

### ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЁЗА И ТАКТИКА ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ЛИЦАМИ ИЗ ГРУПП РИСКА ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ТУБЕРКУЛЁЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА «ДИАСКИНТЕСТ®» (АЛЛЕРГЕН ТУБЕРКУЛЁЗНЫЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ)

В. А. АКСЁНОВА, Д. Т. ЛЕВИ, Н. И. КЛЕВНО, П. В. СЕНЧИХИН, Л. А. БАРЫШНИКОВА, Е. Н. ДОЛЖЕНКО,  
С. А. ПУПЫШЕВ, А. М. ШУСТЕР, М. И. ПЕРЕЛЬМАН, В. И. КИСЕЛЁВ, М. А. ПАЛЬЦЕВ

### DETECTION OF TUBERCULOSIS AND TACTICS FOR FOLLOWING UP TUBERCULOSIS RISK GROUP SUBJECTS, BY USING DIASKINTEST® (RECOMBINANT TUBERCULOSIS ANTIGEN)

V. A. AKSENOVA, D. T. LEVI, N. I. KLEVNO, P. V. SENCHIKHIN, L. A. BARYSHNIKOVA, Ye. N. DOLZHENKO,  
S. A. PUPYSHEV, A. M. SHUSTER, M. I. PERELMAN, V. I. KISELEV, M. A. PALTSEV

НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова, Москва,  
НИИ стандартизации и контроля биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича, Москва,  
Рязанский областной клинический противотуберкулёзный диспансер,  
ГУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулёзный диспансер»,  
ЗАО «Генериум», Москва,  
НИИ молекулярной медицины ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Изучены безопасность, специфичность и чувствительность нового кожного теста – диаскин-теста. Методом сплошного одномоментного отбора сформирована группа из 428 больных с локальными формами туберкулёза (из них 328 детей и подростков, 100 взрослых в возрасте от 18 до 45 лет) и 1250 детей и подростков из групп риска по заболеванию туберкулёзом.

Установлено, что препарат безопасен и не вызывает у детей, подростков и взрослых необычных реакций. Обладает высокой чувствительностью, поскольку практически у всех больных туберкулёзом даёт положительный результат, а при активном туберкулёзном процессе степень выраженности положительной пробы с диаскин-тестом достоверно выше, чем при кожной туберкулиновой пробе, что позволяет использовать диаскин-тест для определения активности процесса. В группах риска включение в комплексное обследование новой методики раннего выявления латентной туберкулёзной инфекции позволило значительно сократить число детей и подростков, которым показано проведение профилактического лечения. Изучение теста с целью дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии в 3 раза сократило число лиц, нуждающихся в наблюдении у фтизиатра. На основе полученных результатов предложен алгоритм обследования и диспансерного наблюдения пациентов в условиях общей лечебной сети и учреждениях противотуберкулёзной службы.

*Ключевые слова:* группы риска, туберкулёз, диаскин-тест.

The safety, specificity, and sensitivity of the new skin test Diaskintest were studied. The continuous one-stage selection method used to form a group of 428 patients with local forms of tuberculosis (of them there were 328 children and adolescents, 100 adults aged 18 to 45 years) and 1250 children and adolescents from a tuberculosis risk group.

The agent has been found to be safe and to cause no unusual reactions in children, adolescents, and adults. It has a high sensitivity since it produces a positive result in virtually all patients with tuberculosis, and during an active tuberculous process, the positive results of the positive diaskintest are higher than those of the tuberculin skin test, which allows the diaskintest to be used for the determination of the activity of the process. The inclusion of the new procedure for the early detection of latent tuberculous infection into the risk groups could substantially reduce the number of children and adolescents in whom preventive treatment was indicated. The study of the test for the differential diagnosis of postvaccinal and infectious allergy showed a three-fold decrease in the number of patients needing to be followed by a phthisiatrician. Based on the findings, the authors propose an algorithm for the examination and follow-up of patients in the general medical network and tuberculosis service facilities.

