

Л.В. Слогодская¹, Я.А. Кочетков¹, О.Ю. Сенчихина²

¹ Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом

² Противотуберкулезный диспансер № 18, Москва

Эффективность нового кожного теста (Диаскинтест) при выявлении инфицированных и заболевших подростков среди контактировавших с больными туберкулезом

Контактная информация:

Слогодская Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая научно-клиническим отделом Московского центра борьбы с туберкулезом

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10, тел.: (499) 268-67-94, e-mail: lyu186@yandex.ru

Статья поступила: 18.05.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

70

Кожная туберкулиновая проба Манту широко применяется для выявления латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). Однако из-за низкой специфичности пробы (высокой частоты ложноположительных реакций, которые объясняются перекрестной сенсibilизацией с вакцинным штаммом *Mycobacterium bovis* BCG) возникают трудности в интерпретации ее результатов. Новый метод диагностики ЛТИ и активного туберкулеза — Диаскинтест содержит белки CFP 10 и ESAT 6, которые отсутствуют в геноме *M. bovis* BCG и в большинстве нетуберкулезных микобактерий. В статье представлены результаты изучения диагностической ценности Диаскинтеста (0,2 мкг/0,1 мл) и пробы Манту (с 2 ТЕ ППД-Л) у подростков из контакта с больными туберкулезом бактериовыделителями. В двух колледжах было обследовано 143 подростка, всем проведен Диаскинтест, 131 — проба Манту, всем — рентгенологическое исследование, включая компьютерную томографию. Диаскинтест продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность в диагностике туберкулеза среди близких контактов с больными бактериовыделителями. Положительная реакция Манту обнаружена у 77,9% (102/131) обследованных, положительный Диаскинтест — у 5,6% (8/143). Применение Диаскинтеста позволило диагностировать 5 случаев туберкулеза и 3 — ЛТИ.

Ключевые слова: подростки, туберкулез, реакция Манту, Диаскинтест, диагностика.

Известно, что лица, близко контактирующие с больными туберкулезом бактериовыделителями, чаще остальных подвержены заболеванию [1–3]. Своевременное выявление туберкулеза — первоочередная задача, направ-

ленная на снижение заболеваемости. Отслеживанием контактов, проведением исследований для раннего выявления туберкулеза или инфицирования в основном занимаются в странах с низкой заболеваемостью

L.V. Slogotskaya¹, Ya.A. Kochetkov¹, O.Yu. Senchikhina²

¹ Moscow City Scientific-Practical Center of Tuberculosis Control

² Anti-Tuberculosis Clinic № 18, Moscow

Effectiveness of new skin test (Diaskintest) in revelation of infected adolescents who had a contact with patients with tuberculosis

Skin tuberculin Mantoux test is widely used for the revelation of latent tuberculosis infection (LTI). Low specificity of the test (high rate of false-positive reactions due to the cross-sensitizing to vaccine strain *Mycobacterium bovis* BCG) results in difficulties in its interpretation. New method of LTI and active tuberculosis diagnostics is Diaskintest; it contains proteins CFP 10 and ESAT 6 which are absent in genome of *M. bovis* BCG and in most non-tuberculosis mycobacteria. The article presents results of a study of diagnostic value of Diaskintest (0.2 mkg/0.1 ml) and Mantoux test (with 2 TU PPD-L) in adolescents who had contacted with patients with tuberculosis. 143 adolescents from 2 colleges were examined, Diaskintest was performed in all of them, Mantoux test — in 131 patients, X-ray imaging including computer tomography — in all patients. Diaskintest demonstrated high sensitivity and specificity in diagnostics of tuberculosis in adolescents who had a contact with infected persons. 77.9% had positive Mantoux test (102/131), 5.6% — positive Diaskintest (8/143). Diaskintest revealed 5 cases of tuberculosis and 3 cases of LTI.

Key words: adolescents, tuberculosis, Mantoux test, Diaskintest, diagnostics.

