

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

# **ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА**

Учебное пособие

ТОМСК  
Сибирский государственный медицинский университет  
2016

УДК 616.24-002.5-07(075.8)

ББК 55.4-4я73

Д 440

Авторы:

**Филинюк О.В., Колоколова О.В., Буйнова Л.Н.,  
Земляная Н.А., Кабанец Н.Н.**

Д 440     Диагностика туберкулеза: учебное пособие / О. В. Филинюк, О. В. Колоколова, Л. Н. Буйнова и др. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2016. – 160 с.

Данное пособие содержит материал, отражающий современный алгоритм выявления и диагностики туберкулеза. В учебном пособии представлены стандартные подходы к диагностике туберкулеза, которые определены в методических рекомендациях по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания (приказ Минздрава России от 29.12.2014 № 951). Особое внимание уделено современным молекулярно-генетическим методам идентификации возбудителя туберкулеза. В пособии после каждой главы приведены тестовые задания, в конце изложения материала представлены ситуационные задачи по применению алгоритма диагностики туберкулеза в различных возрастных группах. Предложенная структура пособия помогает выделить главные диагностические аспекты туберкулеза, организовать и конкретизировать учебный процесс.

Учебное пособие «Диагностика туберкулеза» подготовлено по дисциплине «Фтизиатрия» в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования для студентов, обучающихся по основным образовательным программам – программам специалитета по специальностям: Лечебное дело, Педиатрия.

УДК 616.24-002.5-07(075.8)

ББК 55.4-4я73

**Рецензент:**

**М.Р. Карпова** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. микробиологии и вирусологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

*Утверждено и рекомендовано к печати Центральным методическим советом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (протокол №8 от 02.12.2015).*

© Сибирский государственный медицинский университет, 2016  
© Филинюк О.В., Колоколова О.В., Буйнова Л.Н., Земляная Н.А., Кабанец Н.Н., 2016

## ВВЕДЕНИЕ

По оценке Всемирной организации здравоохранения, Россия входит в число 22 стран с высоким бременем туберкулеза (ТБ). При этом в Российской Федерации наблюдается устойчивое снижение заболеваемости туберкулезом (с 2001 г.) и смертности от него (с 2006 г.). Несмотря на достигнутые результаты, эпидемическая ситуация по туберкулезу в стране оценивается как весьма напряженная. Одной из причин этого являются рост доли туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) и рост доли пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, требующих особого подхода к диагностике и лечению. Распространение в стране ВИЧ-инфекции оказывает существенное влияние на эпидемическую ситуацию по туберкулезу. В настоящее время, когда организационно-методические и научно-исследовательские мероприятия направлены на снижение заболеваемости туберкулезом, роль лабораторных исследований значительно возросла.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра предусмотрено подтверждение диагноза туберкулеза результатами микробиологического выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) или гистоморфологического исследования (наличие казеоза, эпителиоидных и гигантских клеток Пирогова—Лангханса).

Для успешного лечения нужна быстрая и качественная этиологическая диагностика туберкулеза. Микроскопические методы исследования играют важную роль в выявлении МБТ и диагностике туберкулеза. Бактериоскопия достаточно эффективна, экономически выгодна, так как не требует особого оборудования и химических реактивов. Преимуществом бактериоскопического метода исследования является также быстрота получения результата. Данный метод позволяет в короткие сроки выявить наиболее эпидемически опасных больных туберкулезом.

Использование автоматизированных систем культурального исследования сокращает время определения лекарственной чувствительности возбудителя до 3–4 недель вместо 3 месяцев при классических методиках, а молекулярно-генетические методы позволяют в считанные часы определить в мокроте генетические маркеры МБТ и наличие мутаций, ассоциированных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя заболевания.

Ускоренные методы лабораторной диагностики значительно повышают вероятность эффективного лечения больных МЛУ ТБ и сокращают сроки химиотерапии. Особенно важно использование этих методов у больных ВИЧ-инфекцией, учитывая высокую вероятность у них быстрого прогрессирования туберкулеза без адекватной терапии.

Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на фоне иммуносупрессии представляет значительные трудности. Это связано с многообразием клинических и рентгенологических проявлений, нехарактерных для классического течения туберкулеза, а также расширением дифференциально-диагностического ряда за счет других ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

У больных, у которых отсутствуют микробиологические и морфологические данные, диагноз туберкулеза органов дыхания устанавливается по косвенным признакам, полученным с помощью других методов обследования, наиболее важными из которых являются рентгенологические методы и иммунодиагностика.

При диагностике туберкулеза органов дыхания и других заболеваний со сходными клинико-рентгенологическими проявлениями, как правило, необходимо применять дополнительные методы исследования. Выбор наиболее информативного направления определяется клинико-рентгенологическими симптомами.

Таким образом, знакомство студентов-лечебников с новыми алгоритмами и методами диагностики туберкулеза может дать положительный результат в организации рациональной работы по выявлению и диагностике туберкулеза, улучшающий эпидемиологический прогноз заболевания в стране.

Авторы рассчитывают, что представленный материал будет полезен фтизиатрам, терапевтам, пульмонологам, врачам общей врачебной практики. Правильно организованный диагностический процесс и использование современных методов диагностики позволяют верифицировать диагноз в минимальные сроки и дать клиницисту всю информацию, необходимую для выбора оптимальной тактики лечения.

## ГЛАВА 1

### ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ О ТУБЕРКУЛЕЗЕ

В связи с разнообразием типов туберкулезных бактерий у животных, птиц, человека можно предположить, что туберкулез – одно из наиболее древних и распространенных заболеваний. Начало туберкулезной инфекции следует искать в той эпохе глубокой древности, когда люди начали жить в более компактных социальных группах. На костных останках древних людей сохранились ясные следы туберкулезных поражений. На папирусах, найденных в Египте, были впервые обнаружены описания таких болезней, как изнурительная лихорадка, болезни дыхательных путей, кровотечения. Судя по раскопкам, египтологи утверждают, что туберкулез в Древнем Египте имел широкое распространение среди населения и считался болезнью, характерной для бедных людей и в особенности для порабощенных народов. От Древнего Египта сохранились до нашего времени мумии со следами туберкулеза позвоночника.

В медицине древней Индии, в так называемых законах Ману есть упоминание, что легочная чахотка и поражение лимфатических узлов (по описанию, очевидно, туберкулезное), как нечистые, неизлечимые заболевания, передаются внутри семьи. В Китае туберкулез в качестве самостоятельной болезни был известен уже в VI веке до нашей эры.

Первое описание заболевания, которое мы называем туберкулезом, можно найти в трудах Гиппократ (460–377 гг. до нашей эры). Он указывал, что заболевают этим недугом чаще люди молодого возраста, а предрасполагающими моментами являются неблагоприятные метеорологические факторы. Не зная возбудителя, не имея представления о физиологии и патофизиологии, не делая вскрытий трупов и не владея инструментальными методами обследования, Гиппократ описал симптомы, сохранившие диагностическое значение до наших дней: общий вид чахоточного больного, ознобы, кашель, исхудание, упадок сил, лихорадка, поносы, боль в груди, особенности мокроты. Гиппократ считал это заболевание наследственным и не признавал его

инфекционного начала. Хотя Аристотель считал, что болезнь может быть заразной. Гален, наиболее выдающийся греческий врач после Гиппократов, определяет туберкулез как «язвы в легких, грудной клетке и в горле, в сопровождении кашля, лихорадки и выделения». Греческие врачи наблюдали вспышки туберкулезного процесса, скоротечную форму чахотки и осложнения в виде спонтанного пневмоторакса, кровотечения, эмпиемы. Гален считал, что основные изменения в легких происходят в виде воспаления, которое сопровождается образованием нарывов; откашливая, больной выделяет содержимое нарывов, в результате чего образуются полости, которые часто увеличиваются в объеме и постоянно выделяют гной, легочная ткань разрушается, и больной погибает от истощения и лихорадки. Гален знал также, что полости могут зарубцеваться, но только в том случае, когда прекратится выделение гноя. Вблизи Неаполя было построено несколько домов, где жили больные туберкулезом под медицинским присмотром – это был первый опыт санаторного лечения туберкулеза. Учение Гиппократов и Галена было хорошо известно врачам средневековой Европы.

Запрещение по религиозным мотивам вскрытий трупов в Средние века препятствовало развитию медицинской науки, и поэтому представления о туберкулезе формировались на основе наблюдений над больными, исключая подлинно научные принципы диагностики и терапии. Но лекари тех времен отмечали, что среди населения разных стран встречалось заболевание, отличительной чертой которого было истощение больного. Это заболевание было названо «чахоткой», или «сухоткой», так как больные под влиянием хронического течения болезни «чахли», «увядали», «истощались».

В трудах Абу Али ибн Сины (Авиценна) (980–1037) имеется описание признаков туберкулеза, где подчеркивается значение исходного состояния организма в возникновении и течении заболевания, а также указывается на возможность выздоровления. На русский язык переведены все труды Авиценны. Состояние медицины того времени наиболее полно отражает пятитомный «Канон врачебной науки», и описание туберкулеза занимает в нем большое место. Ибн Сина описал признаки плеврита, менингита, клинику и лечение туберкулеза легких и других болезней органов дыхания. Он высказал мысль о невидимых возбудителях лихорадочных болезней задолго до их открытия при микроскопическом исследовании; подчеркивал, что заражение происходит из испорченного воздуха, что больные – чаще молодые люди. Авиценна полагал, что чахотка передается по наследству.

Сведения о туберкулезе в России имеются в летописях и рукописных лечебниках. В XVI в. его называли «злая сухота», в XVII в. – «болезнь сухотения» и «скорби чахотка», в XVIII в. – «легочная чахотка». Термином «чахотка» называли заболевания, которые проявлялись легочным кровотечением, выделением большого количества мокроты, тяжелой интоксикацией и истощением организма – отсюда и вошедшее в медицинскую терминологию слово «фтиза», что в переводе с греческого означает «истощение». В настоящее время область медицины, изучающая проявления туберкулеза, называется фтизиатрией.

В XVI–XVII вв. в Западной Европе был сделан ряд открытий в области химии, физики и других естественных наук. Развивались техника, точные науки, также получил развитие метод опыта в науке. Возросшие технические возможности позволили тщательно исследовать органы умерших от туберкулеза.

