

## ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ НОВОГО КОЖНОГО ТЕСТА (ДИАСКИНТЕСТА®) ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Л. В. СЛОГОЦКАЯ<sup>1</sup>, В. И. ЛИТВИНОВ<sup>1</sup>, А. В. ФИЛИППОВ<sup>1</sup>, Я. А. КОЧЕТКОВ<sup>1</sup>, П. П. СЕЛЬЦОВСКИЙ<sup>1</sup>,  
Л. Б. СТАХЕЕВА<sup>1</sup>, А. М. ШУСТЕР<sup>2</sup>, В. А. МАРТЪЯНОВ<sup>2</sup>, А. В. ДЁМИН<sup>2</sup>

### SENSITIVITY OF THE NEW SKIN TEST DIASKINTEST® FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

L. V. SLOGOTSKAYA<sup>1</sup>, V. I. LITVINOV<sup>1</sup>, A. V. FILIPPOV<sup>1</sup>, YA. A. KOCHETKOV<sup>1</sup>, P. P. SELTSOVSKY<sup>1</sup>,  
L. B. STAKHEYEVA<sup>1</sup>, A. M. SHUSTER<sup>2</sup>, V. A. MARTYANOV<sup>2</sup>, A. V. DEMIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом  
Департамента здравоохранения города Москвы,

<sup>2</sup>ЗАО «Мастерклон»

В России был создан препарат для внутрикожной пробы Диаскинтест® – аллерген туберкулёзный рекомбинантный на основе специфичных для *M. tuberculosis* белков: ESAT-6 и CFP-10, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli*. С целью определения чувствительности нового кожного теста при активной туберкулёзной инфекции были параллельно поставлены тесты с Диаскинтестом® и Манту с 2 ТЕ ППД-Л 300 детям и подросткам, больным туберкулёзом и наблюдаемым в группах риска в противотуберкулёзном диспансере.

Диаскинтест® показал высокую чувствительность не только при активном туберкулёзе, но и при скрытой, т. н. латентной туберкулёзной инфекции. Об этом свидетельствуют следующие данные. У больных туберкулёзом детей и подростков, получивших интенсивный курс химиотерапии, отмечают высокий процент (83,8%) положительных реакций на Диаскинтест®. Отрицательные тесты наблюдали только при наличии малых форм в стадии рассасывания. У детей, закончивших лечение, положительные реакции отмечали в 78,3%, причём у лиц, перенёвших туберкулёз внутригрудных лимфоузлов, отрицательные реакции наблюдали не ранее 18 мес. лечения. Наиболее высокая чувствительность Диаскинтеста® отмечена у детей в раннем периоде первичной туберкулёзной инфекции и при наличии семейного контакта с бактериовыделителями (91,7%). У этих детей с наибольшей достоверностью можно судить о наличии латентной туберкулёзной инфекции, популяция которой в момент исследования находится в активном состоянии. У детей в раннем периоде первичной туберкулёзной инфекции, но без наличия семейного контакта с бактериовыделителями отмечен более низкий процент положительных реакций на Диаскинтест® как до лечения (37,5%), так и после (10%), что свидетельствует, очевидно, о меньшей бактериальной нагрузке в организме ребёнка. У лиц с гиперергическими пробами на туберкулин выявлен высокий процент положительных реакций на Диаскинтест® (76,2%). В группе больных, получивших превентивную терапию, – только в 16,7%. У детей и подростков с длительной положительной реакцией на пробу Манту (в течение более 3 лет) в большинстве случаев (97%) реакция на Диаскинтест® была отрицательной, поскольку в ранний период инфицирования, когда происходит размножение микобактерий в организме ребёнка, реакция на Диаскинтест® бывает положительной, но по прошествии 3 лет велика вероятность перехода инфекции в стадию персистенции – в это время реакция на Диаскинтест® становится отрицательной. Диаскинтест® не вызывает гиперчувствительности замедленного типа, связанной с вакцинацией БЦЖ, что свидетельствует о его высокой специфичности. Не было положительных реакций и у лиц с неспецифическими заболеваниями лёгких.

