

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»

---

# Иммунологические тесты для идентификации туберкулезной инфекции

Под общей редакцией  
доктора медицинских наук  
профессора И. А. Васильевой

*Учебное пособие для студентов педиатрического  
факультета медицинских вузов*

*Рекомендовано  
Центральным координационным методическим советом  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России  
для использования в образовательном процессе*

Москва  
2025

УДК  
ББК  
С

Под общей редакцией доктора медицинских наук профессора И. А. Васильевой

Составители:

О. К. Киселевич, доц., канд. мед. наук; А. Н. Юсубова, доц., канд. мед. наук;  
М. Ф. Губкина, проф., д-р. мед. наук; М. Г. Кобулашвили, ассистент кафедры фтизиатрии  
канд. мед. наук, А.В.Абрамченко ассистент кафедры фтизиатрии

Рецензенты:

Иммунологические тесты для идентификации туберкулезной инфекции: учебное пособие для студентов педиатрического факультета / сост. О. К. Киселевич, А. Н. Юсубова, М. Ф. Губкина [и др.]; под общ. ред. И. А. Васильевой. — Москва: РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2025 – 83 с.

Учебное пособие посвящено изучению иммунологических методов идентификации туберкулезной инфекции у детей и подростков. В учебном пособии представлены общие вопросы иммунодиагностики туберкулеза, порядок организации массовой и индивидуальной туберкулинодиагностики, основные положения по применению Аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (внутрикожной пробы с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®»), как метода идентификации туберкулезной инфекции, отражены показания и интерпретация результатов альтернативных лабораторных иммунологических IGRA-тестов, основанных на высвобождении интерферон-гамма сенсibilизированными Т-лимфоцитами.

Учебное пособие предназначено для самостоятельной аудиторной и внеаудиторной работы студентов педиатрического факультета медицинских вузов по теме «Иммунодиагностика туберкулеза у детей и подростков».

# ОГЛАВЛЕНИЕ

---

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	5
ВВЕДЕНИЕ .....	6
ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКИ .....	8
Краткая история создания туберкулинов .....	8
Виды отечественных туберкулинов .....	10
Туберкулиновые пробы, основанные на использовании сухого очищенного туберкулина.....	11
<i>Определение туберкулинового внутрикожного титра.....</i>	12
<i>Градуированная кожная проба Гринчара-Карпиловского.....</i>	14
<i>Подкожная проба Коха.....</i>	18
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКИ .....	21
МАССОВАЯ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА .....	24
Цели проведения массовой туберкулинодиагностики .....	24
Организация массовой туберкулинодиагностики .....	25
Противопоказания для проведения массовой туберкулинодиагностики .....	27
Техника проведения и оценка результатов массовой туберкулинодиагностики .....	28
Интерпретация результатов внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и принципы формирования групп риска по заболеванию туберкулезом по результатам массовой туберкулинодиагностики .....	31
Основы дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии .....	35
Влияние парааллергии на туберкулиновую чувствительность.....	38
Условия проведения туберкулинодиагностики у детей с аллергической настроенностью организма.....	40
ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА .....	42
Применение внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л	

в группах риска по заболеванию туберкулезом .....	42
Применение туберкулинодиагностики по клиническим показаниям.....	44
<b>ИННОВАЦИОННЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ .....</b>	<b>45</b>
Внутрикожная проба с Аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®») .....	46
Иммунологические тесты in vitro, используемые для идентификации туберкулезной инфекции .....	54
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>70</b>
<b>БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК .....</b>	<b>73</b>
<b>ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ И ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ .....</b>	<b>77</b>
<b>ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ И ЗАДАЧАМ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ .....</b>	<b>83</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

---

- АТР** – аллерген туберкулезный рекомбинантный (в стандартном разведении)
- 2 ТЕ ППД-Л** – 2 туберкулиновые единицы в 0,1 мл раствора очищенного белкового деривата Линниковой
- БЦЖ, БЦЖ-М** – бацилла Кальмета-Герена, или противотуберкулезная вакцина (bacillus Calmette-Guerin; BCG)
- Alt-tuberculinum Koch** – АТК (старый туберкулин Коха)
- PPD-S** (Purified Protein Derivative) – очищенный белковый дериват Зильберта
- ГЗТ** – гиперчувствительность замедленного типа
- МБТ** – микобактерии туберкулеза (*M.tuberculosis*)
- РППТИ** – ранний период первичной туберкулёзной инфекции
- RD1** – region of difference – область в геноме *M.tuberculosis*, отсутствующая у *M.bovis BCG* и у других микобактерий, не входящих в комплекс *M.tuberculosis*
- ESAT-6** – early secreted antigenic target – ранний секретируемый антиген, экспрессируемый делеционным регионом 1 (RD1) *M.tuberculosis*
- CFP-10** – culture filtrate protein – белок клеточного фильтрата, экспрессируемый делеционным регионом 1 (RD1) *M.tuberculosis*
- TB.7.7.** – пептид, кодируемый регионом RD11 генома *M.tuberculosis*
- IGRA-тесты** – Interferon–Gamma Release Assays (анализы высвобождения интерферона-гамма)
- QFT** – квантифероновый тест (QuantiFERON), тест in vitro для идентификации туберкулезной инфекции (IGRA-тест)
- QFT-GIT** – квантифероновый тест (QuantiFERON-TB Gold In-Tube), тест in vitro для идентификации туберкулезной инфекции (IGRA-тест)
- QFT-Plus** – квантифероновый тест (QuantiFERON-TB Gold Plus), тест in vitro для идентификации туберкулезной инфекции (IGRA-тест)
- TBF** – квантифероновый тест (TB-Feron), тест in vitro для идентификации туберкулезной инфекции (IGRA-тест)
- T-SPOT.TB** – Т-СПОТ.ТБ – тест in vitro для идентификации туберкулезной инфекции (IGRA-тест)
- ИНФ-γ** – интерферон-γ (interferon-γ; INF-γ)
- TBST** – Tuberculosis antigen-based skin tests (кожные тесты на основе антигенов *M.tuberculosis*)
- ФНО-α** – фактор некроза опухоли-α

# ВВЕДЕНИЕ

---

Туберкулез – социально значимое инфекционное заболевание, имеющее склонность к хроническому и рецидивирующему течению, что способствует накоплению резервуара активной туберкулезной инфекции. Раннее выявление больных туберкулезом и лиц с высоким риском заболевания – основа Национальной программы борьбы с туберкулезом в России. Туберкулинодиагностика – один из методов выявления туберкулезной инфекции, с 1952г. применяется в России с целью массового и индивидуального обследования детского населения на туберкулез. С 2017г. с целью скринингового обследования на туберкулезную инфекцию в определенных возрастных группах населения используется Аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) (внутрикожная проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®»). Организация и проведение обследования на туберкулезную инфекцию детей и подростков возлагается на учреждения первичной медико-санитарной помощи, что закреплено в нормативных документах. Врач - педиатр должен знать основы иммунодиагностики туберкулеза, владеть техникой проведения пробы Манту, пробы с АТР, уметь анализировать полученные результаты, проводить отбор детей в декретированном возрасте на ревакцинацию БЦЖ, а также определять показания для направления на консультацию к фтизиатру по результатам кожных иммунологических тестов, обоснованно использовать для идентификации туберкулезной инфекции лабораторные иммунологические тесты (IGRA-тесты), основанные на высвобождении интерферон-гамма сенсibilизированными Т-лимфоцитами.

В ходе изучения темы студенты должны:

1. Ознакомиться с теоретическими положениями иммунологии, на которых основана иммунодиагностика туберкулеза.
2. Ознакомиться с различными видами туберкулинов и туберкулиновых проб.

3. Ознакомиться с основными положениями массовой туберкулинодиагностики: цели проведения, показания и противопоказания, организация массовой туберкулинодиагностики.
4. Освоить технику постановки и оценки внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л.
5. Научиться по результатам реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л дифференцировать поствакцинальную и инфекционную аллергию.
6. Научиться формировать группы риска по заболеванию туберкулезом на основании результатов массовой туберкулинодиагностики и составлять план обследования детей с изменениями туберкулиновой чувствительности на педиатрическом участке и в противотуберкулезном диспансере.
7. Научиться проводить отбор лиц для ревакцинации вакциной БЦЖ.
8. Ознакомиться с основными положениями индивидуальной туберкулинодиагностики: цели проведения, показания и противопоказания, виды туберкулиновых проб, используемых для проведения индивидуальной туберкулинодиагностики.
9. Освоить технику проведения и оценки индивидуальной туберкулинодиагностики с использованием: кожной градуированной пробы Гринчара-Карпиловского, определения порога чувствительности к туберкулину, подкожной пробы Коха.
10. Ознакомиться с основными положениями по применению Аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (проба с АТР; Диаскинтест) с целью идентификации туберкулезной инфекции.
11. Ознакомиться с показаниями для использования и интерпретацией результатов альтернативных лабораторных IGRA-тестов, основанных на высвобождении интерферон-гамма сенсibilизированными Т-лимфоцитами.

# ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКИ

---

Туберкулинодиагностика – метод выявления туберкулезной инфекции, используемый практически во всех странах мира на протяжении более 100 лет и до сих пор не утративший своей диагностической ценности. Для проведения диагностических проб используют препараты туберкулина.

## Краткая история создания туберкулинов

*Туберкулин* является продуктом жизнедеятельности и распада микобактерий туберкулеза, представляет собой биологически активный препарат.

Туберкулин по своему биохимическому составу является сложным соединением, включающим в себя белки (туберкулопротеины), полисахариды, липидные фракции и нуклеиновую кислоту. Туберкулин не содержит ни живых, ни убитых микобактерий туберкулеза, а только продукты их жизнедеятельности, элементы микробной клетки и часть среды, на которой выращивали микобактерии туберкулеза.

В биологическом плане туберкулопротеины являются наиболее активной частью препарата, липиды выполняют роль защитной субстанции для протеинов [1, 2].

С иммунологической точки зрения туберкулин является гаптеном (неполным антигеном), который не может сенсibilизировать организм, вызвать в нем выработку специфических антител, но вызывает специфическую ответную реакцию, относящуюся к аллергии замедленного типа у предварительно сенсibilизированного организма в результате спонтанного инфицирования микобактериями туберкулеза или вакцинации БЦЖ [1].

Отсутствие сенсibilизирующих свойств у туберкулинов является тем

ценным качеством, которое позволяет использовать препарат с диагностической целью.

**Туберкулин** впервые был получен и применен на практике немецким ученым Робертом Кохом в 1890 году и в последующем получил название *Alt-tuberculinum Koch* – АТК (старый туберкулин Коха). Первый туберкулин Р.Кох приготовил путем водной вытяжки из бактерий, полученных при посеве в пробирках. В дальнейшем техника изготовления туберкулина усовершенствовалась. АТК представляет собой водно-глицериновую вытяжку из 6–8-недельных культур *M.tuberculosis* (МБТ) человеческого и бычьего видов, выращенных на мясопептонном бульоне с добавлением 4% раствора глицерина, простерилизованную в течение 1 часа паром, освобожденную путем фильтрации от бактериальных тел и сгущенную при температуре 90° С до 1/10 первоначального объема. АТК, наряду со специфическими активными веществами (отдельные компоненты микробной клетки), продуктами жизнедеятельности МБТ, содержит и много балластных веществ (пептоны, глицерин, соли и т.д.) питательной среды, на которой культивировались МБТ. Специфически активное начало АТК составляет лишь 1% всей смеси, а остальные 99% приходятся на инертные вещества. Это обуславливало появление неспецифических реакций, особенно у лиц с аллергической настроенностью организма, что затрудняло оценку результатов туберкулинодиагностики. В последующем АТК готовили на синтетической среде и выпускали в ампулах в виде 100% раствора. АТК не поддается точной стандартизации. В силу указанных недостатков в настоящее время АТК не выпускается [3].

Задача создания более специфичных препаратов, освобожденных от балластных белков, была впервые решена зарубежными исследователями F. Seibert и S. Glenn (1934г.), получившими сухой очищенный туберкулин PPD-S (Purified Protein Derivative) – очищенный белковый дериват Зильберта.

В СССР очищенный туберкулин был изготовлен в 1939г. в Ленинградском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток

под руководством академика М.А.Линниковой (ППД-Л). В последующие годы проводились работы по его стандартизации.

Активность любого туберкулина сопоставляется с международным стандартом, в качестве которого взята одна из серий PPD-S. В 1952 году ВОЗ утвердила международную туберкулиновую единицу (1 ТЕ) – это то количество препарата, которое у 80 – 90% спонтанно инфицированных МБТ лиц выявляет чувствительность к туберкулину: 1 ТЕ содержит 0,00002 мг чистого препарата PPD-S. Национальный стандарт для отечественного туберкулина ППД-Л утвержден в 1963 году: 1 ТЕ содержит 0,00006 мг чистого препарата [1, 3].

Ценность туберкулина, как диагностического препарата, состоит в том, что даже при использовании в малых дозах он обладает высокой чувствительностью. Главным недостатком туберкулина является его не высокая специфичность, которая обусловлена содержанием в нем белков, встречающихся у микобактерий различных видов, т.е. как туберкулезных, так и нетуберкулезных. Туберкулин содержит более 200 антигенов.

## **Виды отечественных туберкулинов**

Допускается использование только зарегистрированных в Российской Федерации препаратов туберкулина.

Очищенный туберкулин М.А.Линниковой (ППД-Л) изготавливают из смеси убитых нагреванием фильтратов культуры МБТ человеческого и бычьего видов, очищенных ультрафильтрацией, осажденных трихлоруксусной кислотой, обработанных этиловым спиртом и эфиром.

В России было создано два вида очищенных туберкулинов.

*Аллерген туберкулезный очищенный жидкий (очищенный туберкулин в стандартном разведении)* – готовые к употреблению растворы туберкулина. Препарат представляет собой раствор очищенного туберкулина в фосфатном буфере с твином-80 в качестве стабилизатора и фенолом в качестве

консерванта, бесцветная прозрачная жидкость. Препарат выпускают в ампулах в виде раствора, содержащего 2 ТЕ ППД-Л в 0,1 мл. Возможен выпуск 5 ТЕ, 10 ТЕ в 0,1 мл и других дозировок препарата.

Выпуск готовых к употреблению разведений ППД-Л позволяет использовать стандартный по активности препарат и избежать ошибок при разведении туберкулина на местах его применения.

Туберкулин в стандартном разведении может использоваться при проведении массовой туберкулинодиагностики (2 ТЕ ППД-Л) и индивидуальной туберкулинодиагностики [3-6].

*Аллерген туберкулезный очищенный сухой (сухой очищенный туберкулин)* – это растворенный в фосфатном буфере с сахарозой лиофильно высушенный очищенный туберкулин. Препарат имеет вид сухой компактной массы или порошка белого (слегка сероватого или кремового) цвета, легко растворяющегося в прилагаемом растворителе – 0,25% карболизированном изотоническом растворе натрия хлорида (1мл). Выпускается в ампулах, содержащих 50 000 ТЕ [4].

Сухой очищенный туберкулин в настоящее время не выпускается. Ранее использовался для проведения индивидуальной туберкулинодиагностики.

### **Туберкулиновые пробы, основанные на использовании сухого очищенного туберкулина**

Индивидуальная туберкулинодиагностика в туберкулезных учреждениях еще в 90-ых годах прошлого века включала такие пробы, как определение внутрикожного туберкулинового титра, накожная градуированная проба Гринчара-Карпиловского, подкожная проба Коха. С появлением инновационных иммунологических тестов для идентификации туберкулезной инфекции, данные пробы утратили свое практическое значение и рассматриваются в данном учебном пособии исключительно с исторической точки зрения.

***Цели индивидуальной туберкулинодиагностики, основанной на использовании сухого очищенного туберкулина:***

- Дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии к туберкулину.
- Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний.
- Определение «порога» индивидуальной чувствительности к туберкулину.
- Определение активности туберкулезного процесса.
- Оценка эффективности противотуберкулезного лечения.

***Определение туберкулинового внутрикожного титра***

Для определения «порога» индивидуальной чувствительности к туберкулину используют внутрикожное титрование с различными разведениями сухого очищенного туберкулина. Этот метод применяется с целью дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии, а также косвенного доказательства активности специфического процесса [2, 5, 6].

Исходный раствор туберкулина готовят, смешивая ампулу сухого очищенного туберкулина ППД-Л (50 000 ТЕ) с ампулой растворителя, получают основное разведение туберкулина – 50 000 ТЕ в 1 мл. Первое разведение туберкулина готовят, добавив в ампулу с основным разведением 4 мл растворителя (получают 1 000 ТЕ в 0,1 мл раствора). Второе разведение туберкулина готовят, добавив к 1 мл 1-ого разведения 9 мл растворителя (получают 100 ТЕ в 0,1 мл раствора). Все последующие разведения туберкулина готовят аналогичным способом (табл.1.).

**Таблица 1.** Соотношение дозы и разведения сухого очищенного туберкулина для проведения внутрикожного титрования

<b>Доза (ТЕ в 0,1 мл)</b>	<b>Номер разведения</b>
1000	1
100	2
10	3
1	4
0,1	5
0,01	6
0,001	7

Постановку проб Манту с различными разведениями туберкулина проводят так же, как постановку с 2 ТЕ, для каждого разведения используют отдельный шприц и иглу. Для выявления порога чувствительности к туберкулину одновременно ставят 3 пробы, лучше на разных предплечьях: на одном – с туберкулином 6-ого и 5-ого разведений (0,01...0,1 ТЕ) на расстоянии 6-7 см друг от друга, на другом – с 4-ым разведением (1 ТЕ). Оценивают пробу через 72 часа.

