

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

*TUBERCULOSIS  
AND LUNG DISEASES*

*90 лет журналу*



**5**

**2013**

## КОЖНЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЫ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ – ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ

Л. В. СЛОГОЦКАЯ

### IMMUNOLOGICAL SKIN TESTS IN TUBERCULOSIS: HISTORY AND THE PRESENT

L. V. SLOGOTSKAYA

Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы

В историческом аспекте (от первого десятилетия XX до первого десятилетия XXI в.) проанализированы чувствительность и специфичность туберкулинодиагностики, возможность изучения инфицированности детского населения с использованием этого метода.

Важным этапом в совершенствовании методов диагностики туберкулёза стала возможность изучения и расшифровки генома микобактерий туберкулёза, что позволило выявить отличия между вакцинным штаммом *M. bovis* BCG и вирулентными штаммами *Mycobacterium tuberculosis*. В частности, обнаружен регион *RDI* (*region of difference*) в геноме *M. tuberculosis*, содержащий гены, которые кодируют секрецию белков CFP-10 и ESAT-6. Открытие антигенов, специфичных для *M. tuberculosis*, привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на продукции гамма-интерферона (ИНФ- $\gamma$ ) в ответ на стимуляцию этими антигенами (IGRA – Interferon-Gamma Release Assays). Дан анализ данных литературы о применении этих тестов.

Приведены результаты научных исследований автора об эффективности нового кожного теста с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным, содержащим белок ESAT-6-CFP-10 (препаратом Диаскинтест). Показаны его высокая специфичность и чувствительность у детей.

**Ключевые слова:** чувствительность, специфичность туберкулинодиагностики, инфицированность детского населения, белки CFP-10 и ESAT-6, кожный тест с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным, препарат Диаскинтест.

The sensitivity and specificity of the tuberculin test for diagnosis and the possibility of examining the infection rates in a pediatric population by applying this technique are analyzed in historical aspect (from the first decade of the 20th century to the first decade of the 21st century).

The possibility of studying and decoding the genome of *Mycobacterium tuberculosis* has become an important step in the improvement of tuberculosis diagnostic methods, which could reveal differences between vaccine *M. bovis* BCG strains and virulent *M. tuberculosis* strains. In particular, the region of difference has been found in the *M. tuberculosis* genome containing genes encoding the secretion of SFP-10 and ESAT-6 proteins. The discovery of *M. tuberculosis*-specific antigens has culminated in the development of *in vitro* tests based on the production of interferon- $\gamma$  in response to the stimulation by these antigens (interferon-gamma release assay). The data available in the literature on the application of these tests are analyzed.

The paper gives the results of the author's researches into the efficacy of a new skin test using tuberculous recombinant ESAT-6-CFP-10 protein allergen (Diaskintest) and shows its high specificity and sensitivity in children.

**Key words:** sensitivity and specificity of the tuberculin test, infection rates in a pediatric population, SFP-10 and ESAT-6 proteins, skin test using tuberculous recombinant ESAT-6-CFP-10 protein allergen, Diaskintest.

Более 120 лет прошло с момента создания Р. Кохом [59] туберкулина и начала его использования для диагностики туберкулёза – пробы Пирке и пробы Манту [61, 84].

Старый туберкулин Коха (*Alttuberculinum Koch* – альттуберкулин Коха, АТК) – представляет собой фильтрат 6-9-недельной культуры микобактерий туберкулёза (МБТ) на мясопептонном 5%-ном глицериновом бульоне, простерилизованном текучим паром в течение 1 ч и сгущённом до 1/10 объёма при температуре 90°C [59]. Такой туберкулин часто вызывал неспецифические реакции. После использования синтетической питательной среды специфичность препарата повысилась. В 1930-х годах Флоренс Зейберт (F. V. Seibert) разработала технику осаждения с использованием сульфата аммония для выделения протеинов из автоклавированных фильтратов культур МБТ. В результате получился новый тип туберкулина, известный как очищенный де-

риват протеина (PPD) и показавший лучшую воспроизводимость и специфичность, чем АТК. В 1939 г. F. Seibert приготовила значительную партию PPD-туберкулина, которую использовали в качестве стандарта специфической активности. В дальнейшем эта серия была лиофильно высушена и предложена в качестве международного стандарта PPD; он был утверждён в 1952 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как международный стандарт сухого очищенного туберкулина, который применяют до настоящего времени. Несмотря на название «очищенный дериват протеина», в препарате присутствуют полисахариды, даже в современных продуктах PPD [41, 43]. Термическая стерилизация коагулирует большинство протеинов культуры, оставляя относительно небольшие протеины с молекулярной массой около 10 кДа [31, 44]. Такой размер протеинов объясняет, почему PPD не является иммуногенным, т. е. туберкулиновая проба не вы-

зывает сенсбилизации к РРД при последующих тестах у лиц, не инфицированных микобактериями [41, 81].