Лейденский анатом Сильвий де ля Боэ (Sylvius de la Boe) при вскрытиях обнаружил в легких характерные изменения в виде бугорковых высыпаний и в 1670 г. сообщил об их связи с легочной чахоткой.

Подобных взглядов придерживался и Мортон (Morton). В 1689 г. появилась его первая монография о туберкулезе «Phtisiologia», в которой автор описывал туберкулезные изменения в легких, выделив три стадии туберкулезного процесса – воспаление, формирование бугорков, изъязвление.

В исследованиях английского патологоанатома Бейли (Bailli) понятия о различных проявлениях туберкулеза нашли дальнейшее развитие. Им были выделены узелковые изменения и творожистая инфильтрация как различные морфологические особенности одного заболевания, однако причина туберкулеза оставалась длительное время неясной.

Новый период в учении о туберкулезе открыл в 1819 г. французский врач Лаэннек (Laennec). Лейб-медик императора Наполеона, член Медицинской академии Франции, он разработал метод аускультации, изобрел стетоскоп (1816). После проведения клинико-анатомических исследований он изложил свое учение о туберкулезе в «Трактате о выслушивании или распознавании болезней легких и сердца».

Им впервые был введен термин «туберкулез», или «бугорчатка», от латинского «tuberculum» (бугорок). Он сумел увидеть связь между разнообразными проявлениями туберкулезного процесса и показал, что туберкулез легких и других органов характеризуется образовани-

ем изолированных очажков. Лаэннек установил, что бугорок и казеозный некроз составляют универсальные морфологические проявления туберкулеза. Однако Лаэннек отрицал воспалительное происхождение бугорков, относя туберкулез к опухолевым болезням.

Менее чем через 20 лет после Лаэннека русский хирург, блестящий клиницист и ученый Н.И. Пирогов сыграл большую роль в развитии и углублении представления о туберкулезе как общем заболевании организма. Н.И. Пирогов первым обратил внимание на гигантские клетки в туберкулезных бугорках, получившие потом имя Пирогова—Лангханса.

На основе множества опытов и наблюдений и опираясь на работы многих исследователей туберкулеза, 24 марта 1882 г. немецкий ученый Роберт Кох обнаружил возбудителя туберкулеза. Открытие возбудителя туберкулеза, «бациллы Коха» (БК), стало важнейшим событием в истории борьбы с этим заболеванием. Была установлена этиология туберкулеза, и его инфекционная сущность стала общепризнанным фактом. С установлением этиологии туберкулеза были сделаны первые шаги в сторону выявления источников инфекции, механизма ее распространения среди людей и животных, определения уровня инфицированности, заболеваемости, смертности в разных странах, а также разработки комплекса средств для предупреждения заражений и заболеваний.

**Развитие диагностики туберкулеза.** В 1890 г. Р. Кох впервые получил туберкулин. Он впервые установил изменение чувствительности организма к повторному введению возбудителя туберкулеза (феномен Коха). На этом основании Р. Кох в 1890 г. предложил для диагностики туберкулеза подкожную пробу с введением туберкулина.

В 1907 г. австрийский педиатр и иммунолог К. Пирке предложил накожную пробу с туберкулином для выявления инфицированных МБТ людей и ввел понятие об аллергии.

В 1910 г. Ш. Манту предложил внутрикожный метод введения туберкулина, который в диагностическом плане оказался чувствительнее накожного. В настоящее время внутрикожный метод широко известен как проба Манту.

В 1982–1984 гг. Ф. Цилем и Ф. Нельсеном был предложен эффективный метод окраски кислотоустойчивых МБТ.

В 1895 г. исторической вехой стало открытие В. Рентгеном Х-лучей.



**Создание противотуберкулезной вакцины.** В 1919 г. французский микробиолог А. Кальметт и ветеринарный врач К. Герен создали вакцинный штамм МБТ для противотуберкулезной вакцинации людей. Вакцинный штамм был назван «бацилла Кальметта—Герена» (BCG – Bacillus Calmette—Guerin). Впервые вакцина БЦЖ была введена новорожденному ребенку в 1921 г. Уже через 3 года первый опыт показал, что вакцинация безвредна. Смертность от туберкулеза среди вакцинированных детей в окружении бактериовыделителей была меньше, чем среди невакцинированных. В 1928 г. было рекомендовано вакцинировать БЦЖ новорожденных из очагов туберкулезной инфекции. С 1935 г. вакцинацию начали проводить в более широких масштабах не только в городах, но и в сельской местности. В середине 50-х годов вакцинация новорожденных в городах и сельской местности стала обязательной.

**Развитие методов лечения.** Для лечения туберкулеза в XIX в. использовали в основном санаторно-курортные факторы, гигиенический и диетический режимы.

Первый достаточно эффективный и патогенетически обоснованный метод лечения туберкулеза легких посредством искусственного пневмоторакса предложил в 1882 г. итальянский врач К. Форланини.

С середины 30-х годов для лечения некоторых больных туберкулезом легких начали применять хирургическое удаление пораженного легкого или его части.

Современная этиотропная терапия туберкулеза связана с открытием противотуберкулезных антибиотиков и химиопрепаратов. В 1943 г. в США наш бывший соотечественник микробиолог З. Ваксман совместно с А. Шацем получили первый высокоэффективный противотуберкулезный препарат стрептомицин, который оказывал бактериостатическое действие на МБТ. За открытие стрептомицина З. Ваксману в 1952 г. была присуждена Нобелевская премия.

С 1954 г. во фтизиатрии начали применять парааминосалициловую кислоту (ПАСК), тибон, препараты гидразида изоникотиновой кислоты (изониазид, фтивазид, салюзид, метазид). В начале 70-х годов в практику лечения больных туберкулезом вошли и другие высокоэффективные препараты – рифампицин, этамбутол. К концу прошлого века спектр лекарств еще более расширился, но возникла новая важная проблема – развитие устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам. Вторая проблема возникла в 80-х годах и была связана с распространением ВИЧ-инфекции, которая подавляет клеточный им-

мунитет и предрасполагает к заболеванию и тяжелому течению туберкулеза.

**Организация борьбы с туберкулезом.** В 1887 г. в Эдинбурге (Шотландия) был открыт первый противотуберкулезный диспансер (от франц. *dispenser* – избавлять, освобождать). Это новое учреждение оказывало больным не только медицинскую, но и социальную помощь.

В России противотуберкулезное движение началось в конце XIX в. Оно основывалось на благотворительной деятельности, в которой участвовали различные организации и многочисленные представители всех сословий. Первой общественной организацией по борьбе с туберкулезом было Пироговское общество врачей. В 1900 г. на VII Пироговском съезде врачей в Казани была создана постоянная комиссия по изучению туберкулеза. Комиссия разработала основы классификации туберкулеза, форму регистрационных карточек и подготовила материалы к специальному совещанию по борьбе с туберкулезом в России. Важное значение имела разработка наглядных пособий для популяризации сведений о туберкулезе среди населения.

В 1909 г. в Москве открыли первую бесплатную амбулаторную лечебницу для больных туберкулезом. Врачи в ней работали безвозмездно, лечили больных и вели большую профилактическую работу среди населения.

В 1910 г. была создана Всероссийская лига по борьбе с туберкулезом.

Другой организацией по борьбе с туберкулезом являлась секция при московском отделе «Русского общества охраны народного здоровья». Просветительская и студенческая комиссии секции проводили лекции, оформляли плакаты, воззвания, выставки с целью профилактики туберкулеза. В 1911 г. на секции был поставлен вопрос о строительстве первого санатория для больных туберкулезом.

В России почти во всех противотуберкулезных амбулаториях проводилась в широком масштабе лечебная работа. Для лечения больных туберкулезом применялись туберкулинотерапия, искусственный пневмоторакс, общеукрепляющие и симптоматические средства (мышьяк, фосфацид, дустан, презол, ихтиол и др.). При этом медикаменты выдавались бесплатно. Особое внимание при стационарном лечении больных уделялось питанию и гидротерапии (водные процедуры).

Одним из широких мероприятий секции была организация 20 апреля 1911 г. первого Туберкулезного дня, или Дня белой ромашки. Ра-

нее такие дни проводили в Швеции. В Москве на площадях, улицах, в магазинах, трамваях, учреждениях было расклеено 1000 плакатов, роздано 22 000 плакатов-летучек и 100 000 листов, в которых содержались сведения о причинах туберкулеза, мерах его предупреждения. Для сбора денежных средств была организована массовая продажа целлулоидного цветка – белой ромашки, которая стала символом борьбы с туберкулезом.

После Октябрьской революции организация борьбы с туберкулезом была переведена с благотворительной на государственную основу. В 1922 г. все противотуберкулезные учреждения были взяты на государственный бюджет.

Постепенно получила развитие новая медицинская специальность – фтизиатрия.

К концу 20-х годов работа диспансеров начала изменяться. От призывов к населению обращаться в диспансеры перешли к обучению врачей общей лечебной сети методам выявления туберкулеза. Медицинские работники общей лечебной сети стали направлять в диспансеры больных с подозрением на туберкулез.

К противотуберкулезной работе были привлечены местные органы власти и общественные организации. В результате социальных изменений и расширения противотуберкулезных мероприятий заболеваемость и смертность от туберкулеза уменьшились.

Однако с начала 30-х годов заболеваемость туберкулезом вновь стала возрастать из-за тяжелых социально-экономических условий, связанных с жестким выполнением пятилетних планов индустриализации и коллективизации сельского хозяйства. В послевоенные годы противотуберкулезная служба в стране продолжала совершенствоваться. Для выявления ранних и скрыто протекающих форм туберкулеза с середины 40-х годов используют флюорографию. С 1961 г. флюорографические обследования населения с целью выявления туберкулеза и другой патологии органов грудной полости стали проводить в массовом порядке.

С целью обеспечения дальнейшего лечения больных туберкулезом вводились индивидуальные длительные сроки лечения больных в туберкулезных больницах и санаториях, увеличивались до 10 месяцев сроки выдачи больничных листов по временной нетрудоспособности в связи с заболеванием. С целью усиления организации борьбы с туберкулезом предусматривалась организация крупных противотуберкулезных диспансеров со стационарами. В штатах районных сельских

больниц вводилась должность медицинской сестры (фельдшера) по противотуберкулезным прививкам и патронажу больных туберкулезом.