Титрование завершают по достижении положительной реакции на внутрикожную пробу (папула не менее 5 мм в диаметре), полученной на наименьше разведение туберкулина.

Наличие ответа на слабые иммунные раздражители (5-ого и 6-ого разведения) в сочетании с положительной реакцией на 2 ТЕ служит доказательством инфекционного характера аллергии.

При отрицательных результатах на 4-ое, 5-ое, 6-ое разведения пробу с более концентрированным туберкулином (3-е разведение – 10 ТЕ) повторяют на другой руке, но не ранее, чем через 96 часов.

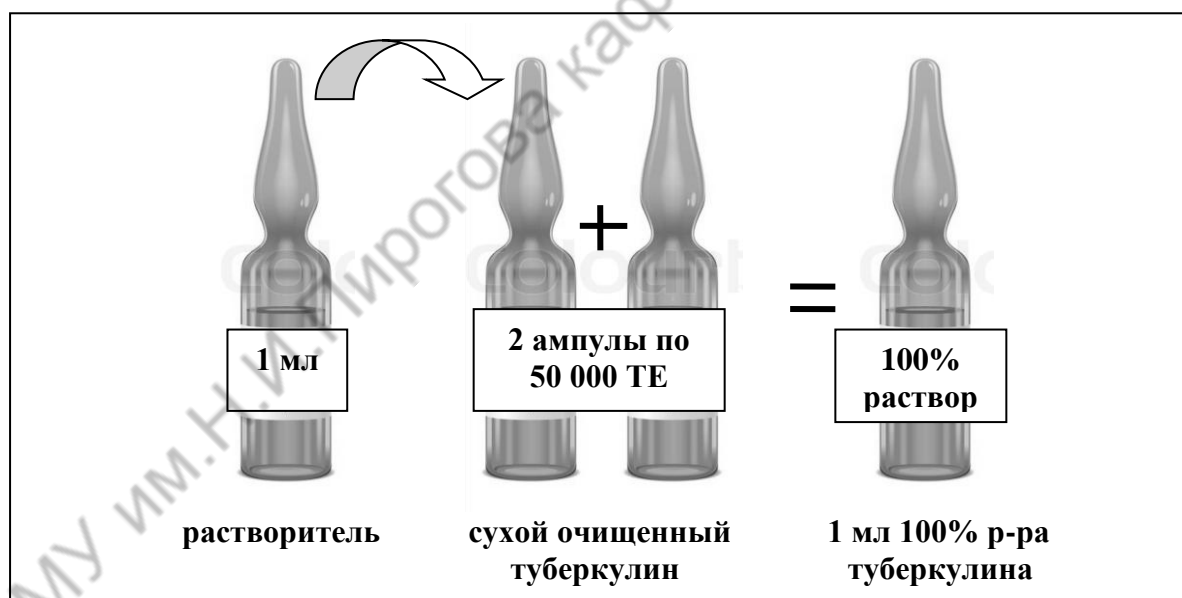
При отсутствии реакции на 3-е разведение туберкулина, пробы со 2-ым и 1-ым разведениями ставят в разные предплечья последовательно через 36 часов каждую. Отрицательная реакция на 100 ТЕ (2-ое разведение) позволяет исключить диагноз туберкулеза или отвергнуть инфекционный характер аллергии у иммунокомпетентных пациентов.

## Градуированная кожная проба Гринчара-Карпиловского

Градуированная кожная проба Гринчара-Карпиловского проводится с применением сухого очищенного туберкулина с целью дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии, дифференциальной диагностики туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний, оценки эффективности химиотерапии больных туберкулезом [1-3, 5, 6].

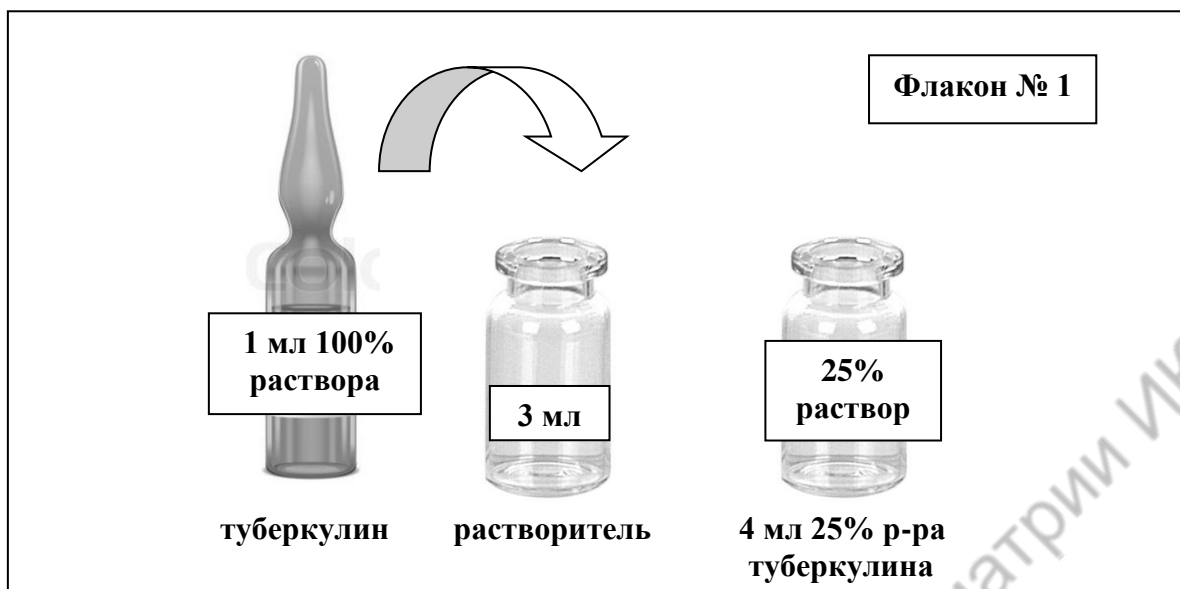
Для постановки градуированной кожной пробы используются одновременно 100%, 25%, 5% и 1% растворы туберкулина.

Для получения 100% раствора туберкулина, содержащего 100000 ТЕ в 1,0 мл, последовательно разводят 2 ампулы сухого очищенного туберкулина ППД-Л в 1 мл растворителя (0,25% карболизированного раствора натрия хлорида). Из полученного 100% раствора готовят последующие растворы туберкулина (рис.6.).



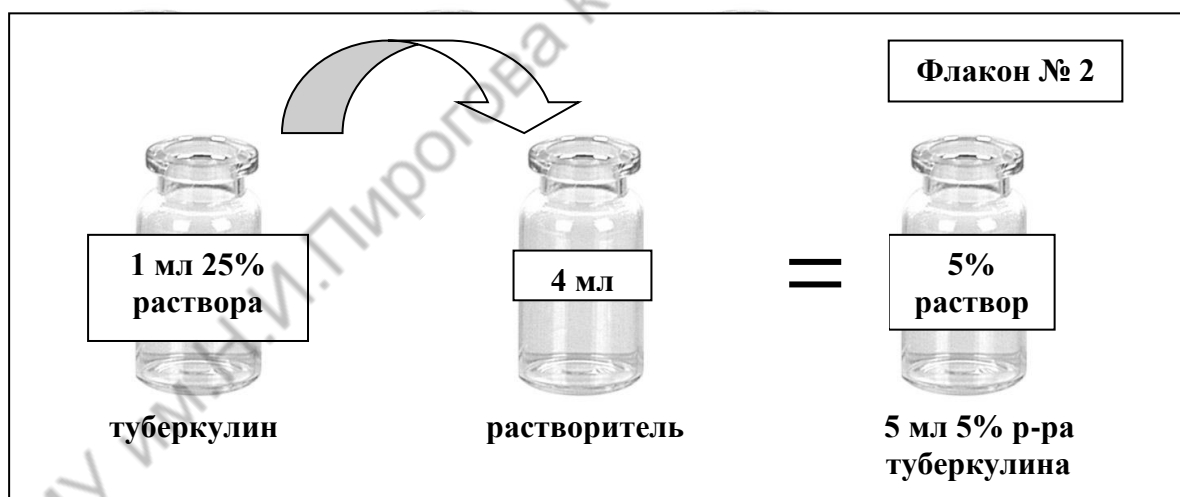
**Рис. 6.** Приготовление 100% раствора туберкулина

Для получения 25% раствора из ампулы со 100% раствором стерильным шприцем набирают 1 мл и наливают его в сухой стерильный флакон, другим стерильным шприцем добавляют в него 3 мл растворителя, тщательно перемешивают, получают 4 мл 25% раствора туберкулина (флакон № 1), рис. 7.



**Рис. 7.** Приготовление 25% раствора туберкулина

Для получения 5% раствора из флакона № 1 (25% раствор туберкулина) набирают 1 мл и переносят в другой стерильный флакон с 4 мл растворителя, перемешивают, получают 5 мл 5% раствора туберкулина (флакон № 2), рис.8.



**Рис. 8.** Приготовление 5% раствора туберкулина

Таким же образом во флаконе № 3 смешивают 1 мл 5% раствора туберкулина с 4 мл растворителя и получают 5 мл 1% раствора туберкулина (флакон № 3), рис.9.



**Рис. 9.** Приготовление 1% раствора туберкулина

Капли с приготовленными растворами туберкулина наносят стерильными пипетками на подготовленную кожу предплечья на расстоянии 2-3 см друг от друга. В верхней части предплечья наносят каплю 100% раствора, а ниже - капли убывающей концентрации.

Еще ниже в качестве контроля наносят каплю растворителя – 0,25% карболизированного изотонического раствора натрия хлорида. Для каждого раствора используют отдельные маркированные пипетки.

Кожу предплечья натягивают снизу левой рукой, затем оспопрививательным ланцетом нарушают целостность поверхностных слоев кожи в виде царапины длиной 5 мм, проведенной через каплю туберкулина в направлении продольной оси руки.

Плоской стороной ланцета производят втирание туберкулина (2- 3 раза).

Скарификацию проводят сначала через каплю растворителя, затем последовательно через капли 1%, 5%, 25% и 100% растворов туберкулина.

Скарифицированный участок кожи оставляют открытым на 5 минут для подсушивания капель туберкулина.

Для каждого обследуемого используют стерильный ланцет.

Оценка градуированной скарификационной пробы проводится через 48 часов по двум параметрам: по интенсивности и по характеру кожной реакции.

По интенсивности выделяют следующие реакции:

1. Отрицательная реакция – отсутствие ответа на все разведения туберкулина.
2. Неспецифическая реакция – небольшое покраснение на месте аппликации 100% раствора туберкулина.
3. Нормергическая реакция – умеренная чувствительность на большие концентрации туберкулина, отсутствие реакции на 1% и 5% растворы туберкулина.
4. Гиперергическая реакция – положительные реакции на все концентрации туберкулина, размеры инфильтратов возрастают по мере увеличения концентрации туберкулина, возможны везикуло-некротические изменения, лимфангоит, отсевы

Оценка по характеру кожной реакции выявляет *адекватный* или *неадекватный* ответ.

*Адекватной* реакция будет тогда, когда по мере увеличения концентрации туберкулина растет размер инфильтрата.

*Неадекватная парадоксальная реакция* – меньшая интенсивность реакции на большую концентрацию туберкулина, чем на слабую, ослабленная иммунная система не дает реакцию на высокую концентрацию антигена; на малую концентрацию выявляется более резкая реакция; парадоксальная фаза чаще выделяется при сопоставлении размеров инфильтрата на 100% и 25% концентрацию туберкулина.

*Неадекватная уравнивательная реакция* – примерно одинаковая интенсивность реакции на разные (например, на 100% и на 25%) концентрации туберкулина, большие концентрации не вызывают адекватного ответа.

Выявление того или иного типа кожной градуированной скарификационной пробы имеет дифференциально-диагностическое и прогностическое значение, особенно велика её роль в диагностике первичного туберкулёза, все авторы, изучавшие вопросы дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии, отмечали, что первая характеризуется адекватными, нормергическими реакциями. В раннем

периоде первичной туберкулёзной инфекции, протекающей с функциональными нарушениями, встречаются извращенные, инвертированные реакции. У практически здоровых детей, благополучно перенесших первичную туберкулёзную инфекцию, градуированная проба также бывает адекватной, тогда как у больных туберкулёзом может иметь уравнивательный и парадоксальный характер.

Неясные по этиологии функциональные нарушения можно с большей вероятностью связать с туберкулёзом при инвертированных реакциях на градуированную скарификационную пробу.

При дифференциальной диагностике туберкулеза и других заблеваний противопоказания к постановке проб учитывают индивидуально.

### ***Подкожная туберкулиновая проба Коха***

Подкожная туберкулиновая проба Коха используется для дифференциальной диагностики туберкулеза, определения активности туберкулёзного процесса, оценки эффективности лечения туберкулеза. Проба проводится только в условиях специализированного стационара. Препарат вводят под кожу у нижнего угла лопатки [1-3, 5-7].

В детской практике пробу Коха чаще начинают с 20 ТЕ без учета предварительного исследования порога чувствительности к туберкулину. Рядом авторов первая доза 20 ТЕ для пробы Коха рекомендована при нормергическом характере пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и отрицательной или слабоположительной реакции на 100% раствор туберкулина при проведении градуированной скарификационной пробы. При отрицательной реакции на пробу Коха с 20 ТЕ дозу увеличивают до 50 ТЕ, а затем до 100 ТЕ.

У детей с гиперергическими реакциями на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л пробу Коха начинают с введения 10 ТЕ. При отрицательной пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л для подкожного введения используют дозу 50 – 100 ТЕ.

В ответ на пробу Коха развиваются местная, общая и очаговая реакции,

которые оценивают через 24-48-72 часа.

- Местная реакция возникает в зоне введения туберкулина. Реакцию расценивают как положительную при образовании инфильтрата диаметром 10–20 мм. Без общей и очаговой реакции она малоинформативна.

- Очаговая реакция возникает в области очага специфического поражения – это появление признаков обострения туберкулёзного процесса. О положительной очаговой реакции свидетельствуют:

- ✓ появление перифокального воспаления вокруг очагов на рентгенограмме (рентгенконтроль проводят через неделю после постановки пробы), появление или усиление кашля, увеличение количества мокроты, обнаружение МБТ в мокроте, появление или усиление болей в грудной клетке, появление кровохарканья при туберкулезе легких;
- ✓ увеличение лимфатических узлов при специфическом лимфадените;
- ✓ болезненность и припухлость суставов при специфическом артрите;
- ✓ появление лейкоцитурии и МБТ в моче при туберкулезе почек;
- ✓ увеличение гиперемии вокруг очага при туберкулезе глаз и др.

- Общая реакция организма характеризуется повышением температуры тела, недомоганием, ухудшением состояния через 6-12 часов после подкожного введения туберкулина. Положительная температурная реакция – это повышение температуры тела на  $0,5^{\circ}$  по сравнению с максимальной температурой до подкожного введения туберкулина (температуру измеряют через 3 часа 6 раз в сутки в течение 7 дней: 2 дня до пробы и 5 дней после пробы). Изменения показателей гемограммы, белкового состава сыворотки крови дополняют результаты пробы Коха. Показатели крови и плазмы определяют до введения туберкулина и через 24-48 часов.

#### ***Гемотуберкулиновая проба:***

Спустя 30 минут или 1 час после подкожного введения туберкулина отмечают уменьшение абсолютного числа эозинофилов (проба Михайлова).

Через 24-48 час. СОЭ увеличивается на 5 мм/час и более, количество

палочкоядерных нейтрофилов на 6% и более, количество лейкоцитов на 1 тыс. и более, уменьшается содержание лимфоцитов на 10% и более, тромбоцитов на 20% и более (проба Боброва). Положительной считается проба, если отреагировали три любых показателя.

**Протеинотуберкулиновая проба** – считается положительной при снижении содержания альбуминов и повышении  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов не менее, чем на 10% от исходного уровня (проба Рабухина-Иоффе).

# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКИ

---

*Туберкулинодиагностика* – совокупность диагностических тестов (туберкулиновых проб) для определения с помощью туберкулина специфической сенсibilизации организма к микобактериям туберкулеза (МБТ), развивающейся в результате внедрения микобактерий туберкулёза (спонтанное инфицирование) или вследствие вакцинации вакциной БЦЖ. Проникновение в организм как вирулентных, так и вакцинных штаммов микобактерий сопровождается развитием ответной аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), которая особенно ярко проявляется на коже в месте введения туберкулина в виде положительной туберкулиновой пробы.

Реакции ГЗТ не связаны с циркулирующими антителами. Этот тип повышенной чувствительности не переносится с помощью сыворотки от сенсibilизированного организма, характеризуется замедленностью развития, проявляясь не ранее чем через 6-8 часов после введения антигена в виде плотной инфильтрации, имеющей длительное течение. Клеточную основу инфильтрата составляют лимфоциты, моноциты, макрофаги, эпителиоидные и гигантские клетки. ГЗТ характеризуется специфичностью, т.е. возникает только в ответ на введение тех антигенов, которыми был сенсibilизирован организм. В отличие от гиперчувствительности немедленного типа при ГЗТ десенсibilизация невозможна [8].