*Key words:* tuberculosis risk group, tuberculosis, Diaskintest.

Анализ эпидемической ситуации по туберкулёзу с 90-х годов прошлого века показал значительное увеличение заболеваемости как населения в целом, так и детей, особенно в группах риска [1]. Показатели заболеваемости туберкулёзом в группах риска превышают общие показатели в 10 раз (заболеваемость в очагах туберкулёза взрослого населения в 2008 г. составила 864,8 на 100 тыс. контактов, детского – 541 соответственно). В связи с этим важной задачей фтизиатрии является совершенствование мероприятий по раннему выявлению и профилактике заболевания в наиболее уязвимых группах населения.

Согласно Федеральному закону № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулёза в Российской Федерации» от 18 июня 2001 г. массовое ежегодное обследование населения для активного выявления туберкулёза проводится у взрослых методом флюорографии, у детей – с помощью туберкулинодиагностики. При выявлении каких-либо изменений лица с подозрением на заболевание туберкулёзом направляются в туберкулёзные учреждения. Дообследование включает использование различных методов – лабораторных, клиничко-рентгенологических, некоторые из них – дорогостоящие. К сожалению, все

эти методы не позволяют диагностировать туберкулёз на ранней стадии развития болезни в период латентной туберкулёзной инфекции. Единственным методом, выявляющим туберкулёз на раннем этапе, является туберкулинодиагностика. В условиях массовой вакцинации детей против туберкулёза возникают трудности дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии, т. к. в том и другом случае реакция на пробу Манту с 2 ТЕ может быть положительной. Большинство взрослого населения уже инфицировано микобактериями туберкулёза (МБТ), и туберкулинодиагностика не может быть использована для раннего выявления заболевания у населения этой возрастной категории. Всё изложенное обосновывает поиски новых методик раннего выявления заболевания при обследовании групп риска по заболеванию туберкулёзом.

В Российской Федерации разработан препарат «Диаскинтест®» – аллерген туберкулёзный рекомбинантный в стандартном разведении, который представляет собой рекомбинантный белок (ESAT/CFP), продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21 (DE3)/pCFP-ESAT [2-4]. Комбинация двух антигенов CFP-10 и ESAT-6, присутствующих в вирулентных штаммах МБТ и отсутствующих в вакцинном штамме БЦЖ и штаммах других непатогенных микобактерий, делает внутрикожный тест с этим препаратом высокоспецифичным [5-13].

Научные разработки, доклинические и клинические испытания препарата были проведены на базе НИИ молекулярной медицины, Государственного НИИ стандартизации и контроля биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича, Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения г. Москвы, ГУ НИИ туберкулёза РАМН, ГУ НИИ фтизиопульмонологии г. Санкт-Петербурга. Эти исследования показали безопасность и эффективность «Диаскинтеста®», что позволило внедрить препарат в практику здравоохранения. «Диаскинтест®» производится ЗАО «Фармацевтическая фирма «ЛЕККО» (регистрационное удостоверение ЛСР-006435/08 от 11.08.2008 г.).

Цель работы – проведение расширенных постмаркетинговых исследований на базе НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова и потивотуберкулёзных диспансеров Самарской и Рязанской областей для уточнения назначения препарата.

## Материалы и методы

Исследование проведено в 2008-2009 гг. Методом сплошного одномоментного отбора сформирована группа из 428 больных локальным туберкулёзом (из них 328 детей и подростков, 100 взрослых в возрасте от 18 до 45 лет) и 1250 детей и подростков из групп риска по заболеванию туберкулёзом. На

первом этапе обследования у 265 детей и подростков, больных активным туберкулёзом, изучены все известные факторы риска и определена роль туберкулинодиагностики в выявлении заболевания. На втором этапе у 1250 детей и подростков из групп риска по заболеванию туберкулёзом, направленных на дообследование в ПТД Рязанской и Самарской областей и в консультационное отделение НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова, проведено обследование с использованием традиционного метода выявления – туберкулинодиагностики с 2 ТЕ в комплексе с новым методом диагностики – введением внутрикожно препарата «Диаскинтест®» – аллергена туберкулёзного рекомбинантного в стандартном разведении. Эту внутрикожную пробу, в отличие от внутрикожной пробы Манту с очищенным туберкулином в стандартном разведении, было решено назвать диаскин-тест.

