



© КОРЕЦКАЯ Н. М.

УДК 616-002.5-078.7:611.771

## ДИАСКИНТЕСТ – НОВЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Н. М. Корецкая

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов;  
кафедра туберкулеза с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. Н. М. Корецкая

**Резюме.** В лекции представлены данные о новом диагностическом препарате – аллергене туберкулезном рекомбинантном для внутрикожного применения, получившем название «Диаскинтест». Показана его высокая чувствительность и специфичность; выделены преимущества по сравнению с туберкулином. Рассмотрены показания и противопоказания к применению «Диаскинтеста» в клинической практике.

**Ключевые слова:** туберкулез, диагностика, «Диаскинтест».

**Цель лекции:** ознакомить врачей различных специальностей с новым методом диагностики туберкулеза с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного, получившего название «Диаскинтест».

Перечень методов, позволяющих осуществить раннее выявление туберкулеза на этапе первичного инфицирования, провести оценку активности локальных специфических изменений, а также дифференциальную диагностику туберкулеза, поствакцинальных осложнений БЦЖ, невелик. До недавнего времени эти мероприятия довольно часто вызывали значительные трудности. В чем же заключалась их причина?

В основе ранней диагностики туберкулеза у детей и подростков лежит обнаружение специфической сенсибилизации к микобактериям туберкулеза (МБТ), для обнаружения которой в нашей стране традиционно используют пробу Манту с 2 ТЕ, выявляющую реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Используемый для данной пробы туберкулин Линниковой представляет собой смесь более чем 200 антигенов, полученных из микобактерий человеческого и бычьего типов, которые также содержатся и в других, в частности, нетуберкулезных микобактериях. Положительный результат на введение туберкулина свидетельствует о наличии предварительной сенсибилизации организма полноценным антигеном, содержащимся в вирулентных или ослабленной вирулентности МБТ. Данная сенсибилизация возникает либо при спонтанном инфицировании, либо в результате вакцинации БЦЖ. В связи с этим проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л не позволяет с достаточной степенью эффективности различить поствакцинальную и инфекционную гиперчувствительность замедленного типа.

Наличие поствакцинальной аллергии затрудняет своевременную диагностику первичного инфицирования и проведение полноценного лечения туберкулезной инфекции, а в случае гипердиагностики первичного инфицирования проводится неоправданное назначение антибактериальных препаратов детям и подросткам с профилактической целью. Кроме этого проведение дифференциальной диагностики инфекционной и поствакцинальной аллергии требует приме-

нения дополнительных исследований и диагностических процедур нередко даже в условиях стационара, что ведет к расходу бюджетных средств, а также затрудняет достоверную оценку распространенности инфицирования МБТ населения России.

Следует также помнить о том, что положительный результат пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л может быть обусловлен и другими причинами: инфицированием нетуберкулезными микобактериями (за счет наличия общих микобактериальных антигенов и перекрестной сенсибилизации), аллергической реакцией организма, ибо туберкулин является антигеном; возрастом, гормональным фоном, недавно перенесенными инфекциями и др.

При работе с пациентами, кроме активных форм специфического процесса, фтизиатру приходится сталкиваться с посттуберкулезными изменениями на стадии клинического излечения, а также с впервые выявленным туберкулезом на стадии обратного развития в фазе начинающегося уплотнения. С последним имеют дело фтизиатры при работе с детьми и подростками, а решение вопроса об активности локальных туберкулезных изменений нередко вызывает определенные трудности. Эти трудности обусловлены рядом объективных причин: бессимптомным или малосимптомным течением туберкулеза, наблюдаемым в значительной части случаев, отсутствием изменений в крови, необходимостью достаточного длительного (от 2 до 6 месяцев) времени для оценки активности процесса по динамике рентгенологических данных, низким удельным весом бактериовыделителей среди больных детей. Неправильная оценка активности туберкулезных изменений приводит с одной стороны к необоснованному длительному применению противотуберкулезных препаратов, что вызывает избыточную медикаментозную нагрузку на организм и излишние материальные затраты, связанные с длительным диспансерным наблюдением пациента у фтизиатра. С другой стороны происходит неоправданно раннее прекращение лечения и снятие с диспансерного учета, что увеличивает риск развития рецидива специфического процесса.

Как известно, вакцинация БЦЖ является одной из важных мер по предупреждению развития туберкулеза

и особенно его осложненных форм у детей раннего возраста. Однако не все дети нормально воспринимают естественную диссеминацию микобактерий *M. bovis BCG* и в ряде случаев на введение вакцины БЦЖ развиваются патологические очаги в различных органах и системах, так называемые поствакцинальные осложнения. Диагностика локальных осложнений после введения вакцины БЦЖ в виде периферических лимфаденитов и холодных абсцессов у детей раннего возраста по пробе Манту с 2ТЕ ППД-Л вызывает большие проблемы на этапе выявления и дифференциальной диагностики этиологии поражения, так как ее положительный результат обусловлен поствакциной реакцией на введение туберкулина.