**Ключевые слова:** туберкулёз, диагностика, Диаскинтест®, антигены – ESAT-6 и CFP-10.

In Russia, an intradermal Diaskintest® drug has been designed, which is a recombinant tuberculosis allergen based on *M. tuberculosis* – specific proteins: ESAT-6 and CFP-10 produced by a genetically modified *Escherichia coli* culture. Diaskintest® test and Mantoux test with 2TE PPD-L were concurrently carried out in 300 children and adolescents with tuberculosis and followed up in risk groups at a tuberculosis dispensary to determine the sensitivity of the new skin test in active tuberculosis infection. Diaskintest® showed a high sensitivity not only in active tuberculosis, but also in occult, the so-called latent, tuberculosis infection. This is suggested by the following evidence. The high percentage (83.8%) of positive responses to Diaskintest® is noted in children and adolescents with tuberculosis, receiving an intensive course of chemotherapy. Negative tests were observed only in minor forms at the resolution stage. In the children who had completed treatment, positive tests were seen in 78.3%, moreover in those with prior tuberculosis of intrathoracic lymph nodes; negative tests were observed not earlier than 18 months after start of treatment. The highest sensitivity of Diaskintest® was shown in children with early primary tuberculosis infection and through family contact with bacteria-excreting subjects (91.7%). These children may be judged with the highest assurance to have latent tuberculosis infection, the population of which is in an active state at the moment of the study. The children with early primary tuberculosis infection, but in no family contact with bacteria-excreting individuals, showed a lower percentage of positive responses to Diaskintest® both before (37.5%) and after (10%) treatment, which suggests that there must be a lower bacterial burden in the child. A high percentage of positive responses to Diaskintest® (76.2%) were found in subjects with hyperergic reactions to tuberculin. These were in only 16.7% in the group of patients receiving preventive therapy. In children and adolescents with a persistent positive Mantoux test (for more than 3 years), the response to Diaskintest® was negative in most cases since in early infection when mycobacteria propagated, the reaction to the drug was positive, but as 3 years pass the probability of the infection transition to the persistence stage is high – at that time the response to Diaskintest® becomes negative. Diaskintest® induces no delayed hypersensitivity associated with BCG vaccination, suggesting its high specificity. There were no positive reactions in patients with nonspecific lung diseases.

**Key words:** tuberculosis, diagnosis, Diaskintest®, the antigens ESAT-6 and CFP-10.

Получение надёжного инструмента для выявления и диагностики туберкулёзной инфекции у детей является важнейшей задачей. Существующая туберкулинодиагностика огра-

ничена в своих возможностях, поскольку:

1) обладает низкой специфичностью у вакцинированных детей – с её помощью нельзя отличить поствакцинальную от инфекционной аллергии,

причём поствакцинальная аллергия сохраняется после прививки в течение 10 лет и более [1, 4, 17];

2) нельзя отличить активную туберкулёзную инфекцию от перенесённого в прошлом инфицирования или локального туберкулёзного процесса – положительная реакция сохраняется многие годы [4, 19, 24, 32];

3) обладает низкой чувствительностью при активном туберкулёзе – до 15-50% отрицательных реакций [20, 38, 40].

Результаты ряда исследований указывают на то, что при инфицировании заболевание развивается в течение первых 2 лет у 5% инфицированных, у остальных микобактерии переходят в стадию персистенции и сохраняются в организме в течение десятков лет [6, 19, 26]. *M. tuberculosis* кодирует около 4000 белков и меняет профиль генов, экспрессируемых для адаптации к окружающей среде, на разных стадиях инфекции и прогрессирования заболевания [6, 11, 12, 14]. Два из наиболее полно описанных антигенов, пригодных для использования в диагностических целях (ESAT-6 и CFP-10), кодируются в зоне RD1 *M. tuberculosis* при размножении микобактерий [5, 13, 39, 41]. В связи с их отсутствием в *M. bovis* BCG и большинстве микобактерий окружающей среды [21, 28] эти два белка использовали при разработке специфического диагностического теста, дифференцирующего инфекцию и вакцинацию BCG [7, 9, 27]. Реакции Т-лимфоцитов пациентов на ESAT-6 и CFP-10 оказались высокочувствительными и специфичными с точки зрения дифференциации между больными туберкулёзом и неинфицированными испытуемыми [6, 9, 17, 18, 29]. Это нашло применение в новых тестах *in vitro* – IGRA (Interferon-gamma release assay), в частности в 2 коммерческих версиях: QuantiFERON и ELISPOT. Они основаны на измерении продукции гамма-интерферона (ИНФ- $\gamma$ ) Т-лимфоцитами в ответ на стимуляцию специфическими антигенами [7, 16, 29, 34, 35, 36].