Механизм развития туберкулиновых реакций следующий (рис.1.):

- 1 – туберкулин взаимодействует с лимфоцитами-эффекторами, имеющими на своей поверхности специфические структуры (рецепторы);
- 2 – в результате этого взаимодействия выделяются гуморальные факторы (медиаторы клеточного иммунитета, ведущим из которых является интерферон- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ));

3 – одной из основных функций медиаторов клеточного иммунитета является вовлечение макрофагов в процессе разрушения антигена путем стимулирования процессов фагоцитоза.

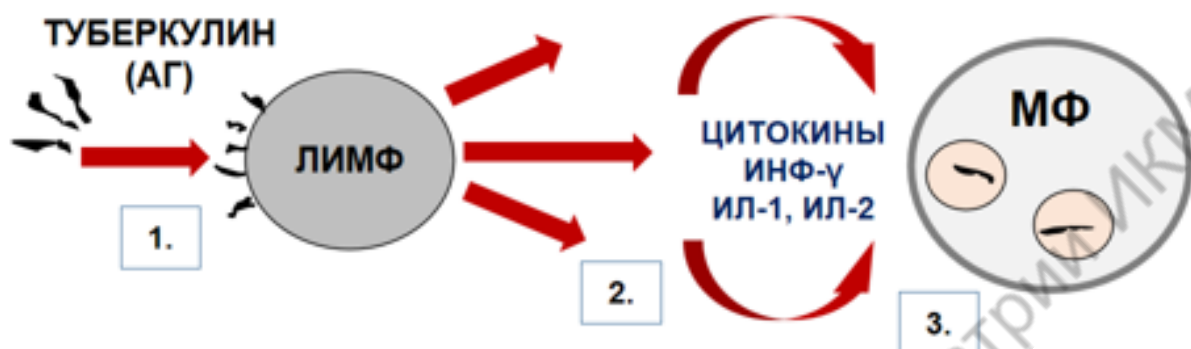


Рис. 1. Схема механизма развития туберкулиновых реакций

При этом часть клеток погибает, выделяя протеолитические ферменты, обуславливающие повреждающее действие на ткани и вызывающее воспаление в зоне аппликации туберкулина, характерное для положительной туберкулиновой реакции (рис.2.) [2].



Рис. 2. Положительные туберкулиновые реакции (слева – инфильтрат, справа – инфильтрат + везикула)

У больных туберкулезом наряду с местной реакцией может развиваться системная реакция ГЗТ, сопровождающаяся лихорадкой, артралгией, сдвигами в показателях гемограммы, изменением содержания белков в сыворотке крови (общая реакция). Экссудативно-продуктивная реакция может возникнуть и вокруг очагов специфического воспаления в пораженном органе (очаговая реакция). Время развития и морфология реакций при любых способах

аппликации туберкулина принципиально не отличается от таковых при внутрикожном введении.

Реакция на введение туберкулина имеет четкий фазовый характер.

Первая фаза, которая выявляется к 24 часам от момента введения туберкулина, является фазой острого экссудативного отека. В этот период в месте введения туберкулина повышается проницаемость капилляров, происходит пропотевание тканевой жидкости, возникает отек.

Во время второй фазы, фиксируемой через 48 часов, фазы неспецифической пролиферации, в месте введения туберкулина скапливаются клетки – гистиоциты, эозинофилы. Именно за счет этих неспецифических фаз повышается туберкулиновая чувствительность у детей с аллергической настроенностью организма, с избыточно развитым подкожно-жировым слоем (повышенная гидрофильность тканей), у имеющих гнойные очаги инфекции (повышена активность нейтрофилов).

Третья фаза туберкулиновой реакции, фиксируемая через 72 часа, является фазой специфической пролиферации, которая отражает истинную туберкулиновую чувствительность. Основу инфильтрата составляют лимфоциты, макрофаги, моноциты, эпителиоидные и гигантские клетки. При гиперергических реакциях с выраженным некрозом ткани обнаруживаются элементы специфической гранулемы [1].

**Туберкулинодиагностика**, как специфический диагностический тест, применяется при массовых обследованиях населения на туберкулез (массовая туберкулинодиагностика) и для индивидуальных обследований (индивидуальная туберкулинодиагностика).

# МАССОВАЯ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА

---

При проведении массовой туберкулинодиагностики применяют только единую внутрикожную туберкулиновую пробу Манту с 2 туберкулиновыми единицами очищенного туберкулина в стандартном разведении (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л). Все аспекты проведения массовой туберкулинодиагностики закреплены в нормативно-правовых документах [4, 9-12].

## Цели проведения массовой туберкулинодиагностики

1. Раннее выявление локальных форм туберкулеза у детей и подростков.
2. Формирование групп риска по заболеванию туберкулезом:
  - выявление лиц, впервые инфицированных МБТ («вираж» туберкулиновых реакций);
  - выявление лиц с гиперергическими реакциями на туберкулин;
  - выявление лиц с усиливающимися реакциями на туберкулин.
3. Отбор контингентов на ревакцинацию против туберкулеза.
4. Определение эпидемиологических показателей по туберкулезу (инфицированность населения МБТ, ежегодный риск первичного инфицирования МБТ) с целью оценки эпидемической ситуации\*.

---

*\*Показатель инфицированности населения МБТ характеризует объем резервуара туберкулезной инфекции среди населения, исчисляется процентом лиц, положительно реагирующих на туберкулин по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л по отношению ко всем обследованным за вычетом лиц с поствакцинальной аллергией.*

*\*Ежегодный риск первичного инфицирования (РПИ) – процент лиц, впервые инфицированных МБТ в течение года по отношению к числу всех обследованных методом туберкулинодиагностики (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л).*

## Организация массовой туберкулинодиагностики

Туберкулинодиагностику может проводить только специально обученная медицинская сестра, имеющая справку-допуск. Справка-допуск подтверждается ежегодно. Неорганизованным детям пробу Манту проводят в детской поликлинике, организованным – непосредственно в дошкольно-школьных учреждениях (в прививочных кабинетах).

Проведение пробы Манту должно проходить в асептических условиях. В графике работы прививочного кабинета должны быть специально отведенные часы для проведения туберкулинодиагностики. Столик для проведения пробы Манту должен иметь маркировку и использоваться только по назначению.

Недопустимо совмещение в течение одного рабочего дня проведения туберкулинодиагностики и вакцинации против туберкулеза, во избежание ошибочного использования препаратов.

В организованных коллективах массовую туберкулинодиагностику предпочтительнее проводить бригадным методом. Для этого приказом главного врача детской поликлиники выделяют медицинский персонал (врачи и 2 медсестры) и определяют график работы в детских коллективах. Методическое руководство за проведением пробы Манту возлагается на врача фтизиатра.

В сельской местности туберкулинодиагностику проводят сотрудники районных сельских участковых больниц и фельдшерско-акушерских пунктов. Методическое руководство за проведением пробы Манту осуществляет врач-фтизиатр противотуберкулезного диспансера (кабинета). При отсутствии противотуберкулезного диспансера (кабинета) работу выполняет заведующий поликлиническим отделением по детству (районный педиатр) совместно с участковым врачом-фтизиатром.

До проведения туберкулинодиагностики в организованных коллективах медицинская сестра составляет списки детей по группам (в детских садах) или

по классам (в школах). Родители детей должны быть заранее оповещены о предстоящем проведении пробы Манту. Перед проведением пробы Манту проводится термометрия.

Результаты пробы Манту у детей и подростков фиксируют в следующих учетных формах:

- «История развития ребенка» (форма № 112/у);
- «Медицинская карта ребенка» (форма № 026/у);
- «Карта профилактических прививок» (форма № 063/у);
- «Сертификат профилактических прививок» (форма № 156/у-93);
- «Вкладной лист на подростка к медицинской карте амбулаторного больного» (форма № 025-1/у)

При этом отмечают:

- предприятие-изготовитель туберкулина, номер серии, срок годности;
- дату проведения пробы;
- введение препарата в правое или левое предплечье;
- результат пробы – в виде размера инфильтрата (папулы) в мм; при отсутствии инфильтрата указывают размер гиперемии.

Сведения о результатах туберкулиновых проб обязательно должны быть внесены в медицинские документы ребенка при оформлении его в санаторно-оздоровительные учреждения, переданы в подростковые кабинеты амбулаторно-поликлинических учреждений при достижении ребенком 15-летнего возраста, а также по месту учебы подростка – в средние специальные и высшие учебные заведения.

Детям туберкулинодиагностика проводится ежегодно с 12-месячного возраста до 7 лет включительно, независимо от результатов предыдущей пробы. Пробу Манту проводят в четный год на правом предплечье, в нечетный год – на левом предплечье.

При правильной организации мероприятий по раннему выявлению

туберкулеза ежегодно туберкулинодиагностикой должно быть охвачено 90-95% детского населения административной территории.

Дети с изменениями результата туберкулиновой чувствительности по сравнению с предыдущими данными должны быть направлены на консультацию к фтизиатру не позднее, чем через 3-14 дней после проведения пробы Манту.

### **Противопоказания для проведения массовой туберкулинодиагностики**

Пробу Манту проводят здоровым детям. С целью выявления противопоказаний к проведению пробы Манту врач или медицинская сестра перед постановкой туберкулиновых проб проводит изучение медицинской документации, опрос и осмотр детей, запланированных для проведения массовой туберкулинодиагностики с обязательным проведением термометрии.

#### ***Абсолютные противопоказания:***

- Индивидуальная непереносимость туберкулина.

#### ***Относительные противопоказания:***

- Кожные заболевания, острые и хронические инфекционные и соматические заболевания (в т.ч. эпилепсия) в период обострения.
- Аллергические состояния (бронхиальная астма, идиосинкразии с выраженными кожными проявлениями) в период обострений.
- Карантин по детским инфекциям.

Перенесенные заболевания и предшествующие прививки могут влиять на чувствительность кожи ребенка к туберкулину.

В связи с этим туберкулинодиагностика планируется до проведения профилактических прививок. Если же проведение профилактической прививки предшествовало туберкулинодиагностике, то проба Манту проводится через 1 месяц после прививки.

Пробу Манту ставят через 1 месяц после исчезновения клинических симптомов заболевания или сразу после снятия карантина.

В редких случаях после введения туберкулина возможно появление общих реакций организма: недомогание, слабость, повышение температуры тела, нарушение сознания, расцениваемых как туберкулиновый шок. Общие реакции на введение туберкулина могут встречаться у больных туберкулезом, а также быть причиной индивидуальной непереносимости туберкулина. Подобные пациенты в первую очередь нуждаются в углубленном обследовании фтизиатром с целью исключения у них локальной формы туберкулеза.

Встречаются варианты наследственной гиперергической чувствительности к туберкулину (генетически обусловленная повышенная кожная чувствительность к туберкулину). В данном случае проба становится неинформативной, а ее последующее проведение нецелесообразным.

Факт наличия индивидуальной непереносимости туберкулина, а также наследственной гиперергической чувствительности к туберкулину может быть установлен только в специализированном учреждении после углубленного обследования ребенка и исключения не только туберкулеза органов дыхания, но и внелегочных локализаций туберкулезного процесса.

### **Техника проведения и оценка результатов внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л**

Для проведения внутрикожной пробы Манту применяют однограммовые туберкулиновые шприцы разового использования с тонкими короткими иглами с коротким косым срезом. Запрещается применять шприцы и иглы с истекшим сроком годности, поэтому перед употреблением необходимо проверить дату их выпуска и срок годности. Использование шприцев, предназначенных для инъекций инсулина, запрещается. В настоящее время производят туберкулиновые шприцы с иглой, интегрированной (несъемной) в шприц (рис. 3.).

Забор туберкулина из ампулы: ампулу с препаратом тщательно обтирают марлей, смоченной 70<sup>0</sup> этиловым спиртом, затем шейку ампулы подпиливают ножом для вскрытия ампул и отламывают.

Извлечение туберкулина из ампулы производят шприцем, которым осуществляют пробу Манту. Если туберкулиновые шприцы имеют съемные иглы, используют иглу для внутримышечного введения, которую после каждого забора препарата в шприц оставляют в ампуле, накрыв стерильной салфеткой. В шприц набирают 0,2 мл (т.е. две дозы) туберкулина, насаживают иглу туберкулинового шприца, выпускают раствор до метки 0,1 в стерильный ватный тампон [4, 7].

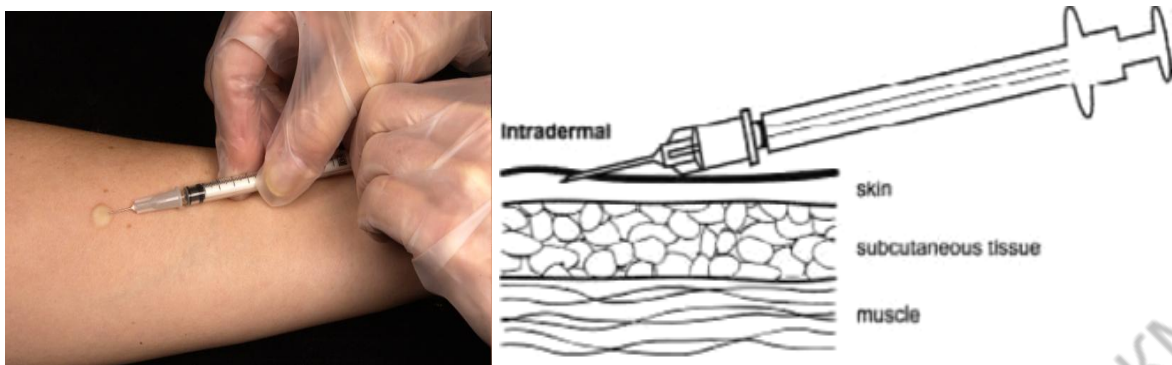


**Рис. 3.** Туберкулиновый шприц с иглой, интегрированной в шприц

Ампулу после вскрытия сохраняют в асептических условиях не более 2 часов.

Пробу Манту производят пациентам обязательно в положении сидя, так как у эмоционально лабильных лиц инъекция может стать причиной обморока.

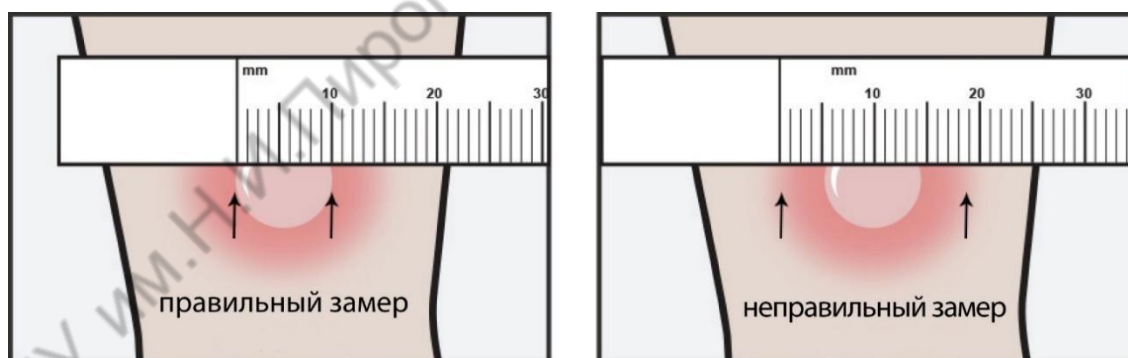
На внутренней поверхности средней трети предплечья участок кожи обрабатывают 70<sup>0</sup> этиловым спиртом, просушивают стерильной ватой. Тонкую иглу вводят срезом вверх в верхние слои натянутой кожи (внутрикожно) параллельно ее поверхности. После введения отверстия иглы в кожу из шприца вводят 0,1 мл раствора туберкулина, т. е. одну дозу. При правильной технике в коже образуется папула в виде «лимонной корочки» размером не менее 7-9 мм в диаметре беловатого цвета (рис.4.).



**Рис. 4.** Техника внутрикожного введения туберкулина

Пробу Манту производит по назначению врача специально обученная медицинская сестра. Результаты туберкулиновой пробы оценивают врач или специально обученная медсестра, проводившая эту пробу.

Результат пробы Манту оценивают через 72 часа путем измерения размера инфильтрата (папулы) в миллиметрах (мм). Прозрачной линейкой с миллиметровыми делениями измеряют и регистрируют поперечный (по отношению к оси предплечья) размер инфильтрата (рис.5.). При отсутствии инфильтрата при учете реакции на пробу Манту измеряют и регистрируют гиперемию.



**Рис. 5.** Техника измерения результатов внутрикожной пробы Манту

При постановке пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л реакцию считают:

- Отрицательной при полном отсутствии инфильтрата (папулы) или гиперемии или при наличии уколочной реакции (0-1мм);
- Сомнительной при инфильтрате размером 2-4 мм или только гиперемии

любого размера без инфильтрата;

- Положительной при наличии инфильтрата диаметром 5 мм и более.

При наличии положительной реакции принята следующая градация оценки степени выраженности туберкулиновой чувствительности:

- Низкая – инфильтрат размером 5-9 мм,
- Умеренная – инфильтрат размером 10-14 мм,
- Выраженная – инфильтрат размером 15-16 мм,
- Гиперергическая – инфильтрат размером 17 мм и более у детей и подростков, 21 мм и более у взрослых, а также наличие везикуло-некротических реакций независимо от размера инфильтрата с лимфангоитом или без него.

