидозом отрицательные реакции доминируют: 92,7 % – в Москве [10], 82,5 % – в Башкортостане [7], 81,8 % – в Смоленской области [17]; 81,2 % – в Воронеже [15].

Это объясняется парадоксальным характером иммунных реакций при саркоидозе: одни звенья активизируются, и это сопровождается увеличением числа В-лимфоцитов, повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов. С другой стороны, отмечается слабый ответ на многие антигены, например, туберкулин, приводя к «отрицательной анергии», которую прежде пытались объяснить разными причинами: дефектом Т-лимфоцитов, нарушением способности организма к проявлению повышенной чувствительности замедленного типа *in vivo*, уменьшением количества Т-лимфоцитов из-за того, что их мембраны покрываются антилимфоцитарными антителами с лимфоцитотоксической активностью, либо миграцией Т-лимфоцитов в органы-мишени.

В настоящее время нет убедительных указаний на дефект самих Т-клеток. В бронхоальвеолярной лаважной жидкости и органах-мишенях число Т-лимфоцитов в активной фазе болезни повышается, преимущественно, за счет Т-хелперов, наблюдается их активация, что сопровождается снижением функциональной активности Т-лимфоцитов в крови, а также лимфопенией за счет миграции Т-хелперов в легкие, лимфатические узлы, и другие органы, вовлеченные в патологический процесс. В результате ограничивается способность кожи отвечать на введение туберкулина [11]. Помимо этого, в месте введения туберкулина при саркоидозе обнаруживается меньше Т-клеток, чем в инфильтратах у здоровых людей. Причем, снижение реакции на туберкулин у пациентов с саркоидозом коррелирует с выраженностью лимфопении. На фоне лечения кортикостероидами, а также при непосредственном их применении во время выполнения пробы Манту часто наблюдается смена отрицательных реакций положи-

тельными. Наиболее вероятным объяснением парадокса туберкулиновой анергии является более медленная миграция CD4+ вследствие их локализации в местах поражения саркоидозом. Таким образом, клетки CD4+ CD 25 FoxP3 (-), количество которых увеличивается и в лаваже, и по периферии гранулем при саркоидозе, не способны быстро подавить продукцию ФНО-альфа и контролировать местное воспаление, но обладают мощной антипролиферативной активностью и, соответственно, вызывают состояние анергии [2].

### Материал и методы

Проведено сравнительное исследование диагностической значимости туберкулиновой пробы Манту с 2ТЕ и диаскинтеста при саркоидозе в белорусской популяции. Обследованы 70 пациентов с впервые выявленным саркоидозом, не принимавших системные кортикостероиды или иммуносупрессанты (ж/м – 38/32, средний возраст  $33,1 \pm 9,8$ ), а также 50 пациентов с туберкулезом органов дыхания разной степени тяжести (ж/м – 21/29, средний возраст  $34,5 \pm 10,3$ ), которым выполнялись оба этих диагностических теста с интервалом не менее 2-х недель. В качестве контрольной группы обследованы 50 практически здоровых лиц (ж/м – 10/10, средний возраст  $29,0 \pm 7,1$ ).

### Результаты и обсуждение

При обследовании с целью исключения туберкулеза диаскинтест подтвердил свою высокую специфичность. У 96% пациентов с туберкулезом результат диаскинтеста был положительным, а при саркоидозе и у здоровых лиц таких случаев не наблюдалось ( $p = 0,000$ ; таблица 1). В то же время проба Манту была положительной почти у всех пациентов с туберкулезом и лиц контрольной группы и только у 23 % пациентов с саркоидозом. Различия результатов между группами были высоко достоверны ( $p = 0,000$ ). Отрицательные проба Манту и Диаскинтест не исключают диагноза туберкулез, но это наблюдается (в отсутствии ВИЧ-инфицирования) лишь в отдельных случаях при тяжелом течении заболевания. Таким образом, для исключения туберкулеза предпочтительнее использовать диаскинтест.