Как показывают обобщённые аналитические данные последних лет, тесты обладают высокой специфичностью, что особенно важно, у вакцинированных лиц (до 99%), но гораздо более низкой чувствительностью у больных туберкулёзом (до 78%) [30, 35].

Тесты обладают прогностическим значением, поскольку лица с положительной реакцией на эти тесты заболевают в течение 2 последующих лет значительно чаще, чем туберкулиноположительные [15].

На животных были испытаны кожные тесты на основе ESAT-6 и показано прогностическое значение положительных реакций – животные заболевали туберкулёзом значительно чаще [41, 42].

Если доказательство специфичности тестов не вызывает сомнения, то доказательства чувствительности тестов при скрытой, но активной туберкулёзной инфекции, именуемой в зарубежной литературе латентной, требуют дальнейших исследований. Наибольшей проблемой при определе-

нии чувствительности является отсутствие соответствующего «золотого стандарта» для её диагностики [20]. В некоторых исследованиях для замены латентной туберкулёзной инфекции наиболее часто используют случаи вновь диагностированного активного туберкулёза. Однако он является плохим заменителем из-за снижения клеточного иммунитета у этих больных [10, 22, 23].

Некоторые авторы считают, что идеальным «золотым стандартом» в профильных исследованиях были бы лица, лечившиеся по поводу активного туберкулёза и клинически выздоровевшие. Но результаты таких исследований не были опубликованы [30, 35]. А вопрос чувствительности тестов при латентной инфекции особенно важен, поскольку только это позволит решить вопрос о необходимости проведения превентивной терапии лицам с положительными реакциями.

Несмотря на все достоинства этих тестов, они оказались дорогостоящими и трудновыполнимыми в полевых условиях, поскольку требуют лабораторного оснащения и квалифицированного персонала для их проведения. Тест должен быть ускоренным, недорогим, однозначным, стабильным и пригодным для широкомасштабного производства, а также требовать минимальной лабораторной инфраструктуры и минимального обучения персонала.

В связи с этим в России на основе белков ESAT-6 и CFP-10 был создан препарат для внутрикожной пробы Диаскинтест® – аллерген туберкулёзный рекомбинантный в стандартном разведении, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT для постановки внутрикожной пробы для выявления гиперчувствительности замедленного типа.

Нами впервые были проведены исследования специфичности и чувствительности нового кожного теста с применением препарата Диаскинтест® в клинических испытаниях в 1-3-й фазах, результаты которых показали его специфичность и чувствительность у больных туберкулёзом [2, 3].

После того как препарат был зарегистрирован, его начали использовать в широкой практике.

Цель данного исследования – оценить возможности идентификации скрытой активной (латентной) туберкулёзной инфекции с помощью внутрикожной пробы с препаратом Диаскинтест®.

Задачи:

1. Уточнить чувствительность препарата Диаскинтест® у лиц, инфицированных микобактериями туберкулёза.

2. Уточнить специфичность препарата Диаскинтест® у вакцинированных (ревакцинированных) БЦЖ; у лиц, имеющих заболевания лёгких нетуберкулёзной этиологии.

3. Уточнить возможность препарата Диаскинтест® служить маркёром активности туберкулёзной инфекции: у больных туберкулёзом органов

дыхания – в процессе и после завершения химиотерапии; у лиц, наблюдаемых в группах повышенного риска заболевания туберкулёзом – до и после проведения превентивной терапии.

В соответствии с существующими стандартами обследованы 300 детей и подростков, наблюдаемых: 1) в стационаре детского реабилитационного отделения МНПЦБТ; 2) в противотуберкулёзных диспансерах г. Москвы.

