

Риск развития у детей непредвиденных побочных реакций на аллерген туберкулезный рекомбинантный

В. Н. Кривохиж, А. М. Королюк

ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, г. Санкт-Петербург

ilar papers at core.ac.uk

возрасте от 2 до 11 лет после проведения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ГТТ, Диаскинтест®). Этот препарат содержит слитый генно-инженерный белок ESAT6/CFP10 кишечной палочки. Аллерген введен в России в практику превентивной диагностики туберкулеза с 2009 года. Нежелательные эффекты у детей развивались в промежутке от 1 часа до 12 часов после проведения кожной пробы с АТР в виде местных, а также не опасных для жизни системных реакций: повышения температуры тела до 39°C в течение суток, появления обширного болезненного отека в области предплечья, сопровождавшегося гиперемией, а в отдельных случаях и герпетическими пузырьковыми высыпаниями на коже. Через 72 часа в месте введения аллергена наблюдался умеренного размера инфильтрат (папула), окруженный большой зоной гиперемии. Наиболее вероятными механизмами развития описанных симптомов гиперчувствительности немедленного типа авторы считают анафилактические реакции III типа (иммунокомплексные) и/или антителонезависимые анафилактоидные реакции на генноинженерный белок ESAT6/CFP10, а также другие компоненты бактериального синтеза или среды культивирования *E. coli*. Для предупреждения возможного развития более серьезных реакций рекомендуется наблюдать пациентов не менее 15 минут после проведения кожной пробы с Диаскинтестом и быть готовыми к принятию таких же мер, как при анафилаксии.

Ключевые слова: туберкулез, *Mycobacterium tuberculosis*, туберкулин, проба Манту, аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР), «Диаскинтест», белки ESAT6 и CFP10, гиперчувствительность немедленного (ГНТ) типа, анафилактические и/или анафилактоидные реакции на АТР

Risk of Unexpected Adverse Effects Resulting from the Use of a Skin Test with Recombinant Tuberculosis Allergen in Children

V. N. Kryvohizh, A. M. Korolyuk

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

This report reviews clinical cases, and their possible causes of unexpected local and systemic adverse effects associated with a novel skin test using recombinant tuberculosis allergen (RTA, Diaskintest) in 2–11 years old children. This preparation consists of a *M. tuberculosis* ESAT6/CFP10 fusion protein produced in *E. coli*, and, in Russia, it has been used as a tool for preventive screening for tuberculosis since 2009. The most common side effects developed within 1 to 12 h after injection and were represented as local or non-life threatening systemic symptoms: fever up to 39°C lasting up to 24 h, painful excessive edema with reddening on the forearm, and, sometimes herpes-like blisters on the skin. In 72 h, the papula at the injection site was moderate, but the hyperemia around it was considerable. We argue that the most likely reason for this type of response could be the development of Type III hypersensitivity (associated with immune complexes), and/or antibody-independent anaphylactoid response to the ESAT6/CFP10 protein or contaminating bacterial culture components. To prevent possible side effects, we recommend to observe the patients for not less than 15 min after the injection of RTA, and to be ready to respond in case of anaphylaxis development.

Keywords: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculin, Mantoux test, recombinant tuberculosis allergen (RTA), «Diaskintest®», ESAT6, CFP10, delayed type hypersensitivity (DTH), anaphylaxis, anaphylactoid reaction

Контактная информация: Королюк Александр Михайлович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета МЗ РФ; г. Санкт-Петербург, 194100, ул. Литовская, д. 2; (812) 416-53-17; microb3@mail.ru
Prof. Alexander M. Korolyuk, DMedSci, Head Dept. of Microbiology, Virology and Immunology, St-Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya street, St Petersburg, 194100; E-mail: microb3@mail.ru

УДК 616.24-002.5

В России с 2008 года активно применяется кожная алергодиагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении на основе генно-инженерных гибридных белков кишечной палочки ESAT6/CFP10 (препарат «Диаскинтест®» или АТР). Новый метод был введен в систему превентивной диагностики туберкулеза Приказом Минздравсоцразвития №855 от 29.10.2009 после анализа результатов доклинических и клинических исследований [1–5]. Эти данные позволили разработчикам препарата и фтизиатрам, проводившим испытания, утверждать, что новый метод значительно превосходит туберкулиновую пробу Манту с 2ТЕ по специфичности и существенно меньшей частоте побочных реакций. Согласно «Рекомендации по применению аллергена туберкулезного рекомбинантно-

го в стандартном разведении (раствора для внутрикожного введения)» иногда могут наблюдаться кратковременные признаки общей неспецифической реакции: недомогание, головная боль, повышение температуры тела» [1].

