

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА НА ГЕННОИНЖЕНЕРНЫЕ ТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ У ДЕТЕЙ

© Александр Михайлович Королюк, Андрей Глебович Васильев, Валентин Николаевич Кривохиж

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург Литовская ул. 2

Контактная информация: Александр Михайлович Королюк — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГББОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. E-mail: microb3@mail.ru

РЕЗЮМЕ. В статье рассмотрены возможные причины и механизмы развития местных и системных реакций немедленного типа у детей после кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтест) и сходным по составу датским рекомбинантным аллергеном С-Тб. Эти препараты содержат белки ESAT6 и CFP10 *Mycobacterium tuberculosis*, полученные генно-инженерной технологией из других бактерий-продуцентов. Диаскинтест (ДСТ) был введен в России в практику превентивной диагностики туберкулеза в 2009 году, а с 2015 года заменил пробу Манту с туберкулином у детей и подростков с 8 до 17 лет. Нежелательные реакции, не предусмотренные инструкцией на ДСТ, развивались в промежутке от 1 до 12 часов после проведения кожной пробы в виде местных, а также системных реакций: повышения температуры тела до 39 °С в течение суток, появления обширного болезненного отека в области предплечья и гиперемии, в отдельных случаях были герпетиформные высыпания на коже. Через 72 часа в месте введения аллергена наблюдался умеренного размера инфильтрат (папула), окруженный большой зоной гиперемии. Наиболее вероятными механизмами развития описанных симптомов гиперчувствительности немедленного типа могут быть анафилактические реакции III типа (иммунокомплексные) и/или антителонезависимые анафилактикоидные реакции на генноинженерный белок ESAT6/CFP10, другие продукты жизнедеятельности химерных бактерий-продуцентов. Для предупреждения возникновения более серьезных реакций рекомендуется наблюдать пациентов не менее 15 минут после проведения кожной пробы с Диаскинтестом и быть готовыми к принятию противоанафилактических мер.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез; *Mycobacterium tuberculosis*; туберкулин; проба Манту; аллерген туберкулезный рекомбинантный; Диаскинтест; С-Тб; ESAT6; CFP10; гиперчувствительность немедленного типа; анафилактические и/или анафилактоидные реакции.

PROBABLE CAUSES AND MECHANISMS OF IMMEDIATE TYPE HYPERSENSITIVITY OBJECTIONABLE ADVERSE REACTIONS TOWARDS GENETICALLY MODIFIED TUBERCULOSIS ALLERGENS IN CHILDREN

© Alexandr M. Korolyuk, Andrey G. Vasiliev, Valentin N. Kryvohizh

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint Petersburg, Litovskaya st. 2.

Contact information: Prof. Alexander M. Korolyuk, M. D, Ph. D, Head Dept. of Microbiology, Virology and Immunology. E-mail: microb3@mail.ru

ABSTRACT. The study describes probable causes and mechanisms of development of local and systemic immediate type reactions in children after skin test with recombinant tuberculosis allergen (АТР, Diaskintest) as well as similar Danish recombinant allergen C-Tb. Both of these preparations consist of *M. tuberculosis* ESAT6 and CFP10 fusion proteins produced by bacteria-producers other than *M. tuberculosis*, Diaskintest (DST) has been introduced into

clinical practice in Russia as a tool for preventive screening for tuberculosis since 2009 and since 2015 it has replaced the original Mantoux test with tuberculin in children and adolescents from 8 to 17. The most common side effects not anticipated by the instruction developed within 1 to 12 h after injection and were represented by local or non-life threatening systemic symptoms: fever up to 39 °C lasting up to 24 h, painful excessive edema with erythema on the forearm, and, sometimes herpetiform blisters on the skin. In 72 h, the papula at the injection site was moderate, but the hyperemia around it was considerable. The most likely reason for this type of response could be the development of Type III hypersensitivity (associated with immune complexes), and/or antibody-independent anaphylactoid response to the ESAT6/CFP10 protein or contaminating bacterial culture components. To prevent possible side effects, we recommend to observe the patients for at least 15 min after the injection of RTA, and to be ready to respond in case of anaphylactic development.

KEYWORDS: tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculin; Mantoux test; recombinant tuberculosis allergen; Diaskintest; ESAT6; CFP10; delayed type hypersensitivity; anaphylaxis; anaphylactoid reaction.