Все вышеуказанные проблемы сделали актуальной разработку нового диагностического теста – более чувствительного и специфичного, чем проба Манту. Это удалось лишь после завершения исследований по первичной структуре генома *M. tuberculosis*, установивших антигенные детерминанты, присущие только этому микроорганизму и позволяющие дифференцировать вакцинальный иммунитет, развивающийся в результате вакцинации БЦЖ, а также иммунные реакции на нетуберкулезные микобактерии и *M. tuberculosis*. В процессе этих исследований было установлено, что *M. tuberculosis* кодирует синтез двух секреторных белков ESAT-6 и CFP-10, отсутствующих в штаммах BCG *M. bovis*, из которых готовят вакцины БЦЖ и БЦЖ-М, а также у большинства непатогенных микобактерий [12]. Именно эти белки выявляют гиперчувствительность замедленного типа при инфицированности *M. tuberculosis (humanus или bovis)* и не дают реакции у вакцинированных БЦЖ.

В результате многолетней работы в лаборатории биотехнологии НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М. Сеченова совместно с ЗАО «Мастерклон» был создан новый реагент для кожного теста, получивший название «Диаскинтест» – внутрикожный диагностический тест, представляющий собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli*. Препарат содержит два связанных между собой антигена – CFP-10 и ESAT-6, присутствующих в вирулентных штаммах МБТ, в том числе *M. tuberculosis* и *M. bovis* [13].

В процессе доклинических испытаний «Диаскинтеста» было установлено, что он безопасен, чувствителен, специфичен в отношении вирулентных штаммов МБТ. В отличие от туберкулина, ни в одном эксперименте «Диаскинтест» не вызывал гиперчувствительности замедленного типа у животных, вакцинированных *M. bovis BCG*.

Клинические испытания показали, что препарат «Диаскинтест» не обладает сенсибилизирующим действием, не токсичен. Неспецифическая аллергия при его введении отсутствует, а гиперергические реакции наблюдаются лишь в 2-14% случаев [7]. «Диаскинтест» обладает высокой чувствительностью, вызывая положительную ответную реакцию у больных туберкулезом детей более чем в 90% случаев, а у больных взрослых – более чем в 78% [10,15].

Специфичность «Диаскинтеста» (доля лиц с отрицательным его результатом в популяции без изучаемой болезни) значительно превосходит таковую туберкулина. В отличие от туберкулина, «Диаскинтест» не вызывает ответную

реакцию гиперчувствительности замедленного типа у вакцинированных БЦЖ, но не инфицированных МБТ лиц. Следовательно, с помощью «Диаскинтеста» можно выявить сенсибилизацию именно к вирулентным МБТ и ограничить круг «подозреваемых» на наличие латентного туберкулеза для назначения превентивной химиотерапии.

Таким образом, «Диаскинтест» характеризуется, по сравнению с туберкулином, более высокой клинической эффективностью в отношении идентификации туберкулезной инфекции; доказано и его фармакоэкономическое преимущество перед пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Все вышеперечисленное обосновало внедрение препарата в медицинскую практику [8].

«Диаскинтест» применяется во всех возрастных группах и показания для его проведения определены приказом МЗ и СР РФ №855 от 29.10.2009 г. [13]:

1. Диагностика туберкулеза и оценка активности процесса;
2. Дифференциальная диагностика туберкулеза;
3. Дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии (гиперчувствительности замедленного типа);
4. Наблюдение за эффективностью лечения в комплексе с другими методами.

Для раннего выявления туберкулеза внутрикожную пробу с препаратом «Диаскинтест» проводят лицам, направленным в противотуберкулезное учреждение для дообследования на наличие туберкулезного процесса по результатам массовой туберкулинодиагностики и лицам, относящимся к группам высокого риска по заболеванию туберкулезом с учетом эпидемиологических, медицинских и социальных факторов риска.

Факторами высокого риска заболевания туберкулезом являются согласно приказу [13]:

- эпидемиологические (контакт с больным туберкулезом человеком или животным);
- медико-биологические: сахарный диабет, язвенная болезнь, психоневрологическая патология, частые ОРВИ в анамнезе, хронические заболевания различных органов и систем при торпидном, волнообразном течении и неэффективности традиционных методов лечения; длительный прием (более месяца) цитостатических, глюкокортикоидных препаратов, иммунодепрессантов; ВИЧ-инфекция, перинатальный контакт у детей по ВИЧ-инфекции;
- социальные: алкоголизм, наркомания, пребывание в местах лишения свободы, безработица, беспризорность детей и подростков, попадание детей в детские приюты, детские дома, социальные центры и др.; миграция.