туберкулезом. Одно из направлений программ по контролю над туберкулезом в этих регионах — выявление и оценка состояния лиц, контактировавших с больными легочной формой туберкулеза с акцентом на домашние бытовые контакты (далее по тексту — отслеживание контактных лиц) [4]. Благодаря этому возможна профилактика активных форм заболевания путем лечения латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), проявляющейся только положительными иммунологическими тестами. Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (US Centers for Disease Control and Prevention), именно обследование контактных лиц сыграло важную роль в снижении (~44%) заболеваемости туберкулезом в США в период 1993–2004 гг. [4].

В странах с высокой заболеваемостью все силы здравоохранения брошены на лечение активных форм туберкулеза. Кроме того, отслеживание контактных лиц для выявления ЛТИ ограничено вследствие того, что диагностические критерии заболевания в странах с низким уровнем дохода населения не стандартизованы, и лечение, как правило, не проводится [3]. В существующих международных рекомендациях в странах с высокой заболеваемостью профилактика изониазидом рекомендована только для детей в возрасте до 5 лет, которые контактировали с больными [3, 5].

В систематическом обзоре литературы, опубликованной на английском языке в 1953–2004 гг., авторы оценили целесообразность обследования лиц, имевших бытовой домашний контакт с больными туберкулезом [6]. В целом среди всех обследованных контактных лиц туберкулез выявлен в 4,5% случаев, ЛТИ — в 51,4%. Данные результаты свидетельствуют о том, что отслеживание контактных лиц заслуживает серьезного внимания к ранней диагностике и уменьшению распространения туберкулеза в регионах с высокой заболеваемостью. Несомненно, что близкие лица входят в группу риска заражения туберкулезом [7], но большинство вторичных случаев болезни в регионах с высокой заболеваемостью обнаруживаются за пределами исследований таких контактов [8]. Во всех исследованиях проводили пробу Манту, чаще диагноз ЛТИ ставился лицам с диаметром папулы более 10 мм.

В России контактные с больными туберкулезом лица подлежат наблюдению в IV группе диспансерного учета противотуберкулезного диспансера; дети и подростки должны получать химиопрофилактику при отрицательных реакциях Манту и превентивную терапию — в случае инфицирования [9]. Несмотря на то, что подавляющее число детей (по данным отчета) подвергались химиотерапии, показатель заболеваемости туберкулезом детей и подростков в 2008 г. составил 330,3 и 546,0 на 100 тыс. находившихся в контакте, что превышает общие показатели заболеваемости, соответственно, в 21 и 16 раз. Данные по заболеваемости туберкулезом подростков из бытового контакта с бактериовыделителями составили 888,3 (общий показатель — 34,3 на 100 тыс. подросткового населения) [10].

В Москве в 2009 г. показатель заболеваемости детей и подростков на 100 тыс. лиц, находившихся в контакте с бактериовыделителями, составил 209,0, что почти в 10 раз выше общих показателей заболеваемости данного контингента (7,4 и 20,3, соответственно, на 100 тыс. детского и подросткового населения). Среди заболевших туберкулезом детей в 44,3% установлен контакт с больными взрослыми из близкого окружения [11], что

свидетельствует о неудовлетворительном состоянии диагностики и превентивного лечения.

Более 100 лет кожная туберкулиновая проба Манту считается методом выявления ЛТИ. Однако из-за низкой специфичности пробы — высокой частоты ложноположительных реакций, которые объясняются перекрестной сенсибилизацией с вакцинным штаммом БЦЖ (*Mycobacterium bovis* BCG), возникают трудности в ее интерпретации. Реакции на туберкулин не отличаются у впервые инфицированных и лиц, перенесших в прошлом туберкулезную инфекцию или заболевание локальными формами, поскольку положительная реакция Манту сохраняется долгие годы [12–14]. В результате гипердиагностики туберкулезной инфекции имеет место необоснованное назначение превентивной противотуберкулезной терапии неинфицированным детям. С другой стороны, при недооценке положительных реакций, которые принимают за поствакцинальную аллергию, у многих детей и подростков туберкулез выявляется поздно — либо в запущенном состоянии, либо в стадии уже начавшейся кальцинации [15–17]. Недавно инфицированные лица с виражом туберкулиновой реакции подвержены повышенному риску развития заболевания. При отсутствии лечения у 2–5% лиц развивается заболевание, причем у 80% всех заболевших — в течение 1–2 лет после инфицирования, после чего риск быстро снижается [18–20]. По данным М.В. Шиловой (2009), в России из каждых 1000 впервые инфицированных детей и подростков (с виражом туберкулиновых реакций) заболевают туберкулезом 12 детей и 100 подростков [10].