С 1975 г. в нашей стране для массового иммунологического скрининга детей на наличие туберкулезной инфекции использовали внутрикожную пробу Манту (ПМ) с очищенным туберкулином Линниковой PPD–L. Однако начиная с 2009 года было официально разрешено массовое применение отечественного туберкулезного рекомбинантного аллергена Диаскинтест, а после выхода нового приказа Минздрава РФ порядок скрининга на туберкулез был изменен полностью^{1,2}.

В соответствии с этим приказом для определения специфической сенсибилизации к микобактериям туберкулеза (МБТ) среди детей от 12 месяцев до 7 лет рекомендовано проводить пробу Манту (ПМ) с 2 ТЕ (туберкулиновые единицы) PPD–L. Детям и подросткам с 8 до 17 лет включительно следует применять только Диаскинтест (ДСТ).

Диаскинтест основан на применении ESAT-6 и CFP-10 — ранних белковых антигенов возбудителя туберкулеза, которые синтезированы модифицированными бактериями других видов после встраивания в их ДНК соответствующих генов *M. tuberculosis*. Впервые эти протеины начали использовать для иммунологической диагностики туберкулеза в пробирочных тестах IGRA (interferon gamma release assays). При IGRA после добавления ESAT-6 и CFP-10 к образцам венозной крови пациента, определяют либо число сенсибилизированных этими антигенами Т-клеток, либо количество синтезируемого ими интерферона-гамма [9].

В 2006 г. появилось сообщение из Дании о рекомбинантном аллергене C-Tb, содержащем, как и Диаскинтест ESAT-6 и CFP-10 [8]. Однако были и различия. По российской технологии продуцентом ESAT-6 и CFP-10 является модифицированная *Escherichia coli*, а датчане использовали *Lactococcus lactis*. Кроме того, в ДСТ белки ESAT-6 и CFP-10 сшиты в одну большую молекулу, а в C-Tb они остаются раздельными, но

в равном доленом соотношении. Следует заметить, что после серии клинических испытаний датский аллерген, в отличие от российского Диаскинтеста, не получил разрешение на применение в клинической практике.

За последние годы появилось немало публикаций и выступлений, которые неоднозначно оценивают чувствительность, специфичность и иные диагностические аспекты так называемых «инновационных» тестов выявления туберкулеза, активно противопоставляемых их сторонниками «старой» пробе Манту.

Однако целью данного сообщения является обсуждение природы нежелательных побочных реакций ГНТ (гиперчувствительность немедленного типа) после кожных проб с генноинженерными туберкулезными аллергодиагностикумами. В 2016 г. появилась первая публикация о зарегистрированных случаях таких реакций у детей на Диаскинтест [5].

Сигналы рядовых врачей-фтизиатров из противотуберкулезных диспансеров свидетельствовали о том, что они встречаются нередко, но их не принято регистрировать и обсуждать. В РФ официально фиксируют только нежелательные побочные реакции на прививку вакциной БЦЖ, при кожных аллергических пробах такая практика отсутствует.

Данные клинических исследований [1, 6, 7] позволили разработчикам препарата и фтизиатрам, проводившим испытания, утверждать, что новый препарат и основанный на его применении метод значительно превосходит туберкулиновую пробу Манту по меньшей частоте побочных реакций. Согласно рекомендации по применению Диаскинтеста, иногда могут наблюдаться кратковременные признаки общей неспецифической реакции: недомогание, головная боль, повышение температуры тела.

Документы регламентируют также возможность появления усиленной специфической реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на аллерген через 72 часа после кожной пробы: «при размере инфильтрата 15 мм и более, при везикуло-некротических изменениях и (или) лимфангите, лимфадените независимо от размера инфильтрата». Там же отмечено, что «в отличие от реакции ГЗТ (гиперчувствительность замедленного типа), кожные проявления неспе-

¹ О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России № 109 от 21.03.03. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 855 от 29.10.09.

² Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951.

цифической аллергии (в основном гиперемия) на препарат, как правило, наблюдаются сразу после постановки пробы и через 48–72 ч. обычно исчезают».

В первом сообщении [5] достаточно подробно охарактеризованы клинические варианты непредвиденных немедленных реакций у детей, зарегистрированных при анализе амбулаторных карт тубдиспансеров во второй половине 2016 г. За прошедший год к ним добавилось еще около 50 таких фактов. На деле их больше, но далеко не все встревоженные родители из-за отдаленности и недостатка денег смогли привезти на консультацию своих детей с необычными реакциями после пробы с Диаскинтестом.