Для решения поставленных задач детей разделили на группы: дети с локальными формами туберкулёза – после завершения интенсивной фазы лечения и после завершения курса химиотерапии; дети из диспансерных групп риска – получавших и не получавших превентивную химиотерапию.

Параллельно были поставлены кожные тесты: Манту с 2 ТЕ ППД-Л и препаратом Диаскинтест®. Результаты представлены в таблице.

Таблица

**Сравнительная частота положительных реакций на ДИАСКИНТЕСТ® и 2ТЕ ППД-Л у детей и подростков различных групп**

Характеристика групп	Число пациентов в подгруппах	Положительные реакции на:			
		ДИАСКИНТЕСТ®		2ТЕ ППД-Л	
		n	%	n	%
Дети и подростки с усиливающейся туберкулиновой чувствительностью (VI-B группа диспансерного учёта)	Пролечены – 8	2	25	8	100
	Не пролечены – 14	4	28,6	14	100
Дети и подростки с гиперергическими реакциями на туберкулин (VI-B группа диспансерного учёта)	Пролечены – 12	2	16,7	12	100
	Не пролечены – 21	16	76,2	21	100
Дети и подростки, длительно наблюдаемые с положительными реакциями на туберкулин	Пролечены – 24	0	0	24	100
	Не пролечены – 31	1	3	31	100
Дети и подростки с виражом туберкулиновой пробы (VI-A группа диспансерного учёта) без указания контакта с больным туберкулёзом	Пролечены – 10	1	10	10	100
	Не пролечены – 8	3	37,5	8	100
Дети и подростки с виражом туберкулиновой пробы (VI-A группа диспансерного учёта) из контакта с больным туберкулёзом с МБТ+	Пролечены – 15	6	40	14	93,3
	Не пролечены – 12	11	91,7	12	100
Дети и подростки, наблюдаемые по поводу контакта с больными туберкулёзом без бактериовыделения или случайным отдалённым контактом	Пролечены – 11	0	0	7	63,6
	Не пролечены – 12	4	33,3	11	91,7
Дети и подростки с туберкулёзом органов дыхания	Пролечены – 23	18	78,3	22	95,7
	Не закончили лечение – 37	31	83,8	37	97,4
Дети и подростки, вакцинированные (ревакцинированные) БЦЖ	Пролечены – 0	-	-	-	-
	Не пролечены – 46	0	0	42	91,3
Дети и подростки, наблюдаемые по 0 группе с нетуберкулёзными заболеваниями лёгких	Пролечены – 1	0	0	1	100
	Не пролечены – 15	0	0	6	40

**1. Дети и подростки, больные туберкулёзом органов дыхания.** Обследованы 60 детей, находившихся в стационаре детского реабилитационного отделения МНПЦБТ, переведённых на долечивание из стационара Центрального НИИ туберкулёза, где им была проведена интенсивная фаза химиотерапии и получен клинический эффект. Ни у кого на момент исследования не было бактериовыделения; 37 из них на момент постановки теста продолжали получать химиотерапию. У 31 из 37 (83,8%) наблюдали положительную реакцию на Диаскинтест®, у 6 – отрицательную (дети с ограниченными очаговыми процессами в фазе рассасывания).

Двадцать три человека закончили основной курс химиотерапии, у 18 (78,3%) отмечали положительную реакцию на ДСТ. У детей с положительными реакциями на Диаскинтест® были распространённые и осложнённые формы туберкулёза органов дыхания, такие как эмпиема плевры, диссеминированный туберкулёз, инфильтративный с распадом и обсеменением и др. Четверо детей были подвергнуты резекционному хирургическому лечению. Большинство детей имели семейный контакт с бактериовыделителями.

У 5 из 23 детей (21,7%), закончивших лечение,

была отрицательная реакция на Диаскинтест®. Все 5 излечены от туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов и наблюдались более 18 мес. от начала лечения, и 2 из них получили неоднократно курс противорецидивной терапии. Все они находились длительное время (более года) в условиях стационара детского реабилитационного отделения и были разобщены с родственниками, больными туберкулёзом. Реакция на пробу Манту после завершения лечения стала отрицательной лишь у 1 из 23 человек.