Согласно данным, полученным за прошедшее столетие, наиболее уязвимыми для заболевания туберкулезом являются лица раннего детского возраста и подростки. Исследования, проведенные в начале XX века, показали высокую заболеваемость смертельно опасными формами туберкулеза детей первых двух лет жизни [21–23]. По данным Ш. Пирке, на основании английских исследований 1922 г. кривая смертности от туберкулеза поднимается по месяцам до конца первого года жизни, затем падает до восьмого года и вновь поднимается до 20 лет [21]. В Москве в 1926–1927 гг. смертность от туберкулеза детей первых лет жизни составила 272 на 100 тыс. детского населения и соответствовала почти 100% инфицированности детей этого возраста. Дети, которые перенесли болезнь, приобретали определенный иммунитет и оставались туберкулин-положительными многие годы. Начиная с 5-летнего возраста, смертность снижалась, достигая минимума к 10–14 годам, но в подростковом возрасте она вновь возрастала [24]. Аналогичные тенденции возрастной заболеваемости приводятся и в современных источниках [20, 25, 26].

Разработка теста, который мог бы предсказать развитие заболевания у 5–10% лиц с латентной туберкулезной инфекцией, позволит изменить текущую ситуацию и установить приоритеты лечения в инфицированной популяции. Это приведет к лучшему использованию ресурсов здравоохранения и позволит разорвать цепь передачи инфекции.

Более 10 лет назад был расшифрован геном микобактерий туберкулеза, появилась возможность выявить отличия между вакцинным штаммом *M. bovis* BCG и вирулентными штаммами *Mycobacterium tuberculosis*. Было обнаружено, что в RDI (*region of difference*) генома *M. tuberculosis* находятся гены, кодирующие секрецию белков CFP 10 и ESAT 6, которые отсутствуют в гено-

ме *M. bovis* BCG и большинстве нетуберкулезных микобактерий [27–29]. Открытие антигенов, специфичных для *M. tuberculosis*, привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на детекции увеличения продукции интерферона (ИНФ) γ в ответ на стимуляцию этими антигенами. Тесты IGRA (Interferon-gamma release assay) показали почти 100% специфичность, но относительно низкую чувствительность (~80%) [30–32].

Одно небольшое исследование ясно продемонстрировало, что величина специфического ответа на ESAT 6 увеличением синтеза ИНФ γ у здоровых людей, контактировавших с больными туберкулезом, коррелировала с возникновением болезни спустя один год [33]. Сопоставимыми оказались данные большого исследования на 1052 здоровых домашних контактах из Гамбии, в котором величина специфического ИНФ γ ответа на ESAT 6 коррелировала с массивностью бактериовыделения у контактируемого источника [34]. Важно, что никакой корреляции не было найдено для туберкулиновой пробы Манту.

R. Diel и соавт. в Германии изучили 601 случай семейного контакта с больными туберкулезом лиц, из которых 278 (46,3%) были вакцинированы [34]. Проба Манту была положительной в 243 (40,0%) случаях, тогда как тест IGRA — в 66 (11,0%). Назначение изониазида в качестве превентивного лечения позволило снизить число и величину положительных реакций на тест IGRA у 41 пациента. В течение двух лет у 6 человек с положительной реакцией на тест IGRA развился активный туберкулез; никто из лиц с отрицательными реакциями не заболел. Авторы исследования отметили, что специфичность теста IGRA варьирует от 98 до 100% (т.е. у лиц с отрицательными реакциями туберкулез не развивался). У иммунокомпетентных взрослых чувствительность теста также высокая — возможность развития туберкулеза при положительной реакции в течение двух лет оценивается в 97,8–99,8%, по разным коммерческим версиям теста IGRA (T-SPOT и QuantiFERON-TB Gold In Tube) [35]. Отмечено, что противотуберкулезное лечение лиц с предполагаемой ЛТИ (как правило, назначение изониазида в течение 9–12 мес) существенно снижает риск развития у них активного процесса [25, 36, 37]. Поскольку изониазид действует только на активно делящиеся микобактерии [38], и в течение 6–12 мес эффективна химиотерапия, то вероятно, что некоторая часть бактерий у пациентов с латентной туберкулезной инфекцией находится в стадии деления [39]. Изониазид предотвращает реинфекцию микобактериями, вышедшими из латентного состояния, что приводит к снижению численности возбудителя, хотя и требует не менее 6 мес лечения [40, 41]. В некоторых работах отечественных авторов показано, что химиопрофилактика, проведенная у детей и подростков с туберкулиновыми реакциями (гиперергическими, нарастанием чувствительности, виражом), снижает вероятность развития локальных форм туберкулеза в 3–7 раз [12, 42]. В России в основном применяются краткосрочные курсы превентивного лечения — до 3 мес [9].