Все эти мероприятия привели к значительному снижению выявления больных с запущенными формами туберкулеза. Своевременное выявление, система комплексного длительного непрерывного лечения создали возможность клинического излечения 70–80% вновь диагностированных больных с активными формами туберкулеза.

В 70–80-е годы прошлого столетия в стране сформировалась единая система организации противотуберкулезной помощи населению. Управление системой противотуберкулезной помощи в стране осуществлялось МЗ СССР. Методическими и научными центрами по ее организации являлись НИИ туберкулеза.

Специализированная медицинская помощь на местах оказывалась в противотуберкулезных диспансерах, тубкабинетах ЦРБ, туберкулезных больницах и санаториях. Работа по борьбе с туберкулезом проводилась комплексно: лечебно-профилактическими учреждениями общей сети, противотуберкулезной службой и санитарно-эпидемиологическими станциями. Проведение в стране широких государственных мероприятий по борьбе с туберкулезом и повышение качества работы противотуберкулезных учреждений привели к улучшению всех основных эпидемиологических показателей.

Современный период, начавшийся в начале 90-х годов XX столетия, связан с резким ухудшением эпидемиологической ситуации. Основными причинами резкого увеличения заболеваемости туберкулезом и смертности от него в России являются следующие: кризис экономики, недостаточное финансирование мероприятий борьбы с туберкулезом; снижение жизненного уровня большой группы населения, в частности, ухудшение питания со значительным уменьшением потребления белковых продуктов, а также возникновение стрессовых ситуаций в связи с неустойчивым положением в стране; локальные военные конфликты в некоторых регионах; резко увеличившаяся миграция больших групп населения, практически выпадающих из поля зрения лечебно-профилактических учреждений; ухудшение проведения всего комплекса мероприятий, направленных на профилактику и выявление туберкулеза; увеличение числа больных с тяжелыми формами заболевания, особенно вызванными лекарственно-устойчивыми микобактериями.

Ухудшение эпидемической ситуации по туберкулезу и изменившиеся социально-экономические условия в стране реализовали новые

приоритетные направления развития системы организации оказания помощи больным туберкулезом в России. Начиная с 2000 года, в Российской Федерации наблюдается снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза.

## **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

Выберите правильный ответ.

### **1. ДОКАЗАЛ ИНФЕКЦИОННУЮ ПРИРОДУ ТУБЕРКУЛЕЗА**

- 1) Кох
- 2) Пастер и Кальметт
- 3) Вильмен и Кальметт
- 4) Пастер и Герен
- 5) Лаэннэк

### **2. АВТОРОМ ТЕРМИНА «ТУБЕРКУЛЕЗ» ЯВЛЯЕТСЯ**

- 1) Лаэннек
- 2) Вирхов
- 3) Кох
- 4) Пирогов
- 5) Боткин

### **3. ПЕРВОЕ ОПИСАНИЕ МИКРОСКОПИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ГРАНУЛЕМЫ СДЕЛАЛ**

- 1) Пирогов
- 2) Кох
- 3) Ранке
- 4) Сокольский
- 5) Лангханс

### **4. СЛОВО «ТУБЕРКУЛЕЗ» ОЗНАЧАЕТ**

- 1) бугорок
- 2) камень
- 3) заболевание
- 4) истощение

### **5. МОНОГРАФИЮ «ФТИЗИОЛОГИЯ, ИЛИ ТРАКТАТ О ЧАХОТКЕ» НАПИСАЛ**

- 1) И. Шенлейн
- 2) Б. Вильмен
- 3) Парацельс
- 4) Р. Мортон

6. ИЗОБРЕЛ СТЕТОСКОП

- 1) Лаэннек
- 2) Кох
- 3) Вирхов
- 4) Боткин

7. РОБЕРТ КОХ ОТКРЫЛ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В

- 1) 1852 г.
- 2) 1862 г.
- 3) 1882 г.

8. ВАКЦИНА БЦЖ БЫЛА ПОЛУЧЕНА

- 1) Кохом
- 2) Кальметтом
- 3) Берингом
- 4) Эрлихом

9. ТУБЕРКУЛИН ВПЕРВЫЕ ПОЛУЧЕН

- 1) Лаэннеком
- 2) Кохом
- 3) Кальметтом
- 4) Мечниковым

## ГЛАВА 2

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Основной источник заражения ТБ – больной туберкулезом (чаще всего легочной локализации), выделяющий МБТ. Такие больные составляют от 50 до 75% среди всех впервые выявленных больных ТБ. Один бациллярный больной за год может инфицировать около 10 человек. При средней продолжительности жизни такого больного, в случае отсутствия лечения в течение двух лет, он инфицирует до 20 человек и более. Риск инфицирования значительно возрастает при тесном семейном или бытовом контакте с больным, выделяющим в окружающую среду микобактерии туберкулеза при кашле, чихании или разговоре. Большое значение приобретает фактор времени, особенно если человек проводит в тесном контакте с больным туберкулезом более 8 часов. Чем меньше часов человек проводит с больным и чем скуднее у последнего бактериовыделение, тем ниже риск инфицирования. У лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза, риск развития активного туберкулезного процесса составляет 10%. При этом половина из них заболит в течение первых 2-х лет, а другая половина – в течение последующей жизни. Следовательно, чем раньше будет выявлен больной туберкулезом, особенно с наличием бактериовыделения, тем меньший процент населения он успеет инфицировать.

Таким образом, риск инфицирования зависит от:

- массивности бактериовыделения у больного;
- времени контакта с больным;
- близости контакта и объема помещения, в котором происходит контакт с бациллярным больным.

Наиболее опасными с точки зрения инфицирования окружающих являются пациенты с бактериовыделением, выявляемым методом микроскопии мазков мокроты.

Входными воротами туберкулезной инфекции являются дыхательные пути, т. е. основной путь распространения – аэрозольный или воздушно-капельный. Но есть опасность заражения через желудочно-кишечный тракт (энтерально), а также через поврежденную кожу и

слизистые оболочки (контактно) в очагах туберкулезной инфекции без соблюдения санитарно-гигиенических правил.

Возбудитель туберкулеза – микобактерия туберкулезного комплекса – способен поражать любой орган, однако чаще всего заболевание имеет легочную локализацию.

Как правило, в условиях нашей страны, заражаются туберкулезом в детстве. Большинство остается здоровыми, но инфицированными. Заражение в большинстве случаев не приводит к заболеванию в связи с наличием у человека высокой степени врожденной резистентности к ТБ. При обратном развитии образовавшегося туберкулезного воспаления формируется петрификат. Инфицирование проявляет себя появлением впервые в жизни положительной реакции на туберкулиновую пробу Манту. При этом в организме формируется приобретенный иммунитет, поддерживаемый пожизненно живой инфекцией. В этом положительная роль инфицирования. Отрицательная роль его заключается в опасности активации инфекции в петрификатах и развитии заболевания. Заболевание, развивающееся в результате первичного инфицирования, называется первичным туберкулезом. Опасность заболевания первичным ТБ сохраняется до завершения обратного развития морфологических туберкулезных изменений с формированием петрификата. От момента заражения до обратного развития изменений проходит не менее 3 лет, иногда этот период затягивается до 5 лет. Считается, что заболевают первичным туберкулезом около 5% от числа инфицированных. Первичным туберкулезом преимущественно болеют дети.

Заболевание, развивающееся в результате активации инфекции в петрификатах или повторного заражения, называется вторичным. Такой туберкулез развивается чаще у взрослых через годы и десятки лет после первичного заражения МБТ. При этом на протяжении оставшейся жизни заболевает еще 5–10 %. В современных неблагоприятных эпидемиологических условиях нередко вторичным ТБ заболевают и дети старшего возраста, подростки. Преобладающее большинство заболевших туберкулезом среди населения в нашей стране составляют больные вторичным туберкулезом.

Инфекционный процесс является результатом взаимодействия возбудителя и организма человека. В эпидемиологических исследованиях важное место занимает изучение восприимчивости человека к туберкулезной инфекции. Человек обладает высокой естественной со-



противляемостью к туберкулезу. Однако сопротивляемость на протяжении жизни неодинакова.

Факторами, увеличивающими вероятность развития заболевания, являются время, прошедшее с момента инфицирования, а также иммунный статус инфицированного, в том числе наличие ВИЧ-инфекции. Наличие ВИЧ-инфекции значительно увеличивает риск развития заболевания туберкулезом у человека, инфицированного микобактериями туберкулеза. Если среди ВИЧ-негативных, инфицированных туберкулезом, заболевание развивается в 5–10% случаев на всем протяжении жизни, то у ВИЧ-положительных, инфицированных туберкулезом, этот показатель достигает 60% (в течение жизни) или 10% в год. По некоторым статистическим данным, риск возникновения заболевания туберкулезом у ВИЧ-инфицированных увеличивается примерно в 170 раз.

К другим факторам риска развития заболевания относятся:

- возраст;
- пол;
- недостаточность питания;
- сопутствующие заболевания (неспецифические воспалительные процессы в бронхолегочной системе, диабет и др.);
- генетическая предрасположенность;
- наличие постоянного контакта с бациллярным больным туберкулезом;
- отсутствие у инфицированного химиопрофилактики.

Вакцинация и/или превентивная химиотерапия не защищают человека от инфицирования, но снижают риск возникновения или тяжесть протекания заболевания.

К основным эпидемиологическим показателям распространенности туберкулеза относятся инфицированность, заболеваемость, болезненность (или распространенность), смертность.

**Инфицированность** – это процентное отношение количества лиц, которые положительно реагируют на туберкулин, к количеству обследованных, за исключением лиц с поствакцинальной аллергией (в процентах).

**Заболеваемость** – количество впервые выявленных больных с активной формой туберкулеза на 100 000 жителей данного региона/района/страны на протяжении года.

**Болезненность** – это общее количество больных с активной формой туберкулеза на 100 000 жителей данного регио-

на/района/страны на конец года.

**Смертность** – количество умерших от туберкулеза на протяжении года на 100 000 жителей данного региона/района/страны.

**Летальность** – это отношение количества умерших за год от туберкулеза к количеству больных туберкулезом, которые находились в том самом году на учете в диспансере.