Усиливающейся реакцией на туберкулин считают увеличение инфильтрата на 6 мм и более по сравнению с предыдущим результатом.

### **Интерпретация результатов внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и принципы формирования групп риска по заболеванию туберкулезом по результатам массовой туберкулинодиагностики**

Ценность туберкулинодиагностики, как метода массового обследования здорового детского населения на туберкулез, возрастает при ежегодном проведении туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л.

При ежегодном динамическом наблюдении за характером чувствительности к туберкулину возможно диагностировать первичное инфицирование микобактериями туберкулеза («вираж» туберкулиновых реакций).

«Вираж» туберкулиновых реакций – это появление впервые положительной реакции на туберкулин после предшествующей отрицательной и не связанное с иммунизацией против туберкулеза. У детей, не иммунизированных против туберкулеза, при отсутствии инфицирования

МБТ проба Манту будет отрицательной или, в крайнем случае, сомнительной. Положительная реакция на туберкулин в данном случае свидетельствует о первичном проникновении в организм ребенка вирулентного штамма МБТ и является отражением инфекционного характера аллергии.

«Вираз» туберкулиновых реакций может быть установлен и у лиц, вакцинированных против туберкулеза в период угасания прививочного иммунитета, и диагностируется при нарастании размера инфильтрата на 6 мм и более на фоне сохраняющейся поствакцинальной аллергии при условии, что интервал между пробами не превышает 2 года.

Период времени в течение года после установленного «виража» туберкулиновых реакций называется ранним периодом первичной туберкулёзной инфекции (РПТИ).

Дети и подростки, находящиеся в РПТИ, являются группой повышенного риска по заболеванию туберкулёзом. Данное состояние организма далеко не стабильно. Риск развития заболевания у впервые инфицированного микобактериями туберкулеза наиболее высок и возрастает еще больше у не вакцинированных против туберкулеза. Исход данного состояния зависит не только от общей реактивности организма, давности и эффективности противотуберкулезной вакцинации, но и от биологических свойств самого возбудителя.

В условиях массовой вакцинации против туберкулеза выявление детей с гиперергическими туберкулиновыми реакциями приобретает большое значение, т.к. последние редко связаны с поствакцинальной аллергией и отражают, как правило, истинную инфекционную аллергию.

Гиперергическая чувствительность к туберкулину нередко сопровождается внелегочными формами туберкулеза, ранняя диагностика которых крайне затруднительна в связи с инципуозным (малосимптомным) началом заболевания.

Усиление туберкулиновой чувствительности у лиц с предшествующей поствакцинальной аллергией свидетельствует о произошедшем первичном

инфицировании вирулентными микобактериями туберкулеза, а у лиц, ранее инфицированных микобактериями туберкулеза, может быть результатом, как экзогенной (дополнительного проникновения в организм инфицированного вирулентных микобактерий туберкулеза), так и эндогенной (оживление туберкулезной инфекции в организме ребенка) суперинфекции.

Целью ежегодного проведения пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л заведомо инфицированным микобактериями туберкулеза детям является выявление лиц с гиперергической и усиливающейся туберкулиновой чувствительностью, т.к. именно в этих случаях увеличивается риск заболевания туберкулезом.

В связи с этим, направлению на консультацию к фтизиатру по результатам массовой туберкулинодиагностики в первую очередь подлежат дети с измененной чувствительностью иммунологических проб к аллергенам туберкулезным, как лица, имеющие наибольший риск заболевания туберкулезом.

- с впервые положительной пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л (папула 5 мм и более), не связанной с предшествующей иммунизацией («вираж» туберкулиновых реакций);
- с впервые выявленной гиперергической туберкулиновой реакцией;
- с усиливающейся туберкулиновой чувствительностью (нарастание размера инфильтрата на 6 мм и более за год или постепенное нарастание на 6 мм и более в течение 2-3 лет подряд).

Дети с впервые положительной, гиперергической и усиливающейся чувствительностью к туберкулину наблюдаются в противотуберкулезных диспансерах в VI-A группе диспансерного учета (дети с подозрением на туберкулез, установленным на основании иммунодиагностики) [13].

Дети, направляемые к фтизиатру, должны иметь при себе сведения:

1. О вакцинации (ревакцинации БЦЖ).
2. О результатах туберкулиновых проб по годам.
3. О контакте с больным туберкулезом.

4. О флюорографическом обследовании окружения ребенка.
5. О перенесенных хронических и аллергических заболеваниях.
6. О предыдущих обследованиях у фтизиатра.
7. Результаты клинико-лабораторного обследования (общий анализ крови и мочи).
8. Заключение соответствующих специалистов при наличии сопутствующей патологии.

Во всех перечисленных случаях пациент должен быть обследован в противотуберкулезном диспансере с целью исключения локальной формы туберкулеза легких и/или внутригрудных лимфатических узлов с использованием лучевых методов (обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, линейные томограммы, по показаниям компьютерная томография). Помимо этого лица с гиперергической чувствительностью к туберкулину должны быть обследованы на внелегочные формы туберкулеза (консультация окулиста, микробиологическое исследование мочи на микобактерии туберкулеза, УЗИ органов брюшной полости и мезентериальных лимфатических узлов). Особенно тщательного обследования для исключения активных проявлений туберкулезной инфекции заслуживают лица с гиперергическими реакциями, выявленными на фоне «виража» туберкулиновых реакций, при наличии контакта с больным туберкулезом.

Детям из групп риска по результатам массовой туберкулинодиагностики при исключении локальной формы туберкулеза проводится превентивная противотуберкулезная терапия.

Здоровым детям и подросткам, инфицированным МБТ, а так же с положительной (сомнительной) поствакцинальной туберкулиновой чувствительностью и детям с отрицательной реакцией на туберкулин, но не подлежащим ревакцинации БЦЖ, прививки можно производить непосредственно после оценки результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Детям, взятым на учет в VI-А группу диспансерного наблюдения,

профилактические прививки проводятся не раньше, чем через 6 месяцев.

## **Основы дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии**

В условиях обязательной вакцинации и ревакцинации БЦЖ с помощью пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л выявляется как инфекционная (результат заражения вирулентными микобактериями туберкулеза), так и поствакцинальная аллергия (показатель наличия поствакцинального иммунитета).

Проведение дифференциальной диагностики между инфекционной и поствакцинальной аллергией относится к задачам противотуберкулезного диспансера («0» группа диспансерного учета).

Вопросу дифференциальной диагностики между инфекционной и поствакцинальной аллергией должно придаваться большое значение, т.к. именно из числа лиц с инфекционной аллергией происходит выявление больных туберкулезом, и формируются группы риска по заболеванию туберкулезом (VI группа) [3, 6, 14].

При решении врачом вопроса о том, связана ли положительная реакция на туберкулин у ребенка с инфицированием МБТ или она отражает поствакцинальную аллергию, следует учитывать:

1. Интенсивность положительной туберкулиновой реакции.
2. Количество полученных прививок БЦЖ.
3. Наличие и размер поствакцинальных рубчиков.
4. Срок, прошедший после прививки.
5. Наличие или отсутствие контакта с больным туберкулезом.
6. Наличие клинических признаков заболевания.

### ***Особенности поствакцинальной аллергии:***

Для поствакцинальной аллергии по пробе Манту характерны: отрицательные, сомнительные и не резко выраженные положительные реакции на туберкулин с размером инфильтрата до 11 мм. Папула,

отражающая поствакцинальную аллергию, плоская, с нечеткими контурами, бледно-розового цвета, через 1–2 недели подвергается обратному развитию. Поствакцинальная аллергия имеет тенденцию к ослаблению через 1,5 и более лет после прививки БЦЖ (БЦЖ-М) в связи с постепенным ослаблением прививочного иммунитета. Через 3 – 4 года и более после вакцинации или ревакцинации против туберкулеза реакции на туберкулин с инфильтратом 12-16 мм как проявление поствакцинальной аллергии не отмечаются. Гиперергические реакции не характерны для поствакцинальной аллергии.

### ***Особенности инфекционной аллергии:***

Интенсивность туберкулиновой чувствительности при инфекционной аллергии более выражена, чем при поствакцинальной: папула более яркая, контуры четко очерченные, чаще наблюдается инфильтрат размером 12 мм и более, пигментация на месте инфильтрата может сохраняться длительное время (1 месяц и более).

Инфицированными МБТ следует считать лиц, у которых, при наличии достоверных данных о динамике чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л, отмечают [3, 6]:

- Впервые положительную реакцию (папула 5 мм и более), не связанную с иммунизацией против туберкулеза («вираж»).
- Стойко (на протяжении 4-5 лет) сохраняющуюся реакцию с инфильтратом 12 мм и более.
- Резкое усиление чувствительности к туберкулину (на 6 мм и более) в течение одного года (у туберкулиноположительных детей и подростков).
- Постепенное, в течение нескольких лет, усиление чувствительности к туберкулину с образованием инфильтрата размером 12 мм и более.

Все дети старше трех лет, у которых произошел переход ранее отрицательных туберкулиновых реакций в положительные, а также дети с

усиливающейся чувствительностью к туберкулину при наличии контакта с больным туберкулезом, после исключения активного туберкулезного процесса, берутся на учет ПТД по VI-A группе диспансерного учета.

Первая положительная реакция на туберкулин у 2 – 3-летнего ребенка может быть проявлением поствакцинальной аллергии.

При возникновении трудностей в интерпретации характера туберкулиновой чувствительности (инфекционная или поствакцинальная) дети и подростки подлежат наблюдению в «0» группе диспансерного учета. Повторная (в данном случае уже индивидуальная) туберкулинодиагностика проводится через 3 месяца, за время наблюдения обязательно проводятся лечебно-профилактические мероприятия (гипосенсибилизация, санация очагов инфекции, дегельминтизация, достижение ремиссии при хронических заболеваниях и др.) под контролем фтизиатра.

Снижение после неспецифического лечения чувствительности к туберкулину свидетельствует о выраженности параспецифических аллергических реакций.

Сохранение чувствительности к туберкулину на прежнем уровне, либо ее дальнейшее нарастание, несмотря на проведенные лечебно-профилактические мероприятия, подтверждает инфекционный характер аллергии и требует последующего диспансерного наблюдения за ребенком. После исключения влияния неспецифических факторов на характер чувствительности к туберкулину ребенок переводится из «0» группы в «VI-A» группу диспансерного учета с проведением следующих диагностических мероприятий: рентгено-томографическое обследование, общие анализы крови и мочи. При необходимости проводится превентивная химиотерапия.

Не инфицированными микобактериями туберкулеза по результатам массовой туберкулинодиагностики можно считать лиц:

- С отрицательной реакцией на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л.
- С сомнительными и положительными реакциями на следующий год после вакцинации (ревакцинации) против туберкулеза.

- С угасающими после прививки БЦЖ (БЦЖ-М) положительными туберкулиновыми пробами при наблюдении в динамике.

*Вакцинация против туберкулеза детей в возрасте старше 2-х месяцев, не привитых в роддоме, так же, как и ревакцинация декретированных контингентов, проводятся только при наличии отрицательной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л, т.е. у лиц, не инфицированных МБТ. Причем ревакцинация БЦЖ может проводиться только при наличии двух отрицательных результатов на пробу Манту: в год проведения ревакцинации и в предшествующем году [10, 15].*

### **Влияние парааллергии на туберкулиновую чувствительность**

При интерпретации данных туберкулинодиагностики следует учитывать влияние парааллергических неспецифических реакций на интенсивность положительных туберкулиновых проб. Суть парааллергии (иммунологического феномена, отражающего состояние измененной чувствительности, вызванное одним аллергеном по отношению к другому) состоит в том, что под влиянием неспецифического антигена происходит изменение общей реактивности организма, приводящее к изменению уровня существующей специфической аллергии [1, 3, 5, 12, 14].

Интенсивность реакций на введение туберкулина может меняться под влиянием ряда факторов, определяющих общую реактивность организма. Это может быть наличие соматической патологии, общая аллергическая настроенность организма, фаза овариального цикла у девушек; индивидуальные характеристики чувствительности кожных покровов; несбалансированность питания ребенка и др. Выраженное воздействие на результаты массовой туберкулинодиагностики оказывают неблагоприятные экологические факторы: повышенный радиационный фон, наличие вредных выбросов химических производств и др. На результаты туберкулинодиагностики могут влиять различные нарушения в методике ее

проведения: применение нестандартного и некачественного инструментария, погрешности в технике постановки и чтения результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, нарушение режима транспортирования и хранения туберкулина.

Интенсивность туберкулиновых проб может снижаться при лихорадочных состояниях, беременности, во время менструаций, гипотиреозе, после вакцинации против полиомиелита, кори.

Наоборот, при гипертиреозах, аллергических заболеваниях (бронхиальная астма), гельминтозах, ревматизме, гриппе, обострении хронических очагов инфекции (тонзиллита, синусита и др.), на фоне введения некоторых белковых препаратов, приеме тиреоидина туберкулиновые реакции усиливаются.

Снижение или полное угасание чувствительности к туберкулину (вторичная анергия) отмечается при лимфогранулематозе, саркоидозе, микседеме, инфекционных заболеваниях (корь, краснуха, мононуклеоз, коклюш, скарлатина, тиф, малярия, вирусный гепатит и др.), авитаминозах, кахексии (белковое голодание), новообразованиях, при иммунодефицитных состояниях (ВИЧ-инфекция, длительная гормональная и иммуносупрессивная терапия, лечение блокаторами ФНО- $\alpha$ ).

В осенне-зимний период обычно отмечается ослабление чувствительности к туберкулину, в весенне-летний – усиление. Рекомендуется туберкулиновые пробы ставить в одно и то же время года, предпочтительнее осенью.

Гиперергическая туберкулиновая реакция не всегда является проявлением туберкулезной инфекции. Развитие гиперергии может быть связано с влиянием параспецифических реакций, усиливающих сенсibilизацию инфицированного организма.

Особого внимания при оценке характера туберкулиновой чувствительности требуют дети с соматической патологией, а также страдающие аллергическими заболеваниями или имеющие аллергическую настроенность организма. При проведении туберкулиновых проб это находит

свое отражение, в первую очередь, в изменении интенсивности туберкулиновой чувствительности, а в ряде случаев обострении существующих аллергических заболеваний.

### **Условия проведения туберкулинодиагностики у детей с аллергической настроенностью организма**

При возникновении затруднений в интерпретации характера туберкулиновой чувствительности, при появлении неадекватных реакций на введение туберкулина, у детей с неблагоприятным аллергическим анамнезом пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л желательно проводить с подготовкой в индивидуальном порядке. Цель подготовки заключается в подавлении параспецифических аллергических реакций местного (в зоне введения туберкулина) и общего характера (обострение основного заболевания).

Проба Манту таким детям может проводиться на фоне поддерживающей противоаллергической и противовоспалительной терапии (ингаляционный прием гормонов, применение мазей, антигистаминных препаратов). За 7 дней до проведения пробы ребенок переводится на гипоаллергенную диету (при наличии пищевой аллергии), в течение 5 дней до пробы необходимо использование сорбентов, а также антигистаминных препаратов, которые пациент получает в течение 5 дней до пробы и еще 2 дней после проведения туберкулиновой пробы. Время проведения туберкулиновой пробы должно быть выбрано с учетом наиболее благоприятного состояния относительно основного заболевания ребенка (в период ремиссии при бронхиальной астме, в осенне-зимнее время при наличии поллиноза, в период минимальных кожных проявлений при распространенных дерматозах и т.д.).

Если после проведения туберкулиновой пробы с подготовкой не удастся избежать обострения основного аллергического заболевания, то в последующем туберкулинодиагностика не должна проводиться.

Снижение чувствительности к туберкулину после пробы, проведенной с подготовкой, подтверждает наличие параспецифических аллергических

реакций, вызвавших усиление туберкулиновой чувствительности, и требует в дальнейшем перехода на индивидуальную туберкулинодиагностику (проведение пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л с необходимой подготовкой по индивидуальному графику) [14].

# ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА

---

При проведении индивидуальной туберкулинодиагностики в общей лечебной сети применяют только пробу Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина в стандартном разведении. В туберкулезных учреждениях (противотуберкулезные диспансеры, стационары) могут при необходимости проводить внутрикожные пробы Манту с различными дозами туберкулина (5 ТЕ, 10 ТЕ и др.).

## **Применение внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в группах риска по заболеванию туберкулезом**

Группы риска по заболеванию туберкулезом – это те контингенты населения, среди которых наиболее часто выявляются случаи заболевания. Выделяют диспансерные и поликлинические группы риска по заболеванию туберкулезом [2, 6, 10, 12-14].

### ***Контингенты, состоящие на учете в противотуберкулезном диспансере:***

- Дети и подростки из очагов туберкулезной инфекции (IV-А, IV-Б группы диспансерного учета).
- Дети и подростки, состоящие на учете с подозрением на туберкулез, установленным на основании иммунодиагностики (VI-А группа диспансерного учета).
- Дети и подростки, перенесшие туберкулез, с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (VI-Б группа диспансерного учета).