В нашей стране используют туберкулин в модификации, выполненной в 1939 г. М. А. Линниковой (РРД-Л), представляющей собой фильтрат убитых нагреванием культур *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis* [8, 28].

Более 100 лет изучают инфицированность МБТ детского и подросткового населения на основе кожных туберкулиновых тестов. О ней можно было судить с достаточной степенью приближенности к истинным значениям только в отсутствии вакцинации БЦЖ.

В. Д. Маркузон [10] приводит данные зарубежных исследователей об использовании не только кожных проб Пирке, но и подкожных туберкулиновых проб Коха, проведенных в первое десятилетие XX в. Так, в Дюссельдорфе инфицированность детского населения составила 100%, в Вене – 94%, а в Граце – 58%.

Ф. Hamburger [56] приводит результаты инфицированности у детей, находившихся в Венской больнице, за исключением больных туберкулезом, – от 9% в возрасте 2-3 лет до 99% в возрасте 14 лет.

В СССР в 20-е годы инфицированность составляла: в Москве в яслях у детей в возрасте одного года – 83,0%, в возрасте 4 лет – 87,0% [7], 13-15 лет – 93,2 [2, 10], в Киеве – 30,9 и 39,1% соответственно [30].

В старшем школьном возрасте (13-15 лет) инфицированность составила: в Москве – 93,9% [10], в Сочи – 88% [16], в Краснодаре – 88% [10].

В эти годы использовали старый туберкулин Коха в различных разведениях и модификациях (по большей части пробы Пирке и реже – Манту).

Такой высокой инфицированности соответствовала и очень большая смертность детей, особенно в раннем возрасте, данные по Москве [29] приведены в таблице.

Таблица

**Смертность от туберкулеза в г. Москве  
1926-1927 гг. на 100 тыс. населения**

Показатели	Возраст обследуемых (в годах)			
	0-4	5-9	10-14	15-19
Смертность от туберкулеза лёгких	82,0	12,0	16	49
Смертность от туберкулеза других органов	196	58	21	15
Всего	272	70	37	64

Высокая смертность детей первых лет жизни (272/100 000) соответствует высокой инфицированности детей этого возраста. Те дети, которым

удавалось справиться с инфекцией и болезнью, приобретали определённый иммунитет и оставались туберкулоположительными на многие годы. С 5-летнего возраста уровень смертности снижался, достигая минимума к 10-14 годам. В подростковом возрасте он вновь возрастал, но был уже значительно ниже, чем в раннем возрасте. При этом преобладали такие причины смерти, как лёгочные формы туберкулеза, в отличие от смертности в раннем детском возрасте, когда преобладали генерализованные процессы, в том числе менингиты. В 30-40-е годы стали использовать в основном пробу Манту как более чувствительную, чем накожные туберкулиновые пробы, и позволяющую точно дозировать туберкулин [10-12, 18, 19, 24].

Повсеместное внедрение вакцинации БЦЖ (*M. bovis BCG*) резко снизило **специфичность** туберкулиновых тестов из-за перекрёстной сенсбилизации организма вирулентным и вакцинным штаммами [19, 24].

В СССР после внедрения в 1949 г. вакцинации БЦЖ в Инструкции по применению туберкулиновых проб (утверждена заместителем министра ЗО СССР 12 июня 1951 г.) было сказано, что «...у многих в настоящее время имеется послевакцинальная аллергия, которая выражается в положительной реакции Манту при отсутствии в организме вирулентной туберкулёзной инфекции... Реакцию Манту следует применять только при отборе детей, не инфицированных туберкулезом, для производства им противотуберкулёзной вакцинации и ревакцинации».

В то время для отбора детей на ревакцинацию при отрицательной реакции на пробу Пирке проводили пробу Манту 1 : 100 (2-е разведение), т. е. 100 ТЕ! Если было подозрение на туберкулез, пробу Манту рекомендовалось делать очень осторожно, начиная не менее чем с 4 разведения (1 : 10000), т. е. с 1 ТЕ.

После внедрения вакцинации БЦЖ инфицированность стали оценивать, опираясь на численность впервые инфицированных, т. е. *выража* туберкулиновых проб, поскольку положительные реакции сохранялись длительно как после вакцинации БЦЖ [38, 51, 72], так и после инфицирования туберкулёзными и нетуберкулёзными микобактериями [38, 63, 78].

Термин «*вираж*» означает развитие реакций замедленного типа на антигены микобактерий вследствие вакцинации *БЦЖ* или инфицирования *M. tuberculosis* или нетуберкулёзными микобактериями. Первым конверсию реакции описал Пирке [10] (В. Д. Маркузон, 1934 г.). Наиболее распространённым определением конверсии, вызванной *M. tuberculosis*, является увеличение реакции на пробу хотя бы на 10 мм в течение 2 лет [32]. Конверсия в условиях контакта с больным туберкулезом имеет важные клинические послед-

ствия, так как связана с высоким показателем заболеваемости туберкулёзом в течение последующих 2 лет [24, 25, 75, 83]. Промежуток времени между последним контактом и второй туберкулиновой пробой должен быть не менее 8 нед. для выявления всех конверсий [65].