Смертность от туберкулеза и болезненность в значительной мере зависят от эффективности лечебных мероприятий, инфицированность и заболеваемость – от профилактических мероприятий. Вместе с тем инфицированность, заболеваемость, болезненность и смертность связаны с социально-бытовыми условиями жизни людей.

Одной из главных задач противотуберкулезной программы страны должно стать снижение частоты инфицирования туберкулезом (резервуара инфекции). Для снижения уровня инфицированности населения мероприятия противотуберкулезной программы должны быть направлены на то, чтобы:

– каждый бактериовыделитель был своевременно выявлен и направлен на лечение;

– каждый небациллярный больной туберкулезом также должен быть выявлен и направлен на лечение, пока он не стал заразным.

## **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

Выберите один правильный ответ.

### **1. ОСНОВНОЙ ПУТЬ ПРОНИКНОВЕНИЯ МБТ В ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА**

- 1) аэрогенный
- 2) алиментарный
- 3) контактный
- 4) трансмиссивный
- 5) внутриутробный

### **2. НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫМИ ИСТОЧНИКАМИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ЯВЛЯЮТСЯ**

- 1) больные туберкулезом легких
- 2) больные внелегочным туберкулезом
- 3) ВИЧ-инфицированные
- 4) больные туберкулезом дети

### **3. В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ЧАЩЕ ВСЕГО НАБЛЮДАЕТСЯ**

- 1) алиментарный путь заражения
- 2) аэрогенный механизм заражения

- 3) трансплацентарный путь заражения
- 4) контактный путь заражения

4. ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПУТЕЙ ПРОНИКНОВЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В ОРГАНИЗМ ЧАЩЕ ПОРАЖАЮТСЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

- 1) органы дыхания
- 2) желудочно-кишечный тракт
- 3) мочевыделительные органы
- 4) кроветворение
- 5) опорно-двигательный аппарат

5. ПРОНИКНОВЕНИЕ МБТ КОНТАКТНЫМ ПУТЕМ ЧЕРЕЗ НЕПОВРЕЖДЕННУЮ КОЖУ

- 1) возможно
- 2) невозможно
- 3) возможно при особых условиях

6. О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ ПОКАЗАТЕЛЬ

- 1) заболеваемости
- 2) болезненности
- 3) смертности
- 4) инфицированности

7. ПОКАЗАТЕЛЬ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА – ЭТО

- 1) число больных туберкулезом, стоящих на учете на конец года, в пересчете на 100 тыс. жителей также на конец года
- 2) число больных активным туберкулезом на конец года
- 3) удельный вес больных туберкулезом среди всех больных на данной территории
- 4) число больных туберкулезом в пересчете на 1000 жителей
- 5) число больных туберкулезом, состоящих на учете в диспансере

8. ПОКАЗАТЕЛЬ СМЕРТНОСТИ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА – ЭТО ЧИСЛО УМЕРШИХ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА БОЛЬНЫХ

- 1) и зарегистрированных противотуберкулезным диспансером
- 2) и зарегистрированных всеми службами здравоохранения в течение отчетного года
- 3) в течение отчетного года и зарегистрированных всеми службами здравоохранения в пересчете на 100 тыс. населения
- 4) в течение года

9. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ – ЭТО

- 1) число больных туберкулезом в пересчете на 1000 жителей

- 2) число больных туберкулезом в пересчете на жителей
- 3) процент больных, исчисленный к населению данной местности
- 4) число больных туберкулезом, выявленных в данном году
- 5) число впервые выявленных в отчетном году больных туберкулезом в пересчете на 100 тыс. населения

10. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЙ РЕЗЕРВУАР ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ, – ЭТО

- 1) смертность
- 2) потенциальный очаг
- 3) контактность
- 4) инфицированность
- 5) болезненность

11. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ ЯВЛЯЕТСЯ ОДНОЙ ИЗ ОСНОВНЫХ ПРИЧИН ВЫСОКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В

- 1) РФ
- 2) мире
- 3) очагах инфекции
- 4) «группах риска»

12. ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ОСНОВЕ ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭТО

- 1) контакт – инфицирование – болезнь – исход
- 2) контакт – инфицирование – исход
- 3) контакт – инфицирование
- 4) контакт – исход
- 5) контакт – болезнь – инфицирование

13. РИСК РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОСОБЕННО ВЕЛИК У

- 1) больных гепатитом С
- 2) больных бронхитом
- 3) больных с микозами
- 4) ВИЧ-инфицированных
- 5) БЦЖ-инфицированных

## ГЛАВА 3

### ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

**Выявление туберкулеза – это отбор пациентов, у которых при проведении целенаправленных диагностических мероприятий с большой вероятностью подтверждается диагноз.**

Методы активного выявления туберкулеза – это система мер, проводимая в государственном масштабе, охватывающая широкие слои населения, независимо от наличия или отсутствия жалоб. Эти пути выявления называются профилактическими, потому что люди активно привлекаются к обследованию, не дожидаясь развития заболевания. Только активные (профилактические) осмотры и обследования населения позволяют проводить раннее и своевременное выявление туберкулеза, то есть выявлять заболевание вскоре после заражения и на начальных стадиях его развития, когда патологические изменения могут быть обратимыми.

Согласно Санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза» выявление больных туберкулезом осуществляется врачами всех специальностей, средними медицинскими работниками медицинских и оздоровительных организаций.

Выявление больных туберкулезом проводится с помощью скрининговых периодических обследований населения (рентгенологические обследования органов грудной клетки у взрослых, иммунодиагностика у детей) и при обращении за медицинской помощью с жалобами, подозрительными на туберкулез. Таким образом, диагностические мероприятия требуются следующим группам лиц:

1. лицам, у которых при скрининговых (массовых флюорографических) обследованиях органов грудной клетки обнаруживаются патологические изменения (очаговые, инфильтративные тени, полостные образования, диссеминированные, диффузные изменения в легочной ткани, наличие жидкости в плевральной полости, увеличение внутригрудных лимфоузлов);

2. детям, у которых при массовой иммунодиагностике выявлены одно или несколько следующих состояний: впервые выявленная положительная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л («вираж»), усиливающаяся чувствительность к туберкулину (на 6 мм и более), выраженная и гиперергическая чувствительность к туберкулину (15 мм и более), сомнительная или положительная реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинатным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг);

3. лицам, имеющим симптомы, свидетельствующие о возможном заболевании туберкулезом, в том числе: кашель, продолжающийся более 3 недель, боли в грудной клетке, кровохарканье, общая интоксикация неясного генеза продолжительностью более 2 недель с наличием лихорадки, потливости, потери массы тела, быстрой утомляемости;

4. лицам с хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания, у которых частые (более 2 раз в год) обострения и отсутствие выраженной положительной динамики (сохраняющиеся изменения при лабораторных исследованиях) на проводимое противовоспалительное лечение в течение более 3 недель;

5. лицам, у которых при проведении диагностических мероприятий по поводу любого заболевания выявляются признаки, свидетельствующие о возможности наличия туберкулеза;

6. больным ВИЧ-инфекцией при наличии у них одного из следующих симптомов: кашля, лихорадки, потливости, снижения массы тела.

При подозрении на туберкулез в медицинских организациях проводится обследование заболевшего в установленном объеме в целях уточнения диагноза. При обнаружении во время обследования пациента признаков, указывающих на возможное заболевание туберкулезом, в целях постановки окончательного диагноза он направляется в специализированную медицинскую организацию по профилю «фтизиатрия» по месту жительства.

Противотуберкулезная медицинская организация по завершении обследования пациента в течение 3 рабочих дней информирует медицинскую организацию, направившую больного на обследование, о результатах обследования и окончательном диагнозе.

В случае подтверждения диагноза «туберкулез» противотуберкулезная медицинская организация, установившая диагноз, информирует органы, осуществляющие федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

## **Профилактические медицинские осмотры взрослого населения**

В целях раннего выявления туберкулеза у взрослого населения профилактическим медицинским осмотрам подлежат граждане Российской Федерации, иностранные граждане и лица без гражданства (далее – население).

Профилактические медицинские осмотры населения проводят в массовом, групповом (по эпидемическим показаниям) и индивидуальном порядке в лечебно-профилактических организациях по месту жительства, работы, службы, учебы или содержания в следственных изоляторах и исправительных учреждениях в порядке, утверждаемом Министерством здравоохранения Российской Федерации.

При профилактических медицинских осмотрах населения используют методы, методики и технологии проведения медицинского обследования, утверждаемые Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Планирование профилактических осмотров взрослого населения на туберкулез проводится медицинской организацией после уточнения численности населения, прикрепленного к медицинской организации (работающего и неработающего), его возрастного и профессионального состава, анализа данных индивидуальных учетных форм и медицинских документов, содержащих сведения о проведенном обследовании.

Уточнение численности прикрепленного работающего населения проводится медицинской организацией ежегодно.

Противотуберкулезные медицинские организации формируют сводные годовые планы по прикрепленным территориям и сводный план по субъекту Российской Федерации в разрезе муниципальных образований. Указанные планы согласовываются с органами, уполномоченными осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

Сводный план по субъекту Российской Федерации утверждается органом исполнительной власти субъекта Российской Федерации в области охраны здоровья граждан.

Контроль за своевременным прохождением сотрудниками организации профилактических осмотров на туберкулез осуществляется руководством организации.

Руководители предприятий, организаций по запросу обслуживающей медицинской организации предоставляют информацию, необ-

ходимую для организации и проведения профилактических обследований сотрудников в целях раннего выявления туберкулеза.

Медицинской организацией, осуществляющей профилактические обследования в целях раннего выявления туберкулеза, составляется годовой план проведения профилактических обследований в целях раннего выявления туберкулеза, который согласовывается с территориальными органами федерального органа исполнительной власти, уполномоченного осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

Руководителями медицинских организаций ежемесячно организуется анализ работы функциональных подразделений лечебно-профилактической организации в части выявления туберкулеза в различных возрастных и социально-профессиональных группах, а также проводимой профилактической работы в данных подразделениях.

Перед флюорографическим обследованием должна быть проведена большая организационная и санитарно-просветительская работа в целях привлечения на осмотр наибольшего числа населения.

