

## ОСОБЕННОСТИ РЕАГИРОВАНИЯ ТЕСТОВ *IN VITRO* И КОЖНЫХ ПРОБ С ТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ АЛЛЕРГЕНАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

© Лозовская М.Э., Гурина О.П., Дементьева Е.А., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Шibaкова Н.Д., Белушков В.В.

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

**Резюме.** У 63 детей возраста от 0 до 15 лет изучены результаты трех тестов на основе антигенов CFP-10 и ESAT-6: внутрикожного теста Диаскинтест и двух тестов *in vitro* QuantiFERON и Тубинферон. Среди обследованных детей 8 не инфицированы МБТ, 15 инфицированы с прошлых лет, 14 в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, 26 больных туберкулезом. Установлено, что при высокой частоте совпадения результатов всех трех тестов (69,8%), в некоторых ситуациях они могут реагировать по-разному и давать дополнительную информацию. При принятии QuantiFERON за эталонный тест при туберкулезной инфекции, чувствительность Тубинферона составила 64,7%, специфичность 75,9%.

**Ключевые слова:** дети, туберкулез, Диаскинтест, QuantiFERON, Тубинферон.

## FEATURES OF REACTION *IN VITRO* TESTS AND SKIN TESTS WITH TUBERCULAR ALLERGENS DEPENDING ON VARIANTS OF THE TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN

© Lozovskaya M.E., Gurina O.P., Dementyeva E.A., Vasilyeva E.B., Klochkova L.V., Shibakova N.D., Belushkov V.V.

St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

**Abstract:** The results of three tests on the basis of CFP-10 and ESAT-6 antigens: intracutaneous Diaskintest and two *in vitro* tests QuantiFERON and Tubinferon were studied in 63 children of age from 0 to 15 years. Among the examined children 8 patients those not infected with tuberculous mycobacteria, 15 patients are infected from last years, 14 patients are in the early period of primary tuberculosis infection, 26 children ill with tuberculosis. It is established that at high rate of coincidence of results of all three test (69,8%) in particular situations they can react differently, providing thereby additional information. At acceptance of QuantiFERON for the reference test at a tuberculosis infection, Tubinferon's sensitivity was 64,7%, specificity 75,9%.

**Key words:** children, tuberculosis, Diaskintest, QuantiFERON, Tubinferon.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в практику диагностики туберкулезной инфекции у детей в Российской Федерации прочно вошла кожная проба с Диаскинтестом (ДСТ), показавшая высокую результативность, по данным многочисленных исследований, при дифференциальной диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии, определении активности туберкулезной инфекции, риска развития заболевания, эффективности лечебно-профилактических мероприятий [4, 5, 10]. Секреторные белки микобактерии туберкулеза ESAT-6 и CFP-10, положенные российскими учеными в основу ДСТ, ранее были использованы за рубежом в создании тестов для диагностики туберкулезной инфекции *in vitro* [12, 13]. Наиболее распространенным из них

является «Квантиферон» или квантифероновый тест — QuantiFERON (QFT) (Cellestis Ltd, Australia), основанный на измерении продукции гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ) Т-лимфоцитами крови *in vitro* в ответ на стимуляцию специфическими антигенами (Interferon-gamma release assay — IGRA) [12, 13]. Включение иммунологических тестов (*in vitro*) в комплекс диагностических мероприятий позволит оптимизировать раннюю диагностику туберкулезной инфекции у детей [9]. Исследования свидетельствуют о высокой частоте совпадений ДСТ и QFT [2, 3 11]. Обладая высокой диагностической точностью, QFT имеет недостатки, главные из которых — высокая стоимость и зависимость от импорта. В Российской Федерации разработана, зарегистрирована и рекомендована