### ***Поликлинические контингенты с медико-биологическими факторами риска по заболеванию туберкулезом:***

- Больные сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, болезнями крови, системными заболеваниями, получающие длительную (более 1 мес.) гормональную,

цитостатическую терапию, терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

- С хроническими неспецифическими заболеваниями различных органов и систем, прежде всего органов дыхания.
- С субфебрилитетом неясной этиологии.
- Дети, часто болеющие ОРВИ (более 6 раз в год).
- Больные ВИЧ-инфекцией, дети из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции.
- Дети, не вакцинированные против туберкулеза, независимо от возраста.

Детям из групп риска по заболеванию туберкулезом проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводится 2 раза в год: контингентам ПТД в условиях диспансеров, поликлиническим контингентам – в условиях общей лечебной сети. При наличии клинических показаний (появление симптомов заболевания, сходных с таковыми при туберкулезе) туберкулиновая проба проводится независимо от сроков и результатов предыдущего обследования.

Детям, не привитым против туберкулеза в период новорожденности, при снятии противопоказаний до достижения ребенком возраста 2-х месяцев – вакцинацию проводят без предварительного проведения пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, при снятии противопоказаний в возрасте более 2-х месяцев – после предварительного проведения пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и при ее отрицательном результате.

Детям, не привитым против туберкулеза в период новорожденности, при сохранении медицинских противопоказаний пробу Манту ставят 2 раза в год, начиная с 6-ти месячного возраста до получения ребенком прививки вакциной БЦЖ-М.

***Поликлинические контингенты с социальными факторами риска развития туберкулеза:***

- Дети и подростки из социопатических семей – семьи, в которых

родители алкоголики, наркоманы, а также семьи, в которых родители или дети правонарушители, прибывшие из мест лишения свободы.

- Дети и подростки из семей медико-социального риска – неполные, малоимущие семьи; семьи юных матерей; семьи, воспитывающие детей-инвалидов, сирот.
- Дети и подростки из семей мигрантов, беженцев, вынужденных переселенцев.
- Дети, являющиеся лицами БОМЖ.

В приютах, центрах временной изоляции несовершеннолетних правонарушителей, приемниках-распределителях и в других учреждениях для детей и подростков из социальных групп риска, не имеющих медицинской документации, туберкулиновую пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводят при поступлении ребенка в это учреждение и далее 2 раза в год в течение 2-х лет при непрерывном медицинском наблюдении с последующим переходом на ежегодную туберкулинодиагностику.

Детям и подросткам из социальных групп риска (включая мигрантов и беженцев), имеющим медицинскую документацию при оформлении в детские коллективы, туберкулиновую пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводят, если после предыдущей пробы прошло более 6 месяцев, с последующей постановкой 1 раз в год при регулярном медицинском наблюдении.

### **Применение туберкулинодиагностики по клиническим показаниям**

При обращении детей за медицинской помощью, как в общие, так и специализированные медицинские учреждения, с жалобами, требующими проведения дифференциальной диагностики с туберкулезом, проводится индивидуальная туберкулинодиагностика с использованием внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. В данном случае интервал от предыдущей пробы не имеет значения.

# ИННОВАЦИОННЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

---

В условиях массовой вакцинопрофилактики туберкулеза в детском возрасте проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л не всегда четко позволяет дифференцировать поствакцинальную и инфекционную аллергии. Диагностику туберкулеза затрудняет и перекрестная сенсibilизация нетуберкулезными микобактериями. Препараты туберкулина содержат более 200 антигенов, присутствующих как в вирулентных штаммах МБТ, так и вакцинных штаммах БЦЖ и большинстве нетуберкулезных микобактерий, широко распространенных в окружающей среде (вода, почва, воздух).

В 1998г. была завершена расшифровка геномов *M.tuberculosis*, *M. bovis* и *M. bovis BCG* [16]. Сравнительные исследования геномов привели к идентификации зоны RD1 (region of difference), присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствующей во всех штаммах вакцины *M. bovis BCG* и большинстве нетуберкулезных микобактерий, за исключением *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* [17, 18]. В этой зоне, в частности, кодируется секреция двух белков: ESAT-6 (early secreted antigenic target – ранний секретлируемый антиген) и CFP-10 (culture filtrate protein – белок клеточного фильтрата) [19, 20]. В связи с их отсутствием у *M. bovis BCG*, они способны в диагностическом тесте дифференцировать туберкулезную инфекцию и вакцинацию BCG [21-23]. Полученные данные легли в основу создания инновационных иммунологических тестов, как *in vitro*, так и *in vivo*, превышающих по своей специфичности туберкулиновую пробу Манту в диагностике туберкулезной инфекции.

## Внутрикожная проба с Аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®»)

В Российской Федерации разработан и внедрен в 2009г. в комплекс обследования детей и подростков на туберкулез внутрикожный тест с Аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®»), рис.10.



**Рис.10.** Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (препарат «ДИАСКИНТЕСТ®»)

Аллерген туберкулёзный рекомбинантный (АТР) в стандартном разведении представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT. Содержит два связанных между собой антигена – CFP10 и ESAT6, присутствующие в вирулентных штаммах микобактерий туберкулёза, в том числе *M.tuberculosis* и *M.bovis*. Эти антигены отсутствуют в штаммах *M.bovis* BCG, включая российский, из которого готовятся вакцины туберкулёзные – БЦЖ и БЦЖ-М. Одна доза (0,1мл) препарата содержит: рекомбинантный белок CFP10-ESAT6 – 0,2 мкг, фенол (0,25 мг) в качестве консерванта, полисорбат 80 (твин 80) в качестве стабилизатора, натрий фосфорнокислый двузамещенный 2-водный, натрия хлорид, калий фосфорнокислый однозамещенный, вода для инъекций – до 0,1 мл [24, 25].

***Биологические и иммунологические свойства Аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (препарата «ДИАСКИНТЕСТ®»)***

Аллерген туберкулёзный рекомбинантный в стандартном разведении (препарат «ДИАСКИНТЕСТ®») не обладает сенсibiliзирующим действием, не токсичен. При внутрикожном введении вызывает у лиц с туберкулёзной инфекцией специфическую кожную реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Специфическая активность препарата сопоставима с активностью туберкулина.

Действие препарата основано на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для микобактерий туберкулеза антигены (ESAT-6, CFP-10). Поскольку белки ESAT-6, CFP-10 экспрессируются при размножении МБТ, лицам с положительным иммунным ответом на эти антигены требуется углубленное обследование для исключения заболевания туберкулезом.

У лиц, вакцинированных БЦЖ и не инфицированных МБТ, реакция на препарат «ДИАСКИНТЕСТ®» отсутствует. В связи с тем, что препарат не вызывает реакцию гиперчувствительности замедленного типа, связанную с вакцинацией БЦЖ, проба с препаратом не может быть использована вместо туберкулинового теста (пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л) для отбора лиц на первичную вакцинацию и ревакцинацию БЦЖ.

Все аспекты использования Аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР) для идентификации туберкулезной инфекции отражены в нормативно-правовых документах [9, 11, 12, 26-29].

С 2017 года проба с АТР (внутрикожная проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®») используется вместо пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л для скринингового обследования на туберкулезную инфекцию детей в возрасте 8–14 лет и подростков 15–17 лет.

***Цель применения внутрикожной пробы с препаратом  
«ДИАСКИНТЕСТ®»:***

- Скрининговое обследование детей и подростков (с 8 до 17 лет включительно) на туберкулезную инфекцию.
- Дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии.
- Диагностика туберкулёза и оценка активности туберкулезного процесса в совокупности с другими методами.
- Дифференциальная диагностика туберкулёза и нетуберкулезных заболеваний.
- Оценка эффективности лечения туберкулеза в комплексе с другими методами.

Для раннего выявления туберкулеза внутрикожную пробу с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®» проводят:

- Лицам, направленным в противотуберкулезное учреждение с целью дообследования на наличие туберкулезного процесса.
- Лицам, относящимся к группам высокого риска по заболеванию туберкулезом с учетом эпидемических, медицинских и социальных факторов риска (диспансерные и поликлинические группы риска).
- Лицам, направленным на консультацию к фтизиатру по результатам массовой туберкулинодиагностики.

***Противопоказания для постановки внутрикожной пробы с препаратом  
«ДИАСКИНТЕСТ®»:***

- Острые и хронические (в период обострения) инфекционные заболевания за исключением случаев, подозрительных на туберкулез.
- Соматические и другие заболевания в период обострения.
- Распространенные кожные заболевания.
- Аллергические состояния.

- Эпилепсия.
- Карантин по детским инфекциям.

В случаях проведения дифференциальной диагностики между туберкулезом и нетуберкулезными заболеваниями других противопоказаний для постановки внутрикожной пробы с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®», кроме индивидуальной непереносимости препарата, не имеется.

При плановом обследовании детей и подростков из групп риска по заболеванию туберкулезом постановку пробы с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®» осуществляют до проведения профилактических прививок, если прививки уже проведены, то не ранее, чем через 1 месяц после прививки.

У отдельных лиц, как и при проведении туберкулинодиагностики, могут наблюдаться кратковременные признаки общей неспецифической реакции: недомогание, головная боль, повышение температуры тела.

Техника проведения внутрикожной пробы с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®» аналогична технике проведения туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л (см. выше), что делает удобным использование препарата для медперсонала лечебных учреждений. Если на одном предплечье ставилась проба с туберкулином, Аллерген туберкулёзный рекомбинантный вводят в другое предплечье.

Лицам, у которых в анамнезе имелись проявления неспецифической аллергии, пробу рекомендуется проводить на фоне приема десенсибилизирующих препаратов в течение 7 дней (5 дней до постановки пробы и 2 дня после нее).

Результат пробы оценивают врач или обученная медсестра через 72 часа с момента ее проведения путем измерения поперечного (по отношению к оси предплечья) размера гиперемии и инфильтрата (папулы) в миллиметрах прозрачной линейкой. Гиперемию учитывают только в случае отсутствия

инфильтрата.

**Кожная реакция** на пробу считается:

- Отрицательной – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии «уколочной реакции».
- Сомнительной – при наличии гиперемии без инфильтрата.
- Положительной – при наличии инфильтрата любого размера.

При наличии положительной реакции принята следующая градация оценки степени выраженности чувствительности к препарату:

- Низкая – инфильтрат размером 2-5 мм.
- Умеренная – инфильтрат размером 6-9 мм.
- Выраженная – инфильтрат размером 10-14 мм.
- Гиперергическая – инфильтрат размером 15 мм и более, а также наличие везикуло-некротических реакций независимо от размера инфильтрата с лимфангоитом или без него.

Лица с сомнительной и положительной реакцией на препарат подлежат обследованию на туберкулез с последующим наблюдением и лечением в соответствующей группе диспансерного учета.

***Основные причины отрицательной реакции на пробу с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®»***

- Отсутствие инфицирования микобактериями туберкулёза.
- Неактивная туберкулёзная инфекция у ранее инфицированных лиц.
- Наличие посттуберкулёзных изменений без признаков активности.
- Инфицирование или заболевание, вызванное нетуберкулёзными микобактериями.

### ***Причины ложноотрицательных результатов на пробу с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®» при наличии туберкулёзной инфекции***

- Иммуносупрессия у больных туберкулезом, обусловленная тяжелым течением туберкулёзного процесса.
- Врожденные заболевания, сопровождающиеся иммуносупрессией.
- Сопутствующая патология, сопровождающаяся иммунодефицитным состоянием (ВИЧ – инфекция и др.).
- Длительное (более 1 месяца) лечение иммунодепрессантами, кортикостероидами, блокаторами ФНО-α.
- Перенесенные вирусные инфекции (корь, краснуха и др.) в течение месяца.
- Ранние стадии инфицирования микобактериями туберкулёза (недостаточная антигенная нагрузка).
- Ранние стадии активного туберкулезного процесса (недостаточная антигенная нагрузка).

В этих случаях при наличии клинико–рентгенологических признаков, сходных с таковыми при туберкулёзе, проводятся все необходимые мероприятия по диагностике туберкулеза.

Кожные иммунологические тесты (туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®») имеют различный антигенный состав, что в итоге и определяет диагностические возможности, достоинства и недостатки каждого теста в отдельности.

***Туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л:*** реагирует на наличие в организме как вакцинного штамма БЦЖ, так и патогенного штамма МБТ; отражает специфическую сенсibilизацию организма к МБТ независимо от их активности.

***Проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®»:*** реагирует на наличие в организме только растущей популяции патогенного штамма МБТ; отражает

достаточную бактериальную нагрузку на организм, не реагирует на вакцинный штамм БЦЖ.

***Достоинства туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л:***

- Позволяет проводить отбор лиц для вакцинации и ревакцинации против туберкулеза.
- Помогает определить эпидемиологические показатели по туберкулезу (инфицированность населения МБТ, ежегодный риск первичного инфицирования МБТ).

***Достоинства пробы с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®»:***

- Не реагирует на вакцинный штамм БЦЖ, что облегчает проведение дифференциальной диагностики между поствакцинальной и инфекционной аллергией.

***Недостатки туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л:***

- Не позволяет определить активность туберкулезной инфекции.
- Положительно реагирует на вакцинный штамм БЦЖ и вирулентный штамм МБТ, что затрудняет дифференциальную диагностику между поствакцинальной и инфекционной аллергией.

***Недостатки пробы с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®»:***

- Не позволяет определить активность туберкулезной инфекции.
- Не позволяет проводить отбор лиц для вакцинации и ревакцинации против туберкулеза.
- Не позволяет оценить ежегодный риск первичного инфицирования МБТ и показатель инфицированности МБТ населения.
- У лиц с туберкулезной инфекцией положительно реагирует только в случае достаточной бактериальной нагрузки, в связи с чем возможно получение ложноотрицательных результатов на ранних этапах инфицирования МБТ и начальном этапе развития туберкулезного процесса.

Совместное использование кожных иммунологических тестов повышает качество диагностики туберкулеза, т.к. они дополняют друг друга.

\*

\*

\*

В 2022 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) обновила рекомендации («Оперативный справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 3: Диагностика – Тесты на туберкулезную инфекцию») по диагностике туберкулеза, рекомендовано использовать три класса тестов. Впервые включен новый класс кожных тестов на основе антигена *M.tuberculosis* (TBST – Tuberculosis antigen-based skin tests) и два существующих класса тестов: туберкулиновый кожный тест (TST) и анализ высвобождения интерферона-гамма (IGRA) [30].

Относительно новых кожных тестов (TBST) рекомендованы только три диагностических теста, среди которых Российский «ДИАСКИНТЕСТ®» (Генериум, Российская Федерация) и еще два зарубежных теста: Су-Tb (Serum Institute of India, Индия) и C-TST/ESAT6-CFP10 тест (Anhui Zhifei Longcom, Китай).

**Кожный тест Су-Tb** (ранее известный как тест С-Tb, Институт сыворотки Индии) содержат соотношение 1:1 двух рекомбинантных белков ESAT-6 и CFP-10, ранее полученного генетически модифицированным *Lactobacillus lactis*, Институт сыворотки Стейтенса (Дания). Одна тестовая доза 0,1 мл содержит 0,05 г rdESAT-6 и 0,05 г rCFP-10. Производитель рекомендует применять по методу Манту (внутрикожно). Поперечный диаметр уплотнения должен быть измерен и зарегистрирован в миллиметрах только через 48–72 часа. Реакция считается положительной при наличии инфильтрата  $\geq 5$  мм [31].

**Кожный тест C-TST.** Активный ингредиент C-TST (ранее известный как тест ESAT6-CFP10, Anhui Zhifei Longcom, Китай) представляет собой гибридный рекомбинантный белок ESAT-6-CFP-10, экспрессируемый в

генетически модифицированной кишечной палочке. Каждая доза 0,1 мл содержит 5 ЕД рекомбинантного гибридного белка *M. tuberculosis*, а также вспомогательные ингредиенты – гидрофосфат натрия, дигидрофосфат калия, хлорид натрия, фенол и полисорбат 80. Производитель рекомендует вводить по методу Манту – внутривенно на внутреннюю сторону предплечья ниже уровня локтя (локтевой ямки). Реакция в месте инъекции оценивается через 48–72 часа. Следует измерить поперечный и продольный диаметры как покраснения, так и уплотнения, а также зарегистрировать средний диаметр покраснения или уплотнения (рассчитывается как сумма поперечного и продольного диаметров, деленная на два). Средний диаметр (сумма поперечного и продольного диаметров, деленная на 2) покраснения или уплотнения  $\geq 5$  мм расценивается как положительный результат. Наличие везикул, некроза или лимфаденита регистрируется и интерпретируется как сильная положительная реакция [32].

На сегодняшний день критерии положительного TBST установлены производителями. Данные проспективных наблюдательных или экспериментальных исследований могут привести к изменению этих критериев в будущем.