Однако, несмотря на достоинства тестов IGRA, существуют такие недостатки, как высокая стоимость, наличие оборудованной лаборатории и соблюдение требований по забору крови для сохранения жизнеспособности лимфоцитов, продуцирующих ИНФ γ . Стоимость определения ИНФ γ — 30–40\$, но это компенсируется уменьшением стоимости лечения, так как меньшему числу больных приходится проводить химиотерапию. В США Центр контро-

ля и предупреждения заболеваний рекомендует замену кожной туберкулиновой пробы на тесты оценки продукции ИНФ γ . Британские же ученые считают, что этот тест следует применять при положительном результате кожных туберкулиновых проб. Они отмечают, что такое двухэтапное исследование больше подходит по критерию «цена-эффективность». Аналогичного подхода придерживаются и в Германии [35, 43, 44].

Решением проблемы могли бы стать кожные тесты со специфическими антигенами, которые используют в лабораторных тестах CFP 10 и ESAT 6. В России разработан препарат Диаскинтест, который представляет собой комплекс рекомбинантных белков CFP10-ESAT6, продуцируемых *Escherichia coli* BL21 (DE3)/pCFP-ESAT [45]. Препарат предназначен для внутрикожного применения. Применение Диаскинтеста регламентировано приказом Минздравсоцразвития РФ № 855 [46], в соответствии с которым препарат применяют в противотуберкулезных учреждениях или, при отсутствии таковых, по назначению врача-фтизиатра и его методическом обеспечении.

Безопасность, специфичность и чувствительность Диаскинтеста впервые была изучена в клинических исследованиях специалистами Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом (МНПЦБТ). Проведено сравнение результативности применения Диаскинтеста с кожным туберкулиновым тестом (КТТ) Манту с 2 ТЕ PPD-L [47, 48]. Целью этих исследований было изучение возможностей применения Диаскинтеста для диагностики заболевания или установления ЛТИ у подростков, контактировавших с больными туберкулезом бактериовыделителями.

Первоначально нами обследованы 143 подростка — студенты двух колледжей ($n = 22$, $n = 121$), близко контактировавшие в классах с больными туберкулезом бактериовыделителями. В первом колледже обучают специальности парикмахера, во втором — фельдшеров-акушеров. Поскольку будущая профессия предполагает большой социальный контакт с множеством лиц, включая грудных детей, важно было выявить среди них всех заболевших и инфицированных с высоким риском развития заболевания.

Диаскинтест (0,2 мкг/0,1 мл) проведен всем участникам исследования, проба Манту (с 2 ТЕ ППД-Л) — только 131 подростку, поскольку родители некоторых подростков отказались от тестирования (табл. 1). Техника проведения Диаскинтеста: 0,1 мл препарата вводится внутрикожно в область внутренней поверхности средней трети предплечья, аналогично технике пробы Манту. Результаты теста оценивали через 72 ч и считали отрицательными при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или наличии только «уколочной» реакции; сомнительными — при возникновении гиперемии (любого размера без инфильтрата); положительными — при появлении инфильтрата (папулы) любого размера.