В нашей стране вираж – это переход туберкулиновой реакции из отрицательной в положительную (5 мм и более). Является ли увеличение папулы с 4 до 6 мм виражом проб и свидетельствует ли о произошедшем инфицировании или же это погрешности оценки, биологическая вариабельность теста, «бустер-эффект»?

«Бустер-эффект» иногда определяют как переход отрицательной реакции на туберкулин в положительную при отсутствии новой микобактериальной инфекции, при этом большинство авторов добавляют критерий увеличения хотя бы на 6 мм с учётом вариабельности, характерной для теста [51, 63, 72, 78]. По одной из версий, феномен усиления, или «бустер-эффект», возникает, когда количество Т-клеток памяти слишком мало для полного ответа на первую инъекцию туберкулина. Пролиферация Т-клеток памяти во время первой пробы делает большинство из них доступными при второй пробе, что вызывает более сильную реакцию [64, 65]. Процесс усиления проявляется через 1-5 нед. после первой пробы [10-12, 38], но может проявляться через один год [65, 78] и даже 5 лет [54].

В 30-40-е годы большое внимание стали уделять такому понятию, как *латентная туберкулёзная инфекция*, т. е. инфекция, не проявляющаяся локальными формами. Так, в результате исследований, проведённых в 30-40-х годах В. Д. Маркузоном, Б. Л. Яхнисом, Э. З. Соркиной, описана связь между латентной инфекцией и появлением положительных реакций на пробу Манту [10, 11, 24, 30]. По их мнению, латентный микробизм – период паразитирования МБТ в макроорганизме – может продолжаться длительное время, ничем себя не проявляя. Макроорганизм может настолько хорошо справиться с инфекцией, что она останется на стадии латентного микробизма. По данным авторов, инкубационный период длится от одного до 3 мес. Первые клинические признаки инфицирования могут появляться раньше, чем *положительная туберкулиновая реакция*. У 75% невакцинированных детей к моменту появления виража туберкулиновых проб отмечались субфебрильная температура и другие функциональные нарушения.

Э. З. Соркина [24] наблюдала, что после виража реакция нарастает в течение года, затем она снижается, отмечается стойкая положительная реакция при 9-летнем наблюдении, у 53% из них даже спустя 9 лет отмечались признаки хронической туберкулёзной интоксикации. У большинства инфицированных клеточный иммунитет до-

статочно эффективен для того, чтобы привести инфекцию в такое состояние, при котором МБТ остаются в пассивном состоянии внутри очага инфекции. При этом жизнеспособность микобактерий сохраняется много лет [4, 24].

До сих пор остаётся ряд нерешённых вопросов относительно специфичности и чувствительности туберкулиновых проб как при активном туберкулёзе, так и при латентной туберкулёзной инфекции.

Выбор дозы туберкулина и пограничного значения положительных реакций – вопрос компромисса между чувствительностью и специфичностью в каждом регионе.

*Специфичность.* Перекрёстная чувствительность между вирулентным штаммом МБТ (*Mycobacterium tuberculosis*) и вакцинным штаммом БЦЖ (*Mycobacterium bovis BCG*) приводит к низкой специфичности туберкулинодиагностики.

В зарубежных странах применяют в основном 2 вида туберкулинов, которые считаются эквивалентными – это 2 единицы PPD RT23 (Дания) и 5 единиц PPD-S (США). Сильные реакции наблюдаются чаще при введении 2 единиц PPD RT23, чем 5 единиц PPD-S [67, 76].

Если приоритет отдан чувствительности, выбирают низкие пограничные значения, что приводит к меньшему количеству ложноотрицательных реакций. Чувствительность должна быть приоритетом при обследовании лиц с большой вероятностью туберкулёзной инфекции. На вышесказанном основан выбор трёх различных пограничных значений, как рекомендуется в Соединённых Штатах Америки для 5 ТЕ PPD [32]. Размер папулы 5 мм считается положительной реакцией для группы повышенного риска, 10 мм – для промежуточной группы и 15 мм – для группы пониженного риска.

Пограничное значение для положительной реакции на 2 ТЕ PPD RT23 составляет 6 мм согласно рекомендациям производителя [Statens serum Institut, Дания]. Однако при широком охвате вакцинацией БЦЖ или нетуберкулёзными микобактериями пограничное значение 6 или даже 10 мм может привести к большой доле ложноположительных реакций, т. е. специфичность может оказаться низкой [57, 77].