В соответствии с приказом, пациенты в возрасте старше 18 лет с впервые выявленными сомнительными или положительными пробами подлежат полному клинико-рентгенологическому обследованию в условиях противотуберкулезного диспансера. При отсутствии у данных пациентов по результатам обследования признаков локального туберкулеза они нуждаются в наблюдении у фтизиатра по «0» группе диспансерного учета с проведением по показаниям лечебно-профилактических мероприятий.

С целью дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями внутрикожную пробу с препаратом

«Диаскинтест» проводят в комплексе с клинико-лабораторным и рентгенологическим обследованием в условиях противотуберкулезного учреждения. Для наблюдения за пациентами, состоящими на учете у фтизиатра с различными проявлениями туберкулезной инфекции, в условиях противотуберкулезного учреждения внутрикожную пробу с «Диаскинтестом» проводят при контрольном обследовании во всех группах диспансерного учета с интервалом 3-6 месяцев.

Препарат «Диаскинтест» вводится строго внутрикожно в дозе 0,1 мл. Результат пробы оценивается через 72 часа путем измерения размера гиперемии или инфильтрата (папулы) в миллиметрах прозрачной линейкой, установленной перпендикулярно длиннику предплечья. При этом гиперемия измеряется только в случае отсутствия папулы.

Ответная реакция учитывается как отрицательная при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии уколочной реакции; сомнительная, — при наличии гиперемии без инфильтрата; положительная — при наличии инфильтрата любого размера. Гиперергической считается проба при размере инфильтрата 15 мм и более, при везикуло-некротических изменениях и/или лимфангите, лимфадените независимо от размера папулы [13].

Детям и подросткам с наличием сомнительной и положительной реакции на препарат показано полное обследование на туберкулез с последующим лечением и наблюдением в соответствующей группе диспансерного учета. При отрицательном результате реакции на препарат лечение по поводу туберкулезной инфекции не показано.

Противопоказаниями для постановки пробы являются 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, наличие карантина в детских коллективах по детским инфекциям.

В случаях дифференциальной диагностики локального туберкулеза с другими заболеваниями противопоказаний для постановки пробы с препаратом нет; исключения составляют лишь лица с индивидуальной непереносимостью препарата.

За два года, истекшие с момента выхода приказа № 855 и внедрения в клиническую практику «Диаскинтеста», в литературе опубликованы результаты большого числа исследований, освещающих различные аспекты его применения. В частности установлено, что положительный результат «Диаскинтеста» у детей и подростков является маркером заболевания туберкулезом либо инфицирования с очень высоким риском развития заболевания [1,2,11], что доказывается большей частотой такого результата среди контактных лиц по сравнению с детьми и подростками, не имеющими контакта с больными туберкулезом взрослыми [1]. При этом у контактных реакция на введение «Диаскинтеста» носит более выраженный характер в виде гиперергической реакции, в том числе с лимфангитом, а также с везикуло-некротическими изменениями [2]. Выявлены различия размеров папулы по пробе с «Диаскинтестом» у инфицированных МБТ и больных туберкулезом: у последних он больше, чем у первых [9].

С помощью «Диаскинтеста» стало возможным проведе-

ние диагностики локальных осложнений в виде периферических лимфаденитов и холодных абсцессов у детей раннего возраста после введения вакцин БЦЖ и БЦЖ-М на этапе выявления и дифференциальной диагностики: наличие отрицательного результата подтверждает поствакцинальную этиологию специфического процесса [14].

«Диаскинтест» в значительной степени позволил преодолеть трудности диагностики туберкулеза и у ВИЧ-инфицированных лиц; ввиду зависимости чувствительности пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л от стадии ВИЧ-инфекции, а также вероятностного наличия инфекций, вызванных нетуберкулезными микобактериями, ее информативность была недостаточной. Применение «Диаскинтеста» в качестве дополнительного метода позволило улучшить качество диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц [6].

Получены данные о высокой информативности «Диаскинтеста» при проведении дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями легких, что позволило сократить сроки диагностики и предложить его использование в пульмонологических и терапевтических отделениях в комплексе с другими методами обследования [4]. Рекомендовано включение «Диаскинтеста» в алгоритм диагностики на уровне поликлиники общей лечебной сети у больных лимфаденитами с положительным результатом пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л; применение «Диаскинтеста» ведет к более дифференцированному направлению таких больных в противотуберкулезные учреждения для исключения туберкулеза периферических лимфатических узлов [5].