В настоящее время используют цифровую флюорографию, которая осуществляется:

- передвижными флюорографами, обеспечивающими плановые профилактические осмотры населения в городах и сельской местности, в первую очередь рабочих и служащих крупных предприятий, работников отдельных профессий (механизаторов, животноводов и др.);

- стационарными флюорографами, как правило, в поликлиниках, что обеспечивает осмотр всех лиц, впервые обратившихся в данном году в поликлинику за медицинской помощью, а также некоторых контингентов населения в порядке плановых осмотров (школьников, лиц призывного возраста, людей, подлежащих ежегодному обязательному профосмотру, рабочих и служащих мелких предприятий и др.).

Преимущества данного метода – большая оперативность в реальном масштабе времени, отсутствие пленки, архивирование в компьютере и на дисках, выделение любых участков изображения в большом масштабе, оперативность вызова информации.

Современная флюорографическая техника надежна в эксплуатации, соответствует высоким диагностическим требованиям, обладает большой пропускной способностью, безопасна и удобна для обследуемых и обслуживающего персонала. Многие передвижные установки комплектуются собственными источниками тока, что позволяет проводить обследования в самых отдаленных местах страны. Каждому



человеку, впервые прошедшему флюорографическое обследование, выдается специальный паспорт с указанием даты осмотра. Его следует хранить и предъявить при необходимости в поликлинике или больнице, чтобы исключить повторное в течение года профилактическое обследование, если для этого не будет специальных медицинских показаний.

Флюорографические осмотры населения проводятся без предварительного клинического обследования. Они позволят выявить и взять на учет людей, у которых обнаружены различные признаки патологических процессов, причем в такой фазе, когда симптомы мало выражены или совсем отсутствуют. Именно в этом и заключаются основная задача и ценность флюорографического метода исследования.

---

*Население с 15-летнего возраста подлежит профилактическим медицинским осмотрам в целях выявления туберкулеза не реже 1 раза в 2 года. В субъектах Российской Федерации, муниципальных образованиях с показателем заболеваемости населения туберкулезом 60 и более случаев на 100 тысяч населения в год – не реже 1 раза в год.*

---

Ежегодный охват населения в возрасте от 15 лет и старше профилактическими рентгенофлюорографическими исследованиями должен составлять не менее 65% от численности населения, прикрепленного к медицинской организации, осуществляющей профилактические обследования в целях раннего выявления туберкулеза.

По эпидемиологическим показаниям (независимо от наличия или отсутствия признаков заболевания туберкулезом) профилактические медицинские осмотры проходят **два раза в год**:

- военнослужащие, проходящие военную службу по призыву;
- лица, находящиеся в контакте с источниками туберкулезной инфекции, в том числе лица, осуществляющие сопровождение больных туберкулезом иностранных граждан;
- лица, снятые с диспансерного учета в медицинских противотуберкулезных организациях в связи с выздоровлением, в течение первых трех лет после снятия с учета;
- лица, перенесшие туберкулез и имеющие остаточные изменения в легких, в течение первых трех лет с момента выявления заболевания;
- ВИЧ-инфицированные;
- пациенты, состоящие на диспансерном учете в наркологических и психиатрических учреждениях;

- лица, состоящие в группе профилактического наркологического учета в связи с употреблением психоактивных веществ и препаратов;
- подследственные, содержащиеся в следственных изоляторах, и осужденные, содержащиеся в исправительных учреждениях;
- лица, освобожденные из следственных изоляторов и исправительных учреждений, в течение первых 2 лет после освобождения;
- лица, по роду своей профессиональной деятельности имеющие контакт с контингентом подследственных и осужденных;
- лица без определенного места жительства.

По эпидемическим показаниям (независимо от наличия или отсутствия признаков заболевания туберкулезом) профилактические медицинские осмотры проходят **один раз в год**:

- больные хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы;
- больные сахарным диабетом;
- больные онкогематологическими заболеваниями;
- лица, получающие кортикостероидную, лучевую и цитостатическую терапию, блокаторы ФНО- $\alpha$ , генно-инженерные биологические препараты;
- иностранные граждане и лица без гражданства, в том числе осуществляющие трудовую деятельность на территории Российской Федерации, беженцы, вынужденные переселенцы;
- лица, проживающие в стационарных учреждениях социального обслуживания и учреждениях социальной помощи для лиц без определенного места жительства и занятий;
- работники учреждений социального обслуживания для детей и подростков;
- работники санаторно-курортных, образовательных, оздоровительных и спортивных учреждений для детей и подростков;
- сотрудники медицинских организаций;
- работники организаций социального обслуживания для престарелых и инвалидов;
- работники организаций по переработке и реализации пищевых продуктов, в том числе молока и молочных продуктов, организаций бытового обслуживания населения, работники водопроводных сооружений;
- нетранспортабельные больные (обследование проводится методом микроскопии мокроты).

**Во внеочередном порядке** профилактический медицинский осмотр на туберкулез проходят:

- лица, обратившиеся в медицинские организации за медицинской помощью с подозрением на заболевание туберкулезом;

- лица, обратившиеся за медицинской помощью в амбулаторно-поликлинические учреждения, поступающие на стационарное лечение, и лица, допущенные в детские медицинские организации в целях осуществления ухода за детьми, находящимися на стационарном лечении, если с даты последнего профилактического обследования на туберкулез прошло более года (при экстренном поступлении пациентов на стационарное лечение профилактическое обследование на туберкулез по возможности проводится в условиях стационара);

- лица из окружения детей, имеющих изменения чувствительности к туберкулину («виражных» детей), если с момента последнего флюорографического обследования прошло более 6 месяцев;

- лица, приезжающие из других территорий Российской Федерации для поступления на работу, на постоянное или временное проживание, если с момента последнего флюорографического обследования прошло более года;

- лица, проживающие совместно с беременными женщинами и новорожденными, если с момента предыдущего флюорографического обследования прошел один год и более к моменту родов;

- граждане, призываемые на военную службу или поступающие на военную службу по контракту, если с момента последнего обследования прошло более шести месяцев;

- лица, у которых диагноз «ВИЧ-инфекция» установлен впервые, если с момента последнего обследования прошло более шести месяцев, а также инфицированные ВИЧ в стадии вторичных проявлений (4А - 4В) или инфицированные ВИЧ с низким уровнем CD4+ лимфоцитов (менее 350 кл/мкл);

- абитуриенты при поступлении на обучение, в случае если с даты последнего профилактического обследования в целях раннего выявления туберкулеза прошел 1 год и более;

- лица без определенного места жительства – при любом обращении в учреждения социальной защиты или здравоохранения, если отсутствуют сведения о прохождении профилактического обследования на туберкулез или с момента последнего обследования прошло более шести месяцев;

- лица, употребляющие психоактивные вещества и препараты, не входящие в группу профилактического наркологического учета, при выявлении сотрудниками органов внутренних дел, при отсутствии сведений о профилактических осмотрах на туберкулез за последний год;

- иностранные граждане и лица без гражданства при обращении за получением разрешения на временное проживание на территории Российской Федерации, вида на жительство, гражданства или разрешения на работу в Российской Федерации.

Лечащий врач в течение 3 дней с момента выявления при профилактическом осмотре у обследуемого признаков, подозрительных на заболевание туберкулезом, направляет его в лечебно-профилактическое специализированное противотуберкулезное учреждение для завершения обследования.

Диагноз «туберкулез» подтверждается комиссией врачей противотуберкулезной медицинской организации, которая принимает решение о необходимости диспансерного наблюдения, в том числе госпитализации, наблюдения и лечения в условиях дневного стационара, за больным туберкулезом. О принятом решении больной информируется письменно в трехдневный срок со дня постановки на диспансерный учет.

В современных условиях приоритетным признано активное выявление туберкулеза в группах повышенного риска по заболеванию туберкулезом. Повышенный риск заболевания туберкулезом может быть обусловлен причинами медицинского характера, быть следствием образа жизни или привычек индивидуума, социальных условий или эпидемических обстоятельств. Во многих случаях имеет место сочетание нескольких факторов, однако целесообразно выделить три основные группы повышенного риска:

*А. Эпидемиологическая группа риска:*

- ◆ лица, находящиеся в контакте с больными туберкулезом людьми (наиболее эпидемиологически значимыми являются тесный бытовой контакт, а также профессиональный – при несоблюдении мер инфекционного контроля).

*Б. Медико-биологическая группа риска:*

- ◆ лица, перенесшие туберкулез и имеющие остаточные изменения в легких;
- ◆ ВИЧ-инфицированные;

- ◆ пациенты, состоящие на диспансерном учете в наркологических и психиатрических учреждениях;
- ◆ лица, состоящие в группе профилактического наркологического учета в связи с употреблением психоактивных веществ и препаратов;
- ◆ больные хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы;
- ◆ больные сахарным диабетом;
- ◆ больные онкогематологическими заболеваниями;
- ◆ лица, получающие кортикостероидную, лучевую и цитостатическую терапию, блокаторы ФНО- $\alpha$ , генно-инженерные биологические препараты.

*В. Социальная группа риска:*

- ◆ лица без определенного места жительства;
- ◆ мигранты, беженцы, вынужденные переселенцы;
- ◆ лица, употребляющие психоактивные вещества и препараты, не входящие в группу профилактического наркологического учета;
- ◆ лица, освобожденные из следственных изоляторов и исправительных учреждений, в течение первых 2 лет после освобождения.

### **Оценка своевременности выявления туберкулеза**

Выявление больного туберкулезом условно делится на: раннее, своевременное, несвоевременное и позднее. Такое разделение имеет эпидемиологическое, клиническое и диагностическое значения.

Критериями своевременности выявления являются:

- давность заболевания;
- выраженность клинической картины и течения болезни;
- распространенность и характер туберкулезного специфического процесса;
- наличие или отсутствие бактериовыделения, полости распада в легком;
- обратимость патологических изменений.

К своевременно выявленным больным относятся больные с неосложненными формами первичного туберкулеза (ранней туберкулезной интоксикацией, первичным туберкулезным комплексом, туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов), а также впервые выявленными случаями очагового, инфильтративного, диссеминированного туберкулеза. Давность заболевания в этих случаях обычно не-

велика, клинические симптомы туберкулеза не выражены, заболевание протекает относительно легко. Протяженность поражения небольшая, процесс не выходит за рамки двух сегментов, деструктивные изменения на обзорной рентгенограмме не определяются. Бактериовыделение отсутствует, или оно скудное (единичные МБТ при культуральном методе исследования), поэтому такие больные не представляют серьезной эпидемической опасности для окружающих. При адекватной лечебной тактике вероятность клинического излечения с формированием минимальных остаточных изменений очень высока. Своевременное выявление туберкулеза создает благоприятные условия для полной реализации возможностей терапии.