Все дети были направлены на консультацию из районных туберкулезных диспансеров, в анамнезе пациентов отсутствовали указания на аллергические проявления, необычные реакции на пробу Манту ранее также не наблюдались. Симптомов ОРВИ перед тестированием ни у кого не отмечено. Пробы с Диаскинтестом назначались врачами-фтизиатрами туберкулезных диспансеров, их проводили подготовленные медицинские сестры, имеющие соответствующий допуск. Препараты производства ЗАО «Генериум» были с действующими сроками годности, хранились в соответствии с правилами. Результат пробы оценивали через 72 часа, измеряя поперечный размер инфильтрата (папулы).

Нежелательные реакции развивались в промежутке от 1 часа до 12 часов после кожной пробы: быстро повышалась температура тела до 38–39 °С и сохранялась 2–3 дня, появлялся обширный, очень болезненный отек с гиперемией на предплечье, иногда возникали везикулезно-буллезные высыпания. Через 72 часа в месте введения аллергена наблюдали умеренного размера папулу, окруженную большой зоной гиперемии. В случаях одновременной постановки на другой руке пробы Манту, последняя была умеренно положительной, иногда отрицательной. Отеки и обширная зона гиперемии сохранялись от 2 до 5 дней.

Эти факты противоречат выводам трех коллективов специалистов, проводивших клинические испытания препарата. В частности, проведены многоцентровые клинические исследования I, II, III фазы с общим количеством 220 пациентов, в том числе 119 детей [6]. В I и II фазах было установлено «отсутствие гиперергических, необычных, а также побочных системных и местных реакций на аллерген, в дозах 0,1 и 0,2 мкг в 0,1 мл». После III фазы исследования допустили, что «среди лиц с положительной ответной реакцией на пробу с Диаскинтестом вероятность везикулонекротических изменений, лимфангоита, лимфаденита находится в доверительном интервале от 2 до 14% ($p < 0,05$)». Эти феномены были отнесены к гиперергическим вариантам специфической реакции ГЗТ независимо от размера инфильтрата.

Также не содержат никакого упоминания о необычных или побочных реакциях на пробу с Диаскинтестом результаты мультицентрового сплошного широкомасштабного постмаркетингового исследования, проведенного в различных группах детско-подросткового населения в трех регионах России

под патронажем НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова [1].

Специалисты Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом 5 лет углубленно наблюдали состояние после пробы с ДСТ у более 2500 взрослых и детей с различной патологией туберкулезной и нетуберкулезной природы. При этом только у одного взрослого пациента была обнаружена выраженная очаговая реакция в виде отека и гиперемии в пораженном туберкулезом грудино-ключичном сочленении, сопровождавшаяся болезненностью и повышением температуры (7). Поэтому вполне оправдано, что после такой обширной проверки в официальных документах не были регламентированы иные неспецифические реакции на Диаскинтест кроме недомогания, головной боли и повышения температуры тела.

Однако теперь невозможно игнорировать факты возникновения у некоторых детей и подростков нежелательных немедленных реакций после Диаскинтеста и очевидную связь между этими событиями. Согласно описанию молекулярных биологов, разработавших препарат, слитый белок ESAT6/CFP10 получен после трансфекции химерной плазмиды pQE30-ESAT6-CFP10 в штамм *E. coli* DLT1270. После выделения рекомбинантный белок лиофилизировали и хранили при 4 °С [2].

Практически чистый генно-инженерный белок ESAT6/CFP10 безусловно способен выявлять классическую реакцию ГЗТ с образованием через 48–72 часа инфильтрата на коже у человека, инфицированного МБТ. Остается другой вопрос: может ли этот диагностический препарат провоцировать нежелательные аллергические реакции по типу ГНТ?

Датчане также провели клинические испытания своего туберкулезного рекомбинантного аллергена С-Тб, сравнивая его с туберкулином PPD-S, принятым и сейчас в Европе и США для пробы Манту [12]. Наиболее частыми местными реакциями в течение первых часов для обеих проб были зуд, эритема, боль и отек в месте инъекции, реже — везикулы, сыпь, воспаление и язвы на коже. После пробы с С-Тб 81% побочных реакций оценили, как легкие, 15% как умеренные и 4% как тяжелые. После кожной пробы с 5 ТЕ туберкулина PPD-S 83% побочных реакций были легкими, 15% — умеренными и 3% — тяжелыми. В отечественной литературе подобных сравнительных данных нет.