Документ регламентирует также возможность появления через 72 часа после постановки кожной пробы гиперергической реакции: «при размере инфильтрата 15 мм и более, при везикуло-некротических изменениях и (или) лимфангоите, лимфадените независимо от размера инфильтрата». Это усиленный вариант специфической реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на аллерген, развивающейся через 48–72 часа. Там же отмечено, что «в отличие от реакции ГЗТ, кожные проявления неспецифической аллергии (в основном гиперемия) на

препарат, как правило, наблюдаются сразу после постановки пробы и через 48—72 ч обычно исчезают».

Официально в РФ регистрируются только нежелательные побочные реакции на прививку вакциной БЦЖ, при кожных аллергических пробах такая практика отсутствует. Мы не нашли публикаций о каких-либо непредусмотренных официальными документами побочных реакциях гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) на пробу с Диаскинтестом. В отличие от упоминаний о подобных случаях применительно к пробе Манту.

Целью данного сообщения является представление и обсуждение 5 зарегистрированных нежелательных реакций ГНТ после кожной пробы с Диаскинтестом, наблюдавшихся одним из авторов во втором полугодии 2015 года. Есть основание полагать, что в действительности такие реакции встречаются значительно чаще, но по каким-то причинам не выносятся на обсуждение.

Ниже приводим выписки из амбулаторных карт. Все дети перед постановкой кожных проб были осмотрены врачом-фтизиатром туберкулезного диспансера, противопоказания отсутствовали.

1. Пациентка М. 10 лет, привита вакциной БЦЖ в родильном доме, состоит на учете в туберкулезном диспансере с октября 2014 г. по туберкулезному контакту в классе. При постановке проб с Диаскинтестом: 15.06.2015 — инфильтрат 14 мм с гиперемией 63 мм; 16.11.2015 — 17 мм, зона гиперемии вокруг инфильтрата — 38 мм. Через несколько часов после проведения пробы температура тела повысилась до 39°C и держалась в течение двух суток, наблюдалась отечность и гиперемия руки, в которую вводился препарат, девочка жаловалась на боль в руке. Рентгено-томографические (КТ) локальные изменения не определялись. Серия «Диаскинтеста» — 070414.

2. Пациентка К. 2 года, не привита вакциной БЦЖ, диагноз: ТВГЛУ (туберкулезные внутригрудные узлы) в фазе инфильтрации, туберкулезный контакт с мамой, состоящей на учете диспансера по IIIA ГДУ (группа диспансерного учета) с 2013 г. Проведена проба Манту с 2 ТЕ 16.03.2015 — инфильтрат 10 мм, повторно 14.12.2015 — инфильтрат 12 мм. Проба с Диаскинтестом 17.08.2015 — инфильтрат 15 мм; повторно 14.12.2015 — инфильтрат 13 мм, зона гиперемии вокруг инфильтрата диаметром 40 мм. После проведения повторной пробы с Диаскинтестом 14.12.2015 повысилась температура до 39°C и держалась в течение суток, развился отек руки от локтевого сгиба до кисти с выраженной гиперемией кожи, девочка жаловалась на боль в руке. Серия «Диаскинтеста» — 050815.

3. Пациент О. 11 лет, из семейного очага смерти от туберкулеза, диагноз — ТВГЛУ в фазе кальцинации. Проба Манту от 16.11.2015 — инфильтрат 11 мм, параллельно проведена проба с Диаскинтестом на другой руке — инфильтрат 15 мм через 72 часа, зона гиперемии вокруг инфильтрата диаметром 40 мм. После проб температура тела поднялась до 39°C, и держалась сутки, на руке, в которую была введена проба с Диаскинтестом, наблюдался обширный отек с герпетическими пузырьковыми высыпаниями. Мальчик жаловался на боль в этой руке. Серия «Диаскинтеста» — 050815.