Спустя 5 мес четверо подростков продолжали химиотерапию: 2 человека с ЛТИ и 2 — с активным туберкулезом, выявленных при первом обследовании. Выбыли из колледжа 2 подростка; 25 человек, достигнув 18-летнего возраста, воспользовались правом отказаться от внутрикожных проб и прошли только рентген-исследование. Таким образом, повторные тесты были проведены только у 90 студентов медицинского колледжа. Кроме того, дополнительно были обследованы еще 107 человек из этого колледжа, которые могли иметь случайный кон-

Таблица 1. Частота положительных результатов пробы Манту и Диаскинтеста и доля лиц с активным туберкулезом среди положительно реагирующих на пробы

Кожные тесты	Колледж	Положительные результаты теста, абс. (%)	Случаи активного туберкулеза, абс. (%)
Манту	I	18/20 (90)	3/18 (17)
	II	84/111 (76)	2/84 (2)
	Всего	102/131 (78)	5/102 (5)
Диаскинтест	I	4/22 (18)	3/4 (75)
	II	4/121 (3)	2/4 (50)
	Всего	8/143 (6)	5/8 (63)

Примечание. I — колледж, в котором обучают специальности парикмахера; II — фельдшеров-акушеров.

такт с заболевшими. Сразу после кожных тестов все студенты обследованы с применением рентгенографии, а лица с положительными результатами Диаскинтеста — компьютерной томографии (КТ).

Все случаи туберкулеза были подтверждены в условиях специализированного противотуберкулезного стационара с применением комплекса диагностических мероприятий: посевы диагностического материала, полное рентгенологическое исследование, включая КТ (при необходимости); необходимое лечение. Превентивную терапию лицам с положительными результатами Диаскинтеста проводили согласно методическим рекомендациям Департамента здравоохранения города Москвы — не менее 6 мес [49].

В коллективе подростков в возрасте 15–18 лет из первого колледжа была выявлена больная инфильтративным туберкулезом легких с бактериовыделением: реакция Манту — 14 мм, реакция на Диаскинтест — 23 мм. Близко контактировавшие с ней студенты ($n = 22$) обследованы с помощью Диаскинтеста, из них у 20 параллельно выполнена проба Манту (двое подростков отказались от ее проведения). В итоге, положительная реакция Манту была выявлена у 18 из 20 (90%) подростков (папулы — 8–19 мм; средний размер — $11,7 \pm 2,9$ мм), положительная реакция на Диаскинтест — только у 4 из 22 (18%) (см. табл. 1). У 3 студентов диагностированы локальные формы туберкулеза легких: у 1 — очаговый (реакция Манту — 10 мм, Диаскинтест — 17 мм), у 2 — инфильтративный (реакция Манту — 12 и 14 мм, Диаскинтест — 22 и 23 мм, соответственно). Только у одной студентки с положительным результатом Диаскинтеста (19 мм) не выявлено изменений при рентгенологическом исследовании, включая КТ.

Во втором колледже выявлена девушка с диссеминированным туберкулезом легких и бактериовыделением

(реакция Манту — 14 мм, Диаскинтест — 17 мм). С помощью Диаскинтеста обследованы 121 человек, близко с ней контактировавших, с помощью пробы Манту — только 111 (10 человек отказались от проведения пробы). В коллективе из 121 подростка (все в возрасте 17 лет) у 84 из 111 (75,7%) была зафиксирована положительная реакция Манту (5–18 мм; средний размер — $10,5 \pm 5,1$ мм), у 4 из 121 (3,3%) — положительный результат Диаскинтеста (размеры — 4, 12, 13 и 27 мм; табл. 2). У двоих из четырех с положительными результатами Диаскинтеста выявлен туберкулез: диссеминированный туберкулез легких с бактериовыделением (реакция Манту — 18 мм, Диаскинтест — 12 мм) и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (реакция Манту — 11 мм, Диаскинтест — 13 мм). У 2 подростков с положительными реакциями на Диаскинтест (4 и 27 мм) изменений при рентгенологическом исследовании не выявлено. Рентгенологически были обследованы сотрудники колледжей и учащиеся других групп, заболеваний не выявлено. Поскольку в предыдущий год туберкулиодиагностика в коллективе не проводилась, данные о наличии/отсутствии виража или нарастании туберкулиновых реакций отсутствовали.