Результаты тестов на ДСТ у детей, больных туберкулёзом, показали:

1) высокую чувствительность теста у детей и подростков, имевших локальный туберкулёз, не закончивших лечение (83,8%). Отрицательные реакции наблюдали у детей при наличии малых очаговых форм;

2) у детей, закончивших лечение, положительные реакции встречались реже (78,3%);

3) у детей, перенёсших туберкулёз внутригрудных лимфоузлов, отрицательные реакции наблюдали не ранее 18 мес. с начала лечения – после курсов противорецидивного лечения, что позволяет предположить длительное сохранение в организме метаболически активных микобактерий.

**2. Дети и подростки с выражением туберкулиновых проб (ВТП) (VI-A группа).** Всего таких детей было 48. Мы сочли целесообразным разделить их на 2 группы: из контакта с больными туберкулёзом бактериовыделителями – 30 человек, с неустановленным контактом – 18 человек.

**2.1. Дети с ВТП из семейного контакта с бактериовыделителями.** В группе детей, не получивших превентивную химиотерапию, у 11 из 12 человек (91,7%) реакция на Диаскинтест® была положительной. В группе получивших превентивную терапию только у 6 из 15 человек (40%) обнаружена положительная реакция на Диаскинтест®, у 9 – отрицательная, в то время как положительная реакция на пробу Манту только у 1 стала отрицательной.

Это демонстрирует:

1) высокую чувствительность пробы с препаратом Диаскинтест®: у большинства детей (91,7%) реакция на Диаскинтест® была положительной, поскольку у этих детей – с ВТП при наличии семейного контакта с бактериовыделителями – с наибольшей достоверностью можно судить о наличии туберкулёзной инфекции, популяция которой в момент исследования находится в активном состоянии;

2) возможность оценки эффективности превентивной терапии – после терапии у 60% реакция на Диаскинтест® была отрицательной. Очевидно, достаточно высокий процент положительных реакций у пролеченных пациентов объясняется сохраняющимся контактом с больным туберкулёзом и/или из-за массивности инфекции. Возможно также, что существующие короткие курсы (3 мес.) недостаточны для пациентов с положительной реакцией на него, т. е. для лиц, у которых наблюдается ранний период инфекции с растущей популяцией микобактерий.

**2.2. Дети с ВТП с неустановленным контактом** (18 человек) также были разделены на 2 группы – те, кто не получил превентивную терапию (8 человек), и те, кто ее получил (10 человек). Из тех, кто не получил терапии, у 3 из 8 (37,5%) реакция на Диаскинтест® была положительной. Из тех, кто получил терапию, у 9 из 10 реакция на него стала отрицательной, что свидетельствует о меньшей бактериальной нагрузке в этой группе и большей эффективности лечения. В то же время реакция на пробу Манту после лечения у всех сохранилась положительной.

**3. Дети и подростки с гиперергической реакцией на пробу Манту (VI-B группа).** Всего таких детей было 33. Из них 21 ребёнок не получил превентивной терапии. У 16 из 21 человека (76,2%) реакция на Диаскинтест® была положительной; 12 детей получили превентивную терапию, только у 2 из 12 (16,7%) отмечена положительная реакция на Диаскинтест®. Реакция на пробу Манту у всех, получивших курс терапии, оставалась положительной.

Таким образом, у детей с гиперергическими реак-

циями на туберкулин отмечается высокий процент положительных реакций на Диаскинтест® (76,2%). В группе детей, получивших превентивную терапию, у большинства отмечена отрицательная реакция на Диаскинтест® (83,3%), при том что на туберкулин реакции продолжали оставаться положительными.

**4. Дети и подростки с усиливающейся туберкулиновой чувствительностью (VI-B группа).** Таких детей было 32. Из них 14 получили превентивную терапию, 8 не получили. У 4 из 14 не получивших терапию (28,6%) реакция на Диаскинтест® была положительной. У 2 из 8 получивших терапию (25%) реакция на Диаскинтест® была положительной. Реакция на пробу Манту у всех пролеченных оставалась положительной.