В России в условиях массовой вакцинации БЦЖ детей при использовании 2 ТЕ ППД-Л и низком пороговом значении положительных реакций (5 мм) отмечается низкая специфичность туберкулиновых проб. Так, в Москве в 2008 г. были обследованы с использованием метода туберкулинодиагностики 1 121 675 детей и 18 081 подросток. Среди них положительные реакции на пробу Манту отмечены у 703 699 (62,7%) детей и 134 247 (74,2%) подростков. Для уточнения характера туберкулиновой чувствительности на

дообследование в противотуберкулёзный диспансер направлено 104 097 детей и 12 432 подростков, т. е. всего 14,8% детей и 9,3% подростков от всех, имевших положительную реакцию. Таким образом, более чем в 90% случаев положительные реакции расценены как поствакцинальные ещё до направления в диспансер лиц с такими реакциями. После обследования в диспансере на учёт в группы повышенного риска взяты 11 469 детей и 665 подростков, т. е. 1,6 и 0,5% соответственно, выявленных с положительными реакциями на туберкулин. Детей и подростков с выражением туберкулиновых проб (6-А группа) было 0,8 и 0,2% соответственно, с гиперергией реакций (6-Б группа) – по 0,1%, с усилением реакций (6-В группа) – по 0,1%. Таким образом, эффективность туберкулинодиагностики с целью отбора в группы риска составила 1% у детей и 0,4% у подростков. Среди детей выявлено 127 больных локальным туберкулёзом, и только 64 (50,4%) из них – с помощью метода туберкулинодиагностики. У подростков эти цифры ещё ниже – 2 из 57 (3,5%). Такие данные отмечаются из года в год с незначительными колебаниями.

*Чувствительность.* Уже в первые годы применения туберкулина было отмечено наличие отрицательной анергии – отсутствие кожной реакции при тяжёлом течении туберкулёза [6, 12, 14, 20]. В результате проведения дальнейших исследований это подтвердилось [1, 3, 9, 11, 14].

Отрицательная анергия (как было установлено в последние десятилетия) связана с недостаточным ответом Т-клеток, включая снижение антигенспецифической пролиферации и способности к продукции интерлейкина-2 (IL-2). Т-клетки у таких больных продуцируют IL-10 (но не гамма-интерферон) – существуют доказательства того, что IL-10 опосредует прямое анергизирующее действие [37, 80].

Отрицательная реакция на кожный тест может означать врождённые особенности иммунитета, когда после заражения *M. tuberculosis* не формируются адаптивные механизмы. Существуют три сценария после заражения *M. tuberculosis* после поглощения патогена альвеолярными макрофагами: 1) патоген может быть уничтожен на первой линии обороны без формирования защитного Т-клеточного иммунного ответа (отрицательный кожный тест); 2) Т-клеточный ответ приводит к ограничению бактерий (кожный тест положительный); 3) врождённый и приобретённый дефект иммунного ответа, приведший к росту и распространению бактерий и в итоге – к болезни (кожный тест в зависимости от генетических особенностей становится положительным или отрицательным) [80]. В доантибактериальную эру было отмечено, что отрицательная туберкулиновая реакция является плохим прогностическим признаком – летальность у таких детей

составляла 64%, а у детей с резко положительной реакцией – 33% [10].

В результате проведения исследований чувствительности туберкулиновых проб показана большая доля ложноотрицательных реакций при туберкулёзе: от 15 до 50% [21, 71, 74]. В итоге метаанализа 14 исследований совокупная чувствительность туберкулиновой пробы составила 71% [66].

*Латентная туберкулёзная инфекция.* Пока не существует готового «золотого стандарта» для диагностики латентной туберкулёзной инфекции, следовательно, невозможно установить чувствительность (так же, как и специфичность) туберкулиновых проб. При отсутствии «золотого стандарта» впервые выявленный активный туберкулёз является своего рода «суррогатом» латентного туберкулёза для оценки чувствительности [66, 69, 70]. Однако это недостаточно эффективный «суррогат» из-за известного снижения клеточного иммунитета при заболевании туберкулёзом, особенно на момент постановки диагноза.

Некоторые авторы [54] считают ошибочной практику отбора на ревакцинацию лиц с отрицательной туберкулиновой реакцией, поскольку отсутствие такой реакции не означает отсутствия иммунологической памяти и противотуберкулёзной защиты [49, 68, 79]. Признаки усиления иммунных реакций после повторной вакцинации указывают на устойчивую иммунологическую память при ослабленной реакции на туберкулин.