### **Иммунологические тесты *in vitro*, используемые для идентификации туберкулезной инфекции**

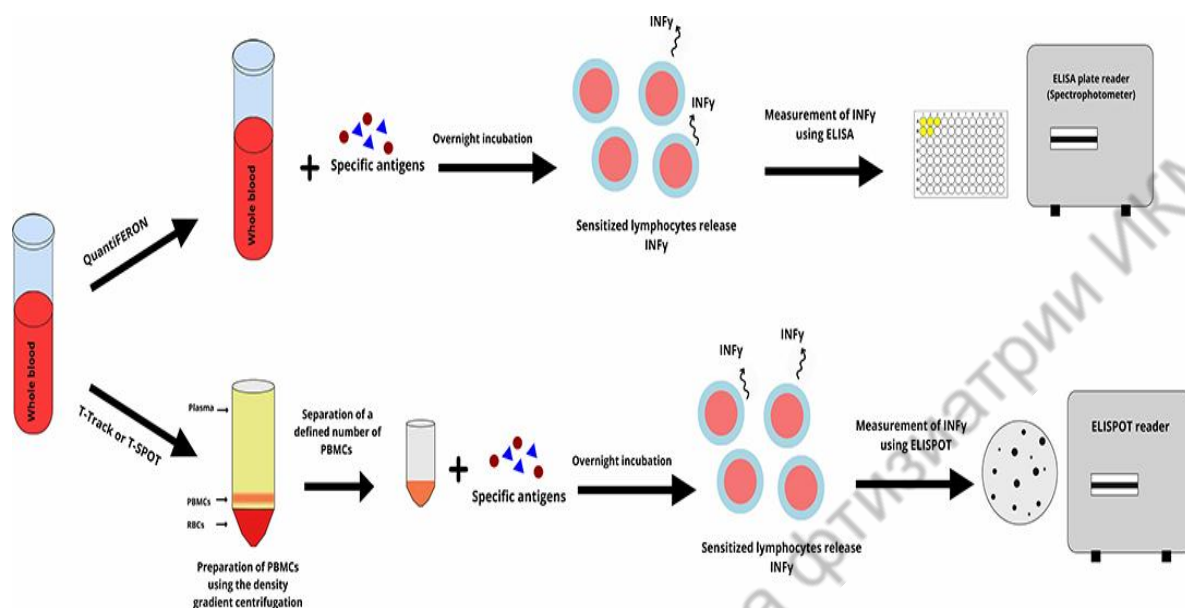
В последние 20 лет были разработаны и во многих странах разрешены к применению два варианта лабораторных тестов (тесты *in vitro*) для диагностики латентной туберкулезной инфекции, основанные на измерении продукции интерферона- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) Т-лимфоцитами крови в ответ на стимуляцию белками ESAT-6 и CFP-10 (IGRA – Interferon-Gamma Release Assays) [30]. Один из них, QuantiFERON (QFT), его поздняя версия QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT), (Cellestis, Австралия), использует твердофазный иммуносорбентный анализ для измерения антиген специфичной продукции INF- $\gamma$  циркулирующими Т-клетками в цельной

крови. В последних версиях тестов используют 3 антигена *M. tuberculosis* – ESAT-6, CFP-10, кодируемые регионом RD1, и TB7.7 – пептид, кодируемый регионом RD11, добавленный в тест-систему с целью повышения чувствительности теста.

Другой IGRA-тест, T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Великобритания), использует технику *Elispot (enzyme-linked immunosorbent spot)* для измерения количества мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих INF- $\gamma$  [30].

Тесты IGRA обладают высокой чувствительностью (98%) и специфичностью (93%). Однако надо отметить, что интерпретация результатов QFT затруднена у пациентов с иммуносупрессией, у которых функция иммунокомпетентных клеток, включая лимфоциты, подавлена, что затрудняет выработку гамма-интерферона. При низком количестве лимфоцитов анализ ELISPOT превосходит QFT цельной крови для выявления туберкулезной инфекции, т.к. способен выделять одну цитокин-продуцирующую клетку из 300 000 клеток популяции. Поэтому у лиц с патологией, сопровождающейся подавлением Т-клеточного звена иммунитета (ВИЧ-инфекция, длительная терапия кортикостероидами, цитостатиками, генно-инженерными биологическими препаратами), для выявления латентной туберкулезной инфекции предпочтительным является тест T-SPOT.TB. Для проведения QFT используется цельная кровь, для проведения теста T-SPOT.TB используют выделенные из крови CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, в последующем оценивают иммунный ответ Т-лимфоцитов на стимуляцию специфическими антигенами (в QFT используют три антигена – ESAT-6, CFP-10 и TB7.7, в T-SPOT.TB – два антигена: ESAT-6, CFP-10), в первом случае проводят количественную оценку выработки Т-лимфоцитами специфически индуцированного INF- $\gamma$ , во втором случае – количество специфически стимулированных лимфоцитов (спотов). Для исключения ошибочных результатов при проведении IGRA-тестов используются только свежие образцы крови, также важно выполнять рекомендации по забору и транспортировке диагностического материала с

целью сохранения жизнеспособности лимфоцитов. Методика проведения IGRA-тестов схематично представлена на рис. 11.



**Рис.11.** Схематичное изображение методики проведения IGRA-тестов

### *Методика проведения квантиферонового теста (QFT)*

Тест QFT состоит из двух этапов.

1. На первом этапе производится сбор проб цельной крови в несколько вакуумных пробирок QFT, а именно нулевую контрольную пробирку, пробирку со специфическими антигенами – ТВ-антиген (в тестах четвертого поколения используется 2 пробирки с ТВ-антигеном) и пробирку с митогеном. Пробирка с митогеном может использоваться в качестве положительного контроля. Это особенно целесообразно в том случае, если иммунный статус пациента не ясен. Кроме того, пробирка с митогеном может быть использована для контроля правильного обращения с пробой крови и ее надлежащей инкубации. Пробирки инкубируют при  $37\pm 1$  °C. После инкубации 16-24 часа пробирки центрифугируют.
2. На втором этапе отбирают плазму крови и методом иммуноферментного анализа (ИФА, англ. *ELISA*) в ней определяют количество

гамма–интерферона (в МЕ/мл). Полученный результат интерпретируют по установленному алгоритму [30, 33].

### ***Методика проведения теста T-SPOT.TB***

1. Из образца крови выделяют мононуклеарные клетки периферической крови (МНПК). Клетки промывают, подсчитывают и нормализуют для получения стандартной клеточной суспензии.
2. Стандартное количество клеток добавляют в специально разработанные планшеты и стимулируют специфическими для туберкулеза антигенами ESAT-6 и CFP-10. Клетки, реагирующие на эти антигены, выделяют INF- $\gamma$ .
3. Антитела к INF- $\gamma$  захватывают ИНФ- $\gamma$  по мере его высвобождения. Добавляется вторичное антитело, которое связывается с захваченным INF- $\gamma$ .
4. Добавляется реагент, который вступает в реакцию с антителом, меченным ферментом. В результате образуются пятна в местах, где был выделен INF- $\gamma$ . Производится подсчет пятен. Каждое пятно представляет собой одну специфичную для туберкулеза Т-клетку [34].

### ***Интерпретация результатов IGRA-тестов***

Результаты тестов оцениваются в соответствии с инструкцией к тестам. Результаты IGRA-тестов могут быть как положительными или отрицательными, так и неопределенными.

#### ***Результаты для T-SPOT.TB***

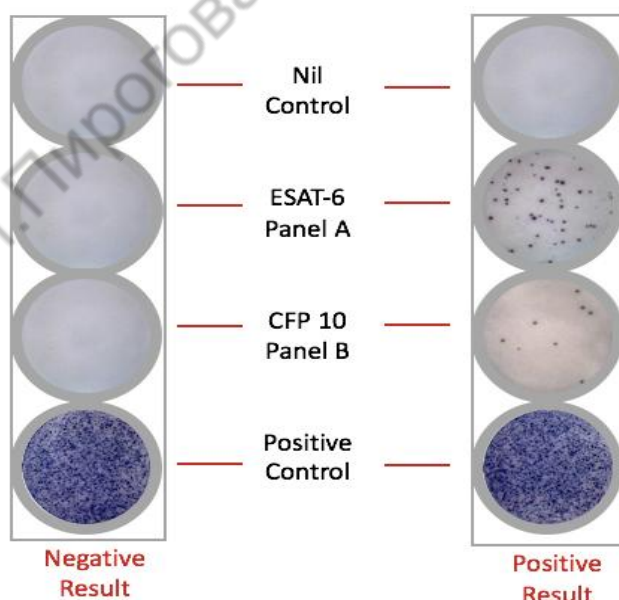
Тест интерпретируется путем вычитания количества пятен в контрольной лунке с нулевым уровнем из количества пятен в каждой из панелей в соответствии с предоставленным производителем алгоритмом.

При наличии  $\geq 8$  спотов в панелях A-Nil и/или B-Nil результат интерпретируется как «положительный»,  $\leq 4$  спотов в панелях A-Nil и/или B-

Nil – «отрицательный», количество спотов от 5 до 7 в панелях A- Nil и/или B- Nil – неопределенный результат. В случае неопределенного результата рекомендуется провести повторное тестирование путем сбора другого образца пациента. Если результат теста все еще пограничный, то следует использовать другие диагностические тесты или эпидемиологическую информацию, чтобы определить статус пациента относительно туберкулезной инфекции.

Контроль метода: нулевой контроль ставится в каждом образце, в нулевом контроле допускается до 10 спотов. Он демонстрирует, что отмывка лейкоцитов проведена правильно и удален весь фоновый INF- $\gamma$ , если больше 10 спотов, тест считается недействительным; положительный контроль также ставится в каждом образце. В положительном контроле должно быть более 20 спотов, если меньше – тест недействителен. Положительный контроль демонстрирует адекватность функционирования Т-лимфоцитов [34].

На рис.12. представлены лунки, отражающие положительный и отрицательный результат теста T-SPOT.TB.



**Рис. 12.** Интерпретация результатов T-SPOT.TB

### ***Результаты для квантиферонового теста***

Результат исследования квантиферонового теста, интерпретируемый как «положительный», свидетельствует, что в образце крови данного пациента

имеется значимая секреция Т-лимфоцитами специфически индуцированного INF- $\gamma$ . Выявлен иммунный ответ на антигены ESAT-6, CFP-10, TB7.7. Вероятно инфицирование микобактериями туберкулезного комплекса.

Результат исследования квантиферонового теста, интерпретируемый как «отрицательный», свидетельствует, что в образце крови данного пациента отсутствует значимая секреция Т-лимфоцитами специфически индуцированного INF- $\gamma$ . Иммунный ответ на антигены ESAT-6, CFP-10, TB7.7. отсутствует. Инфицирования микобактериями туберкулезного комплекса не выявлено.

Неопределенный результат не позволяет достоверно определить наличие специфической секреции Т-лимфоцитами INF- $\gamma$  вследствие индивидуальных характеристик иммунного статуса. Представить однозначный результат исследования не представляется возможным [30].

При положительных результатах IGRA-тестов показано направление к фтизиатру для проведения дополнительного обследования с проведением компьютерной томографии органов грудной клетки с целью, в первую очередь, исключения локального туберкулезного процесса. При отсутствии заболевания пациент подлежит диспансерному наблюдению в группе риска, вопрос о проведении превентивной противотуберкулезной терапии решается индивидуально.

Отрицательные результаты тестов при отсутствии клинических симптомов заболевания (респираторного и интоксикационного характера, других локальных патологических проявлений) позволяют врачу фтизиатру выдать справку об отсутствии у ребенка в настоящий момент активного туберкулеза.

При получении неопределенных результатов тестов показано их повторное проведение. При повторном исследовании рекомендуется использовать один и тот же тест. IGRA-тесты необходимо проводить или до проведения кожных тестов (проба Манту, проба с АТР), или не ранее, чем через

1-2 месяца после их проведения. Окончательную оценку результатов IGRA-тестов относительно проявлений туберкулезной инфекции (инфицирование МБТ, заболевание туберкулезом) проводит врач-фтизиатр с учетом анамнестических, клинических, других лабораторных и инструментальных данных. IGRA-тесты, так же, как и кожные тесты (проба Манту и проба с АТР) не различают латентную и активную туберкулезную инфекцию. Положительный результат не обязательно указывает на туберкулезную инфекцию, но может свидетельствовать об инфекции, вызванной нетуберкулезными микобактериями. Отрицательный результат не исключает активного заболевания туберкулезом, особенно у лиц с иммуносупрессией.

***Преимущества IGRA-тестов диагностики туберкулезной инфекции перед кожными тестами:***

- Не имеют противопоказаний и ограничений по времени проведения.
- Не дают ложноположительных результатов в случае вакцинации БЦЖ.
- Безопасность процедуры и отсутствие побочных реакций.
- Интерпретация результатов этих тестов менее субъективна, чем интерпретация результатов кожных проб (туберкулиновой пробы Манту и пробы с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®»).
- Тесты имеют высокую специфичность (93%) и высокую чувствительность (98%).
- Тесты *in vitro* могут использоваться, как альтернативные методы диагностики туберкулезной инфекции вместо кожных проб при наличии противопоказаний к их применению или в случае отказа родителей от проведения кожных тестов.

### ***Недостатки IGRA-тестов, используемых для диагностики туберкулезной инфекции***

- Тесты проводятся на коммерческой основе, поскольку не относятся к законодательным методам выявления туберкулезной инфекции.
- Высокая цена на проведение анализа.
- Отсутствие возможности проводить исследование повсеместно: необходимо наличие оборудованной лаборатории, тестирование проводят только в квалифицированных центрах крупных городов.
- Необходимо соблюдение требований по забору крови для сохранения жизнеспособности лимфоцитов, продуцирующих IFN- $\gamma$ .
- Возможность получения ложноотрицательных результатов в 10-15% случаев.
- Тесты не различают активную и латентную туберкулезную инфекцию.
- IGRA-тесты на основе ИФА недостаточно информативны у детей до 5 лет в связи с низкой выработкой IFN- $\gamma$  в этом возрасте.

В ряде стран IGRA-тесты рекомендованы к применению в обязательном фтизиатрическом комплексе обследования с целью диагностики активной туберкулезной инфекции, латентного туберкулеза, в том числе у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В одних странах тесты IGRA используют у лиц с положительной реакцией на пробу Манту, в других – в группах риска как единственный диагностический тест для идентификации туберкулезной инфекции [35].

### ***Квантифероновый тест – QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus)***

Совсем недавно QIAGEN (Германия) выпустила обновленный тест QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus), который заменил QFT-G и QFT-GIT (последние два теста сняты с производства) [30].

QFT-Plus является модификацией теста QFT Gold In-Tube (QFT-GIT) и был разработан для повышения чувствительности у пациентов с ослабленным иммунитетом и детей младшего возраста. QFT-Plus имеет четыре пробирки, в каждую из которых набирается 1 мл цельной крови. Одна пробирка содержит митоген и действует как положительный контроль, другая пробирка не содержит ничего и действует как отрицательный контроль. Третья пробирка (TB1) такая же, как пробирка с антигеном ТБ QFT-GIT и содержит специфичные для туберкулеза антигены (ESAT-6 и CFP-10), в то время как четвертая пробирка (TB2) имеет ту же смесь антигенов, что и TB1, но длина пептидов различается (короткая и длинная), чтобы вызвать клеточно-опосредованный иммунный ответ от CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [36, 37].

### ***Квантифероновый тест – WANTAI TB-IGRA***

Еще один IGRA-тест на основе ИФА рекомендован ВОЗ для диагностики туберкулезной инфекции. WANTAI TB-IGRA был разработан и производится компанией Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co Ltd, Пекин, Китай, и похож на QFT-Plus. Тест-системы поставляются в виде трех пробирок: первая содержит фитогемагглютинин, выступающий в качестве положительного контроля; вторая не содержит никакого антигена и выступает в качестве нулевого или отрицательного контроля, а третья содержит специфичные для туберкулеза антигены. В WANTAI TB-IGRA специфичные антигены ТБ представляют собой рекомбинантный гибридный белок CFP10 и ESAT-6 (экспрессируется в генетически модифицированных бактериях) для стимуляции клеточно-опосредованных иммунных реакций CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, в то время как в QFT-Plus используются полипептидные антигены CFP-10 и ESAT-6 [37, 38].

Тесты QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) и WANTAI TB-IGRA, а также T-SPOT.TB рекомендованы ВОЗ для идентификации туберкулезной

инфекции [30]. Из этих тестов зарегистрирован в России только тест T-SPOT.TB.

### ***STANDARD E TB-Feron IGRA***

На рынке появились альтернативные IGRA-тесты на основе крови от других производителей. В 2021 году в России зарегистрирована новая IGRA тест-система для выявления туберкулезной инфекции: STANDARD E TB-Feron (TBF) (SD Biosensor, Корея) [37, 39]. TB-Feron уникален тем, что содержит не фрагменты антигенов, а длинноцепочечные (полноразмерные) рекомбинантные белки ESAT-6, CFP-10 и TB7.7 для стимуляции Т-лимфоцитов. Под действием цитозольных протеаз антиген-представляющих клеток (АПК) рекомбинантные антигены ESAT-6, CFP-10 и TB7.7 частично распадаются на множество мелких пептидов. На поверхности одной АПК может быть представлено несколько эпитопов рекомбинантных ESAT-6, CFP-10 и TB7.7, что обеспечивает высокую чувствительность (96,7%) и специфичность (95%) теста, в частности у пациентов с иммуносупрессией.