Для диагностики саркоидоза информативна частота отрицательных результатов тестов. Так, отрицательная проба Манту наблюдалась у 77 % пациентов с саркоидозом, и была достоверно ниже в контрольной группе здоровых лиц (18 %;  $p = 0,000$ ). Анализ показал, что отрицательный результат

Таблица 1. Результат кожных туберкулиновых проб при саркоидозе и туберкулезе органов дыхания

Пробы для оценки латентной туберкулезной инфекции	Саркоидоз, n = 70	Здоровые лица, n = 50	Туберкулез, n = 50
Отрицательная проба Манту с 2 ТЕ	54 (77 %)	9 (18 %)	2 (4 %)
$\chi^2_{1-2}, p_{1-2}$	$\chi^2 = 47,496; p = 0,000$		
$\chi^2_{2-3}, p_{2-3}$		$\chi^2 = 2,546; p = 0,111$	
$\chi^2_{1-3}, p_{1-3}$			$\chi^2 = 59,790; p = 0,000$
Отрицательный Диаскин тест	70 (100 %)	50 (100 %)	2 (4 %)
$\chi^2_{1-2}, p_{1-2}$	Результаты идентичны		
$\chi^2_{2-3}, p_{2-3}$		$\chi^2 = 88,502; p = 0,000$	
$\chi^2_{1-3}, p_{1-3}$			$\chi^2 = 106,036; p = 0,000$

Таблица 2. Результаты пробы Манту с 2 ТЕ у пациентов с разными стадиями саркоидоза

Показатель	I стадия n = 28	II стадия n = 35	III стадия n = 7	$\chi^2, p$
«-» проба Манту с 2 ТЕ	22 (79 %)	27 (77 %)	5 (71,0 %)	$\chi^2 = 0,162; p = 0,922$

пробы Манту имеет высокую чувствительность 96,43 % (87,88–99,02) и предсказательную ценность «-» теста – 90,00 % (69,90–97,21) для диагностики саркоидоза. Отрицательный результат диаскинтеста зафиксирован у всех практически здоровых лиц и у всех пациентов с саркоидозом. Таким образом, отрицательный результат реакции Манту с 2 ТЕ у взрослых пациентов с отсутствием данных о позитивном ВИЧ статусе является одним из диагностических критериев саркоидоза, в то время как диаскинтест не имеет диагностической ценности при саркоидозе.

Диаскинтест не обладает чувствительностью и специфичностью в отношении диагностики саркоидоза и, соответственно, не должен использоваться в данном качестве, но его следует применять для исключения туберкулеза.

На основе проведенных исследований можно обосновать различие диагностической ценности выполнения туберкулиновой пробы Манту в странах с различным уровнем инфицированности населения микобактериями туберкулеза. В странах с низким уровнем заболеваемости (до 15,0 на 100 000 населения) и инфицированности *M. tuberculosis* у основной массы населения реакция на туберкулин отрицательная, поэтому пробу Манту целесообразно выполнять только для исключения туберкулеза. Но при высоком уровне инфицированности населения страны *M. tuberculosis* данный тест более эффективен при подозрении на саркоидоз. Проведенные нами исследования показали также, что результаты реакции Манту не зависели от формы заболевания (таблица 2).

Таким образом, в план первичного обследования пациентов при подозрении на саркоидоз

рационально включать именно туберкулиновую пробу Манту, а не диаскинтест.

Таким образом, несмотря на драматическую историю создания и длительный период применения, проба Манту в настоящее время сохраняет свое значение не только для диагностики латентной туберкулезной инфекции у детей, но и для диагностики саркоидоза.

Иммунодиагностика латентной туберкулезной инфекции у детей в настоящее время располагает определенным набором методов *in vivo* и *in vitro*, каждый из которых имеет свою нишу и взаимно дополняет другие.