**5. Дети и подростки, длительно имеющие положительные туберкулиновые реакции.** Эту группу (55 человек) составили дети, у которых в течение нескольких лет (более 3 лет) сохраняются монотонно-положительные реакции на туберкулин. Из них 31 не получил превентивного лечения, а 13 получили. Из 31, не получившего терапии, только у 1 (3%) была положительная реакция на Диаскинтест®. Из 24 получивших терапию реакция на Диаскинтест® у всех была отрицательной, на пробу Манту – положительной.

Результаты этой группы также подтверждают способность теста служить маркером туберкулёзной инфекции. В ранний период инфицирования, когда происходит размножение микобактерий в организме ребёнка, реакция на Диаскинтест® бывает положительной, но по прошествии 3 лет велика вероятность перехода инфекции в стадию персистенции – в это время реакция на него становится отрицательной.

**6. Дети и подростки, наблюдаемые по контакту с больными туберкулёзом без бактериовыделения.** Эта группа составила 23 человека. Как правило, это был контакт по классу с ребёнком, больным туберкулёзом, или родственниками.

Среди непролеченных у 4 из 12 (33,3%) была положительная реакция на Диаскинтест®. Реакция на пробу Манту – положительная у 11 из 12. Среди пролеченных ни у кого не было положительных реакций на Диаскинтест®, а реакция на пробу Манту – положительная у 7 из 11 (63,6%).

**7. Дети и подростки, вакцинированные (ревакцинированные) БЦЖ.** Таких детей было 46 человек. С момента последней вакцинации (ревакцинации) прошло 1-3 года. Все они обследованы, никаких патологических изменений не отмечено. Положительная реакция на пробу Манту обнаружена у 91,3%, реакция на Диаскинтест® у всех – отрицательная. Таким образом, Диаскинтест® позволяет чётко проводить дифференциальную диагностику поствакцинальной и инфекционной аллергии.

**8. Дети и подростки, наблюдаемые в 0 группе, с нетуберкулёзными заболеваниями.** У 16 человек были диагностированы неспецифические лёгочные

заболевания – пневмония, бронхит, у 7 из 16 человек реакция на пробу Манту была положительной, реакции на Диаскинтест® были отрицательными у всех.

### Выводы

Диаскинтест® показал высокую чувствительность не только при активном туберкулёзе, как было показано ранее, но и при скрытой, т. н. латентной туберкулёзной инфекции. Об этом свидетельствуют следующие данные:

1) у лиц, лечившихся по поводу локальных форм туберкулёза, не закончивших лечение, отмечается высокий процент (83,8%) положительных реакций на Диаскинтест®. Отрицательные тесты наблюдались только при наличии малых форм;

2) у детей, закончивших лечение, положительные реакции отмечали в 78,3%, причём у лиц, перенёвших туберкулёз внутригрудных лимфоузлов, отрицательные реакции наблюдали не ранее 18 мес. лечения – после курсов противорецидивного лечения, что позволяет предположить длительное сохранение в организме метаболически активных микобактерий;

3) наиболее высокая чувствительность Диаскинтеста® отмечена у детей с ВТП и при наличии семейного контакта с бактериовыделителями (91,7%). У этих детей с наибольшей достоверностью можно судить о наличии латентной туберкулёзной инфекции, популяция которой в момент исследования находится в активном состоянии. После лечения у 40% детей отмечали положительную реакцию на Диаскинтест®, что, возможно, свидетельствует о необходимости более длительного превентивного лечения в этой группе;

4) у детей с ВТП, но без наличия семейного контакта с бактериовыделителями отмечен более низкий процент положительных реакций на Диаскинтест® как до лечения (37,5%), так и после (10%), что свидетельствует, очевидно, о меньшей бактериальной нагрузке в организме ребёнка;

5) у детей, наблюдаемых в диспансере в связи с контактом без бактериовыделения, реакции на Диаскинтест® только в 33,3% были положительными;

6) у детей с гиперергическими реакциями на туберкулин отмечен высокий процент положительных реакций на Диаскинтест® (76,2%), в группе детей, получивших превентивную терапию, – только в 16,7%, при том что реакция на пробу Манту у всех пролеченных продолжала оставаться положительной;

7) у детей и подростков с длительной положительной реакцией на пробу Манту (в течение более 3 лет) только в 3% реакция на Диаскинтест® была положительной. Результаты этой группы также подтверждают способность теста служить маркёром туберкулёзной инфекции. В ранний период инфицирования, когда происходит размножение