К несвоевременно выявленным относятся больные с осложненными и распространенными формами первичного, диссеминированного и вторичного туберкулеза, включая осумкованный плеврит и эмпиему плевры. Давность заболевания и распространенность туберкулезного воспаления (поражены 3 сегмента и более) довольно значительные. На обзорной рентгенограмме выявляются явные признаки деструкции. Бактериовыделение массивное, поэтому эпидемическая опасность больных очень велика. Обратное развитие туберкулезного процесса на фоне лечения происходит медленно, возможности для достижения его высокой эффективности ограничены. Клиническое излечение часто сопровождается формированием больших остаточных изменений, что повышает риск рецидива туберкулеза.

О позднем выявлении больного свидетельствует обнаружение далеко зашедшего патологического процесса – фиброзно-кавернозного, цирротического, хронического диссеминированного туберкулеза, эмпиемы плевры, казеозной пневмонии (в случае осложнения другой формы туберкулеза). Характерными признаками туберкулеза при позднем выявлении являются стойкое бактериовыделение и выраженные деструктивные изменения в пораженном органе. Эпидемическая опасность таких больных очень высокая. Сформировавшиеся морфологические изменения часто имеют необратимый характер, поэтому эффективность лечения низкая.

### **Организация раннего выявления туберкулеза у детей и подростков**

Согласно приказу Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» основным мето-

дом раннего выявления туберкулеза у детей является иммунодиагностика (специфические диагностические тесты с применением антигенов МБТ). Проводится с целью выявления сенсибилизации организма (инфицирования) к МБТ. В незараженном (несенсибилизированном) организме иммунодиагностика не действует. Иммунодиагностика подразделяется на массовую и индивидуальную. Проведение массовой иммунодиагностики в условиях медицинских организаций общей лечебной сети обеспечивает скрининг детского населения на туберкулез.

Для проведения иммунодиагностики применяются:

- аллерген туберкулезный очищенный жидкий в стандартном разведении (очищенный туберкулин Линниковой – ППД-Л), биологическая активность которого измеряется в туберкулиновых единицах (ТЕ) (проба Манту);
- аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) (Диаскинтест).

### **Организация иммунодиагностики**

Пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводят один раз в год всем детям с 12-месячного возраста до 7 лет включительно (при отсутствии вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М) – с 6-месячного возраста 2 раза в год).

Пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) проводят один раз в год всем детям с 8 лет до 17 лет включительно.

Детям с 12-месячного возраста до 7 лет включительно по показаниям (инфицирование МБТ) проводится проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) наряду с пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Допускается одновременная постановка пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) на разных руках.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) не может быть использована для отбора лиц для вакцинации и ревакцинации БЦЖ (БЦЖ-М), однако ее результаты необходимо учитывать при принятии решения о проведении иммунизации против туберкулеза.

Техника проведения пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) идентична и проводится в соответствии с инструкцией по применению препарата.

Внутрикожные иммунологические пробы проводит медицинская сестра, прошедшая инструктаж в противотуберкулезном учреждении и имеющая справку-допуск для постановки внутрикожных проб.

Проведение проб с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) необходимо планировать до проведения профилактических прививок, предусмотренных Национальным календарем профилактических прививок. При проведении профилактических прививок до постановки иммунодиагностических проб последние проводят не ранее, чем через месяц после вакцинации.

Результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) учитывают через 72 часа.

Результаты проб фиксируют в учетной форме N 063/у, в медицинской карте ребенка (форма N 026/у), в истории развития ребенка (форма N 112/у) и прививочном сертификате. При этом отмечают: предприятие-изготовитель препарата, номер серии, срок годности; дату проведения пробы; результат пробы – инфильтрат (папула) или гиперемия (при отсутствии инфильтрата) в мм.

**Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л может быть:**

- отрицательной – при наличии только уколочной реакции (0-1 мм);
- сомнительной – при наличии инфильтрата (папулы) 2–4 мм или гиперемии любого размера без инфильтрата;
- положительной – при наличии инфильтрата (папулы) 5 мм и более.

**Реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) может быть:**

- отрицательной – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии уколочной реакции до 2 мм или "синяка" до 1–3 мм в диаметре;
- сомнительной – при наличии гиперемии без инфильтрата;
- положительной – при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.



## **Обследование детей и подростков в группах риска по заболеванию туберкулезом**

Дети и подростки из групп высокого риска по заболеванию туберкулезом, не подлежащие диспансерному учету у фтизиатра:

- больные сахарным диабетом, язвенной болезнью;
- с хроническими неспецифическими заболеваниями бронхолегочной системы и почек;
- больные ВИЧ-инфекцией;
- длительно получающие иммуносупрессивную терапию (цитостатики, стероидные гормоны, активные иммунобиологические препараты и др.).

Дети из вышеперечисленных групп риска нуждаются в проведении иммунодиагностики 2 раза в год в условиях медицинских организаций.

Ежегодный охват пробой Манту детей до 7 лет включительно должен составлять не менее 95%. В обязательном порядке обследуются дети из социально неблагополучных семей и проживающие на территории Российской Федерации дети иностранных граждан, прибывшие из неблагополучных по туберкулезу стран.

Проба Манту проводится 2 раза в год:

- детям, не вакцинированным против туберкулеза по медицинским противопоказаниям, а также не привитым против туберкулеза по причине отказа родителей от иммунизации ребенка, до получения ребенком прививки против туберкулеза;
- детям, больным хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, почек, желудочно-кишечного тракта, сахарным диабетом;
- детям, получающим кортикостероидную, лучевую и цитостатическую терапию;
- ВИЧ-инфицированным детям.

Средние медицинские работники детских, подростковых, амбулаторно-поликлинических и оздоровительных организаций проходят обучение в противотуберкулезных медицинских организациях не реже 1 раза в 2 года.

Не допускается проведение пробы Манту на дому, а также в детских и подростковых организациях в период карантина по инфекционным заболеваниям. Постановка проб Манту проводится до профилактических прививок.

Интервал между профилактической прививкой, биологической диагностической пробой и пробой Манту должен быть не менее одного месяца. В день постановки туберкулиновых проб проводится медицинский осмотр детей.

В течение 6 дней с момента постановки пробы Манту направляются на консультацию в противотуберкулезный диспансер по месту жительства следующие категории детей:

- с впервые выявленной положительной реакцией (папула 5 мм и более), не связанной с предыдущей иммунизацией против туберкулеза;
- с длительно сохраняющейся (4 года) реакцией (с инфильтратом 12 мм и более);
- с нарастанием чувствительности к туберкулину у туберкулоположительных детей – увеличение инфильтрата на 6 мм и более;
- увеличение менее чем на 6 мм, но с образованием инфильтрата размером 12 мм и более;
- с гиперреакцией на туберкулин – инфильтрат 17 мм и более;
- при везикуло-некротической реакции и лимфангите.

---

*Дети, направленные на консультацию в противотуберкулезный диспансер, родители или законные представители которых не представили в течение 1 месяца с момента постановки пробы Манту заключение фтизиатра об отсутствии заболевания туберкулезом, не допускаются в детские организации.*

---

Дети, иммунодиагностика которым не проводилась, допускаются в детскую организацию при наличии заключения врача-фтизиатра об отсутствии заболевания.

Планирование, организация, своевременный и полный учет проведенных проб Манту (проводимых с целью раннего выявления туберкулеза и иммунизации против туберкулеза) по данным индивидуального учета детского населения, а также взаимодействие с медицинскими противотуберкулезными организациями по вопросу своевременной явки и обследования детей, направленных на дообследование к фтизиатру по результатам иммунодиагностики, обеспечиваются руководителями медицинских организаций.

В приютах, центрах временной изоляции несовершеннолетних правонарушителей, в приемниках-распределителях и в других учреждениях для детей и подростков из социальных групп риска, не имеющих медицинской документации, пробу Манту проводят при по-

ступлении ребенка в это учреждение и далее 2 раза в год в течение 2 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 и подростковые коллективы, пробу Манту проводят, если после предыдущей пробы прошло более 6 месяцев, с последующей постановкой 1 раз в год при регулярном медицинском наблюдении.

Все дети и подростки из социальных групп риска, имеющие выраженную реакцию на туберкулин (папула размером 15мм и более) должны обследоваться и наблюдаться в противотуберкулезных диспансерах по 6 Б группе диспансерного учета.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. МЕТОДОМ МАССОВОГО ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ДО 8 ЛЕТ ЯВЛЯЕТСЯ
  - 1) иммунодиагностика по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л
  - 2) флюорография
  - 3) рентгенография в различных проекциях грудной клетки
  - 4) исследование мокроты на МБТ
  - 5) проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении
  
2. МЕТОДОМ МАССОВОГО ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ СТАРШЕ 8 ЛЕТ ЯВЛЯЕТСЯ
  - 1) иммунодиагностика по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л
  - 2) флюорография
  - 3) рентгенография в различных проекциях грудной клетки
  - 4) исследование мокроты на МБТ
  - 5) проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении
  
3. МЕТОД, ПРИМЕНЯЕМЫЙ ДЛЯ СКРИНИНГОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, –
  - 1) обзорная рентгенография
  - 2) компьютерная томография
  - 3) флюорография

- 4) рентгеноскопия
- 5) бронхография

4. К ОСНОВНОМУ МЕТОДУ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ОТНОСИТСЯ

- 1) обзорная рентгенография
- 2) флюорография
- 3) томография в прямой проекции
- 4) компьютерная томография

5. ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ КОНТИНГЕНТЫ И ЛИЦА С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЦЕЛЬЮ ОБСЛЕДУЮТСЯ РЕНТГЕНОФЛЮОРОГРАФИЧЕСКИ

- 1) не реже 1 раза в 6 месяцев
- 2) ежегодно
- 3) не реже 1 раза в 2 года
- 4) не реже 1 раза в 3 года

6. РЕГУЛЯРНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ МАССОВОЙ ИММУНОДИАГНОСТИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОБЫ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л У ДЕТЕЙ