*Новые тесты.* После расшифровки в 1998 г. генома *M. tuberculosis* [39] появилась возможность использовать отдельные специфичные для *Mycobacterium tuberculosis* белки для диагностики туберкулёза. В геноме *M. tuberculosis* закодировано около 4 000 белков, и профиль генов, экспрессируемых на разных стадиях инфекции, может меняться [34, 36, 40, 46, 73]. Два наиболее широко применяющихся в диагностических целях (в первую очередь в клеточных тестах *in vitro*) антигена (ESAT-6 и CFP-10) закодированы в зоне RD1 генома *M. tuberculosis*, и, что важно, они экспрессируются при размножении микобактерий и отсутствуют в *M. bovis BCG* и большинстве нетуберкулёзных микобактерий. Они связаны с вирулентностью *Mycobacterium tuberculosis* [45, 53, 55, 62, 85]. В связи с этим ESAT-6 и CFP-10 были использованы при разработке специфических диагностических тестов. Один из них, Кванти-ФЕРОН (QFT), использует твердофазный иммуносорбентный анализ для измерения антигенспецифичной продукции интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) циркулирующими Т-клетками в цельной крови. Другой тест, T-SPOT.TB, использует технику Elispot для измерения количества мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих IFN- $\gamma$ . Тесты оказались чувствительными и специфичными [33, 35, 48, 66, 69, 70].

Как показывают обобщённые аналитические данные, эти тесты обладают высокой специфичностью, и, что особенно важно, у вакцинированных лиц отмечается до 99% отрицательных реакций, но более низкой чувствительностью у больных туберкулёзом взрослых – до 78% [66, 69, 70]. По данным В. Камрманн et al. [58], показатели чувствительности при активном туберкулёзе у детей составляли: QFT – 80%, T-SPOT.TB – 58%. Но отрицательные результаты тестов позволяют с достоверностью 95% исключить наличие туберкулёзной инфекции [47, 52]. В некоторых руководствах предполагается, что тесты IGRA могут заменить туберкулиновую пробу [60], тогда как другие предлагают вначале назначать туберкулиновую пробу, а затем IGRA для подтверждения результатов. Действительно, в последнем исследовании руководств по использованию IGRA (в том числе Канады, Великобритании, Италии, Германии, Швейцарии, Нидерландов, Кореи и Норвегии) показано, что двухэтапный метод диагностики является наиболее рекомендуемым во всем мире [82].

Эти тесты, несмотря на их высокую специфичность, имеют и ряд недостатков – они дорогостоящие и трудновыполнимые, поскольку для их проведения требуются лабораторное оснащение и квалифицированный персонал. Вместе с тем такой тест должен быть недорогим, хорошо воспроизводимым и легко оцениваемым, пригодным для широкомасштабного применения, а также не должен требовать создания лабораторной инфраструктуры и длительного обучения персонала.

В России был разработан препарат Диаскинтест® (ДСТ), который представляет собой комплекс рекомбинантных белков CFP-10–ESAT-6, продуцируемых *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT [5]. Он предназначен для внутрикожного применения – техника не отличается от пробы Манту, доза 0,2 мкг в 0,1 мл.

Первые же данные [22] показали высокую, почти 100%, *специфичность* пробы с ДСТ (положительные реакции отсутствовали после вакцинации БЦЖ, при нетуберкулёзных заболеваниях и при завершившемся туберкулёзном процессе). Кожная проба с ДСТ обладает высокой *чувствительностью*: частота положительных реакций у детей и подростков с нелеченным туберкулёзом органов дыхания составила 97,3% (95%-ный ДИ 94,9-99,6%); отрицательные реакции отмечались в случаях, когда дети непосредственно сразу после рождения с ещё не сформированным иммунитетом попадали в очаг массивной туберкулёзной инфекции. При этом реакции на пробу Манту у них также были отрицательными.

Частота положительных реакций на пробу с ДСТ, в отличие от реакций на пробу Манту, при *латентной туберкулёзной инфекции* у детей и подростков, наблюдаемых в диспансерных груп-

пах риска, соответствует степени риска развития заболевания: она наибольшая у лиц с виражом проб Манту из семейного контакта с больными-бактериовыделителями – 94,9% (95%-ный ДИ 87,9-100%) (что достоверно выше, чем в других группах,  $p < 0,0001$ ).

Проба с ДСТ является *маркёром активности* туберкулёзной инфекции с наибольшим риском заболевания: при обследовании подростков из близкого контакта с больными-бактериовыделителями положительные реакции на пробу Манту отмечены у 77,9%, из них туберкулёз выявлен у 4,9%; положительные реакции на пробу с ДСТ отмечены у 5,6%, а туберкулёз выявлен у 62,5% из них. У детей и подростков, контактировавших в учебном заведении с больными туберкулёзом без бактериовыделения, частота положительных реакций достоверно ниже – 2,2% ( $p < 0,001$ ), на пробу Манту частота положительных реакций составила 86,1% и не отличалась от таковой у детей и подростков из контактов с бактериовыделителями.