микобактерий в организме ребёнка, реакция на Диаскинтест® бывает положительной, но по прошествии 3 лет велика вероятность перехода инфекции в стадию персистенции – в это время реакция на Диаскинтест® становится отрицательной;

8) Диаскинтест® не вызывает гиперчувствительности замедленного типа, связанной с вакцинацией БЦЖ, что свидетельствует о его высокой специфичности. У всех 46 детей была отрицательная реакция. Не было положительных реакций и у лиц с неспецифическими заболеваниями лёгких;

9) в процессе исследования не выявлено проявлений неспецифической аллергии на Диаскинтест®.

Полученные результаты обосновывают предназначение препарата Диаскинтест® с целью:

- диагностики активной туберкулёзной инфекции и уточнения показаний для проведения превентивной химиотерапии у детей и подростков с положительными реакциями на Диаскинтест® в связи с высоким риском развития заболевания;
- наблюдения за эффективностью лечения в комплексе с другими методами;
- дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Слогоцкая Людмила Владимировна**

Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом,

кандидат медицинских наук,

заведующая научно-клиническим отделом.

107014, Москва, ул. Стрёмьинка, д. 10.

Тел.: 8 (499) 268-67-94.

E-mail: MNPCBTLV@yandex.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедева Л. В., Грачёва С. Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулёза у детей // Пробл. туб. – М. – 2007. – С. 5-9.
2. Литвинов В. И., Слогоцкая Л. В., Сельцовский П. П. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулёзной инфекции // Рос. мед. журнал. – М. – №1. – 2009. – С. 52-56.
3. Литвинов В. И., Шустер А. М., Слогоцкая Л. В. и др. Эффективность применения нового диагностического препарата «Диаскинтест» у детей для выявления и диагностики туберкулёза // Пробл. туб. – М. – 2009. – № 4. – С. 19-23.
4. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161, 4 (Pt. 1). – P. 1376-1395.
5. Andersen P., Andersen A. B., Sørensen A. L., Nagai S. Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice // J. Immunol. – 1995. – Vol. 154. – P. 3359-3372.