Повторные постановки пробы 90 (из 121) студентам медицинского колледжа выявили следующую динамику: у одного подростка положительный результат Диаскинтеста (4 мм) стал отрицательным, у 4 отрицательный — стал положительным. У этих же подростков: у одного размер папулы в реакции Манту уменьшился с 17 до 11 мм, у троих — увеличился (см. табл. 2). Всем им было проведено рентгенологическое обследование, включая КТ. Туберкулез не выявлен ни у кого. Всем лицам с виражом реакций на Диаскинтест назначена превентивная химиотерапия двумя препаратами (изониазид и пиразинамид) на 6 мес в связи с высокой опасностью развития заболевания.

Таблица 2. Динамика реакций на пробу Манту и Диаскинтест у подростков спустя 5 мес

Пациенты	1-й тест Манту, мм	2-й тест Манту, мм	1-й тест ДСТ, мм	2-й тест ДСТ, мм
1.	8	12	0	10
2.	12	24	0	18
3.	7	11	0	11
4.	17	11	0	9
5.	12	13	4	0

Согласно действующему приказу № 109 [9], превентивную терапию назначили бы только 1 из 4 пациентов — с гиперергической реакцией Манту и одновременным увеличением реакции более чем на 6 мм. В предыдущем нашем исследовании было показано, что у детей из контакта с родителями-бактериовыделителями конверсия (вираж) результатов Диаскинтеста может происходить после виража туберкулиновой реакции [48]. Это связано с тем, что в организме ребенка, вакцинированного БЦЖ, защитная иммунная реакция препятствует репликации микобактерий. Очевидно, что только при массивной инфекции и недостаточной защитной реакции организма может произойти развитие заболевания. В данном наблюдении у близко контактировавших с бактериовыделителем развилось заболевание, а у отдаленных контактов — ЛТИ. Лицам с ЛТИ назначена превентивная терапия, после которой доказать степень риска развития заболевания было уже невозможно. Принимая во внимание существующие этические нормы, ни одно исследование не может быть выполнено в ином дизайне, поскольку всем лицам с высоким риском должна быть проведена превентивная терапия. После изоляции источника инфекции необходим мониторинг реакций на Диаскинтест, по крайней мере, дважды, с интервалом 6 мес. Тот факт, что ни у кого из лиц с положительным результатом Диаскинтеста при повторном исследовании не обнаружено локальных форм туберкулеза, свидетельствует о своевременном, вероятно, при первом обследовании, выявлении ЛТИ с высоким риском развития заболевания.

У 85 подростков результаты Диаскинтеста остались отрицательными. В этой группе повторная проба Манту проведена 77 детям: у 11 (14%) отмечен вираж туберкулиновых реакций. Размер папулы в среднем составил $7,6 \pm 1,4$ (от 6 до 10 мм, медиана — 7 мм); у 7 (9%) — реакция Манту осталась отрицательной. Частота положительных реакций при повторном обследовании в целом составила 91% (70 из 77). Средний размер папулы при первом и втором тесте Манту изменился незначительно (от $7,7 \pm 4,5$ до $8,4 \pm 3,8$ мм; медианы, соответственно, — 8,5 и 9,0 мм; $p = 0,18$ по критерию Вилкоксона*).

Было решено расширить количество обследованных с помощью Диаскинтеста контактов за счет более отдаленного окружения: сделаны пробы еще 107 лицам, среди них положительные реакции теста отмечены у 2 (2%). Положительные реакции Манту — у 92 (86%); среднее значение положительных реакций — $9,3 \pm 5,0$ мм, медиана — 10 мм. Ни у кого из них не выявлено локальных форм туберкулеза. Частота положительных реакций Манту среди близких и отдаленных контактов была сопоставимой ($p = 0,49$ по критерию χ^2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beyers N., Gie R., Schaaf H. et al. A prospective evaluation of children under the age of 5 years living in the same household as adults with recently diagnosed pulmonary tuberculosis // *Int. Tuberc. Lung. Dis.* — 1997; 1: 38–43.
2. Lienhardt C., Fielding K., Sillah J. et al. Risk factors for tuberculosis infection in sub-Saharan Africa: a contact study in the Gambia // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2003; 168: 488–455.
3. Rieder H. Contacts of tuberculosis patients in high-incidence countries // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* — 2003; 7 (3): 333–336.