к клиническому применению тест-система *in vitro* «Тубинферон» (ООО «Мона», Москва) [1], близкая по принципу действия Квантиферону, но употребляемая не столь широко. В настоящее время данные в научной литературе о применении тест-системы «Тубинферон» единичны [6–8], что препятствует внедрению отечественного теста в клиническую практику и его дальнейшему совершенствованию.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сопоставление результатов ДСТ, QFT, ТИТ и пробы Манту с 2ТЕ у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции, в том числе, при иммунопатологических состояниях, для уточнения их информативности и показаний к применению.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методами QFT, ТИТ и ДСТ обследованы 63 ребенка, у которых имелись трудности при диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза. Возраст детей от 7 мес. до 15 лет: от 0 до 3-х лет — 28 детей, 3–6 лет — 13 чел., 7–11 лет — 15 чел., с 12 до 15 лет — 7 детей. Вакцинацию против туберкулеза получили 59 детей (93,7%), в том числе без формирования рубца — 10 (15,8%), остальные 4 ребенка (6,3%) не вакцинированы. Ревакцинированы БЦЖ 2 ребенка (3,2%). Туберкулезный контакт (семейный, родственник) установлен у 26 детей (41,3%), в том числе, бацилярный — у 15 детей (23,8%). Детям в условиях туберкулезного диагностического отделения проведено комплексное фтизиатрическое обследование, включающее, помимо перечисленных тестов, рентгено-томографическое исследование с проведением МСКТ, УЗИ органов брюшной полости, фибробронхоскопию в показанных случаях. Всем детям проводилось стандартное бактериологическое обследование (посев на МБТ промывных вод бронхов, желудка и мочи). Бронхиальные смывы, взятые при ФБС, ликвор, промывные воды желудка исследованы методом ПЦР и Bactec. Следует отметить, что бактериовыделение было обнаружено только у 2 детей: у 1 ребенка в промывных водах бронхов (посев на плотную среду), и 1 — положительный результат ПЦР и Bactec ликвора и промывных вод желудка.

Кровь на QFT и ТИТ бралась одномоментно. Диаскинтест проводился после тестов *in vitro*. Проба с ДСТ оценивалась согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ №855 от 29 октября 2009г. «О внесении изменений в приложение

№ 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г., № 109». Квантифероновый тест проводился при помощи QuantiFERON-TB Gold In Tube Method — набора для определения клеточного ответа к пептидным антигенам ESAT-6, CFP-10 и TB7.7 по уровню продукции интерферона гамма в пробирках с образцами цельной крови, фирма Cellestis Ltd, Австралия; исследование проводилось согласно инструкции к набору. Тубинфероновый тест (ТИТ) осуществлялся при помощи тест-системы «Набор реагентов для иммунологического определения туберкулезного инфицирования по индукции интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ) *in vitro* в присутствии специфических антигенов микобактерий туберкулеза «Тубинферон» (производитель ООО «Мона, Москва, РФ) в соответствии с прилагаемой инструкцией и методическими рекомендациями [1]. Принцип работы Набора основан на явлении специфической индукции (увеличении концентрации) IFN- $\gamma$  в цельной гепаринизированной крови после добавления в нее антигенов микобактерий туберкулеза: туберкулина (PPD) и смеси специфических рекомбинантных антигенов ESAT-6 и CFP-10. Окончательные диагнозы, установленные детям после комплексного фтизиатрического обследования и динамического наблюдения, позволили выделить 4 группы: 1 группа — 8 детей, не инфицированных МБТ (в том числе, 1 — с ВИЧ-инфекцией); 2 группа — 15 детей, инфицированных МБТ с прошлых лет без заболевания туберкулезом (ТИ); 3 группа — 14 детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, то есть с «виражом» туберкулиновой чувствительности (РППТИ); 4 группа — 26 детей — с заболеванием туберкулезом различной степени тяжести (среди них 2 ребенка с сочетанной инфекцией туберкулез-ВИЧ). В статье представлены результаты проб Манту с 2ТЕ, ДСТ, QFT и ТИТ всех наблюдаемых детей. Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерной программы Statistica v.6.1. При сравнении частотных величин применяли  $\chi^2$ -критерий Пирсона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 1-й группе, среди 8 детей, не инфицированных МБТ, 7 детей имели возраст до трех лет и 1 ребенок — 4 года. Поводом для обследования у трех детей были заболевания: менингит неуточненной этиологии — 1, легочные процессы, требующие исключения туберкулеза — 2 (в том числе, у 1 больного с ВИЧ инфекцией 4-А стадии). В остальных 5 случа-

Таблица 1

## Результаты тестов у детей, не инфицированных МБТ

Число наблюдений (n=8)	Манту 2ТЕ	Диаскинтест	Квантиферон	Тубинферон ESAT-6, CFP-10	Тубинферон PPD
	1	2	3	4	5
4	+	–	–	–	–
3	+	–	–	–	+
1 (ВИЧ)	–	–	–	–	+
Всего положительных	7 (87,5%)	0	0	0	4 (50,0%)
Достоверность различий					$P_{5-1} < 0,05$

Таблица 2

## Результаты тестов у детей, инфицированных МБТ с прошлых лет из групп риска по заболеванию

Число наблюдений (n=15)	Манту 2ТЕ	Диаскинтест	Квантиферон	Тубинферон ESAT-6, CFP-10	Тубинферон PPD
	1	2	3	4	5
1	+	+	–	–	+
4	+	+	+	+	+
2	+	–	–	–	+
4	+	–	–	–	–
4	+	–	–	+	+
Всего положительных	15 (100,0%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	8 (53,3%)	11 (73,3%)
Достоверность различий				$P_{4-3} < 0,05$ $P_{4-2} < 0,05$	