Как известно, вакцинация БЦЖ предохраняет организм ребёнка от усиленной репликации МБТ, но не от инфицирования [1, 9]. Однако при массивном инфицировании эта защита становится недостаточной, и при размножающейся популяции МБТ появляется положительная реакция на ДСТ, при этом можно говорить о вираже проб с ДСТ [23]. Появление у ребёнка положительной реакции на ДСТ свидетельствует не о латентном микробизме, а о развивающейся инфекции, что гораздо важнее с практической точки зрения, поскольку требует углублённого рентгенологического обследования с применением компьютерной томографии и при отсутствии локальных форм туберкулёза – обязательной превентивной терапии.

В случае если противотуберкулёзная защита ребёнка окажется достаточной, вираж туберкулиновой пробы может не сопровождаться последующим развитием положительной реакции на ДСТ.

Совершенно очевидно, что без туберкулина невозможно проводить отбор детей на ревакцинацию, поскольку ДСТ не может определять поствакцинальную аллергию. В то же время низкая специфичность туберкулина и почти 100%-ная – ДСТ делает последний незаменимым для выявления заболевших, а также лиц с высоким риском развития заболевания с целью проведения им превентивной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М. М., Гергергт В. Я., Литвинов В. И. Повышенная чувствительность замедленного типа и инфекционный процесс. – М.: Медицина, 1974. – 246 с.
2. Залеская-Сухова Е. В. Совместная работа диспансеров и учреждений по охране здоровья детей и подростков // Вопр. туб. – 1925. – № 2. – С. 137-141.

3. Зильбер Л. А. Основы иммунологии. – М., 1958. – 599 с.
4. Каграманов А. И. Ранняя диссеминация туберкулёзных бактерий в организме ребёнка // В кн.: Туберкулёз у детей раннего возраста / под ред. З. А. Лебедевой, А. Е. Рабухина. – М.: Медгиз, 1947. – С. 18-28.
5. Киселёв В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулёза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекуляр. медицина. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
6. Кисель А. А. Туберкулёз у детей. – Харьков, 1922. – С. 16.
7. Кисель В. А. Реакция Пирке в раннем детском возрасте // Вопр. туб. – 1925. – Т. 4. – С. 84-88.
8. Линникова М. А. Очищенный протеин-дериват // Пробл. туб. – 1939. – № 12. – С. 3-12.
9. Литвинов В. И. Иммуноморфология и иммунологическое значение повышенной чувствительности замедленного типа при туберкулёзе: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1974. – 387 с.
10. Маркузон В. Д. Клиника туберкулёза лёгких у детей и подростков // Практическое пособие для врачей / под ред. Д. И. Шифмана. – М.: Медгиз, 1934. – 400 с.
11. Маркузон В. Д. Туберкулёз у детей и подростков // Практическое руководство для врачей. – М.: Медгиз, 1958. – 332 с.
12. Медовиков П. С. Туберкулёз в детском возрасте. – Л.: Практическая медицина, 1926. – 252 с.
13. Модель Л. М. Биология туберкулёзных микобактерий и иммунология туберкулёза. – М.: Медгиз, 1958. – 315 с.
14. Модель Л. М., Сидельникова Е. Ф. К характеристике проявлений туберкулёза у детей // Вопр. туб. – 1925. – № 1. – С. 40-45.
15. Мочан В. О. О массовом обследовании детей на туберкулёз // Вопр. туб. – 1925. – № 4. – С. 148.
16. Мульгановский М. П. Реакция Пиркета у детей школьного возраста среди народностей Кавказа // Вопр. туб. – 1927. – № 1. – С. 27-30.
17. Платонова И. Л., Сахелашвили М. И. Сравнительная оценка информативности быстрого теста «Serochek MBT» для определения антител к микобактериям туберкулёза и туберкулиновой пробы Манту у взрослых // Пробл. туб. – 2007. – № 8. – С. 10-13.
18. Похитонов М. П. Клиника и профилактика туберкулёза в детском возрасте. – М.: Библиотека практического врача, 1947. – 132 с.
19. Похитонов М. П. Клиника, лечение и профилактика туберкулёза у детей. – М.: Медицина, 1965. – 304 с.