Что касается частоты возникновения немедленных побочных реакций после пробы Манту, то имеется некоторая информация по Северной Америке. Так в США за 11 — летний период (1989–2000 гг.) зарегистрировано 24 серьезных «неблагоприятных события» у взрослых пациентов в возрасте от 24 до 53 лет на препарат Tubersol производства Aventis Pasteur (ныне Sanofi Pasteur). Они характеризовались как локальными, так и системными симптомами (ангионевротический отек, крапивница, одышка). Однако из этого числа достоверно вызванными пробой Манту признали только 9 эпизодов. Частота регистрации таких случаев в США за этот период составила 0,08 на 1 млн доз (11).

В Канаде за 12 лет наблюдений (1993–2005 гг.) получены сходные цифры: 1–3 случая немедленных реакций на 1 млн доз препарата Tubersol [14]. Авторы считают эти показатели заниженными.

Вместе с тем надо заметить, что в России традиционно применяется туберкулин в меньшей концентрации, чем на Западе (соответственно 2ТЕ и 5ТЕ). К тому же их туберкулин PPD-S получают только из вирулентного штамма *M. tuberculosis*, а отечественный туберкулин PPD-L — поровну из *M. tuberculosis* и *M. bovis*. Напомним, наша проба Манту нацелена не только на массовый скрининг инфекции, но и на контроль эффективности поствакцинального иммунитета после иммунизации детей вакциной БЦЖ.

Причины развития местных и системных реакций немедленного типа на рекомбинантные белки ESAT6 и CFP10 в отечественном Диаскинесте и датском С-Тб пока остаются неясными. На какие компоненты препаратов так остро реагируют некоторые дети и взрослые? Возможно на антигены *M. tuberculosis* независимо от способа их получения, но нельзя исключить, что и на компоненты питательных сред или продукты жизнедеятельности тех бактериальных клеток (*E. coli* или *L. lactis*), с помощью которых получали генно-инженерные протеины. Разработчики технологии Диаскинеста добились 95–98% степени очистки препаративных количеств генноинженерного белка ESAT6/CFP10 [2]. Однако при переходе от лабораторных серий к масштабированному производству чрезвычайно трудно сохранить такую высокую степень очистки.

Таится ли в природе Диаскинеста потенциал для более серьезных побочных реакций, чем в описанных выше случаях? Ведь молекулярный вес у линкированных (слитых вместе) белков ESAT6 и CFP10 существенно больше, чем у любой из многих (до 200) гаптенных фракций стандартного туберкулина. Кроме того, концентрация ESAT6 и CFP10 в десятки (если не в сотни) раз выше, чем у таких же природных белков в туберкулине, ведь последние синтезируются непосредственно микобактериями. Если в 1 дозе туберкулина (2ТЕ) для пробы Манту суммарно содержится 0,12 мкг около 20 мелких белков, то в аналогичной дозе Диаскинеста — 0,2 мкг только чистого крупного монопротеина ESAT6/CFP10.

Ярким доказательством безопасности пробы Манту с туберкулином PPD-L стал печально известный инцидент в октябре 2013 года в Приморском крае, когда по халатности школьного педиатра и в нарушение инструкции медсестра вместо 2ТЕ стандартного туберкулина ввела 45 подросткам внутрикожно раствор сухого очищенного туберкулина в дозе, в 2500 раз превышающей допустимую. После этой процедуры у 32 подростков возникла токсико-аллергическая реакция на туберкулин в виде покраснения в месте инъекции и головной боли. В Москве обследовали 11 школьников, остальных наблюдали во Владивостоке. Вскоре без каких-либо последствий для здоровья все подростки вернулись к занятиям. Вряд ли такой финал был возможен после передозировки рекомбинантного аллергена.

Судить об иммунных и патохимических механизмах местных и системных повреждающих реакций на внутрикожное введение туберкулезных аллергенов можно только гипотетически, ибо конкретные научные сведения по этому вопросу отсутствуют. Если взять за основу иммунозависимую концепцию ГНТ, то описанные выше несколько десятков эпизодов никак не могут быть отнесены к типу I иммунологической гиперчувствительности по классификации Coombs и Gell [10]. Как известно, эффекторами данного варианта ГНТ служат специфические IgE-антитела вместе с тучными клетками и базофилами. При постановке кожных проб с туберкулезными аллергенами реакции такого типа встречались бы гораздо чаще, к тому же у пациентов в анамнезе должна четко прослеживаться аллергическая предрасположенность к атопии. Для выработки специфических IgE-антител микобактериальные белки и другие компоненты Диаскинеста внятно, слишком маловесны.