4. Пациенту Р. 5 лет 14.12.2015 проведена проба с Диаскинтестом. К вечеру повысилась температура тела до

39°C и держалась в течение суток, рука отекала от локтевого сгиба до кисти. Мальчик предъявлял жалобы на боль в руке. Назначен супрастин. Через 72 часа на месте инъекции образовался инфильтрат диаметром 10 мм, с зоной гиперемии 60 мм. Серия «Диаскинтеста» — 080414.

5. Пациентке П. 4-х лет 14.12.2015 одновременно проведены внутрикожные тесты: проба Манту и проба с Диаскинтестом. В течение часа после проведения проб температура тела ребенка повысилась до 38°C и держалась в течение суток, рука, в которую был введен препарат Диаскинтест, отекала от локтевого сгиба до кисти, на коже появились пузырьковые герпетические высыпания. Девочка жаловалась на боль в этой руке. После приема супрастина температура снизилась. Через 72 часа в местах введения туберкулина и АТР образовались одинакового размера инфильтраты (по 15 мм). Серия «Диаскинтеста» — 050615.

Дети были направлены на консультацию из районных туберкулезных диспансеров. Во всех случаях в анамнезе пациентов отсутствовали указания на аллергические проявления, необычные реакции на пробу Манту с туберкулином 2 ТЕ ранее не наблюдались. Пробы с Диаскинтестом (АТР) назначались врачами-фтизиатрами туберкулезных диспансеров, их проводили подготовленные медицинские сестры, имеющие соответствующий допуск. Препараты производства ЗАО «Генериум» были с действующими сроками годности, содержались в соответствии с требованиями к условиям хранения иммунобиологических препаратов. Результат пробы оценивался через 72 часа, прозрачной линейкой был измерен поперечный размер инфильтрата (папулы). Симптомов ОРВИ, которые могли бы объяснить повышение температуры тела после кожных проб, не отмечено.

Как трактовать приведенные эпизоды, какова их природа и есть ли вероятность более серьезных нежелательных последствий пробы с Диаскинтестом?

Нам представляется, что повышение температуры до достаточно высокого уровня (39°C) следует считать чрезмерной реакцией.

В трех из пяти описанных случаев проба Манту и проба с Диаскинтестом проводились одновременно (номера 2, 3, 5). После пробы Манту побочных местных реакций у детей зафиксировано не было, в то время как у всех троих детей вскоре после введения пробы с Диаскинтестом (через 1—3 часа) на руке образовался обширный болезненный отек с гиперемией, а у мальчика О. (№ 3) появились герпетические пузырьковые высыпания. Однако методика проведения пробы Манту и пробы с Диаскинтестом на двух руках официально рекомендована фтизиатрам.

У остальных детей побочные реакции были только на пробу с Диаскинтестом без дополнительных факторов. Во всех пяти случаях они возникали в интервале от 1 до 12 часов, их интенсивность постепенно возрастала. Отеки и гиперемия сохранялись от 4 до 6 дней. Все это позволяет отнести их к не опасным для жизни реакциям гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ).

У четырех (№№ 1—4) из пяти детей через 72 часа наблюдалась большего размера, чем обычно, зона гиперемии вокруг инфильтратов на Диаскинтест. Размер инфильтратов был умеренным. Избыточная гиперемия, ве-

роятно, связана с местными немедленными реакциями в первый день после пробы.

Очевидна связь между возникновением нежелательных реакций и введением в кожу аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтеста) на основе генно-инженерного гибридного белка кишечной палочки ESAT6/CFP10. Согласно описанию молекулярных биологов, разработавших этот препарат, слитый белок получен после трансфекции химерной плазмиды pQE30-ESAT6-CFP10 в штамм *E.coli* DLT1270. После выделения рекомбинантный белок лиофилизировали и хранили при 4°C [2].

Нет сомнений относительно способности практически чистого генно-инженерного белка индуцировать через 48–72 часа классическую реакцию ГЗТ с образование инфильтрата у человека, инфицированного *M. tuberculosis*. Отложим в сторону не до конца проясненные аспекты высокой чувствительности и строгой специфичности пробы с АТР. Недавно установлено, что гены и белки ESAT6 и CFP10 *M. tuberculosis* есть еще у 48 видов условно-патогенных и непатогенных микобактерий помимо тех трех, о которых пишут авторы «Диаскинтеста» [6].