### Литература

1. Бармина, Н. А. Скрининг латентной туберкулезной инфекции с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного / Н. А. Бармина, Л. А. Барышникова, А. А. Шурыгин, В. В. Рейхардт // Туберкулез и болезни легких. – 2016 – № 94(5) – С. 56–60.
2. Визель, А. А. Саркоидоз / А. А. Визель // Серия монографий Российского респираторного общества; под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. – С. 416.
3. Визель, А. А. Саркоидоз: международные согласительные документы и рекомендации / А. А. Визель, И. Ю. Визель // РМЖ. – 2014. – № 5. – С. 356–360.
4. Владимирский, М. А. Иммунологические методы диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков. Проблемы и перспективы / Иммунология. – М.: Издательство «Медицина», 2018. – № 39(1). – С. 88.
5. Киселев, В. И. Научное обоснование и создание аллергена туберкулезного рекомбинантного (белок СРР10-ESAT6) – препарат «ДИАСКИНТЕСТ». В кн.: Кожная проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / В. И. Киселев, М. А. Пальцев, М. И. Перельман, П. М. Барановский // ред. М. А. Пальцев. – М.: Медицина, 2010. – № 40. – С. 54.

6. Леви, Д. Т. Туберкулинодиагностика: История и перспективы / Д. Т. Леви, Н. В. Александрова, Е. В. Лебединская // Иммунология. – 2018. – № 39(5-6). – С. 312–325.
7. Мелкумян, Г. А. Аминев Х. К., Аталипова И. Н. и др. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания в Башкирской АССР. В кн.: Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза легких // под ред. В. Н., Адамовича. – М., 1988. – С. 59–62.
8. Овсянкина, Е. С. Анализ эффективности кожных туберкулиновых проб для диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков / Е. С. Овсянкина, М. Ф. Губкина, Л. В. Панова, Н. В. Юхименко // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – № 10(5). – С. 36–43.
9. Овсянкина, Е. С. Рекомендации по применению кожной пробы с препаратами аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения (ДИАСКИНТЕСТ®) для идентификации туберкулезной инфекции у детей и диспансерного наблюдения в противотуберкулезных учреждениях / Е. С. Овсянкина, Е. В. Слогодская, М. Ф. Губкина // Методические рекомендации. – М.: МНПЦБТ, 2010.
10. Озерова, Л. В. Диспансерное наблюдение больных саркоидозом / Л. В. Озерова, Н. П. Рыбакова, Л. П. Михеева // Пробл. туб. – 1998. – № 3. – С. 24–27.
11. Поддубный, А. Ф. Саркоидоз / А. Ф. Поддубный // Материалы научных работ 11 съезда фтизиатров и пульмонологов Украины. – Киев, 1998. – С. 244–248.
12. Плеханова, М. А. Оценка специфических антигенов ранней стадии туберкулезной инфекции у детей / М. А. Плеханова, В. А. Аксенова, А. П. Ткачук, Ю. И. Пацула, Л. А. Кривцова, А. Н. Коломеец // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 95(1) – С. 27–33.
13. Слогодская, Л. В. Инфицированность туберкулезом детей и подростков – взгляд через столетие / Л. В. Слогодская, Е. С. Овсянкина, Я. А. Кочетков, Л. Б. Стахеева // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 88(3). – С. 21–8.
14. Слогодская, Е. В., Тунтарова Л. М., Волошина Е. П., Сенчихина О. Ю., Кяримова С. И. Работа в очагах туберкулезной инфекции в студенческих коллективах. В кн.: Богородская Е. М., Сельцовский П. П. Очаги туберкулезной инфекции в мегаполисе: выявление, идентификация, ликвидация. – М.: МНЦБТ, 2015. – С. 144–55.
15. Тюхтин, Н. С. Диспансерное наблюдение больных саркоидозом / Н. С. Тюхтин, М. Ф. Ушакова, Н. А. Стогова // Науч.-мед. вестн. Центрального Черноземья. – 2002. – № 10. – С. 14–18.