### ***Принцип метода STANDARD E TB-Feron IGRA***

Для измерения уровня ИФН-у в образцах, при использовании набора реагентов STANDARD E TB-Feron IGRA, применяется «сэндвич»-метод ИФА с помощью специфических антител IFN- $\gamma$  человека [38]. Данный тест разработан непосредственно для оценки клеточноопосредованного иммунитета, посредством измерения уровня IFN- $\gamma$ , после культивирования обработанной гепарином цельной крови при использовании стимулирующего антигена. IFN- $\gamma$  является цитокином, используемым в качестве специфического маркера при клеточноопосредованном иммунном ответе. При добавлении экзогенных и эндогенных антигенов в кровь происходит быстрая рестимуляция антиген-специфического эффектора/Т-лимфоцита иммунологической памяти для выработки гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ). Принцип стимулирования Т-лимфоцитов эффектора в цельной крови

специфическими антигенами и точное измерение уровня IFN- $\gamma$  в плазме является основой принципа функционирования теста TB-Feron IGRA.

Критерии оценки результатов STANDARD E TB-Feron (TBF) и их интерпретация представлены в табл.2.

В инструкции к тесту дополнительно отмечается, что у пациентов из группы низкого риска инфицирования *M. tuberculosis* однократный положительный результат теста не является доказательством инфекции, первичные положительные результаты можно подтвердить посредством повторного теста при использовании исходных образцов плазмы. Если результаты повторного теста, проведенного в двух повторах, будут положительными, они будут рассматриваться в качестве положительных.

**Табл.2.** Критерии оценки результатов STANDARD E TB-Feron (TBF) и их интерпретация

Нулевой контроль (МЕ/мл)	Антиген ТБ – нулевой контроль (МЕ/мл)	Митоген – нулевой контроль (МЕ/мл)	Результат по использованию STANDARD E	Интерпретация результатов
$\leq 8,0$	$< 0,35$	$\geq 0,5$	отрицательный	Наличие туберкулезной инфекции маловероятно
	$\geq 0,35$ и $< 25\%$ нулевого значения	$\geq 0,5$	отрицательный	
	$\geq 0,35$ и $\geq 25\%$ нулевого значения	Любой результат	положительный	Наличие туберкулезной инфекции является вероятным
	$< 0,35$	$< 0,5$	промежуточный	Результаты являются промежуточными
$\geq 0,35$ и $< 25\%$ нулевого значения	$< 0,5$	промежуточный		
$> 0,8$	Любой результат	Любой результат	промежуточный	

Окончательное решение при положительных результатах теста принимает врач-фтизиатр в комплексе с данными эпидемического анамнеза и результатов клинико-лабораторного и рентгенологического обследования. В случае выявления заболевания туберкулезом пациент госпитализируется в специализированный стационар для проведения лечения. При исключении

активного туберкулеза показано диспансерное наблюдение с проведением превентивной противотуберкулезной терапии (VI группа диспансерного наблюдения). Отрицательный результат теста при наличии клинико-рентгенологических признаков, характерных для туберкулеза, не может являться единственным критерием для исключения заболевания туберкулезом, пациент нуждается в дообследовании, в том числе с применением микробиологических и молекулярно-генетических методов обследования. Промежуточный результат требует повторных исследований и дополнительного обследования.

### ***Отечественный in vitro IGRA-тест – «Тигра Тест®TB»***

«ТиграТест®TB» (АО «Генериум», Россия) – предназначен для качественного выявления в крови Т-клеток, специфически отвечающих на антигены ESAT-6 и CFP-10 *M.tuberculosis* индукцией INF- $\gamma$ , методом IGRA ELISPOT (Interferon Gamma Release, Enzyme Linked SPOT analysis) [40].

### ***Методика проведения теста «ТиграТест®TB»***

Методика проведения теста аналогична методике проведения теста T-SPOT.TB.

1. Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК), выделенные из образцов цельной крови пациента, промывают и инкубируют в специальных планшетах с антигенами комплекса *M.tuberculosis* (панель антигенов 1 – раствор рекомбинантного белка ESAT-6, панель антигенов 2 – раствор рекомбинантного белка CFP-10) для стимуляции имеющихся Т-клеток, специфичных для этих антигенов.
2. Цитокин IFN $\gamma$  связывается и удерживается рядом с секретирующей его Т-клеткой специфическими анти-IFN $\gamma$  антителами. После

активации все клетки удаляются промыванием, добавляются другие анти-IFN $\gamma$  антитела, которые связываются с захваченным IFN $\gamma$ .

3. После инкубации не связавшийся конъюгат удаляется промыванием. В каждую лунку добавляется реагент, образуется субстрат, который под действием фермента преобразуется в окрашенное пятно нерастворимого преципитата в месте реакции, где был выделен IFN $\gamma$ .
4. Каждое пятно является отпечатком одной Т-клетки, секретирующей IFN $\gamma$ , а количество полученных пятен характеризует содержание специфических для антигенов *M.tuberculosis* CD4+ и CD8+ Т-клеток в периферической крови. Результатом анализа является подсчет количества пятен в лунках с контролями и антигенами.

Диагностическая чувствительность теста составляет 97,4%, диагностическая специфичность – 97,6%.

#### ***Оценка и интерпретация результатов теста «ТиграТест® ТВ»***

Результаты анализа «ТиграТест® ТВ» получают путем вычитания количества пятен в лунке с отрицательным контролем из количества пятен в лунках с панелями антигенов по каждому анализируемому образцу в отдельности.

#### ***Отрицательный результат теста «ТиграТест® ТВ»***

Отрицательный результат – количество пятен в лунке с панелью антигенов 1, также, как и в лунке с панелью 2, за вычетом пятен в отрицательном контроле, должно быть меньше или равно 5.

Отрицательный результат показывает, что образец не содержит Т-клеток, специфически сенсibilизированных антигенами ESAT-6 и CFP-10 *M.tuberculosis complex* (микобактерий туберкулезного комплекса).

### ***Положительный результат теста «ТиграТест®ТВ»***

Положительный результат – количество пятен в лунке с панелью антигенов 1 или в лунке с панелью 2, за вычетом пятен в отрицательном контроле, больше или равно 8.

Положительный результат показывает, что образец содержит Т-клетки, специфически сенсibilизированные антигенами ESAT-6 и CFP-10 *M.tuberculosis complex* (микобактерий туберкулезного комплекса).

### ***Сомнительный результат теста «ТиграТест®ТВ»***

Сомнительный результат – количество пятен в лунке с панелью антигенов 1 и в лунке с панелью антигенов 2 или в обеих лунках с панелями антигенов 1 и 2, за вычетом пятен в отрицательном контроле, составляет 6-7 («серая зона»). Сомнительным также считается результат, если хотя бы в одной из лунок с панелью антигенов (1 или 2) детектируется 6-7 пятен, в то время как в другой – количество пятен не превышает 5.

При получении сомнительного результата рекомендуется провести повторное исследование.

### ***Неопределенный результат теста «ТиграТест®ТВ»***

Неопределенный результат – количество пятен в отрицательном или положительном контроле не соответствует допустимым критериям приемлемости: более 12 пятен в лунке с отрицательным контролем; менее 100 пятен в лунке с положительным контролем; количество пятен в лунках с каждой панелью антигенов (1 и 2) значительно (в 2 и более раз) превышает количество пятен в положительном контроле. В подобных ситуациях рекомендовано повторить исследование с забором венозной крови через 7-14 дней.

Во избежание неопределенных результатов теста необходимо при его проведении строго придерживаться инструкции по выполнению методики, а также забору и транспортировке крови.

### ***Ограничения теста «ТиграТест®ТВ»***

Риск ложноотрицательного результата возможен:

- при тяжелых иммуносупрессивных состояниях, связанных с истощением Т-лимфоцитов, в т.ч. при ВИЧ-инфекции;
- у лиц, принимающих преднизолон курсом свыше 1 месяца, с максимальной его концентрацией в крови свыше 1,24 мкг/мл;
- у пожилых лиц (возраст старше 60 лет);
- у лиц, страдающих сахарным диабетом, заболеваниями почек;
- у лиц с внелегочными локализациями туберкулеза (туберкулезный спондилит, туберкулез ЦНС).

Ложноположительный результат может определяться у лиц, инфицированных нетуберкулезными микобактериями, такими как *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*, *M. goodii*, *M. xenopi*, в геноме которых присутствуют белки ESAT-6 и CFP-10.

Тест «Тигра Тест®ТВ» проводится на коммерческой основе и рекомендован в качестве альтернативного кожным иммунологическим тестам (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с АТР) метода идентификации туберкулезной инфекции в случае противопоказаний для проведения кожных тестов или отказа родителей от их проведения, может использоваться в сочетании с кожными тестами, как дополнительный тест при диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза у лиц с клинико-рентгенологическими симптомами, характерными для туберкулеза, особенно в случаях наличия иммуносупрессивных состояний, когда кожные тесты могут быть ложноотрицательными [41].

### ***Отечественный in vitro IGRA-тест – «ИГРА-ТБ»***

Набор реагентов «ИГРА-ТБ» (производитель компания «ЭЛТА» и «Экспертные лабораторные технологии» (ЭЛТЕХ), Россия, регистрационное удостоверение № РЗН 2024/21946 от 31.01.2024г.) представляет собой наиболее современный вариант классической технологии, известной как Interferon-Gamma Release Assay (IGRA-тест), и является отечественным аналогом зарубежных IGRA-тестов: QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus), STANDARD E TB-Feron (TBF), основанных на определении уровня специфического IFN- $\gamma$  методом иммуноферментного анализа (ИФА) после стимуляции лимфоцитов крови пациента специфическими туберкулезными антигенами (ESAT6 и CFP10). Особенностями тест-системы «ИГРА-ТБ» является то, что в ней используются синтетические пептидные фрагменты данных белков, которые быстрее процессируются антиген-презентирующими Т-клетками, что повышает чувствительность метода [42].

Набор реагентов «ИГРА-ТБ» состоит из двух частей. Первая часть – вакуумные пробирки для забора венозной крови (по 1 мл в каждую пробирку), содержащие антигенный стимулятор, а также отрицательный и положительный контроли – используется для стимуляции живых лимфоцитов крови антигенами. После попадания Т-лимфоцитов крови в пробирку, они начинают взаимодействовать с пептидными антигенами, и если распознают их, то начинают вырабатывать IFN- $\gamma$ . Вторая часть – комплект реагентов для иммуноферментного определения IFN- $\gamma$  в плазме крови пациента («ГАММА-ИНТЕРФЕРОН-ИФА») – для определения изменения уровня IFN- $\gamma$  в плазме, выделенной из крови после стимуляции по сравнению с базовым уровнем (без обработки стимулятором). Полученные результаты интерпретируются автоматически [43]. Диагностическая чувствительность и специфичность тест-системы «ИГРА-ТБ», определенная в ходе клинических испытаний, составила в обоих случаях 100% (95% доверительный интервал 92,89 – 100%).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

Туберкулезная инфекция многообразна в своих проявлениях. Это может быть латентная (скрыто протекающая) инфекция, активная инфекция, заболевание туберкулезом. Реакция иммунной системы на туберкулезную инфекцию зависит от многих факторов (возраст, наличие и давность иммунизации против туберкулеза, наличие сопутствующей соматической и эндокринной патологии, социальный статус пациента, контакт с больным туберкулезом), что в итоге и определяет риск перехода латентной инфекции в локальный туберкулезный процесс.

Для диагностики латентной туберкулезной инфекции (инфицирования *M. tuberculosis*) в большинстве стран, в том числе и в России, используется туберкулиновая проба (проба Манту). До недавнего времени она являлась единственным методом диагностики туберкулезной инфекции.

С конца XX века в разных странах разработаны и внедрены в практику новые иммунологические тесты для идентификации туберкулезной инфекции, включающие специфические туберкулезные антигены (ESAT-6, CFP-10 и в ряде тестов TB7.7.), продуцируемые *M. tuberculosis* в период ее размножения и отсутствующие в вакцинном штамме *M. bovis BCG* и большинстве нетуберкулезных микобактерий, что исключает возможность получения ложноположительных результатов у лиц иммунизированных против туберкулеза или с наличием нетуберкулезной микобактериальной инфекции.

Существует два типа лабораторных тестов для идентификации туберкулезной инфекции, названных IGRA-тестами (Interferon–Gamma Release Assays): группа квантифероновых тестов, основанных на измерении методом ИФА продукции IFN- $\gamma$  (ключевого цитокина, стимулирующего фагоцитоз) Т-лимфоцитами в ответ на стимуляцию туберкулезными антигенами (ESAT-6, CFP-10 и в ряде тестов TB7.7.) и тест T-SPOT.TB, позволяющий с использованием техники Elispot определить непосредственное

количество Т-лимфоцитов периферической крови, продуцирующих специфический ИНФ- $\gamma$ .

На основе тех же туберкулезных антигенов в последующем были разработаны и кожные иммунологические тесты. Приоритет в создании этих тестов принадлежит России. В 2009 году был зарегистрирован инновационный диагностический препарат «ДИАСКИНТЕСТ®» (Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении – АТР) для внутрикожного введения. С 2017 года, наряду с туберкулиновой пробой Манту, «ДИАСКИНТЕСТ®» используется в России для скринингового обследования здорового детского населения и в группах высокого риска по заболеванию туберкулезом (диспансерные группы риска, поликлинические группы с медико-биологическим факторами риска заболевания туберкулезом, социальные группы риска). Различные аспекты использования кожных иммунологических тестов для идентификации туберкулезной инфекции закреплены в нормативно-правовых документах (приказы МЗ РФ, клинические рекомендации, санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных заболеваний).

Тесты IGRA, зарегистрированные в Российской Федерации (T-SPOT.TB, STANDARD E TB-Feron IGRA), а также IGRA-тесты отечественного производства – «ТиграТест®ТБ», «ИГРА-ТБ»), используемые как альтернативные кожным тестам, проводятся на коммерческой основе. В основном их применяют при наличии противопоказаний для проведения кожных тестов, отказа родителей (законных представителей) от проведения пробы Манту или пробы с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®», в клинической практике в сложных диагностических случаях в комплексном обследовании на туберкулез.

Каждый из существующих тестов, используемых для идентификации туберкулезной инфекции, имеет свои преимущества и недостатки, но ни один тест не позволяет дифференцировать латентную и активную туберкулезную инфекцию.

Основной целью тестирования детского населения России на туберкулезную инфекцию является раннее выявление туберкулеза (на доклиническом этапе) и формирование групп высокого риска по заболеванию туберкулезом.

Результаты иммунологических тестов на туберкулезную инфекцию определяют дальнейшие действия врача.

Направлению на консультацию к фтизиатру подлежат дети с положительными и сомнительными реакциями на пробу с АТР или IGRA-тесты. По результатам пробы Манту, ценность которой повышается при ежегодном проведении, направлению на консультацию к фтизиатру подлежат дети с впервые установленной положительной реакцией, не связанной с иммунизацией («вираж» туберкулиновых реакций), с гиперергической реакцией, с нарастающей реакцией (увеличение на 6 мм за год). В условиях противотуберкулезного диспансера проводится обследование, направленное на диагностику локального туберкулезного процесса. При исключении заболевания рекомендовано определиться с группой диспансерного наблюдения и решить вопрос о проведении превентивной противотуберкулезной терапии, препятствующей реализации латентной туберкулезной инфекции в заболевание туберкулезом.

Необходимо учитывать, что отрицательные результаты любого теста (проба Манту, проба с АТР, IGRA-тесты) не являются основанием для исключения заболевания туберкулезом при наличии у пациента клинических или рентгенологических признаков заболевания.

Окончательное решение о наличии и проявлении туберкулезной инфекции может быть принято только по совокупности проводимого обследования с учетом эпидемического анамнеза, клинического осмотра, результатов лабораторных, микробиологических, включая молекулярно-генетические методы исследования, использования лучевых методов и при необходимости других дополнительных методов обследования.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

---

1. *Меве Е.Б.* Туберкулинодиагностика. Минск, 1970.
2. *Фтизиатрия*: национальное руководство / гл. ред. М. И. Перельман. Москва, 2007.
3. *Туберкулез органов дыхания*: Руководство для врачей / под ред. А. Г. Хоменко. Москва, 1988.
4. *О совершенствовании* противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 (с изм. и доп.). Доступ из справ.-правовой системы «ГАРАНТ».
5. *Туберкулез у детей и подростков*: руководство для врачей / под ред. Е. Н. Янченко, М. С. Греймер. Санкт-Петербург, 1999.
6. *Туберкулез у детей и подростков*: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / под ред. В. А. Аксеновой. Москва, 2007.
7. *Перельман М.И., Корякин В.А.* Фтизиатрия: учебник. Москва, 1996.
8. *Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В.* Аллергические заболевания. Москва, 1991.
9. *Клинические рекомендации*. Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях. Москва, 2017.
10. *Постановление* главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».
11. *Методическое* руководство. Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции. Москва, 2018.
12. *Клинические рекомендации*. Латентная туберкулезная инфекция у детей. Москва, 2024.
13. *Об утверждении* порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16-17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 932н [Электронный ресурс]: Приказ

Министерства здравоохранения РФ от 13.03.2019 № 127н. Доступ из справ.-правовой системы «ГАРАНТ».