ях дети были направлены по результатам туберкулинодиагностики и по контакту с подозрением на туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ). Разобщенные туберкулезные контакты были у 3 детей, из них 1 перинатальный. Все 8 детей были привиты вакциной БЦЖ. У всех (кроме 1 ребенка, имевшего ВИЧ-инфекцию) были положительными пробы Манту с 2 ТЕ. В результате обследования, по совокупности клиничко-рентгенологических данных и лабораторных показателей, динамического наблюдения этих 8 детей данных в пользу заболевания туберкулезом и инфицирования МБТ не получено.

Результаты тестов с ESAT-6 и CFP-10 были следующими (табл. 1): ДСТ и QFT — отрицательные у всех 8 пациентов. Тубинфероновый тест также дал отрицательный результат по пробе с ESAT-6 и CFP-10 у всех не инфицированных МБТ детей. Проба тубинферонового теста с PPD оказалась положительной у 4 из 8 детей, свидетельствуя о наличии ПВА (табл. 1), в том числе — у ребенка с ВИЧ инфекцией, с отрицательной пробой Манту с 2ТЕ. Это, в совокупности с результатами клиничко-рентгенологического обследования, способствовало исключению диагноза туберкулеза у данного пациента. Таким, образом, у не инфици-

рованных МБТ детей результаты трех тестов с антигенами ESAT-6 и CFP-10: диаскинтест, квантиферон и тубинферон — совпали и были отрицательными.

Во 2-й группе 15 детей, тубинфицированных (ТИ) с прошлых лет, из групп повышенного риска по туберкулезу, возраст пациентов составил от 5 до 15 лет, преобладали дети школьного возраста. Туберкулезный контакт был установлен у 2 детей. Все дети были направлены в стационар для исключения локальной формы туберкулеза. У двух детей имелась сопутствующая хроническая неспецифическая патология легких (бронхиальная астма, постпневмонический пневмофиброз). Изучаемые тесты показали следующие результаты (табл. 2).

Среди 15 детей, тубинфицированных с прошлых лет, у 4 детей все 3 теста с ESAT-6 и CFP-10 (ДСТ, QFT и ТИТ) были положительными, что свидетельствовало о высокой активности туберкулезной инфекции и требовало проведения превентивного лечения. У 6 детей — все три теста отрицательны, причем у 2 из них положительный результат пробы Тубинферон-PPD свидетельствовал о выраженности поствакцинального иммунитета. В остальных случаях (у 4 из 15 детей) отрицательные результаты ДСТ и QFT сочетались

Таблица 3

## Результаты тестов у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции

Число наблюдений (n=14)	Манту 2ТЕ	Диаскинтест	Квантиферон	Тубинферон ESAT-6, CFP-10	Тубинферон PPD
	1	2	3	4	5
3	+	+	+	+	+
2	+	–	–	–	–
3	+	–	–	–	+
1	+	+	+	–	–
1	+	–	+	+	+
1	+	+	–	+	–
1	+	–	–	+	–
1	–	–	+	–	–
1	+	–	+	–	–
Всего положительных	13 (92,9%)	5 (35,7%)	7 (50,0%)	6 (48,9%)	7 (50,0%)
Достоверность различий			$P_{3-2} < 0,05$	$P_{4-2} > 0,05; P_{4-3} > 0,05$	

с положительным тестом ТИТ и у 1 положительный ДСТ сочетался с отрицательными тестами *in vitro*.

В третьей группе из 14 детей, находящихся в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (РППТИ), 4 ребенка были младшего школьного возраста, остальные 10 — до 3 лет. Туберкулезный контакт отмечался у 7 детей (в том числе, с больными, выделяющими МБТ, у 5 детей). Результаты изучаемых тестов отражены в таблице 3.

Все три положительных теста (ДСТ, QFT и ТИТ) отмечались у 3 детей (все дети с гиперергической чувствительностью к туберкулину). Все три отрицательных теста (ДСТ, QFT и ТИТ) оказались у 5 детей, причем у 2 детей они сочетались с отрицательной, а у 3 с положительной пробой Тубинферон-PPD, что могло указывать на поствакцинальную аллергию. Однако остальные данные обследования этих 5 детей (со всеми отрицательными тестами) не позволяли отказаться от наличия у них «Раннего периода первичной туберкулезной инфекции».