Однако остается вопрос: мог ли этот диагностический препарат провоцировать нежелательные аллергические реакции по типу ГНТ? Такое почти невозможно представить, если исходить из итогов анализа многоцентровых клинических исследований I, II, III фазы с общим количеством 220 обследованных пациентов, в том числе 119 детей [5]. В I и II фазах этого исследования было однозначно установлено «отсутствие гиперергических, необычных, а также побочных системных и местных реакций на аллерген, в дозах 0,1 и 0,2 мкг в 0,1 мл». После III фазы исследования все же допустили, что «среди лиц с положительной ответной реакцией на пробу с Диаскинтестом вероятность везикуло-некротических изменений, лимфангоита, лимфаденита находится в доверительном интервале от 2 до 14% ($p < 0,05$)». Эти феномены были отнесены к гиперергическим вариантами специфической реакции ГЗТ независимо от размера инфильтрата.

Также не содержат никакого упоминания о необычных или побочных реакциях на пробу с Диаскинтестом результаты мультицентрового сплошного широкомасштабного постмаркетингового исследования, проведенного в различных группах детско-подросткового населения в трех регионах России под патронажем НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова [7].

В течение 5 лет сотрудники Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом углубленно обследовали при помощи пробы с Диаскинтестом более 2500 взрослых и детей с различной патологией туберкулезной и нетуберкулезной природы. При этом только однажды у взрослого пациента была обнаружена выраженная очаговая реакция в виде отека и гиперемии, сопровождавшаяся болезненностью и повышением температуры в пораженном туберкулезом грудноключичном сочленении [8].

Поэтому вполне резонно в официальных документах не регламентированы иные неспецифические реакции на Диаскинтест кроме недомогания, головной боли и повышения температуры тела [1].

В 2006 г. датские исследователи сообщили о своем аллергене туберкулезном рекомбинантном С-Тб, также содержащем генноинженерные белки ESAT-6 и CFP-10 [9]. Однако, в отличие от российской технологии, их получали путем отдельного клонирования и экспрессии в *Lactococcus lactis*. Затем рекомбинантные белки ESAT-6 (6 кДа) и CFP-10 (10 кДа), извлекали из культурального фильтрата химерного штамма *Lactococcus lactis* и смешивали в весовом соотношении 1:1. Таким образом, величина самого большого протеина не превышала 10 кДа, а суммарный вес белков составлял 16 кДа.

Анализу результатов клинического испытания этого препарата в сравнении с туберкулином PPD 5 TE (TST — tuberculin skin test) посвящена недавняя публикация [10]. Наиболее распространенными местными реакциями в течение первых часов для обеих проб были зуд, эритема, боль и отек в месте инъекции, реже — везикулы, сыпь, воспаление и язвы на коже. После пробы с генноинженерным аллергеном С-Тб 81% побочных реакций оценили как легкие, 15% — как умеренные и 4% — как тяжелые. После TST (с туберкулином) 83% побочных реакций были легкими, 15% — умеренными и 3% — тяжелыми. В отечественной литературе подобных данных нет.

Что касается частоты возникновения немедленных побочных реакций при аллергодиагностике туберкулеза, то имеется некоторая информация по Северной Америке применительно к пробе Манту. Так за 11-летний период (1989–2000 гг.) в США зарегистрировано 24 серьезных «неблагоприятных событий» у взрослых пациентов в возрасте от 24 до 53 лет на препарат Tubersol производства Aventis Pasteur (ныне Sanofi Pasteur). Они характеризовались как локальными, так и системными симптомами (ангионевротический отек, крапивница, одышка). Однако из этого числа достоверно вызванными пробой Манту признали только 9 эпизодов. Частота регистрации таких случаев в США за этот период составила 0,08 на 1 млн доз [11]. В Канаде за 12 лет наблюдений (1993–2005 гг.) получены сходные цифры: 1–3 случая немедленных реакций на 1 млн доз препарата Tubersol [12]. Авторы считают эти показатели заниженными. Заметим, что наши 5 случаев были документированы всего за полгода в одном большом регионе. К тому же далеко не все встревоженные родители смогли привезти на консультацию своих детей с необычными проявлениями после пробы с Диаскинтестом из-за отдаленности и недостатка средств.