14. *Скрининговые* методы обследования на туберкулезную инфекцию детей и подростков. Массовая туберкулинодиагностика: учебное пособие для студентов педиатрического факультета/сост. О.К.Киселевич, А.Н.Юсубова, М.Ф.Губкина [и др.]; под общ. ред. В.А.Стаханова. Москва, 2022.
15. *Клинические* рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей. Москва, 2015.
16. *Philipp W.J., Schwartz D.C., Telenti A., et al.* Mycobacterial genome structure // Electrophoresis. 1998. Vol. 19, N 4. P. 573-576. doi: 10.1002/elps.1150190418
17. *Brusasca P.N., Colangeli R., Lyashchenko K.P. et al.* Immunological characterization of antigens encoded by the RD1 region of the *Mycobacterium tuberculosis* genome//Scand J. Immunol. – 2001. – Vol.54, N5. – P. 448-452.
18. *Mustafa A.S., Al-Attiyah R., Hanif S.N., Shaban F.A.* Efficient testing of large pools of *Mycobacterium tuberculosis* RD1 peptides and identification of major antigens and immunodominant peptides recognized by human Th1 cells//Clin Vaccine Immunol. – 2008. – Vol. 15, N6. – P.916-924.
19. *Harboe M., Oettinger T., Wiker H.G., 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, N 1. P. 16-22. doi: 10.1128/iai.64.1.16-22.1996
20. *Dillon D.C., Alderson M.R., Day C.H., et al.* Molecular and immunological characterization of *Mycobacterium tuberculosis* CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in *Mycobacterium bovis* BCG // J. Clin. Microbiol. 2000. Vol. 38, N 9. P. 3285-3290. doi: 10.1128/JCM.38.9.3285-3290.2000
21. *Arend S.M., Ottenhoff T.H. et al.* Uncommon presentation of tuberculosis the potential value a novel diagnostic assay based on the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens ESAT-6 and CFP-10//Int. J. Tub. Lung Dis. – 2001. – Vol. 5, No 7. – P. 680-686.
22. *Berthet F.X., Rasmussen P.B., Rosenkrands I. et al.* *Mycobacterium tuberculosis* operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10)//Microbiology. – 1998. – Vol. 144 (Pt.11). – P.3195-3203.
23. *Wu X., Zhang J. et al.* Recombinant early secreted antigens target 6 protein as skin test antigen for the specific detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection//Clin. Exp. Immunol. – 2008. – Vol. 152, N1. – P. 81-87.

24. Киселев В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А., Рудых И.В., Перельман М.И., Пальцев М.А. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP//Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 28-34.
25. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / под ред. М. А. Пальцева. Москва, 2011.
26. Инструкция по применению Диаскинтест®. Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, раствор для внутрикожного введения. Утверждена 19.06.2008г., № 01-11/99-08.
27. Приказ МЗ и СР РФ № 855 от 29 октября 2009 г. «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».
28. Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания. Методические рекомендации. М-2014/ Приказ Минздрава России от 29.12.2014 №951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»
29. Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза [Электронный ресурс]: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2017 № 124н (с изм. и доп.). Доступ из справ.-правовой системы «ГАРАНТ».
30. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis: tests for TB infection, 30 September 2022: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240056084>
31. *Cy-Tb* package insert. Pune: Serum Institute of India; 2022.
32. *C-TST* package insert. China: Anhui Zhifei Longcom; 2022.
33. Литвинов В.И., Ванеева Т.В., Куликовская Н.В. Определение интерферона-гамма в тест-системах IGRA – значение в диагностике туберкулеза, в том числе у иммунокомпрометированных лиц//Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 5. – С.36-50.
34. *T-SPOT.TB* package insert. United Kingdom: Oxford Immunotec; 2017 (<http://www.oxfordimmunotec.com/international/wp-content/uploads/sites/3/Final-File-PI-TB-US-V6.pdf>).
35. Mazurek G.H., Jereb J., Vernon A., et al.; IGRA Expert Committee; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for using

- Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection — United States, 2010 // MMWR Recomm Rep. 2010. Vol. 59. RR-5. P. 1-25.
36. *QuantiFERON®-TB Gold Plus* (QFT®-Plus) ELISA package insert. Germany: QIAGEN; 2019 ([http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/English\\_QFTPlus\\_ELISA\\_R04\\_022016.pdf](http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/English_QFTPlus_ELISA_R04_022016.pdf)).
37. *Manual on selection and use of Interferon-Gamma Release Assays (IGRAS) for testing for TB infection* [Электронный ресурс]: [www.tbonline.info](http://www.tbonline.info)
38. *WANTAI TB-IGRA* package insert. Beijing: Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co., Ltd; 2022.
39. *Инструкция по применению: Набор реагентов для качественного определения интерферона-гамма (ИФН-γ) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в плазме крови человека, выделенной из гепаринизированной цельной крови человека для идентификации in vitro ответа на рекомбинантный TB антиген, ассоциированный с инфекцией Mycobacterium tuberculosis (STANDARD E TB-Feron IGRA)*. [51246\\_instruction.pdf](http://51246_instruction.pdf) ([nevacert.ru](http://nevacert.ru))
40. *Инструкция по применению медицинского изделия для диагностики in vitro «ТиграТестТВ»*. Тест на высвобождение интерферона гамма *in vitro* для определения в крови Т-лимфоцитов, специфически отвечающих на антигены ESAT-6 и CFP-10 комплекса *Mycobacterium tuberculosis*, методом IGRA ELISPOT по ТУ 21.20.23-002-89761464-2023. Москва, 2024.
41. *Клинические рекомендации. Туберкулез у детей*. Москва, 2024.
42. [Инструкция Набор реагентов ИГРА-ТБ\\_compressed.pdf](http://Инструкция_Набор_реагентов_ИГРА-ТБ_compressed.pdf)
43. *Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ*.  
Номер свидетельства: RU 2023682774. Номер заявки: 2023681338  
Дата регистрации: 18.10.2023. Дата публикации: 31.10.2023/  
Поваляев В.А., Борисова О.В., Кудряшова А.М., Черепович Б.С.,  
Сусин И.В., Мануйлов В.А.

# ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ И ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ

---

## 1. Тестовые задания

Для каждого вопроса выберите один правильный ответ.

- 1.1. Туберкулин представляет собой фильтрат культуры
  - а) микобактерий туберкулеза бычьего вида;
  - б) микобактерий туберкулеза человеческого и бычьего вида;
  - в) микобактерий туберкулеза человеческого вида и нетуберкулезных микобактерий;
  - г) микобактерий туберкулеза человеческого, бычьего вида и нетуберкулезных микобактерий
- 1.2. Целью массовой туберкулинодиагностики является все перечисленное, кроме
  - а) раннего выявления локальных форм туберкулеза у детей и подростков;
  - б) отбора декретированных контингентов для ревакцинации против туберкулеза;
  - в) определения «порога» индивидуальной чувствительности к туберкулину;
  - г) определения эпидемических показателей (инфицированности населения и риска первичного инфицирования МБТ) для оценки эпидемической ситуации по туберкулезу
- 1.3. Проведение массовой туберкулинодиагностики осуществляется
  - а) противотуберкулезным диспансером;
  - б) общей педиатрической сетью;
  - в) консультативно-диагностическим центром;
  - г) санитарно-эпидемиологической службой
- 1.4. Туберкулин – это препарат
  - а) способный вызывать специфическую аллергическую реакцию кожи у инфицированных МБТ и вакцинированных против туберкулеза;
  - б) способный выявлять активную туберкулезную инфекцию;
  - в) способный выявлять формирование поствакцинального иммунитета;
  - г) способный вызывать сенсibilизацию организма
- 1.5. Для проведения массовой туберкулинодиагностики используют
  - а) пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л;
  - б) пробу Манту с 5 ТЕ ППД-Л;
  - в) градуированную кожную пробу Гринчара-Карпиловского;

г) подкожную пробу Коха

- 1.6. Укажите объем вводимого туберкулина при постановке пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л
- а) 1 мл;
  - б) 0,5 мл;
  - в) 0,2 мл;
  - г) 0,1 мл
- 1.7. С какого возраста проводится массовая туберкулинодиагностика
- а) с 2-х месяцев;
  - б) с 6 месяцев;
  - в) с 12 месяцев;
  - г) с 2-х лет
- 1.8. С какой кратностью проводится плановая туберкулинодиагностика в группах риска по заболеванию туберкулезом
- а) 1 раз в 6 месяцев;
  - б) 1 раз в год;
  - в) 1 раз в 2 года;
  - г) по клиническим показаниям
- 1.9. «Виразж» туберкулиновых реакций – это
- а) впервые положительная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л;
  - б) увеличение размера инфильтрата на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л на 6 мм по сравнению с размером инфильтрата в предыдущем году;
  - в) впервые выявленная гиперергическая реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л;
  - г) впервые выявленная положительная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л после предшествующей отрицательной, не связанная с иммунизацией против туберкулеза
- 1.10. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей и подростков расценивается как гиперергическая
- а) при наличии инфильтрата размером 21 мм и более;
  - б) при наличии инфильтрата размером 17 мм и более;
  - в) при наличии инфильтрата размером 15 мм и более;
  - г) при наличии отека предплечья независимо от размера инфильтрата
- 1.11. Какие изменения реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л в динамике соответствуют понятию «усиление туберкулиновой чувствительности»
- а) появление инфильтрата размером 5 мм после предшествующего отрицательного результата;
  - б) появление положительной реакции после предшествующей сомнительной;

- в) увеличение размера инфильтрата за год на 5 мм и более;
  - г) увеличение размера инфильтрата за год на 6 мм и более
- 1.12. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л оценивается как положительная
- а) при наличии инфильтрата размером 5 мм и более;
  - б) при наличии инфильтрата размером 2 мм и более;
  - в) при наличии инфильтрата любого размера или только гиперемии размером 10 мм и более;
  - г) при наличии инфильтрата размером 5 мм и более или только гиперемии 15 мм и более
- 1.13. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л оценивается как отрицательная
- а) при наличии гиперемии любого размера;
  - б) при наличии гиперемии менее 5 мм;
  - в) при полном отсутствии инфильтрата или гиперемии или при наличии уколочной реакции (0-1 мм);
  - г) при наличии инфильтрата размером 1-2 мм или только гиперемии любого размера
- 1.14. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л оценивается как сомнительная
- а) при наличии инфильтрата размером 2-4 мм или только гиперемии любого размера;
  - б) при наличии инфильтрата размером 1-2 мм или только гиперемии любого размера;
  - в) при наличии гиперемии менее 5 мм;
  - г) при наличии гиперемии любого размера
- 1.15. По результатам массовой туберкулинодиагностики показаниями для направления на консультацию к фтизиатру является все перечисленное, кроме
- а) гиперергической реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л;
  - б) усиления туберкулиновой чувствительности на 6 мм по сравнению с предыдущим годом;
  - в) положительной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л при условии уменьшения размера инфильтрата по сравнению с предыдущим годом;
  - г) впервые положительной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л, не связанной с предшествующей иммунизацией против туберкулеза
- 1.16. Для поствакцинальной аллергии характерно все перечисленное, кроме
- а) наличия сомнительной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л;
  - б) наличия инфильтрата размером до 11 мм на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л;
  - в) наличия инфильтрата размером более 12 мм с четкими контурами;
  - г) угасания кожной реакции после проведения пробы Манту с 2 ТЕ

ППД-Л в течение 1-2 недель

- 1.17. Целью проведения подкожной туберкулиновой пробы Коха является все перечисленное, кроме
- а) определения активности туберкулезного процесса;
  - б) отбора лиц с «виражом» туберкулиновых реакций для дообследования;
  - в) оценки эффективности химиотерапии туберкулеза;
  - г) проведение дифференциальной диагностики между туберкулезом и нетуберкулезными заболеваниями
- 1.18. Кожная градуированная проба Гринчара-Карпиловского оценивается
- а) по размеру инфильтрата и типу реакции;
  - б) только по размеру инфильтрата;
  - в) путем сравнения результатов реакции через 24 и 48 часов после проведения пробы;
  - г) путем сопоставления размера инфильтрата через 48 часов с результатом пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л
- 1.19. Укажите растворитель, который используется для приготовления из сухого очищенного туберкулина различных концентраций препарата для проведения пробы Гринчара-Карпиловского
- а) дистиллированная вода;
  - б) новокаин;
  - в) изотонический раствор натрия хлорида;
  - г) карболизированный изотонический раствор натрия хлорида
- 1.20. Реакция на пробу с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®» расценивается как положительная
- а) при наличии инфильтрата размером 5 мм и более;
  - б) при наличии инфильтрата любого размера;
  - в) при наличии гиперемии любого размера;
  - г) при наличии инфильтрата размером 5 мм и более или только гиперемии размером 10 мм и более
- 1.21. Реакция на пробу с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®» расценивается как сомнительная
- а) при наличии гиперемии любого размера;
  - б) при наличии инфильтрата размером 1-2 мм;
  - в) при наличии инфильтрата размером 2-4 мм;
  - г) при наличии инфильтрата размером не более 5 мм или только гиперемии любого размера
- 1.22. Реакция на пробу с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®» расценивается как гиперергическая
- а) при наличии инфильтрата размером 21 мм и более;
  - б) при наличии инфильтрата размером 17 мм и более;

- в) при наличии инфильтрата размером 15 мм и более;  
г) при наличии инфильтрата 14 мм и более
- 1.23. Укажите метод введения препарата «ДИАСКИНТЕСТ®»
- а) внутримышечно;
  - б) подкожно;
  - в) наочно;
  - г) внутрикожно
- 1.24. Укажите зону введения препарата «ДИАСКИНТЕСТ®»
- а) ягодичная мышца;
  - б) подлопаточная область;
  - в) внутренняя поверхность предплечья;
  - г) наружная поверхность плеча
- 1.25. По результатам пробы с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®» на консультацию к фтизиатру необходимо направлять лиц
- а) с наличием инфильтрата любого размера или только гиперемией любого размера;
  - б) с наличием инфильтрата любого размера;
  - в) с наличием инфильтрата размером 5 мм и более или только гиперемией любого размера;
  - г) с наличием инфильтрата размером 2-4 мм и более
- 1.26. Положительная реакция на пробу с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®», как правило, регистрируется во всех перечисленных случаях, кроме
- а) заболевания туберкулезом;
  - б) наличия активной туберкулезной инфекции;
  - в) наличия поствакцинального иммунитета у детей, иммунизированных вакциной БЦЖ;
  - г) наличия остаточных посттуберкулезных изменений с признаками активности
- 1.27. В каком из перечисленных случаев отрицательную реакцию на пробу с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®» можно отнести к ложноотрицательной
- а) при наличии впервые выявленных неактивных посттуберкулезных изменений;
  - б) при наличии поствакцинальной аллергии;
  - в) в период завершения инволюции туберкулезных изменений
  - г) у больных активным туберкулезом
- 1.28. Какую из перечисленных задач помогает решить проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®» при положительном результате
- а) осуществить отбор лиц на вакцинацию и ревакцинацию против туберкулеза;
  - б) установить инфекционный характер аллергии при наличии

- положительной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л;
- в) оценить риск первичного инфицирования МБТ;
- г) определить показатель инфицированности населения МБТ

## 2. Задачи

2.1. Ребенок Д., родился 12.04.2020г. Вакцинирован вакциной БЦЖ-М в роддоме, рубчик 6 мм.

Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД – Л:

10.05.2021г. – 12 мм

08.04.2022г. – 10 мм

02.05.2023г. – 7мм

07.06.2024г. – 4мм

Проанализируйте динамику чувствительности к туберкулину в различные сроки после вакцинации БЦЖ-М и определите характер аллергии в 2024г. Обоснуйте свое заключение.

2.2. Ребенок Л., родился 12.09.2020г. Вакцинирован вакциной БЦЖ-М в роддоме, рубчик 4 мм.

Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД – Л:

10.09.2021г. – 10 мм

08.10.2022г. – 6 мм

02.09.2023г. – 3мм

07.11.2024г. – 12 мм

Проанализируйте динамику чувствительности к туберкулину в различные сроки после вакцинации БЦЖ-М и определите характер аллергии в 2024г. Обоснуйте свое заключение.

2.3. Ребенок А., родился 10.10.2020г. Не вакцинирован против туберкулеза.

Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД – Л:

11.09.2021г. – отрицательная

18.10.2022г. – отрицательная

22.09.2023г. – отрицательная

09.09.2024г. – 8 мм

Проанализируйте динамику чувствительности к туберкулину и определите характер аллергии в 2024г. Обоснуйте свое заключение.

## ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ И ЗАДАЧАМ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ

---

1.1. – б	1.8. – а	1.15. – в	1.22. – в
1.2. – в	1.9. – г	1.16. – в	1.23. – г
1.3. – б	1.10. – б	1.17. – б	1.24. – в
1.4. – а	1.11. – г	1.18. – а	1.25. – а
1.5. – а	1.12. – а	1.19. – г	1.26. – в
1.6. – г	1.13. – в	1.20. – б	1.27. – г
1.7. – в	1.14. – а	1.21. – а	1.28. – б

2.1. Поствакцинальная аллергия, так как при анализе динамики туберкулиновой чувствительности отмечается ежегодное уменьшение размера инфильтрата, отражающее угасание поствакцинального иммунитета

2.2. Инфекционная аллергия (ранний период первичной туберкулёзной инфекции), так как отмечается усиление чувствительности к туберкулину более чем на 6 мм на фоне угасающей поствакцинальной аллергии.

2.3. Инфекционная аллергия (ранний период первичной туберкулёзной инфекции), так как впервые определяется положительная реакция после предшествующих отрицательных у ребенка не вакцинированного против туберкулеза