20. Савватимская Н. П. К вопросу о специфической диагностике туберкулёза у детей раннего возраста // Сб.: Иммунобиология, клиника и профилактика туберкулёза у детей / под ред. А. А. Кисель, В. Н. Иванов. – Л.: Практическая медицина, 1928. – С. 6-32.
21. Сиренко И. А., Шматько С. А., Марченко О. Ю. и др. Особенности туберкулёза у детей раннего возраста // Пробл. туб. – 2003. – № 1. – С. 30-32.
22. Слогодская Л. В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулёзным, содержащим рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулёзной инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 45 с.
23. Слогодская Л. В., Кочетков Я. А., Синчихина О. Ю. и др. Динамика кожной пробы (Диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулёзной инфекции // Туб. – 2011. – № 2.
24. Соркина Э.З. Первичная туберкулёзная инфекция у детей. – М.: Медгиз. – 1960. – 160 с.
25. Тригуб Н. И. Лечение детей фтивазидом и ПАСК в раннем периоде первичной туберкулёзной инфекции // В кн.: Химиотерапия раннего периода первичного туберкулёза у детей и подростков / под ред. З. А. Лебедевой, И. П. Парфёновой. – М.: Медгиз, 1961. – С. 47-69.
26. Тюлькова Т. Е., Чугаев Ю. П., Андреева Л. В. и др. Туберкулиновая чувствительность у детей старшего возраста с впервые выявленным активным туберкулёзом // Пробл. туб. – 2008. – № 8. – С. 19-22.
27. Хармац Е. С. Туберкулёз среди детского организованного населения Киева // Вопр. туб. – 1929. – № 3. – С. 559.
28. Яблокова Т. Б., Леви Д. Т., Кожевникова Т. П. Сравнительная оценка специфической активности отечественного и зарубежного туберкулинов // Пробл. туб. – 1969. – № 5 – С. 7-11.
29. Якуб Р. М. Данные о смертности от туберкулёза на 10 000 населения Москвы в 1926/1927 годы // Вопр. туб. – 1931. – Т. 3-4.
30. Яхнис Б. Л. Начальные формы туберкулёза у детей (к вопросу о клинике антеаллергического периода) // Пробл. туб. – 1947. – № 4. – С. 40-47.
31. Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of Mycobacterium tuberculosis skin test preparations. I. Production, physicochemical characterization and serological analyses // J. Biol. – 1986. – Vol. 26. – P. 1-18.
32. American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161, № 4, Pt. 2. – P. 221-247.
33. Andersen P., Munk M., Pollock J. et al. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 1099-1104.
34. Andersen P., Doherty T., Pai M., Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? // Trends. Mol. Med. – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 175-182.
35. Arend S., van Meijgaarden K., de Boer K. et al. Tuberculin skin testing and in vitro T-cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with Mycobacterium marinum or M. kansasii // J. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 186. – P. 1797-1807.
36. 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.
37. Boussiotis V., Tsai E., Yunis E. et al. IL-10-producing T-cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 105, № 9. – P. 1317-1325.
38. Cauthen G., Snider D., Onorato I. Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian refugees // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 149, № 6. – P. 1597-1600.
39. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence // Nature. – 1998. – Vol. 393. – P. 537-544.
40. Covert B., Spencer J., Orme I. et al. The application of proteomics in defining the T-cell antigens of Mycobacterium tuberculosis // Proteomics. – 2001. – Vol. 1. – P. 574-586.
41. Daniel T., Anderson P. The isolation by immunoabsorbent affinity chromatography and physicochemical characterization of Mycobacterium tuberculosis antigen // Am. Rev. Respir. Dis. – 1978. – Vol. 117. – P. 533-539.
42. Daniel T. The immunology of tuberculosis // Clin. Chest. Med. – 1980. – Vol. 1, № 2. – P. 189-201.
43. Daniel T., Balestrino E., Balestrino O. et al. The tuberculin