Таким образом, в двух социальных очагах туберкулезной инфекции 78% (102 из 131) подростков имели положительную реакцию Манту и только 6% (8 из 143) — положительный результат Диаскинтеста. Из 8 человек с положительным результатом Диаскинтеста диагностированы 5 случаев (63%) заболевания туберкулезом, т.е. тест позволил выявить все локальные формы туберкулеза у контактных лиц. Кроме того, при помощи Диаскинтеста обнаружены источники заболевания. Несмотря на то, что у большинства (78%) подростков была положительная реакция Манту, ее размер у больных и здоровых детей не отличался, а заболевание выявлено только у 5% туберкулин-положительных лиц.

Диаскинтест является не только маркером заболевания, но и ЛТИ с высоким риском развития туберкулеза. При повторном проведении Диаскинтеста и реакции Манту в медицинском колледже обнаружено, что спустя 5 мес произошла конверсия результатов Диаскинтеста у 4 из 90 (4%) обследованных с помощью КТ подростков (при этом заболевание не выявлено). Очевидно, что противотуберкулезный иммунитет позволил первое время сдерживать развитие туберкулезной инфекции (отрицательная реакция на Диаскинтест при первом исследовании), но даже ее последующее развитие (положительная реакция при втором исследовании) не привело к заболеванию.

Обследование отдаленных контактов (107 человек) из этого же очага инфекции выявило всего двоих (2%) с положительными результатами Диаскинтеста (в сравнение с близкими контактами — 6%), и при этом ни у кого из них не обнаружен локальный туберкулез. Разницы же в частоте положительных реакций Манту у близких и отдаленных контактов не отмечено.

Заключение

Обследование контактов по туберкулезу среди подростков с помощью Диаскинтеста должно стать обязательным. Этот тест обладает высокой специфичностью и свидетельствует о наличии самого заболевания или инфекции с высоким риском его развития. Проба Манту не позволяет дифференцировать заболевание и инфицирование при поствакцинальной (БЦЖ) аллергии. В странах с высокой заболеваемостью туберкулезом большинство подростков инфицируются еще в детском возрасте, поэтому реакции Манту у большинства из них положительные. Проводить всем лицам с положительными реакциями Манту превентивную терапию не имеет смысла и небезопасно в связи с ее токсичностью. Лица из социальных контактов нуждаются в мониторинге результатов Диаскинтеста как минимум дважды с интервалом 6 мес после изоляции источника инфекции.

* Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью пакета программ SPSS 11.5 (SPSS Inc, США).

6. Morrison J., Pai M., Hopewell Ph. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Inf Dis.* — 2008; 8: 359–368.
7. Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle // *Tuber. Lung Dis.* — 1992; 73: 73–76.
8. Rose G. Sick individuals and sick populations // *Int. J. Epidemiol.* — 1985; 14: 32–38.
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 109 от 21.03.03 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». — М., 2003.
10. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2008 году. — М., 2009. — 143 с.
11. Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Рыбка Л.Н. и др. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в городе Москве и организация противотуберкулезной помощи населению (2009). — М.: МНПЦБТ, 2010. — 180 с.
12. Лебедева Л.В. Значение химиопрофилактики туберкулеза у детей и подростков с высокой чувствительностью к туберкулину // *Пробл. туб.* — 1967; 4: 11–15.
13. Hsu K. Tuberculin reaction in children treated with isoniazid // *Am. J. Dis. Child.* — 1983; 137: 1090–1092.
14. Orme M. The latent tuberculosis bacillus (I'll let you know if I ever meet one) // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2001; 5: 589–593.
15. Овсянкина Е.С., Кобулашвили М.Г., Губкина М.Ф. и др. Причины хронического течения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей, особенности клинических проявлений и терапии // *Туберкулез и болезни легких.* — 2010; 1: 40–44.
16. Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чугаев Ю.П. и др. Прогностические критерии перехода латентного туберкулеза в клинически активный // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* — 2008; 7: 29–35.
17. Соркина Э.З. Первичная туберкулезная инфекция у детей. — М.: Медгиз, 1960. — 160 с.
18. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculosis infection and the risk of developing infectious tuberculosis // *Bull. Int. Union Tuberc.* — 1985; 60: 117–119.
19. Vynnycky E., Fine P.E. Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis // *Am. J. Epidemiol.* — 2000; 152 (3): 247–263.
20. Маркузон В.Д. Клиника туберкулеза легких у детей и подростков: Практическое пособие для врачей / под ред. Д.И. Шифмана. — М.: Медгиз, 1934. — 400 с.
21. Медовиков П.С. Туберкулез в детском возрасте. — Л.: Практическая медицина, 1926. — 252 с.
22. Похитонов М.П. Клиника и профилактика туберкулеза в детском возрасте. — М.: Библиотека практического врача, 1947. — 132 с.
23. Якуб Р.М. Данные о смертности от туберкулеза на 10000 населения Москвы в 1926–1927 гг. // *Вопросы туберкулеза.* — 1931; 3–4.
24. Comstock G., Livesay V., Woolpert S. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence // *Am. J. Epidemiol.* — 1974; 99: 131–138.
25. Munoz F., Starke J. Tuberculosis in children. In: Reichman L., Hershfield E., ed. *Tuberculosis: a comprehensive international approach.* — New York: Marcel Dekker, Inc., 2000. — P. 553–595.
26. 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; 6: 606–609.
27. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis* // *J. Bacteriol.* — 1996; 178: 1274–1282.
28. 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; 70: 3026–3032.