При необходимости проводили дообследование (компьютерную томографию) для исключения локальной (малой) формы туберкулёза. При отсутствии признаков интоксикации и отрицательном результате внутрикожной пробы с препаратом «Диаскинтест®» осуществляли наблюдение по соответствующей группе диспансерного учёта без профилактического лечения. Кроме этого, у 163 больных с локальными формами туберкулёза в различных его проявлениях (63 ребёнка и 100 человек старше 18 лет) проведено комплексное обследование с диаскин-тестом на разных этапах лечения.

На основе полученных данных определены наиболее уязвимые по заболеванию туберкулёзом категории населения, подлежащие обследованию на туберкулёз с использованием диаскин-теста, и разработан алгоритм диагностики с последующим диспансерным наблюдением за данными пациентами.

Статистическую обработку проводили при помощи компьютерной программы SPSS 11,0 с вычислением непараметрического критерия  $\chi^2$  для категориальных величин, *t*-критерия для сравнения средних.

## Результаты и обсуждение

У 265 детей и подростков, больных активным туберкулёзом, определены все известные факторы риска, способствующие развитию болезни, и значимость туберкулинодиагностики в выявлении заболевания. Полученные результаты свидетельствовали о том, что выявление туберкулёза при помощи общепринятых методов у детей затруднено. В детском возрасте заболевание выявлялось преимущественно при обследовании по контакту (40,6%,  $p < 0,001$ ), в подростковом возрасте – флюорографически (72,7%). Изучение характера чувствительности к туберкулину позволило установить, что туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов на фоне монотонных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ (PM) чаще выявлялся уже в фазе обратного развития с

явлениями кальцинации (43,7%,  $p < 0,001$ ). Это влекло за собой более частое формирование остаточных изменений при туберкулезе органов дыхания при умеренной чувствительности к туберкулину.

На основе полученных результатов определены наиболее значимые факторы риска, способствующие заболеванию туберкулезом:

1. Эпидемический – контакт с больным туберкулезом человеком или животным (как тесный семейный или квартирный контакт, так и случайный).

2. Медико-биологический – сахарный диабет, язвенная болезнь, психоневрологическая патология, частые ОРВИ в анамнезе; хронические заболевания различных органов и систем при торпидном, волнообразном течении и неэффективности традиционных методов лечения; длительный приём (более месяца) цитостатических, глюкокортикоидных препаратов, иммунодепрессантов; ВИЧ-инфекция, перинатальный контакт у детей с ВИЧ-инфекцией.

3. Социальный – алкоголизм, наркомания, пребывание в местах лишения свободы, безработица; беспризорность детей и подростков, попадание детей в детские приюты, детские дома, социальные центры; миграция.

Следующим этапом исследования было изучение эффективности комплексного обследования населения с учётом наиболее значимых факторов риска общепринятыми методами в сочетании с постановкой внутрикожной пробы с диаскин-тестом.

Сравнительное изучение результатов двух кожных тестов у детей и подростков с локальным туберкулезом показало, что частота положительных реакций на пробу Манту была несколько выше, чем на диаскин-тест у лиц с впервые выявленным туберкулезом в фазе прогрессирования (95 и 85% соответственно) и у пациентов с впервые выявленным заболеванием на стадии обратного развития с явлениями уплотнения и кальцинации (100 и 92% соответственно). Однако достоверность этих различий доказать не удалось ( $p > 0,05$ ). Существенно чаще наблюдались положительные реакции на пробу Манту по сравнению с диаскин-тестом у детей и подростков, больных туберкулезом, получивших ранее основной курс противотуберкулезного лечения (94,4 и 38,9% соответственно;  $\chi^2 = 14,22$ ,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, согласно результатам, полученным в наших исследованиях, одним из преимуществ диаскин-теста является возможность определения активности туберкулезного процесса.