- specificity in humans of *Mycobacterium tuberculosis* antigen-5 // *Amer. Rev. Resp. Dis.* – 1982. – Vol. 126. – P. 606.
44. Daniel T., Janicki B. Mycobacterial antigens: a review of their isolation, chemistry, and immunological properties // *Microbiol Rev.* – 1978. – Vol. 42, № 1. – P. 84-113.
45. Dietrich J., Aagaard C., Leah R. et al. (2005) 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.
46. 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.
47. Dosanjh D., Hinks T., Innes J. et al. Improved diagnostic evaluation of suspected tuberculosis // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148. – P. 325-336.
48. 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.
49. Ferreira A., Ferreira Mde F., Macedo E. et al. BCG revaccination in school children: evolution of the lesion at the vaccination site between 48 hours and 10 weeks // *J. Pediatr. (Rio J.)*. – 2002. – Vol. 78, № 4. – P. 289-294.
50. Ferebee S. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review // *Bibl. Tuberc.* – 1970. – Vol. 26. – P. 28-106.
51. Friedland I. The booster effect with repeat tuberculin testing in children and its relationship to BCG vaccination // *S. Afr. Med. J.* – 1990. – Vol. 77, № 8. – P. 387-389.
52. Goletti D., Stefania C., Butera O. et al. Accuracy of immunodiagnostic tests for active tuberculosis using single and combined results: a multicenter TBNET-Study // *PLoS ONE.* – 2008. – Vol. 3. – P. 3417.
53. Guinn K., Hickey M., Mathur S. et al. Individual RD1-region genes are required for export of ESAT-6/CFP-10 and for virulence of *Mycobacterium tuberculosis* // *Mol. Microbiol.* – 2004. – Vol. 51. – P. 359-370.
54. Guld J., Waaler H., Sundaresan T. et al. The duration of BCG-induced tuberculin sensitivity in children, and its irrelevance for revaccination. Results of two 5-year prospective studies // *Bull World Health Organ.* – 1968. – Vol. 39, № 5. – P. 829-836.
55. Harboe M., Oettinger T., Wiker H. et al. 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.
56. Hamburger F. *Die Tbc der Kinder* // 2. Aufl. Wien. – 1912.
57. Joos T., Miller W., Murdoch D. Tuberculin reactivity in bacille Calmette-Guerin vaccinated populations: a compilation of international data // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2006. – Vol. 10, № 8. – P. 883-891.
58. Kampmann B., Whittaker E., Williams A. et al. Interferon-release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 1371-1379.
59. Koch R. An address on bacteriological research // *Br. Med. J.* – 1890. – Vol. 2. – P. 380-383.
60. 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.
61. Mantoux M. La voie intradermique en tuberculinothérapie // *Presse Med.* – 1912. – Vol. 20. – P. 146-148.
62. 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.
63. Menzies R., Vissandjee B., Rocher I. et al. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 120, № 3. – P. 190-198.
64. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 159, № 1. – P. 15-21.
65. Menzies R. Tuberculin skin testing. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis: a comprehensive international approach.* – New York: Marcel Dekker. Inc., 2000. – P. 279-322.
66. 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.
67. Munoz-Barret J., Macias-Hernandez A., Hernandez-Ramos I. et al. Comparative tuberculin reactivity to two protein derivatives // *Rev. Invest. Clin.* – 1996. – Vol. 48, № 5. – P. 377-381.
68. Nyboe J. The immediate effects of BCG revaccination // *Bull World Health Organ.* – 1969. – Vol. 41, № 1. – P. 63-73.
69. 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.
70. Pai M., Zwerling A., Menzies D. T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // *Ann Intern Med.* – 2008. – Vol. 149, № 3. – P. 177-184.
71. Rooney J., Crocco J., Kramer S. et al. Further observations on tuberculin reactions in active tuberculosis // *Am. J. Med.* – 1976. – Vol. 60, № 4. – P. 517-522.
72. Sepulveda R., Burr C., Ferrer X. et al. Booster effect of tuberculin testing in healthy 6-year-old school children vaccinated with *Bacillus Calmette-Guerin* at birth in Santiago, Chile // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1988. – Vol. 7. – P. 578-581.
73. Shi L., North R., Gennaro M. 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.
74. Stead W. The new face of tuberculosis // *Hosp Pract.* – 1969. – Vol. 4. – P. 62-68.
75. Sutherland I. The evolution of clinical tuberculosis in adolescents // *Tubercle.* – 1966. – Vol. 47. – P. 38.
76. Teixeira L., Maciel E., Dutra M. et al. Simultaneous comparison of reactivity to purified protein derivative RT-23 and Tubersol in health care workers in Vitoria, Brazil // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2000. – Vol. 4, № 11. – P. 1074-1077.
77. Tissot F., Zanetti G., Francioli P. et al. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40, № 2. – P. 211-217.
78. Thompson N., Glassroth J., Snider D., Farer L. The booster phenomenon in serial tuberculin testing // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1979. – Vol. 119, № 4. – P. 587-597.
79. Tornell E. Post-examination of BCG-material // *Acta Tuberc Scand.* – 1947. – Vol. 21. – P. 241-273.
80. Thye T., Browne E., Chinbuah M. et al. IL-10 Haplotype

Associated with Tuberculin Skin Test Response but Not with Pulmonary TB // PLoS ONE. – 2009. – Vol. 4, № 5. – P. 5420.

81. Tukey J., Du F., Seibert F. Lack of sensitization following repeated skin tests with standard tuberculin (PPD-S) // Am. Rev. Tuberc. – 1950. – Vol. 62, № 1-A. – P. 77-86.

82. van Zyl-Smit R., Pai M., Pehrah K. et al. Within-subject Variability and Boosting of T Cell IFN-(gamma) Responses Following Tuberculin Skin Testing. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 180. – P. 49-58.

83. Veening G. Long term isoniazid prophylaxis. Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults // Bull. Int. Union Tuberc. – 1968. – Vol. 41. – P. 169-171.

84. von Pirquet C. Frequency of tuberculosis in childhood // JAMA. – 1907. – Vol. 52. – P. 675-678.

85. 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.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Слогоцкая Людмила Владимировна**

*Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы,*

*доктор медицинских наук,*

*заведующая научно-клиническим отделом.*

*107014, г. Москва, ул. Стромьнка, д. 10.*

*Тел.: 8 (499) 268-67-94.*

*E-mail: lym186@yandex.ru.*

Поступила 26.06.2012 г.