У остальных 6 детей (50%) 3-й группы имелись расхождения в результатах изучаемых тестов: у 3 детей положительными были 2 из 3 тестов (ДСТ, QFT, ТИТ) в разных комбинациях, у 3 детей — 1 из 3 тестов (у 2 реагировал только QFT, у 1 — только ТИТ). Обращает на себя внимание тот факт, что ДСТ у 9 из 14 детей в РППТИ показал отрицательный результат. У этих Диаскин-отрицательных пациентов в 1 случае были положительными оба теста *in vitro*, и в трех случаях один из этих тестов (QFT или ТИТ), в 5 случаях все тесты отрицательные. В целом складывается впечатление, что в РППТИ пробы *in vitro* были более чув-

ствительны по сравнению с ДСТ (табл. 3). У одного ребенка раннего возраста, при обследовании по туберкулезному контакту, оказался положительным только квантифероновый тест, по которому и был диагностирован РППТИ, т.к. проба Манту у этого ребенка, также дала отрицательный результат.

В 4-й группе детей, группе больных туберкулезом (26 детей от 7 мес. до 14 лет) клинические формы заболевания были следующими: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) — 11, ТВГЛУ осложненного течения — 5, первичный туберкулезный комплекс (ПТК) — 2, туберкулезная интоксикация — 3, генерализованный туберкулез — 3 (в том числе — 2 в сочетании с ВИЧ), инфильтративный туберкулез и туберкулема — по одному случаю. Результаты проведения тестов представлены в таблице 4. У 14 из 26 больных детей (53,8%) все 3 изучаемых теста (ДСТ, QFT и ТИТ с ESAT-6 и CFP-10) были положительны, у 7 (26,9%) детей не отреагировал ТИТ при положительных ДСТ и QFT. У всех 3 детей с генерализованным туберкулезом не отреагировал ДСТ при положительных QFT (2) или ТИТ (1).

У 2 (7,7%) детей с доказанным туберкулезом была положительна только проба Манту с 2 ТЕ при отрицательных QFT, ТИТ и ДСТ. Так, у ребенка А., 3 лет, не привитого вакциной БЦЖ, по выражению пробы Манту и рентгено-томографическому обследованию был выявлен ТВГЛУ в фазе начинающейся кальцинации. Все три теста с антигенами ESAT-6 и CFP-10 были отрицательными.

В целом, среди 63 детей, обследованных тремя тестами на основе антигенов ESAT-6 и CFP-10, процент совпадения их результатов

Таблица 4

## Результаты тестов у детей больных туберкулезом

Число наблюдений (n=26)	Манту 2ТЕ	Диаскинтест	Квантиферон	Тубинферон ESAT-6, CFP-10	Тубинферон PPD
	1	2	3	4	5
13	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	-
4	+	+	+	-	+
3	+	+	+	-	-
1 генерализованный ТВ+ВИЧ	-	-	+	-	-
1 генерализованный ТВ+ВИЧ	-	-	-	+	-
1 генерализованный ТВ, менингит	-	-	+	-	-
1 туберкулема	+	-	-	-	+
1 ТВГЛУ (без БЦЖ)	+	-	-	-	-
Всего положительных	23 (88,5%)	21 (80,8%)	23 (88,5%)	15 (57,7%)	18 (69,2)
Достоверность различий			$P_{3-2} > 0,05$	$P_{4-2} > 0,05; P_{4-3} < 0,05$	

составил: ДСТ и QFT — 57 (90,5%), ДСТ и ТИТ — 47 (74,6%), QFT и ТИТ — 45 (71,4%); все три теста совпали в 44 (69,8%).

При активном туберкулезе (26 больных) положительные результаты тестов (чувствительность метода) составили: ДСТ — 21 из 26 детей — 80,8%, QFT — 23 ребенка — 88,5% ( $p > 0,05$  по сравнению с ДСТ), ТИТ — 16 детей — 61,5% ( $p > 0,05$  по сравнению с ДСТ и  $p < 0,05$  по сравнению с QFT). Проба Манту с 2 ТЕ была положительной у 23 из 26 больных детей (88,5%).

Тест «Тубинферон» разработан российскими учеными как отечественный аналог теста QuantiFERON (принятого в странах Европы и США), и поэтому целесообразно определить чувствительность и специфичность ТИТ, приняв QuantiFERON за эталонный тест или «золотой стандарт». Расчет проводился на основании таблицы 5 (где ИП — истинно-положительные результаты; ИО — истинно-отрицательные результаты; ЛП — ложноположительные результаты; ЛО — ложноотрицательные результаты).