Изучение диагностической информативности диаскин-теста у больных туберкулезом взрослых также показало более выраженные реакции при прогрессирующем туберкулезе и менее выраженные реакции у больных, прошедших основной курс лечения. Так, из 100 взрослых пациентов у 86 обследованных зарегистрирована положительная реакция на диаскин-тест. Эти больные имели бактериологически подтверждённый активный туберкулез и получали противотуберкулезную терапию в сроки

от 2 нед. до 3 мес. Среди 14 пациентов, у которых реакция на диаскин-тест была отрицательной, 11 человек принимали противотуберкулезные препараты более 6 мес. и имели выраженную положительную клинко-рентгенологическую динамику. Одна пациентка лечилась по поводу генерализованного туберкулеза, троим больным выполнена пневмонэктомия по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза лёгких (разрушенного лёгкого), что свидетельствовало о процессе с выраженными иммунопатологическими нарушениями, обусловленными тяжёлым течением основного заболевания. Таким образом, у всех взрослых больных с впервые выявленным активным туберкулезом отмечена положительная и сомнительная реакция на диаскин-тест, что подтверждает высокую чувствительность и информативность данного метода диагностики.

Сравнительное изучение кожного туберкулинового теста и диаскин-теста у детей и подростков в группах риска показало значительные преимущества комплексного обследования с включением диаскин-теста по сравнению с общепринятыми методами. Из 1 250 туберкулиноположительных пациентов, направленных для уточнения характера чувствительности к туберкулину и определения активности туберкулезной инфекции при установленном инфицировании МБТ, реакция на диаскин-тест была положительной у 45,9% лиц из 6-а группы ДУ, у 83,3% из 6-б группы и у 27,7% из 6-в группы ДУ. В этих случаях результаты диаскин-теста подтверждали активность туберкулезной инфекции и адекватность назначения профилактического лечения. Из 203 детей, направленных к фтизиатру для проведения дифференциальной диагностики характера чувствительности к туберкулину (0 группа учёта), положительная или сомнительная реакция на диаскин-тест выявлена только у 67 пациентов (33%), т. е. подтверждён инфекционный характер аллергии.

Таким образом, включение в комплексное обследование новой методики позволяет оценить характер туберкулиновой чувствительности и активность туберкулезной инфекции, следовательно, значительно сократить число детей и подростков, нуждающихся в диспансерном наблюдении (с поствакцинальной аллергией) и в проведении профилактического лечения (с неактивной туберкулезной инфекцией).

На основе полученных результатов нами предложена методика последующего диспансерного наблюдения за пациентами с использованием в условиях противотуберкулезных учреждений нового диагностического препарата диаскин-тест. При этом эффективность противотуберкулезных мероприятий по раннему выявлению заболевания должна обеспечиваться согласованностью и преемственностью действий врача общей практики (в условиях учреждений общей лечебной сети (ОЛС) для взрослой и детской службы) и фтизиатра (в условиях противотуберкулезного диспансера (ПТД), специализированного стационара).

Алгоритм выявления туберкулёза и последующего наблюдения в ПТД складывается из трёх этапов.

Первый этап обследования осуществляется терапевтом, врачом общей практики или педиатром в условиях поликлиники или другого лечебного учреждения ОЛС. На этом этапе специалисты общей лечебной сети учитывают: наличие факторов риска по заболеванию туберкулёзом; у взрослого населения – результаты массового обследования на туберкулёз методом флюорографии; у детей и подростков характер чувствительности к туберкулину по результатам массовой туберкулинодиагностики – реакция на пробу Манту с 2 туберкулиновыми единицами (РМ с 2 ТЕ).