- 1) 1 раз в 6 месяцев
- 2) ежегодно
- 3) 1 раз в 2 года
- 4) 1 раз в 5 лет

7. ВОЗРАСТ РЕБЕНКА, С КОТОРОГО ПРОВОДИТСЯ МАССОВАЯ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОБЫ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л

- 1) 6 месяцев
- 2) 1 год
- 3) 2 года
- 4) 5 лет

8. ВОЗРАСТ РЕБЕНКА, С КОТОРОГО ПРОВОДИТСЯ МАССОВАЯ ИММУНОДИАГНОСТИКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОБЫ С АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ В СТАНДАРТНОМ РАЗВЕДЕНИИ

- 1) 6 месяцев
- 2) 1 год
- 3) 2 года
- 4) 5 лет
- 5) 8 лет

9. В ГРУППУ ПОВЫШЕННОГО РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ  
ВХОДЯТ БОЛЬНЫЕ

- 1) сахарным диабетом
- 2) ИБС
- 3) мочекаменной болезнью
- 4) хроническим холециститом

10. ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫЕ С ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЦЕЛЬЮ ДОЛЖНЫ  
ОБСЛЕДОВАТЬСЯ НА ТУБЕРКУЛЕЗ

- 1) ежегодно
- 2) не реже 1 раза в 6 месяцев
- 3) не реже 1 раза в 2 года
- 4) не реже 1 раза в 3 года

## ГЛАВА 4

### ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Диагностика (греч. *diagnosticos* – способный распознавать) – раздел клинической медицины, изучающий содержание, методы и последовательные ступени процесса распознавания болезней или особых физиологических состояний. Диагностика заболеваний включает:

- сам процесс распознавания болезни;
- оценку индивидуальных биологических и социальных особенностей человека;
- целенаправленное медицинское обследование;
- обобщение полученных данных;
- установление диагноза.

Распознавание болезни осуществляется по ее симптомам, как явным, так и установленным с помощью специальных исследований, и основывается на определенных методологических принципах. В связи с этим диагностика как научный предмет включает три основных раздела:

- 1) семиотику – учение о симптомах болезни и их диагностическом значении;
- 2) методы диагностического обследования больного, или диагностическую технику;
- 3) методологические основы диагностики, определяющие теорию и методы диагноза.

Все применяемые методы диагностики характеризуются такими показателями, как диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность.

*Диагностическая чувствительность* определяется как доля правильно определенных пациентов, страдающих данным заболеванием, от всех обследованных пациентов с заболеванием.

*Диагностическая специфичность* определяется как доля правильно определенных здоровых пациентов среди всех обследованных здоровых пациентов.

Все методы диагностики заболеваний можно разделить на прямые, позволяющие выявить непосредственно этиологический агент заболевания, и косвенные, которые выявляют последствия воздействия этиологического агента на организм больного.

В случае туберкулеза к прямым методам относятся традиционные методы микробиологической диагностики (микроскопия и посев диагностического материала на питательные среды) и молекулярно-генетическая диагностика, позволяющая определять наличие ДНК возбудителя в диагностическом материале.

К косвенным методам относятся результаты клинического обследования; обследования лучевыми методами, фиксирующими последствия воздействия микобактерий на ткани органов пациентов; определение иммунного ответа организма на внедрение МБТ.

### **Алгоритм диагностики туберкулеза органов дыхания в медицинских организациях РФ**

Комплекс диагностических мероприятий при установлении диагноза «туберкулез» должен включать:

- клинические методы;
- методы этиологической диагностики;
- иммунологические методы;
- методы лучевой диагностики;
- инструментальные и хирургические методы;
- функциональные методы.

### **Клинические методы диагностики туберкулеза**

Клинические методы применяют для оценки общего состояния пациента, выраженности интоксикационного, респираторного синдрома, выявления признаков различных локализаций специфического процесса, сопутствующих заболеваний, патологических и физиологических состояний. Данный метод включает в себя сбор жалоб, анамнеза, результаты физикального обследования.

Учитывая неспецифичность клиники туберкулеза, необходимо активное выяснение жалоб, подозрительных в отношении туберкулеза. Обследованию на туберкулез подлежат люди, предъявляющие жалобы на респираторную симптоматику, длившуюся более 3-х недель, и интоксикационные жалобы, сохраняющиеся более 2-х недель.

#### **1. Респираторная симптоматика:**

- ↯ наличие продолжительного кашля (сухого или с мокротой) с выделением мокроты, сохраняющегося более 2 недель после проведения неспецифической антибактериальной терапии;
- ↯ кровохарканье и легочное кровотечение;
- ↯ боли в грудной клетке, связанные с дыханием, появление одышки.

## 2. Интоксикационная симптоматика:

- ↯ повышение температуры тела;
- ↯ повышенная потливость, особенно ночная;
- ↯ потеря массы тела более чем на 5 кг за последний год;
- ↯ быстрая утомляемость;
- ↯ ухудшение и/или снижение аппетита;
- ↯ снижение активности и/или работоспособности.

### **Опрос и осмотр пациента при подозрении на туберкулез**

При знакомстве с пациентом особое внимание уделяется *сбору эпидемиологического анамнеза*, где необходимо установить, когда и как было выявлено заболевание: при обращении к врачу по поводу каких-либо жалоб или при обследовании (профилактическом или по поводу другого заболевания). Больного расспрашивают о времени появления симптомов и их динамике, ранее перенесенных заболеваниях, травмах, операциях. Необходимо учитывать, что жалобы больного туберкулезом неспецифичны. Обращают внимание на такие возможные проявления туберкулеза, как плеврит и лимфаденит, выявляют сопутствующие заболевания. Уточняют, получал ли он терапию, подавляющую клеточный иммунитет (кортикостероидную, лучевую и цитостатическую терапии, блокаторы ФНО- $\alpha$ , генно-инженерные биологические препараты).

Важны сведения о пребывании в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом, в учреждениях пенитенциарной системы. Имеют значение профессия и характер работы, материально-бытовые условия, образ жизни, наличие вредных привычек. Необходимо также получить информацию о здоровье членов семьи, наследственной предрасположенности к туберкулезу, возможном контакте с больными туберкулезом и его длительности, о наличии больных туберкулезом животных.

При выявлении контакта с больным туберкулезом важно уточнить форму заболевания, бактериовыделение, наличие устойчивости



микобактерий к противотуберкулезным препаратам, проводившемся лечении и его успешности.

Врач любой специальности должен помнить о распространенности туберкулеза среди отдельных групп населения и задать пациенту комплекс вопросов, направленных на выявление факторов риска развития туберкулеза:

1. Болел ли ранее данный пациент туберкулезом?
2. Были ли его (ее) родственники больны туберкулезом?
3. Имел ли пациент контакт с больными туберкулезом или животным (домашнее хозяйство, профессиональный контакт)?
4. Состоит ли пациент на учете в противотуберкулезном учреждении по любому поводу, например, из-за наличия гиперергической реакции на туберкулин, является ли контактным с больными туберкулезом или с подозрением на туберкулез?
5. Проходил ли пациент флюорографическое исследование и когда – в последний раз?
6. Приглашался ли пациент после флюорографии на дополнительное исследование?
7. Находился ли пациент в местах лишения свободы или проживал с людьми, ранее находившимися в них?
8. Является ли данный пациент бездомным, беженцем, мигрантом или находится в других неблагоприятных социальных условиях?
9. Имеет ли пациент сопутствующую патологию, с длительным применением препаратов с иммуносупрессивным действием.

*Хорошо собранный анамнез облегчает установление диагноза!*

*При осмотре* обращают внимание на физическое развитие пациента, цвет кожи, слизистых оболочек. Сравнивают выраженность надключичных и подключичных ямок, симметричность правой и левой половин грудной клетки, оценивают их подвижность при глубоком дыхании, участие в акте дыхания вспомогательных мышц. Отмечают сужение или расширение межреберных промежутков, послеоперационные рубцы, свищи или рубцы после их заживления. На пальцах рук и ног обращают внимание на деформацию концевых фаланг в виде барабанных палочек и изменения формы ногтей (в виде часовых стекол). У детей, подростков и лиц молодого возраста осматривают на плече рубцы после вакцинации БЦЖ.

Необходимо помнить, что при физикальном обследовании пациентов с начальными проявлениями туберкулеза каких-либо патологических изменений иногда вообще не обнаруживают. Для больных с

поздними стадиями туберкулезного процесса характерен облик, известный в литературе как *habitus phthisicus*. Для таких пациентов характерны дефицит массы тела, румянец на бледном лице, блеск глаз и широкие зрачки, дистрофические изменения кожи, длинная и узкая грудная клетка, расширенные межреберные промежутки, острый надчревный угол, отстающие (крыловидные) лопатки.

*Пальпация* позволяет определить степень влажности кожи, ее тургор, выраженность подкожного жирового слоя. Тщательно пальпируют шейные, подмышечные и паховые лимфоузлы. При воспалительных процессах в легких с вовлечением плевры часто отмечают отставание пораженной половины грудной клетки при дыхании, болезненность грудных мышц.

*Голосовое дрожание* у больных туберкулезом может быть обычным, усиленным или ослабленным. Оно лучше проводится над участками уплотненного легкого при инфильтративном и цирротическом туберкулезе, над большой каверной с широким дренирующим бронхом. Ослабление голосового дрожания вплоть до его исчезновения наблюдают при наличии в плевральной полости воздуха или жидкости, ателектазе, массивной пневмонии с обтурацией бронха.

*Перкуссия* позволяет выявить относительно грубые изменения в легких и грудной клетке при инфильтративных или цирротических поражениях долевого характера, фиброзе плевры. Важную роль играет перкуссия в диагностике таких неотложных состояний, как спонтанный пневмоторакс, острый экссудативный плеврит, ателектаз легкого. Наличие коробочного или укороченного легочного звука позволяет быстро оценить клиническую ситуацию и провести необходимые исследования.

Туберкулез может не сопровождаться изменением характера дыхания и появлением дополнительных шумов в легких. Одной из причин этого является обтурация бронхов, дренирующих зону поражения плотными казеозно-некротическими массами. В зависимости от формы туберкулезного процесса дыхание может быть ослаблено (плеврит, пневмоторакс), жестким или усиленным (над инфильтрированной легочной тканью), амфорическим (над гигантской каверной).