В этом свете представляются малоубедительными объяснения причины смерти 6-летней девочки в Смоленском противотуберкулезном клиническом диспансере в декабре 2015. Первоначально СМИ ошибочно сообщили, что причиной смерти стала постановка пробы Манту, а не Диаскинест. Это побудило предприятие НИИ вакцин и сывороток экстренно командировать своих представителей из Петербурга к месту трагедии. Однако московские фтизиатры прибыли раньше и специалисты СПбНИИВС контакта с родителями девочки и врачами диспансера не имели. В подробной справке, составленной местными специалистами и экспертами, указано, что ребенок потерял сознание и у него остановилось сердце прямо во время введения Диаскинеста. Однако по свежим следам события, журналисты писали о смерти девочки на руках родителей после постановки пробы.

Согласно тексту «Справки по результатам проверки ОГБУЗ «Смоленский противотуберкулезный клинический диспансер» по факту смерти ребенка ФИО от 29.12.2015 «Причиной смерти (ФИО ребенка) послужила Мгновенная смерть. Диагноз «Мгновенная смерть» выставлен после полного посмертного исследования, не выявившего наличия нозологических единиц, которые могли бы самостоятельно явиться причиной смерти, и исключения анафилактической реакции и возможных побочных реакций на введение препарата Диаскинест». Далее следует: «Пусковым фактором для развития Мгновенной смерти у ребенка ... могла явиться психоэмоциональная реакция на инъекцию, склеротические послеоперационные изменения в миокарде и проекции проводящей системы сердца» (Цит. по тексту Справки). Почему-то в справке отсутствовало заключение эксперта с данными исследования трупа девочки.

Некоторое сомнение вызывает ссылка на психоэмоциональную реакцию, так как эта девочка за несколько лет до этого без каких-либо тяжелых последствий перенесла операцию на сердце с соответствующими реабилитационными процедурами после неё, а также не раз получала прививки