Чувствительность теста Тубинферон =  $\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) = 64,7\%$ .

Специфичность теста Тубинферон =  $\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) = 75,9\%$ .

Таким образом, если принять QFT за эталонный тест, то ТИТ значительно уступает ему по чувствительности, и несколько мень-

ше по специфичности. Вместе с тем тест QuantiFERON имеет два существенных недостатка: высокая себестоимость и зависимость от импорта. В связи с этим тест Тубинферон можно считать конкурентоспособной тест-системой, производство и применение которой целесообразно совершенствовать и развивать вместо импортных тест-систем.

## ВЫВОДЫ

1. Тесты на основе антигенов микобактерий туберкулеза ESAT-6 и CFP-10: Диаскинтест, QuantiFERON, Тубинферон — при высокой частоте совпадения результатов (69,8%), в некоторых ситуациях могут реагировать по-разному и давать дополнительную информацию при совместном применении в сложных диагностических случаях.
2. Тесты *in vitro* (QFT и ТИТ) оказались более чувствительными при иммунопатологических состояниях (сочетание с ВИЧ-инфекцией, генерализованный туберкулез) по сравнению с ДСТ.
3. У больных активным туберкулезом наиболее чувствительным оказался QuantiFERON — 88,5%, затем Диаскинтест — 80,8% и менее чувствителен Тубинферон — 61,5%.
4. В сложных случаях диагностики туберкулеза у детей целесообразно сочетать постановку тестов *in vivo* и *in vitro*.
5. При принятии QuantiFERON за эталонный тест при туберкулезной инфекции, чувствительность Тубинферона составила 64,7%, специфичность 75,9%.

Таблица 5

### Варианты результатов теста «Тубинферон»

Результат теста «Тубинферон»	Положительный QFT	
	да	нет
Положительный	ИП (22)	ЛП (7)
Отрицательный	ЛО (12)	ИО (22)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Владимирский М.А., Мордовская Л.И. и др. Иммунодиагностика туберкулезной инфекции у детей и подростков. Методические рекомендации — Москва: ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» МЗ РФ, НИИ фтизиопульмонологии, ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия», 2012. 19 с.
2. Белушков В.В., Лозовская М.Э., Шibaкова Н.В., Гурина О.П., Дементьева Е.А. Результаты новых методов диагностики туберкулезной инфекции у детей // В книге: Здоровье детей: профилактика социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург — 2011 Материалы V Российского форума. Совместно с ГУ «Научный Центр здоровья детей РАМН». 2011. С. 27–28.
3. Гурина О.П., Лозовская М.Э., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Новик Г.А., Белушков В.В., Шibaкова Н.Д. Квантифероновый тест в диагностике детского туберкулеза // Проблемы медицинской микологии. 2013. Т. 15. № 2. С. 68.
4. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. академика РАН и РАМН М.А. Пальцева — М.: «Шико», 2011. 256 с.
5. Лозовская М.Э., Белушков В.В., Новик Г.А., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Дементьева Е.А. Диагностика туберкулеза у детей с аллергическими реакциями и заболеваниями на основе иммуноаллергических тестов // Туберкулез и болезни легких.—2015.— № 7.—С.84–85.
6. Лозовская М.Э., Белушков В.В., Гурина О.П., Дементьева Е.А., Шibaкова Н.Д., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В. Сопоставление лабораторных тестов QuantiFERON, Тубинферон и Диаскинтеста у детей с туберкулезной инфекцией // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. №12. С.838–842.
7. Лозовская М.Э., Белушков В.В., Гурина О.П., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекцией у детей // Педиатр. 2014. Т. 5. №3. С.46–50.
8. Мордовская Л.И., Владимирский М.А., Аксенова В.А. и др. Индукция интерферона-гамма в образцах цельной крови *in vitro* — тест для определения туберкулезного инфицирования детей и подростков // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2009. №6. С. 19–24.
9. Плеханова М.А., Аксенова В.А., Ткачук А.П., Пацула Ю.И., Коломеец А.Н. Оценка специфических антигенов ранней стадии туберкулезной инфекции у детей // Туберкулез и болезни легких. 2017. №1. С. 27–33.
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. 36 с.
11. Слогодкая 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 // Всероссийская научно-практическая конф. «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом»: Материалы. СПб., 2011. С.379–381.
12. Arend S., Andersen P., van Meijjaarden K., et al. Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted anti-genic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10 //J. Infect. Dis. 2000. V.181. 1850–1854.
13. Mazurek G., Jereb J., Lobue P. et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection // United States. MMWR Recomm. Rep. 2005. vol.54. P.49–55.