После изучения факторов риска по заболеванию туберкулёзом, результатов массового обследования (флюорографии у взрослого населения и характера чувствительности к туберкулину у детей и подростков) терапевт, врач общей практики или педиатр направляют на консультацию к фтизиатру в условиях ПДТ следующие группы населения:

- все лица, имеющие контакт с больным туберкулёзом человеком или животным (как тесный семейный или квартирный контакт, так и случайный) независимо от сроков предыдущего массового обследования на туберкулёз;

- лица с хроническими заболеваниями различных органов и систем при плановой ежегодной диспансеризации по поводу основного процесса или при неэффективности проводимых традиционных методов лечения;

- лица, длительно принимающие (более месяца) цитостатические, глюкокортикоидные препараты, иммунодепрессанты;

- лица с наличием ВИЧ-инфекции или дети с перинатальным контактом с ВИЧ-инфекцией;

- лица для дифференциальной диагностики туберкулёза и других заболеваний;

- дети и подростки с виражом туберкулиновых проб независимо от уровня РМ с 2 ТЕ и от наличия факторов риска по заболеванию туберкулёзом;

- дети и подростки с гиперергической РМ с 2 ТЕ независимо от наличия факторов риска по заболеванию туберкулёзом;

- дети и подростки с нарастанием размеров папулы РМ с 2 ТЕ на 6 мм и более независимо от уровня РМ с 2 ТЕ и от наличия факторов риска по заболеванию туберкулёзом;

- дети и подростки с постепенным нарастанием чувствительности к туберкулину в течение нескольких лет, со средней интенсивностью и выраженной РМ с 2 ТЕ независимо от наличия факторов риска по заболеванию туберкулёзом;

- дети и подростки с монотонной чувствительностью к туберкулину средней интенсивности или выраженными реакциями на 2 ТЕ (папула 15 мм и более) в сочетании с двумя и более неспецифическими факторами риска по заболеванию туберкулёзом;

- дети и подростки из социальных групп риска, имеющие выраженную реакцию на туберкулин

(папула 15 мм и более).

Второй этап обследования осуществляется фтизиатром в условиях ПТД. На этом этапе фтизиатром проводятся тщательный сбор анамнеза (с учётом сведений, переданных педиатром), клинический осмотр с выявлением: симптомов интоксикации (снижение массы тела, отставание в физическом развитии, бледность и сухость кожных покровов, снижение тургора и эластичности тканей и т. д.), параспецифических реакций (полилимфаденопатия, незначительное увеличение печени и селезёнки, систолический шум при аускультации сердца, рецидивирующие длительные конъюнктивиты, узловая эритема и т. д.), патологических изменений со стороны органов и систем; рентгеномографическое исследование; бактериологическое исследование мокроты (при её наличии) и мочи (при патологических изменениях со стороны мочевыделительной системы); при необходимости повторяются общеклинические исследования крови и мочи.

В комплексе с клиническими, рентгенологическими и лабораторными методами обследования всем пациентам независимо от возраста проводится индивидуальная диагностика с использованием диаскин-теста в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ № 855. Тактика оценки результатов диаскин-теста у детей и подростков проводится по схеме, представленной в табл. 1.

Лицам старше 18 лет, у которых впервые установлена сомнительная или положительная реакция на диаскин-тест, в противотуберкулёзном диспансере проводится полное клинико-рентгенологическое обследование. При отсутствии объективных признаков интоксикации, симптомокомплекса функциональных нарушений, подозрений на локальное поражение органов на фоне положительной или сомнительной реакции на диаскин-тест пациенты остаются под наблюдением фтизиатра по 0 группе диспансерного учёта с проведением лечебно-профилактических мероприятий (по показаниям).

Детям и подросткам, у которых впервые установлена сомнительная или положительная реакция на диаскин-тест, в противотуберкулёзном диспансере также проводят полное клинико-рентгенологическое обследование. По окончании профилактического лечения вновь оценивают чувствительность к туберкулину при помощи пробы Манту с 2 ТЕ и диаскин-теста. Угасание реакций ГЗТ является одним из критериев эффективности проведённого лечения. При сохранении положительной реакции на диаскин-тест на одном уровне или её нарастание по окончании профилактического лечения, проведённого в амбулаторных условиях, независимо от возраста пациента показано дальнейшее обследование в условиях туберкулёзного стационара.