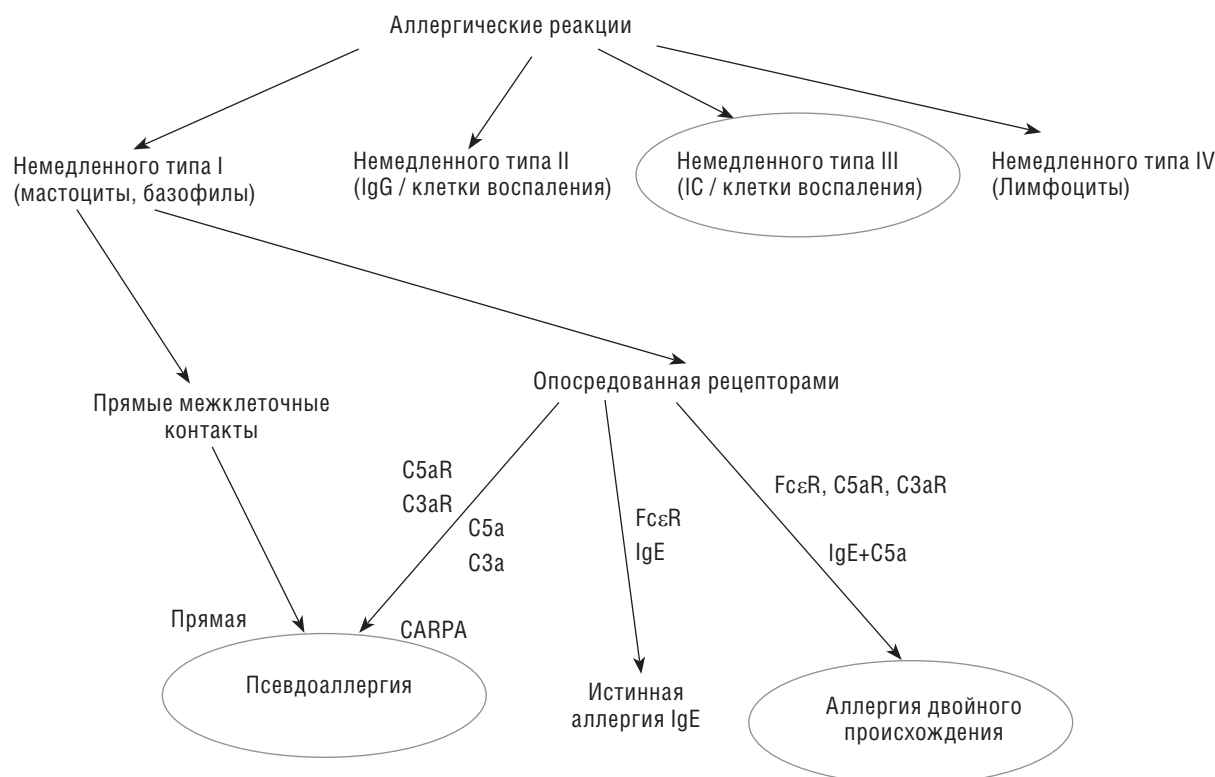


Рис. 1. Схема возможных реакций ГНТ (выделены овалом)

и другие инъекции. В том числе ей неоднократно без всяких проблем ставили пробу Манту.

Однако остается сомнение в корректности лабораторных аргументов о непричастности аллергической пробы с ДСТ к случившемуся. Приведем дословно весь п. 3 справки: «Анализ представленной документации и дополнительные исследования свидетельствуют об отсутствии у ребенка анафилактического шока: у ребенка отсутствовали аллергия и аллергические заболевания, что подтверждено лабораторным исследованием крови ребенка в первые 5 часов после смерти (уровень общего IgE 14,7 U/ml при норме 0,00–100,0 U/ml, эозинофилы 3% при норме 3–4%, триптаза 2,65 мкг/л при норме 11,0 мкг/л)». Эти аргументы не выдерживают серьезной критики, ибо давно известно, что механизмов анафилактических реакций больше, чем только обусловленные атопическими антителами класса IgE.

В наших случаях более вероятной представляется причастность третьего типа ГНТ (иммунокомплексного по известной классификации Джелла и Кумбса), при котором аллергенами могут быть сравнительно небольшие растворимые белки, а эффекторами служат антитела к микобактериальным антигенам, уже предсуществующие к моменту внутрикожной пробы (10). Эти антитела, преимущественно подклассов IgG1, IgG2 и IgG3, а также класса IgM, образуют с введенными в кожу веществами иммунные комплексы, которые активируют систему комплемента. Либерация анафилотоксинов C3a, C3b и C5a ведет к повышению проницаемости сосудов,

распаду нейтрофилов и воспалительному повреждению окружающих тканей. Клиницисты подчеркивают, что анафилактические реакции этого типа иногда могут развиваться стремительно, больной сразу теряет сознание, артериальное давление не определяется, дыхание в легких не выслушивается. Протившоковая терапия при этом неэффективна [4, 13].

Также весьма вероятно развитие анафилактоидных (аллергоидных) реакций, которые клинически очень сходны с анафилактическими, но в них отсутствует иммунологическая стадия. В таком случае высвобождение анафилотоксинов C3a, C3b, C5a или биологически активных аминов (гистамина, ацетилхолина, брадикинина и других) в месте инъекции происходит в результате прямого воздействия на клетки различных веществ, без участия специфических антител. При этом прямыми либераторами медиаторов воспаления могут быть компоненты бактериальных клеток, их генноинженерные продукты, следовые количества среды культивирования. Нередко природа таких реакций имеет смешанный характер, когда к их возникновению причастны одновременно различные механизмы и факторы (рис 1).

По существу, все варианты гиперчувствительности являются попыткой защиты организма от чужеродных агентов, однако избыточный ответ приводит к повреждению его клеток, органов и систем.

Независимо от того, к какой категории местные или системные немедленные реакции относятся, степень их тяжести определяется выраженностью и скоростью развития гемоди-

намических нарушений и воспаления. Чем быстрее они проявляются, тем выше тяжесть — вплоть до анафилактического шока. Поэтому наблюдение за пациентом в течение некоторого времени после инъекции никогда не будет лишним.