Многие североамериканские пациенты с быстро нарастающими побочными немедленными реакциями на туберкулин были госпитализированы для лечения, принятого при анафилаксии. Поэтому министерства здравоохранения этих стран совместно с Санofi Пастер обратили внимание медицинского персонала на потенциал серьезных аллергических реакций при постановке теста с Tubersol и призвали к бдительности для предотвращения летальных исходов.

Что касается причин и механизмов развития местных и системных реакций немедленного типа на туберкулин и Диаскинтест, то они остаются неясными. На какие компоненты препаратов так индивидуально остро реагируют некоторые дети и взрослые? Можно только предположить: во-первых, на антигены микобактерий независимо

от способа их получения, во-вторых, на компоненты питательных сред или тех бактериальных клеток (*E. coli*), с помощью которых получали генно-инженерный слитый белок ESAT6/CFP10. Ни одна из этих версий не кажется невероятной. Нельзя исключить возможность сочетания нескольких факторов.

Однако в природе пробы с Диаскинтестом, есть потенциал и для более серьезных, чем в наших пяти случаях, побочных реакций. Так, молекулярный вес у линкированных белков ESAT6 и CFP10 существенно больше, чем у любой из многих (от 150 до 200) гаптенных фракций стандартного туберкулина. Кроме того, концентрация ESAT6 и CFP10 в десятки (если не в сотни) раз выше, чем в туберкулине, поскольку в последнем случае их получают не генно-инженерным методом, а извлекают непосредственно из *M. tuberculosis*. Если в 1 дозе туберкулина (2 TE) содержится 0,12 мкг суммарных белков, то в аналогичной дозе Диаскинтеста — 0,2 мкг только монопротеина ESAT6-CFP10. Поэтому известный инцидент 2014 года в Приморском крае с передозировкой туберкулина в 2500 раз (!) при постановке пробы Манту не имел серьезных последствий для здоровья нескольких десятков детей.

Как было отмечено разработчиками технологии получения генно-инженерного белка ESAT6/CFP10, лабораторные серии имели степень очистки 95–98% [2]. Однако известно, что при переходе к масштабированному производству чрезвычайно трудно сохранить высокую степень очистки, характерную для приготовления препаративных количеств белка в лабораторных условиях.

Судить об иммунных и патохимических механизмах местных и системных повреждающих реакций на внутрикожное введение туберкулезных аллергенов также можно только гипотетически, ибо конкретные научные сведения по этому вопросу отсутствуют. Если взять за основу иммунозависимую концепцию ГНТ, то описанные 5 эпизодов никак не могут быть отнесены к типу I иммунологической гиперчувствительности по классификации Coombs и Gell [13]. Как известно, эффекторами данного варианта ГНТ служат специфические IgE-антитела вместе тучными клетками и базофилами. При постановке кожных проб с туберкулезными аллергенами реакции такого типа встречались бы гораздо чаще, к тому же у пациентов в анамнезе должна четко прослеживаться аллергическая предрасположенность к атопии. Для выработки специфических IgE-антител микобактериальные белки и другие компоненты Диаскинтеста слишком весны.

В наших случаях более вероятным представляется тип III ГНТ (иммунокомплексный), при котором аллергенами могут быть сравнительно небольшие растворимые белки, а эффекторами служат антитела к микобактериальным антигенам, уже предсуществующие к моменту внутрикожной пробы. Эти антитела, преимущественно подклассов IgG1, IgG2 и IgG3, а также класса IgM, образуют с введенными в кожу веществами иммунные комплексы, которые активируют систему комплемента. Либерация анафилоксинов C3a, C3b и C5a ведет к повышению проницаемости сосудов, распаду нейтрофилов и воспалительному повреждению окружающих тканей. Клиницисты подчеркивают, что анафилактические реакции этого типа иногда могут развиваться стремительно, больной сразу теряет созна-

ние, артериальное давление не определяется, дыхание в легких не выслушивается. Протившоковая терапия при этом неэффективна [14, 15].