Третий этап обследования осуществляется фтизиатром в условиях специализированного туберкулёзного стационара. На этом этапе окончательно исключают или подтверждают диагноз туберкулёза на основании комплекса клинических, лабораторных, бак-

**Сравнительная оценка результатов реакций на пробу Манту с 2 ТЕ и на диаскин-тест и тактика ведения детей и подростков**

Результат пробы Манту с 2 ТЕ	Результат диаскин-теста	Группа ДУ	Мероприятия
<b>Вариант 1</b>			
Впервые положительная	Отрицательный	VI А	1. Провести клинико-рентгенологическое обследование. 2. Лечение не показано. 3. Повторить диаскин-тест через 2 мес.
Гиперергическая на фоне инфицирования МБТ	Отрицательный	0	1. Провести клинико-рентгенологическое обследование. 2. Лечение не показано. 3. Повторить диаскин-тест через 2 мес.
Увеличение реакции на пробу Манту на 6 мм на фоне инфицирования МБТ	Отрицательный	0	1. Провести клинико-рентгенологическое обследование. 2. Лечение не показано. 3. Повторить диаскин-тест через 2 мес.
<b>Вариант 2</b>			
Впервые положительная	Положительный	VI А	1. Провести клинико-рентгенологическое обследование. 2. Лечение в соответствии с протоколом*
Гиперергическая на фоне инфицирования МБТ	Положительный	VI Б	1. Провести клинико-рентгенологическое обследование. 2. Лечение в соответствии с протоколом*
Увеличение реакции на пробу Манту на 6 мм на фоне инфицирования МБТ	Положительный	VI В	1. Провести клинико-рентгенологическое обследование. 2. Лечение в соответствии с протоколом*
<b>Вариант 3</b>			
Впервые положительная	Гиперергический	VI А	1. Провести клинико-рентгенологическое обследование. 2. Лечение в соответствии с протоколом*
Гиперергическая	Гиперергический	VI Б	1. Провести клинико-рентгенологическое обследование. 2. Лечение в соответствии с протоколом*
Увеличение реакции на пробу Манту на 6 мм	Гиперергический	VI Б	1. Провести клинико-рентгенологическое обследование. 2. Лечение в соответствии с протоколом*

Примечание. \* «Протоколы профилактического лечения противотуберкулёзными препаратами детей и подростков в группах риска» (новая медицинская технология № ФС-2007/137, Регистрационное удостоверение утверждено руководителем Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития 30 июля 2007 г. и действительно до 30 июля 2017 г. на территории Российской Федерации).

териологических, рентгенологических и инструментальных методов исследования. При установлении диагноза локального туберкулёза пациентам проводят основной курс противотуберкулёзного лечения.

При наблюдении за пациентами, получающими лечение антибактериальными препаратами, внутрикожную пробу с диаскин-тестом рекомендуется проводить в комплексе с контрольным клинико-рентгенологическим обследованием с интервалом 3-6 мес. Как правило, уменьшение инфильтрата в размерах или угасание чувствительности к диаскин-тесту вплоть до отрицательной реакции свидетельствует о

положительном эффекте проведённой антибактериальной терапии и снижении активности туберкулёзного процесса. После окончания основного курса лечения пациент продолжает наблюдаться в ПТД по соответствующей туберкулёзному процессу группе диспансерного учёта. При проведении планового клинико-рентгенологического обследования (в соответствии с приказом № 109 МЗ РФ) все контингенты ПТД подлежат постановке пробы с диаскин-тестом в условиях противотуберкулёзного учреждения. Алгоритмы мероприятий врача в зависимости от результатов пробы диаскин-тестом представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

**Кратность применения пробы с препаратом диаскин-тест в группах диспансерного учёта контингентов взрослого населения**

Группа/подгруппа учёта	Срок наблюдения в группе учёта	Назначение применения диаскин-теста	Кратность применения диаскин-теста
<b>Нулевая группа</b>			
0-А	Не более 3 мес.	Для установления повышенного риска заболевания туберкулёзом или активного туберкулёзного процесса в комплексном обследовании	1 раз при отрицательном результате. При положительном или сомнительном – повторная проба через 3 мес., если пациент остаётся в этой группе