6. Andersen P., Doherty T., Pai M., Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? // Trends. Mol. Med. – 2007. – Vol. 13. – P. 175-182.
7. Andersen P., Munk M., Pollock J., Doherty T. Specific immunobased diagnosis of tuberculosis // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 1099-1104.
8. Andersen P. Vaccine strategies against latent tuberculosis infection // Trends Microbiol. 2006 doi:10/1016/j. tim.2006.11.008
9. Arend S., Andersen P., van Meijgaarden K. et al. Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10 // J. Infect. Dis. – 2000. – V. 181. – P. 1850-1854.
10. Battershill J. Cutaneous testing in the elderly patient with tuberculosis // Chest. – 1980. – Vol. 77. – P. 188-189.
11. Behr M., Wilson M., Gill W. et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray // Science. – 1999. – Vol. 284. – P. 1520-1523.
12. Covert B., Spencer J., Orme I., Belisle J. The application of proteomics in defining the T cell antigens of *Mycobacterium tuberculosis* // Proteomics. – 2001. – Vol. 1. – P. 574-586.
13. Dietrich J., Aagaard C., Leah R., Olsen A. W., Stryhn A. et al. Exchanging ESAT6 with TB10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174. – P. 6332-6339.
14. Dillon D., Alderson M., Day C. et al. Molecular characterization and human T-cell responses to a member of a novel *Mycobacterium tuberculosis* *mtb39* gene family // Infect. Immun. – 1999. – Vol. 67. – P. 2941-2950.
15. Doherty T. M., Demissie A., Olobo J. et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 704-706.
16. Elhay M., Oettinger T. and Andersen P. Delayed-type hypersensitivity responses to ESAT-6 and MPT64 from *Mycobacterium tuberculosis* in the guinea pig // Infect. Immun. – 1998. – Vol. 66. – P. 3454-3456.
17. Ewer K., Deeks J., Alvarez L. et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1168-1173.
18. Ewer K., Millington K., Deeks J. et al. Dynamic antigen-specific T-cell responses after point-source exposure to *Mycobacterium tuberculosis* // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 831-839.
19. Ferebee S. H. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review // Bibl Tuberc. 1970. – Vol. 26. – P. 28-106.
20. Fjallbrant H. BCG vaccination and the tuberculin skin test in a country with low prevalence of tuberculosis. Epidemiological and immunological studies in healthy subjects. – Sahlgrenska Academy University of Gothenburg. – Sweden. – 2008. – 111 p.
21. Harboe M., Oettinger T., Wiker H., Rosenkrands I., Andersen P. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG // Infect. Immun. – 1996. – Vol. 64. – P. 16-22.
22. Holden M., Dubin M., Diamond P. Frequency of negative intermediate strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis // N. Engl. J. Med. – 1971. – Vol. 285. – P. 1506-1509.
23. Howard W., Klopfenstein M., Steininger W., Woodruff C. The loss of tuberculin sensitivity in certain patients with active pulmonary tuberculosis // Chest. – 1970. – Vol. 57. – P. 530-534.
24. Hsu K. H. Tuberculin reaction in children treated with isoniazid // Am. J. Dis. Child. 1983. – Vol. 137, № 11. – P. 1090-1092.
25. Huebner R. E., Schein M. F., Bass J. B. Jr. The tuberculin skin test // Clin. Infect. Dis. – 1993. – Vol. 17, № 6. – P. 968-975.
26. Kaufman S., Mittrucker H.-W. // Seminars in Respir. Crit. Med. – 2004. – Vol. 24, № 3. – P. 345-352.
27. Lein A., von Reyn C., Ravn P. et al. Cellular immune responses to ESAT-6 discriminate between patients with pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex and those with pulmonary disease due to *Mycobacterium tuberculosis* // Clin Diagn Lab Immunol. – 1999 – Vol. 6. – P. 606-609.
28. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis* // J. Bacteriol. – 1996. – Vol. 178. – P. 1274-1282.
29. 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.
30. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research March // Annals of Internal. Medicine. – 2007. – Vol. 146, № 5. – P. 340-354.
31. Nienhaus A., Schablon A., Diel R. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection-analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test // PLoS ONE. 2008. – Vol. 16, № 3 (7). – P. e2665.
32. Orme M. The latent tuberculosis bacillus (I'll let you know if I ever meet one) // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2001. – Vol. 5, № 7. – P. 589-593.
33. Pai M., Joshi R., Dogra S. et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 349-355.
34. Pai M., Kalantri S., Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. Expert Rev // Mol. Diagn. – 2006. – Vol. 6. – P. 413-422.
35. Pai M., Zwerling A., Menzies D. T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // Ann. Intern. Med. – 2008. Aug 5; 149(3):177-84. Epub 2008 Jun 30.
36. Pollock J., McNair J., Bassett H., et al. Specific delayed-type hypersensitivity responses to ESAT-6 identify tuberculosis-infected cattle // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 1856-1860.
37. Richeldi L., Ewer K., Losi M. et al. Early diagnosis of subclinical multidrug-resistant tuberculosis // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 709-713.
38. Rooney J. J. Jr., Crocco J. A., Kramer S., Lyons H. A. Further observations on tuberculin reactions in active tuberculosis // Am. J. Med. – 1976. – Vol. 60, № 4. – P. 517-522.
39. Shi L., North R., Gennaro M. L. Effect of growth state on transcription levels of genes encoding major secreted antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in the mouse lung // Infect. Immun. – 2004. – Vol. 72, № 4. – P. 2420-2424.
40. Stead W. The new face of tuberculosis // Hosp. Pract. – 1969. – Vol. 4. – P. 62-68.
41. Vordermeier H., Chambers M., Cockle P. et al. Correlation of ESAT-6-specific gamma interferon production with pathology in cattle following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination against experimental bovine tuberculosis // Infect. Immun. – 2002. – Vol. 70. – P. 3026-3032.
42. Weldingh K., Andersen P. ESAT-6/CFP10 Skin Test Predicts Disease in *M. tuberculosis*-Infected Guinea Pigs // PLoS ONE. – 2008. – 3(4): e1978. doi:10.1371/journal.pone.0001978).

Поступила 19.09.09