16. Фатыхова, Р. Х., Алексеев А. П. Выявление туберкулеза у подростков: иммунодиагностика или флюорография? VI всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков». Сочи, март, 2018 г. – Режим доступа: [http://www.humanhealth.ru/images/conference/29-31\\_03\\_2018\\_Sochi/Tezisy.pdf](http://www.humanhealth.ru/images/conference/29-31_03_2018_Sochi/Tezisy.pdf). – Дата доступа: 27.07.2018.
17. Чистикова, Н. Г. Саркоидоз Смоленской области / Н. Г. Чистикова, В. Д. Ломаченко // Проблемы туберкулеза. – 1995. – № 1. – С. 38.
18. ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on sarcoidosis // Amer. J. Respiratory a. Critical Care Medicine. – 1999. – Vol. 160. – P. 736–755.
19. *Baughman, R. P.* A concise review of pulmonary sarcoidosis / R. P. Baughman, D. A. Culver, M. A. Judson // Amer. J. Respiratory a. Critical Care Medicine. – 2011. – Vol. 183, № 5. – P. 573–581.
20. *Boussiotis, V. A.* IL-10-producing T-cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients / V. A. Boussiotis, T. E. Tsai, E. J. Yunis [et al.] // J. Clin. Invest. – 2000. – № 105(9). – P. 1317.
21. *Chiappini, E.* Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of M. tuberculosis infection in children: a literature review / E. Chiappini, F. Bonsignori, G. Accetta, V. Boddi // Int. J. Immunopath. Pharmacol. – 2012. – № 25(2). – P. 335–43.
22. *Diel, R.* Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and metaanalysis / R. Diel, D. Goletti, G. Ferrara, G. Bothamley [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – № 37(1). – P. 88–99.
23. *Deil, R.* Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold in tube assay, and T-Spot. TB Test in contact investigations for tuberculosis / R. Deil, R. Loddenkemper, K. Meywald-Walter, R. Gottschalk, A. Nienhaus // Chest. – 2009. – № 135 – P. 1010–18.
24. *Edward, Z. B.* Epidemiological studies of tuberculin sensitivity. Preliminary results with purified derivatives prepared from atypical acid-fast organisms / Z. B. Edward, C. E. Palmer // Amer. J. Hyg. – 1958. – № 68. – P. 213–31.
25. *Gupta, K. C.* Isolation, characterisation and biological properties of a tuberculin-active peptidoglycan isolation from the culture filtrate of Mycobacterium tuberculosis / K. C. Gupta, S. Landi // Infect. Immun. – 1980. – № 27(2). – P. 344–50.
26. *Gurkan, O. U.* Sarcoidosis in Turkey. 1994–2000 / O. U. Gurkan, G. Celik, O. Kumbasar [et al.] // Ann. Saudi Med. – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 36–39.
27. *Hoff, S. T.* Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection / S. T. Hoff., J. G. Peter, G. Theron, M. Pascoe, P. N. Tingskov, H. Aggerbeck [et al.] // Eur. Respir. J. – 2016. – № 47(3). – P. 919–28.
28. *Lewis, K. N.* Deletion of RD1 from Mycobacterium tuberculosis mimics bacille Calmette-Guérin attenuation / K. N. Lewis, R. Liao, K. M. Guinn, M. J. Hickey, S. Smith, M. A. Behr [et al.] // J. Infect. Dis. – 2003. – № 187(1). – P. 117–23.
29. *Luetkemeyer, A. F.* Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. / A. F. Luetkemeyer, E. D. Charlebois, L. L. Flores, D. R. Bangsberg, S. G. Deeks, J. N. Martin [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – № 175(7). – P. 737–42.
30. *Seibert, F. B.* Tuberculin purified protein derivative: Preparation and analysis of a large quantity for standard / F. B. Seibert, J. T. Glen // Amer. Rev. Tuberc. – 1941. – № 44. – P. 9–25.
31. *Tuberculosis: A teaching manual in English* / I. T. Pyatnochka, S. I. Kornaha, L. A. Hryshchuk, V. I. Pyatnochka. – Ternopil: Ukrmedknyha, 2005. – P. 248.

Поступила 03.12.2019 г.