Группа/ подгруппа учёта	Срок наблюдения в группе учёта	Назначение применения диаскин-теста	Кратность применения диаскин-теста
0-Б	2-3 нед.	При проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями	1 раз
Первая группа (активный туберкулёз)			
I-А, I-Б, I-В	Не более 24 мес. с момента взятия на учёт	Для уточнения активности процесса и оценки эффективности лечения	У больных туберкулёзом лёгких – как минимум 3 раза: – при установлении диагноза, – перед завершением курса противотуберкулёзной терапии, – в период разрешения процесса и инволюции туберкулёзных изменений. У больных внелёгочным туберкулёзом – не реже 1 раза в 6 мес.
Вторая группа (активный туберкулёз с хроническим течением)			
II-А	Длительность наблюдения не ограничена	Для уточнения активности процесса и оценки эффективности лечения	Кратность постановки пробы определяется в основном клинической целесообразностью, но не реже 1 раза в 6 мес.
II-Б	Длительность наблюдения не ограничена	Для уточнения активности процесса	Не реже 1 раза в 6 мес.
Третья группа (излеченные больные)			
III	От 1 до 3 лет	Для уточнения активности процесса	Не реже 1 раза в 6 мес.
Четвёртая группа (контакты)			
IV-А	Длительность наблюдения определяется сроком излечения больного плюс 1 год после его прекращения	Для верификации туберкулёзной инфекции в комплексном обследовании	Не реже 1 раза в 6 мес.
IV-В	Длительность наблюдения определяется сроком работы в условиях профессионального контакта плюс 1 год после его прекращения	Для верификации туберкулёзной инфекции в комплексном обследовании	Не реже 1 раза в 6 мес.

Таблица 3

**Кратность применения пробы с препаратом диаскин-тест в группах диспансерного учёта  
контингентов детского и подросткового населения**

Группа/ подгруппа учёта	Срок наблюдения в группе учёта	Назначение применения пробы	Кратность применения
Нулевая группа			
0	Не более 3 мес.	Уточнение характера туберкулиновой чувствительности. Диагностика активности туберкулёзных изменений лёгких	1 раз при отрицательном результате. При положительном или сомнительном – повторная проба через 2 мес., если пациент остаётся в этой группе
Первая группа (активный туберкулёз)			
I-А	Не более 24 мес. с момента взятия на учёт	Для уточнения активности процесса и оценки эффективности лечения	У больных туберкулёзом лёгких – как минимум 3 раза: – при установлении диагноза, – перед завершением курса противотуберкулёзной терапии, – в период разрешения процесса и инволюции туберкулёзных изменений. У больных внелёгочным туберкулёзом – не реже 1 раза в 6 мес.
I-Б	Не более 9 мес.	Для уточнения активности процесса и оценки эффективности лечения	Не реже 2 раз
Вторая группа (активный туберкулёз с хроническим течением)			
II	Длительность лечения не ограничена	Для уточнения активности процесса и оценки эффективности лечения	Не реже 1 раза в 6 мес.
Третья группа (риск рецидива туберкулёза)			
III-А	Не более 12 мес.	Для уточнения степени риска развития рецидива	3 раза при включении в группу, через 6 и 12 мес.

Группа/подгруппа учёта	Срок наблюдения в группе учёта	Назначение применения пробы	Кратность применения
III-Б	Не более 24 мес.	Для уточнения степени риска развития рецидива	Не реже 1 раза в 6 мес.
Четвёртая группа (контакты)			
IV-А, IV-Б	Весь период контакта не менее 1 года со времени прекращения активного процесса у больного. Для лиц, контактировавших с умершим от туберкулёза больным, – 2 года	Для идентификации туберкулёзной инфекции и в комплексном обследовании	Не реже 1 раза в 3 мес.
Пятая группа (осложнения после туберкулёзных прививок)			
V-А, V-Б, V-В	Длительность наблюдения не ограничена	Для дифференциальной диагностики осложнений после вакцинации БЦЖ и активным туберкулёзом	Не реже 1 раза в 6 мес.
Шестая группа (повышенный риск заболевания туберкулёзом)			
VI-А, VI-Б, VI-В	От 1 до 2 лет	В качестве маркера высокого риска развития активного туберкулёзного процесса и оценки эффективности диспансерного наблюдения	После включения пациентов в группы по результатам туберкулинового теста. Через 3 мес. диспансерного наблюдения. Затем 1 раз в 6 мес.