Хорошо зарекомендовал себя «Диаскинтест» при регулярном (через каждые 6 месяцев) применении для скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты (ритуксимаб, абатацент, тоцилизумаб), блокирующие медиаторы воспаления — цитокины и рецепторы иммунокомпетентных клеток. Получение отрицательных результатов «Диаскинтеста» позволяет воздержаться от превентивной противотуберкулезной терапии в ходе лечения этими препаратами более чем у 80% больных [3].

Таким образом, в настоящее время «Диаскинтест» уже применяется не только в противотуберкулезных учреждениях, но и начинает внедряться в работу учреждений общей лечебной сети при методическом обеспечении врача-фтизиатра и высказывается предположение о том, что «Диаскинтест» в ближайшем будущем может в значительной степени заменить пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л. В этой связи знание показаний к применению «Диаскинтеста» необходимо не только фтизиатрам, но и врачам различных специальностей, работающим в лечебно-профилактических учреждениях общей лечебной сети.

#### DIASKINTEST – A NEW METHOD OF TB INFECTION DIAGNOSIS

N. M. Koretskya

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** The lecture presents the new diagnostic product - tuberculosis recombinant allergen for intradermal use, called "Diaskintest." It is shown its high sensitivity and specificity, are

marked the advantages in comparison with the tuberculin. Are examined the indications and contraindications to the use of "Diaskintest" in clinical practice.

**Key words:** tuberculosis, diagnosis, "Diaskintest."

### Литература

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Сокольская Е. А. Новые возможности диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 4. – С. 90-95.
2. Белова Е. В., Стаханов В. А. Совершенствование диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков на основе рекомбинантных белков *Mycobacterium tuberculosis* в первичном звене здравоохранения // Здоровье и образование в XXI веке: сб. научных статей и тезисов XII международного конгресса. – М., 2011. – С. 294.
3. Борисов С. Е., Лукина Г. А., Слогодкая Л. В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 42-50.
4. Бородулина Е. А., Поваляева Л. В., Виктор Н. Н. и др. Диаскинтест в диагностике туберкулеза в пульмонологическом отделении // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №4. – С.66.
5. Гурьева О. И., Ощепкова Н. М. Применение кожной пробы с «Диаскинтестом» для идентификации туберкулеза периферических лимфатических узлов у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 113-114.
6. Калинин А. В., Корнилова З. Х., Бородулина Е. А. и др. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с помощью Диаскинтеста // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 176-177.
7. Киселев В. И., Барановский П. М., Рудых И. В. и др. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 2. – С. 11-16.
8. Куликов А. Ю., Зинчук И. Ю., Проценко М. В. и др. Диаскинтест для скрининга детей и подростков на туберкулезную инфекцию: подходы к ценообразованию и анализ затраты – эффективность // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 9. – С. 41-46.
9. Лозовская М. Э., Белушков В. В., Разусова О. А. Результаты Диаскинтеста в различных возрастных и клинических группах детей // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: матер. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2010. – С. 155-157.
10. Лысов А.В., Казаков А.В., Рябцева И.А. и др. Диаскинтест в работе врача-фтизиатра // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – №6. – С.110-113.
11. Лямина Е.Л., Рогожина Н.А. Диаскинтест как маркер активности туберкулезного процесса у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №5. – С.33-34.
12. Медников Б. Л., Слогодкая Л. В. Кожная проба с препаратом Диаскинтест (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл р-ра для внутрикожного введения) для идентификации туберкулезной инфекции: пособие для врачей. – М., 2009. – 32 с.
13. Приказ Минздравсоцразвития России от 28.10.09 № 855 «О внесении изменения в приложение к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. №109». – М., 2009. – 5 с.
14. Севостьянова Т. А., Бабыров Ф. А., Аксенов В. А. Диаскинтест в диагностике локальных поствакцинальных осложнений на вакцины BCG и BCG-M // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 33-37.
15. Слогодкая Л. В., Кочетков Я. А., Филиппов А. В. Диаскинтест – новый метод выявления туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 17-22.

### Сведения об авторах

Корецкая Наталья Михайловна – г.м.н., проф., зав. каф. туберкулеза с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru.

## Вузовская педагогика



© ПОДГРУШНАЯ Т. С.

УДК 378.147

## КОНТРОЛЬНО-ОБУЧАЮЩИЕ ПРОГРАММЫ, КАК СРЕДСТВО ПЕДАГОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ ВУЗА

Т. С. Подгрушная

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра микробиологии им. доц. Б. М. Зельмановича, зав. – к. б. н., доц. О. В. Перьянова.

**Резюме.** В статье представлены различные формы педагогического контроля и их функции. Обоснована прогностическая функция контроля в связи с появлением тестовой технологии в педагогической практике. Приведены результаты использования контрольно-обучающих программ, обоснована их роль в организации учебного процесса.

**Ключевые слова:** самостоятельная работа студентов, функции педагогического контроля, контрольно-обучающие программы.