Очевидно, что аллерген туберкулезный рекомбинантный Диаскинтест способен вызывать у части детей непредвиденные побочные местные и системные реакции ГНТ. Возможными механизмами манифестных проявлений индивидуальной непереносимости могут быть анафилактические и/или анафилактоидные реакции, вызванные генноинженерными белками, компонентами бактериального синтеза или среды культивирования. Зарегистрированные у детей около 50 случаев таких реакций не представляли большой опасности для жизни, наиболее яркими их проявлениями были обширный болезненный отек на руке, лихорадка, пузырьковые герпетическо-формные высыпания на коже. С целью профилактики развития более опасных побочных реакций целесообразно наблюдать пациентов не менее 15 минут после проведения проб и быть готовыми к борьбе с анафилаксией.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Сокольская Е.А., Долженко Е.Н., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Курилла А.А. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. В кн.: М.А. Пальцев Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. 2 изд. М.: Шико; 2011: 134–151.
- Киселев В.И., Пальцев М.А., Перельман М.И., Барановский П.М. Научное обоснование и создание аллергена туберкулезного рекомбинантного CFP10 — ESAT6 (препарат «Диаскинтест®»). В кн.: М.А. Пальцев Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. 2 изд. М.: Шико; 2011: 73–87.
- Кисличкин Н.Н., Ленхерр-Ильина Т.В., Красильников И.В. Диагностика туберкулеза. Туберкулин и группа препаратов на основе белков ESAT-6/CFP-10. Инфекционные болезни. 2016; Т. 14 (1): 48–54.
- Хайтов Р.М., Ильина Н.И. Клинические рекомендации. Аллергология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
- Кривохиж В.Н., Королюк А.М. Риск развития у детей непредвиденных побочных реакций на аллерген туберкулезный рекомбинантный. Детские инфекции. 2016; Т. 15 (1): 55–59.
- Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Слогодкая Л.В., Ерохин В.В., Овсянкина Е.С., Яблонский П.К., Губкина М.Ф., Левашев Ю.Н., Мушкин А.Ю., Елькин А.В., Виноградова Т.И. Клинические исследования по применению кожной пробы с препаратом «Диаскинтест®». В кн.: М.А. Пальцев Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. 2 изд. М.: Шико; 2011: 125–133.
- Слогодкая Л.В., Кочетков Я. А, Овсянкина Е.С., Филиппов А.В., Сенчихина О.Ю., Сельцовский П.П., Литвинов В.И. Возможности применения «Диаскинтеста®» при туберкулезе у детей и взрослых. В кн.: М.А. Пальцев Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. 2 изд. М.: Шико; 2011:152–180.
- Aggerbeck H, Madsen S.M. Safety of ESAT-6. Tuberculosis. 2006; 86: 363–373.
- Centers for disease control and prevention: updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect mycobacterium tuberculosis infection. Morbidity and mortality weekly report (MMWR). 2010; 59 (5):1–25.
- Coombs R., Gell P. The classification of allergic reactions underlying diseases. In: Clinical Aspects of Immunology. P.G. H. Gell, R.R. A. Coombs (Eds.). Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1963: 217–237.
- Froeschle J.E., Frederick L.R., Bloh A.M. Immediate hypersensitivity reactions after use of tuberculin skin testing. Clinical Infectious Diseases. 2002; V. 34 (Issue 1): e12 — e13.
- Hoff S.T., Peter J.G., Theron G., Pascoe M., Tingskov P.N., Aggerbeck H., Kolbus D., Ruhwald M., Andersen P., Dheda K. Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1 — specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection. European Respiratory Journal (ERJ) Express. Published on December 17, 2015 as doi: 10.1183/13993003.01464–2015.
- Manual Allergy and Immunology (3 ed.). Ed. Lawlor. G. Jr., Fisher T., Adelman D. Little. Boston/New York/Toronto/London: Brown and Company; 1995.
- Youssef E., Wooltorton E. Serious allergic reactions following tuberculin skin tests. CMAJ (Canadian Medical Association Journal) July 5, 2005 vol. 173 no. 1 doi: 10.1503/cmaj. 050710.