### Заключение

Доказаны преимущества диагностики различных проявлений туберкулёзной инфекции при использовании разработанной методики, которая отличается от существующих ранее методик выявления туберкулёза и наблюдения за группами риска дифференцированным подходом к выявлению заболевания с использованием препарата «Диаскинтест®» – аллерген туберкулёзный рекомбинантный – и последующему наблюдению в условиях ПТД. Разработанные критерии для обследования пациентов на фтизиатрическом участке из групп риска по заболеванию туберкулёзом позволяют своевременно выявлять туберкулёз и проводить полноценную антибактериальную терапию. По результатам проведённых исследований издан приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 855 от 29 октября 2009 г. «О внесении изменений в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Аксёнова Валентина Александровна**

НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова,

доктор медицинских наук, профессор.

127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

Тел./факс: 8 (495) 681-84-22, 681-51-23; 8 (495) 681-59-88.

E-mail: tbcripp@rol.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксёнова В. А. Инфицированность и заболеваемость туберкулёзом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулёзу в России // Пробл. туб. – 2002. – № 1. – С. 6-9.
2. Инструкция по применению ДИАСКИНТЕСТ®. Аллерген туберкулёзный рекомбинантный в стандартном разведении, раствор для внутрикожного введения. Утверждена 19.06.2008 г., № 01-11/99-08.
3. Киселёв В. И., Барановский П. М., Путьшев С. А., Рудых И. В., Перельман М. И., Пальцев М. А. Новый кожный тест для диагностики

туберкулёза на основе рекомбинантного белка ESAT-6 // Молекулярная медицина. 2008. – № 4. – С. 4-6.

4. Киселёв В. И., Барановский П. М., Рудых И. В. и др. Клинические исследования нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ для диагностики туберкулёза // Пробл. туб. – 2009. – № 2. – С. 1-8.

5. Arend S. A., Franken W. P., Aggerbeck H. et al. Double-blind randomized phase I study comparing rDESAT-6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection // Tuberculosis. – 2008. – Vol. 88. – P. 249-261.

6. Brosch R., Gordon S. V., Billault A., Garnier T., Eiglmeier K., Soravito C., Barrell B. G. and Cole S. T. Use of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv bacterial artificial chromosome library for genome mapping, sequencing, and comparative genomics // Infect. Immun. – 1998. – Vol. 66. – P. 2221-2229.

7. Harboe M., Oettinger T., Wiker H. G., 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.

8. Dfel P., Nienhaus A., Loddenkemper R. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany // Chest. 2007. – Vol. 131. – P. 1424-1434.

9. Ferrara G., Losi M., D'Amico R., Roversi P., Piro R., Meacci M. et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 1328-1334.

10. Kowada A., Takahashi O., Shimbo T. et al. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay for tuberculosis contact screening in Japan // Mol Diagn Ther. – 2008. – Vol. 12. – P. 235-252.

11. Meier T., Eulenbruch H. P., Wrighton-Smith P., Enders G., Regnath T. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice // Eur. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 24. – P. 529-536.

12. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146. – P. 340-354.

13. Skjot R., Oettinger T., Rosenkrands L., Ravn P. et al. Comparative evaluation of low-molecular-mass T-cell antigens from *Mycobacterium tuberculosis* identifies members of the ESAT-6 family as immunodominant // Infect. Immun. – 2000. – Vol. 68. – P. 214-220.

Поступила 27.11.09.