29. 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; 361: 1168–1173.
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 // *Ann. Intern. Med.* — 2007; 146 (5): 340–354.
31. Pai M., Zwerling A., Menzies D. T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // *Ann. Intern. Med.* — 2008; 149 (3): 177–184.
32. Doherty T., 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; 40: 704–706.
33. Hill P., Fox A., Jeffries D. et al. Quantitative T cell assay reflects infectious load of *Mycobacterium tuberculosis* in an endemic case contact model // *Clin. Infect. Dis.* — 2005; 40: 273–278.
34. Diel R., Goletti D., Ferrara G. et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *M. tuberculosis* infection: A systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* — 2010; 37 (1): 88–89.
35. Ferebee S. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review // *Bibl. Tuberc.* — 1970; 26: 28–106.
36. Veening G. Long term isoniazid prophylaxis. Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults // *Bull. Int. Union. Tuberc.* — 1968; 41: 169–171.
37. Mitchison D. Basic mechanisms of chemotherapy // *Chest.* — 1979; 76 (6): 771–781.
38. Smieja M., Marchetti C., Cook D. et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons // *Cochrane Database Systematic Reviews.* — 2000; 2: 1363.
39. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection // *Infection.* — 2009; 37: 80–86.
40. Wiker H., Mustafa T., Bjune G., Harboe M. Evidence for waning of latency in a cohort study of tuberculosis // *BMC Infectious Diseases.* — 2010; 10 (37): 1–10.
41. Митинская Л.А. Туберкулез у детей. — М.: Кудесники, 2004. — 196 с.
42. Факторы, определяющие развитие туберкулеза у детей // *Туберкулез и болезни легких.* — 2009; 11: 19–22.
43. 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.* — 2005; 54: 49–55.
44. 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; 6: 413–422.
45. Киселёв В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // *Молекулярная медицина.* — 2008; 4: 4–6.
46. Приказ Минздравсоцразвития России № 855 от 29 октября 2009 г. «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109». — М., 2009.
47. Литвинов В.И., Слогодская Л.В., Сельцовский П.П. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции // *Российский медицинский журнал.* — 2009; 1: 52–56.
48. Слогодская Л.В., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. и др. Динамика кожной пробы (диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // *Туберкулез и болезни легких.* — 2011; 2: 59–63.
49. Овсянкина Е.С., Слогодская Л.В., Губкина М.Ф. Рекомендации по применению кожной пробы с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мгк в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения (ДИАСКИНТЕСТ) для идентификации туберкулезной инфекции у детей и диспансерного наблюдения в противотуберкулезных учреждениях: Методические рекомендации. — М.: МНПЦБТ, 2010. — 29 с.