Также весьма вероятно развитие на внутрикожную инъекцию туберкулезных антигенов анафилактоидных (аллергоидных) реакций, которые клинически очень сходны с анафилактическими, но в них отсутствует иммунологическая стадия. Высвобождение в месте инъекции анафилоксинов C3a, C3b, C5a или биологически активных аминов (гистамина, ацетилхолина, брадикинина и других) в таком случае происходит в результате прямого воздействия на клетки различных веществ, без участия специфических антител [15]. При этом прямыми либераторами медиаторов воспаления могут быть компоненты бактериальных клеток, их генноинженерные продукты, следовые количества среды культивирования. Нередко природа таких реакций имеет смешанный характер, когда к их возникновению причастны одновременно различные механизмы.

По существу, все варианты гиперчувствительности являются попыткой защиты организма от чужеродных агентов, однако избыточный ответ приводит к повреждению его клеток, органов и систем.

Независимо от того, к какой категории — местные или системные — немедленные реакции относятся, степень их тяжести определяется выраженностью и скоростью развития гемодинамических нарушений и воспаления. Чем быстрее они проявляются, тем выше тяжесть — вплоть до анафилактического шока. Поэтому наблюдение за пациентом в течение некоторого времени после инъекции никогда не будет лишним.

Заключение

Очевидно, что аллерген туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест) способен вызывать у некоторых детей непредвиденные побочные местные и системные реакции гиперчувствительности немедленного типа. Возможными механизмами манифестных проявлений индивидуальной непереносимости могут быть анафилактические и/или анафилактоидные реакции, вызванные генноинженерными белками, компонентами бактериального синтеза или среды культивирования. Рассмотренные выше пять случаев гиперчувствительности немедленного типа на пробу с Диаскинтестом не представляли опасности для жизни, наиболее яркими их проявлениями были обширный болезненный отек на руке, лихорадка, пузырьковые герпетическо-формные высыпания на коже. С целью профилактики развития более опасных побочных реакций необходимо наблюдать пациентов не менее 15 минут после проведения проб и быть готовыми к борьбе с анафилаксией. Целесообразно ввести в нашей стране регистрацию побочных реакций немедленного типа после проведения аллергических проб с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным, учитывая при этом степень тяжести.

Для инновационного препарата Диаскинтест® испытание практикой еще только начинается, в то время как за почти вековую историю туберкулина его свойства, казалось бы, досконально изучены. Однако даже здесь все еще остаются научные лакуны, ждущие своих исследователей.

Литература/References:

1. О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России № 109 от 21.03.03. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 855 от 29.10.09. On introduction of changes to the application number 4 to the order of Ministry of Health of Russia № 109 from 21.03.03. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation № 855 of 29.10.09. (In Russ).
2. Киселев В.И., Пальцев М.А., Перельман М.И., Барановский П.М. Научное обоснование и создание аллергена туберкулезного рекомбинантного CFP10-ESAT6 (препарат «Диаскинтест®») / В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Изд 2-е п/ред. Пальцева М.А. — М.: «Шико», 2011. — С. 88—97. Kiselev V.I., Paltsev M.A., Perelman M.I., Baranovsky P.M. Scientific substantiation and creation of a recombinant allergen tuberculosis CFP10-ESAT6 (drug «Diaskintest®») / In.: [Skin testing with the drug «Diaskintest®» — new opportunities for identifying TB infection]. Univ 2-nd. Ed Paltsev M.A. — M.: Chico, 2011. S. 88—97. (In Russ).
3. Леви Д.Т., Рухамина М.Л. Доклинические исследования препарата «Диаскинтест®» / В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Изд 2-е п/ред. Пальцева М.А. — М.: «Шико», 2011. — С. 98—113. Levy D.T., Ruhamina M.L. Pre-clinical studies of the drug «Diaskintest®» / In.: [Skin testing with the drug «Diaskintest®» — new opportunities for identifying TB infection]. Univ 2-nd. Ed Paltsev M.A. — M.: Chico, 2011. S. 98—113. (In Russ).
4. Бочарова И.В., Демин А.В. Доклинические исследования специфичности препарата «Диаскинтест®» / В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Изд 2-е п/ред. Пальцева М.А. — М.: «Шико», 2011. — С. 114—124. Bocharova I.V., Demin A.V. Preclinical studies specificity «Diaskintest®» / In.: [Skin testing with the drug «Diaskintest®» — new opportunities for identifying TB infection]. Univ 2-nd. Ed Paltsev M.A. — M.: Chico, 2011. S. 114—124. (In Russ).
5. Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Слогодская Л.В., Ерохин В.В., Овсянкина Е.С., Яблонский П.К. и др. / В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Изд 2-е п/ред. Пальцева М.А. — М.: «Шико», 2011. — С. 125—133. Litvinov V.I., Seltsovskiy P.P., Slogotskaya L.V., Erokhin V.V., Ovsyankina E.S., Yablonsky P.K. et al. Clinical studies on the use of skin testing with the drug «Diaskintest®» / In.: [Skin testing with the drug «Diaskintest®» — new opportunities for identifying TB infection]. Univ 2-nd. Ed Paltsev M.A. — M.: Chico, 2011. S. 125—133. (In Russ).
6. Кисличкин Н.Н., Ленхерр-Ильина Т.В., Красильников И.В. Диагностика туберкулеза. Туберкулин и группа препаратов на основе белков ESAT-6/CFP-10 // Инфекционные болезни. 2016. Т. 14, № 1. С. 48—54. Kislichkin N.N., Lenherr-Illina T., Krasilnikov I.V. TB-diagnosis. Tuberculin and a group of drugs based on proteins ESAT-6 / CFP-10 // Infectious Diseases. 2016, V. 14, № 1. P. 48—54. (In Russ).
7. Аксенова В.А., Барышников Л.А., Клевно Н.И. и др. / В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Изд 2-е п/ред. Пальцева М.А. — М.: «Шико», 2011. — С. 134—151. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. et al. [Skin testing with the drug «Diaskintest®» — new opportunities for identifying TB infection]. Univ 2-nd. Ed Paltsev M.A. — M.: Chico, 2011. S. 134—151. (In Russ).
8. Слогодская Л.В., Кочетков Я.А., Овсянкина Е.С. и др. Возможности применения «Диаскинтеста®» при туберкулезе у детей и взрослых / В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Изд 2-е п/ред. Пальцева М.А. — М.: «Шико», 2011. — С. 152—180. Slogotskaya L.V., Kochetkov YA.A., Ovsyankina E.S. et al. Possible applications «Diaskintesta®» for tuberculosis in children and adults / In.: [Skin testing with the drug «Diaskintest®» — new opportunities for identifying TB infection]. Univ 2-nd. Ed Paltsev M.A. — M.: Chico, 2011. S. 152—180. (In Russ).
9. Aggerbeck H., Madsen S.M. Safety of ESAT-6 // Tuberculosis, 2006; 86: 363—373.
10. Hoff S.T., Peter J.G., Theron G. et al. Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection // European Respiratory Journal (ERJ) Express. Published on December 17, 2015 as doi: 10.1183/13993003.01464-2015.
11. Froeschle J.E., Frederick L.R., Bloh A.M. Immediate hypersensitivity reactions after use of tuberculin skin testing // Clinical Infectious Diseases, Volume 2002, 34, Issue 1, p. e12—e13.
12. Youssef E., Wooltorton E. Serious allergic reactions following tuberculin skin tests // CMAJ (Canadian Medical Association Journal), July 5, 2005, Vol. 173, no. 1 doi: 10.1503/cmaj.050710.
13. Coombs R., Gell P. The classification of allergic reactions underlying diseases. In: P.G.H. Gell, R.R.A. Coombs (Eds.) Clinical Aspects of Immunology. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1963, p. 217—237.
14. Клинические рекомендации. Аллергология / под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 240 с. [Clinical guidelines. Allergy] / ed. Haitov R.M., Ilyina N.I. — M.: GEOTAR Media, 2006. — 240 p. (In Russ).
15. Manual Allergy and Immunology (3-е edition) / Edited by Lawlor G. Jr., Fisher T., Adelman D. Little, Brown and Company/ — Boston/New York/Toronto/London/ 1995/ — 806 p.

Роль метапневмовируса и бокавируса в развитии острых респираторных инфекций у госпитализированных больных в эпидсезоны 2011—2014 гг. в Пензенской области

И. А. МАЛОВА¹, И. П. БАРАНОВА²

ФГБУЗ Медико-санитарная часть № 59 ФМБА России¹,
ГБОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей
Министерства здравоохранения Российской Федерации²

В статье представлены результаты сравнительного анализа клинических данных, лабораторных и инструментальных методов исследования у пациентов с бокавирусной и метапневмовирусной инфекциями, госпитализированных в инфекционное отделение.