REFERENCES

- Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Sokol'skaya E. A., Dolzhenko E.N., Shuster A.M. Mart'yanov V. A., Kurilla A.A. Novye vozmozhnosti skringa i diagnostiki razlichnykh proyavleniy tuberkuleznoy infektsii u detey i podrostkov v Rossii [New opportunities for screening and diagnostics of various manifestations of tuberculosis infection among children and adolescents in Russia]. In: M.A. Pal'tsev red. Kozhnaya proba s preparatom Diaskintest® — novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii. 2 izd. M.: Shiko; 2011: 134–151 (in Russian).
- Kiselev V.I., Pal'tsev M. A., Perel'man M. I., Baranovskiy P.M. Nauchnoe obosnovanie i sozдание allergena tuberkuleznogo re-kombinantnogo CFP10 — ESAT6 (preparat Diaskintest®) [Scientific rationale and creation of recombinant allergen tuberculosis CFP10 — ESAT6 (Diaskintest® drug)]. In: M.A. Pal'tsev red. Kozhnaya proba s preparatom Diaskintest® — novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii. 2 izd. M.: Shiko; 2011: 73–87 (in Russian).
- Kislichkin N.N., Lenkherr-Il'ina T. V., Krasil'nikov I.V. Diagnostika tuberkuleza. Tuberkulin i gruppa preparatov na osnove belkov ESAT-6/CFP-10. [Diagnostics of tuberculosis. Tuberculin and a group of drugs based on proteins ESAT-6/CFP-10]. Infektsionnye bolezni, 2016. T. 14 (1): 48–54 (in Russian).
- Khaitov R.M. red., Il'ina N.I. Klinicheskie rekomendatsii. Allergologiya. [Clinical recommendations. Allergy]. M.: GEOTAR-Media; 2006 (in Russian).



5. Krivokhizh V.N., Korolyuk A.M. Risk razvitiya u detey nepredvidennykh pobochnykh reaktsiy na allergen tuberkuleznyy rekombinantnyy. [Risk of unexpected adverse effects resulting from the use of a skin test with recombinant tuberculosis allergen among children]. *Detskie infektsii*, 2016; T. 15 (1): 55–59. (in Russian).
6. Litvinov V.I., Sel'tsovskiy P. P., Slogotskaya L.V., Erokhin V.V., Ovsyankina E.S., Yablonskiy P.K., Gubkina M.F., Levashev Yu.N., Mushkin A.Yu., El'kin A. V., Vinogradova T.I. Klinicheskie issledovaniya po primeneniyu kozhnoy proby s preparatom Diaskintest®. [Clinical studies on the use of skin testing with the drug Diaskintest®]. In: M.A. Pal'tsev red. *Kozhnaya proba s preparatom Diaskintest® — novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii*. 2 izd. M.: Shiko; 2011: 125–133 (in Russian).
7. Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya. A., Ovsyankina E.S., Filippov A.V., Senchikhina O.Yu., Sel'tsovskiy P. P., Litvinov V.I. Vozmozhnosti primeneniya Diaskintesta® pri tuberkuleze u detey i vzroslykh. [The opportunities of using Diaskintest® among children and adults with tuberculosis]. In: M.A. Pal'tsev red. *Kozhnaya proba s preparatom Diaskintest® — novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii*. 2 izd. M.: Shiko; 2011: 152–180. (in Russian).
8. Aggerbeck H, Madsen S.M. Safety of ESAT-6. *Tuberculosis*. 2006; 86: 363–373.
9. Centers for disease control and prevention: updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR (Morbidity and mortality weekly report)*. 2010; 59 (5):1–25.
10. Coombs R., Gell P. The classification of allergic reactions underlying diseases. In: P.G. H. Gell, R.R. A. Coombs (Eds.) *Clinical Aspects of Immunology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1963, p. 217–237.
11. Froeschle J.E., Frederick L.R., Bloh A.M. Immediate hypersensitivity reactions after use of tuberculin skin testing. *Clinical Infectious Diseases* Volume 2002, 34, Issue 1 Pp. e12–e13.
12. Hoff S.T., Peter J.G., Theron G., Pascoe M., Tingskov P.N., Aggerbeck H., Kolbus D., Ruhwald M., Andersen P., Dheda K. Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1 — specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection. *European Respiratory Journal (ERJ) Express*. Published on December 17, 2015 as doi: 10.1183/13993003.01464–2015.
13. *Manual Allergy and Immunology* (3 ed.). Ed. Lawlor. G. Jr., Fisher T., Adelman D. Little. Boston/New York/Toronto/London: Brown and Company; 1995.
14. Youssef E., Woollorton E. Serious allergic reactions following tuberculin skin tests. *CMAJ (Canadian Medical Association Journal)* July 5, 2005 vol. 173 no. 1. doi: 10.1503/cmaj.050710.