Объективные методы обследования, оценка жалоб, клинической и респираторной симптоматики обобщают общее состояние пациента с оценкой жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений) и про-

явлений сопутствующих заболеваний и степени функциональных расстройств.

## **Процесс диагностики туберкулеза органов дыхания**

Процесс диагностики туберкулеза органов дыхания включает три этапа.

**Первый этап** – обследование в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), которое включает:

1. исследование мокроты методами световой микроскопии на наличие кислотоустойчивых микроорганизмов с окраской по Цилю—Нельсену или микроскопии с окраской люминесцентными красителями;
2. обзорная рентгенография органов грудной клетки;
3. диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.

Исследование методом микроскопии должно быть проведено трехкратно в течение 2 дней. Первая и вторая пробы мокроты должны быть получены в день обращения пациента в медицинские организации с интервалом 2–3 часа. Третья проба мокроты должна быть получена на следующий день утром, до приема пищи. При невозможности получения третьей пробы на следующий день допускается получение ее в первый день, с интервалом 2–3 часа после второй пробы.

При получении положительного результата исследования мокроты методами микроскопии на кислотоустойчивые микобактерии больной должен быть изолирован, проконсультирован фтизиатром и направлен санитарным транспортом в специализированную противотуберкулезную медицинскую организацию.

При получении отрицательного результата микроскопического исследования мокроты проводится молекулярно-генетическое исследование на наличие маркеров ДНК МБТ. При получении положительного результата молекулярно-генетического исследования больной должен быть проконсультирован врачом-фтизиатром.

В случае невозможности исключения туберкулеза при проведении данного комплекса диагностических исследований больному проводится мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Лихорадящим больным с ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией при отсутствии изменений на обзорной рентгенограмме грудной клетки мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) проводится с контрастным усилением.

тиспиральная компьютерная томография легких и средостения проводится обязательно.

При невозможности перевода больного туберкулезом с бактериовыделением в медицинскую организацию, оказывающую специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия», дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия должны быть организованы с соблюдением санитарно-эпидемиологических правил ведения инфекционного больного (изоляция в отдельном помещении, недопущение контакта инфекционного больного с другими пациентами, использование индивидуальных средств защиты медперсоналом).

---

*Обследование в учреждениях противотуберкулезной службы (ПТС) осуществляется всем больным, прибывшим по направлению из УПМСП, а также самостоятельно обратившимся, где проводится обязательный диагностический минимум туберкулеза – второй этап.*

---

**Второй этап диагностики – обязательный диагностический минимум (ОДМ) туберкулеза:**

1. Двукратное исследование диагностического материала методом люминесцентной микроскопии.
2. Исследование диагностического материала молекулярно-генетическими методами, с определением чувствительности возбудителя туберкулеза как минимум к рифампицину.
3. Культуральное исследование диагностического материала (посев на жидкую и плотную питательную среду). При получении культуры проводится видовая идентификация микобактерий, а также исследуется лекарственная чувствительность возбудителя ускоренными методами в жидкой питательной среде. При проведении исследований лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза культуральным методом учитываются результаты лекарственной чувствительности, полученные молекулярно-генетическими методами: при отсутствии признаков лекарственной устойчивости ограничиваются спектром препаратов первого ряда, при наличии признаков устойчивости к рифампицину или изониазиду осуществляются исследования к ПТП первого и второго ряда.
4. Проводится рентгенографическое обследование органов грудной клетки: обзорная рентгенография грудной клетки (если ка-

чественное рентгенографическое обследование не было проведено на предыдущих этапах диагностики). Мультиспиральная компьютерная томография проводится по показаниям. Лихорадящим больным ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией при отсутствии изменений на обзорной рентгенограмме грудной клетки мультиспиральная компьютерная томография легких и средостения проводится обязательно.

5. Диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (по показаниям).

**Если у пациента диагноз после проведения ОДМ остается неясен, проводятся дополнительные методы исследования (ДМИ), которые делятся на эндоскопические, инструментальные и хирургические методы диагностики - третий этап.**

Эндоскопические/инструментальные и хирургические методы применяются для получения материала и подтверждения диагноза «туберкулез» микробиологическими и морфологическими методами. Кроме того, данные методы необходимы для выявления осложнений специфического процесса, уточнения структурных нарушений в органах, выявления и диагностики сопутствующей патологии.

**Эндоскопические/инструментальные методы** исследования позволяют получить визуальную информацию о состоянии обследуемого объекта и взять биопсийный материал для микробиологического, цитологического и гистологического исследований. Наиболее часто используются эндоскопические методы (бронхоскопия, торакоскопия, медиастиноскопия) с видеосопровождением. К инструментальным методам относят: трансбронхиальная биопсия легкого, трансбронхиальная пункционная биопсия, трансбронхиальная игольная аспирация лимфоузлов средостения под контролем ультразвука (ультразвуковая бронхоскопия с биопсией лимфоузлов средостения), конфокальная эндомикроскопия, различные вилы пункций (плевральная, люмбальная пункция, заднего свода влагалища и т. д.), лапароскопия, гистероскопия, аспирационная биопсия.

**Хирургические методы:** медиастиноскопия, видеоторакоскопия с биопсией лимфатического узла и легкого, открытая биопсия легкого, раздельное диагностическое выскабливание полости матки, биопсия тканей пораженного органа.

При поражении органов брюшной полости:

– колоноскопия с биопсией пораженного участка кишки;

- эзофагогастродуоденоскопия с биопсией пораженного участка пищевода и желудка;
- диагностическая лапароскопия;
- лапаротомия.

При поражении других органов:

- биопсия кожи;
- орхэктомия;
- при проведении любой операции в лечебных/диагностических целях.

Полученные при проведении инвазивной методики жидкости или биоптат должны обязательно быть исследованы цитологическим, гистологическим и микробиологическими методами для выявления МБТ с применением микроскопии с окраской по Цилю—Нельсену, посева на жидкие или твердые среды, ПЦР на ДНК МБТ. Морфологическим элементом специфического воспаления является туберкулезная гранулема: центр образован аморфным тканевым детритом – казеозом (результат альтерации), по периферии грануляционный вал из эпителиоидных клеток, среди них крупные многоядерные клетки Пирогова—Лангханса (результат ГЗТ, пролиферации), в нижнем слое бугорка располагаются лимфоидные и плазматические клетки, фибробласты.

При невозможности проведения полного спектра диагностических мероприятий у больных ВИЧ-инфекцией, находящихся в тяжелом состоянии, с выраженным иммунодефицитом при  $CD4^+ < 100$  клеток в мкл, проводится тест-терапия туберкулеза по решению врачебной комиссии медицинской организации (допускается и на первом этапе).

## **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

Выберите один правильный ответ.

### **1. ЖАЛОБЫ БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

- 1) специфичны для этого заболевания и позволяют по ним провести дифференциальную диагностику с другой легочной патологией
- 2) имеют черты специфичности и позволяют заподозрить туберкулез органов дыхания
- 3) неспецифичны и не позволяют с уверенностью судить о природе заболевания

### **2. УСЛОВИЯ ЖИЗНИ БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

- 1) не оказывают существенного влияния на риск заболеть туберкулезом и на последующее течение инфекционного процесса

- 2) оказывают существенное влияние на риск заболеть туберкулезом и на последующее течение инфекционного процесса
- 3) оказывают только некоторое влияние на риск заболеть туберкулезом и совсем мало влияют на его течение

### 3. СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ ПРЕДСТАВЛЯЕТ ДЛЯ ВРАЧА ИНТЕРЕС С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ

- 1) наличия или отсутствия контакта с родственниками, больными заразной формой туберкулеза
- 2) семейной предрасположенности к данному инфекционному заболеванию
- 3) как контакта с родственником, больным туберкулезом, так и семейной предрасположенности к бронхолегочным заболеваниям

### 4. КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА НАЧАЛА ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЕГО ТЕЧЕНИЕ ДО ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

- 1) может существенно повлиять на формирование диагноза клинической формы туберкулеза после завершения обследования больного
- 2) обычно мало влияет на концепцию о клинико-рентгенологической форме легочного туберкулеза
- 3) не сказывается на оценке клинико-рентгенологической формы легочного туберкулеза

### 5. ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С МАССИВНЫМ РАЗМНОЖЕНИЕМ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В ТКАНЯХ И ВЫРАЖЕННОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ РЕАКЦИЕЙ В ОЧАГЕ (ОЧАГАХ) ПОРАЖЕНИЯ, ВЫЯВЛЯЮТСЯ С ПОМОЩЬЮ

- 1) клинических методов исследования
- 2) флюорографических методов исследования
- 3) лабораторных методов исследования

### 6. ТУБЕРКУЛЕЗУ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ БОЛЕЕ СВОЙСТВЕННО

- 1) острое начало заболевания
- 2) подострое начало заболевания
- 3) бессимптомное начало заболевания

### 7. УЧАСТОК УПЛОТНЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ МЕТОДОМ ПЕРКУССИИ ПРИ ЕГО РАСПОЛОЖЕНИИ В

- 1) субплевральном отделе
- 2) промежуточном отделе легкого
- 3) глубине легкого

8. К ОСНОВНОМУ МЕТОДУ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ОТНОСИТСЯ

- 1) флюорография
- 2) рентгенография в прямой проекции
- 3) томография в прямой проекции
- 4) компьютерная томография

9. ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ МЕЖДУ ДАННЫМИ КЛИНИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯМИ, ОБНАРУЖЕННЫМИ НА РЕНТГЕНОГРАММЕ, КАК ПРАВИЛО

- 1) имеется полное соответствие
- 2) нет полного соответствия, клиническая симптоматика более богата
- 3) нет полного соответствия, рентгенологические изменения более обширны

10. ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ МЕТОДОМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЛИХОРАДЯЩИХ БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С ВЫРАЖЕННЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ ПРИ ОТСУТСТВИИ ИЗМЕНЕНИЙ НА ОБЗОРНОЙ РЕНТГЕНОГРАММЕ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) компьютерная томография ОГК
- 2) рентгенография ОГК в боковой проекции
- 3) флюорография
- 4) УЗИ легких и органов средостения

11. В ПРОЦЕССЕ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА В УЧРЕЖДЕНИЯХ ПМСП МИКРОСКОПИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ДОЛЖНА БЫТЬ ПРОВЕДЕНА

- 1) 2-хкратно в течение 2-х дней
- 2) 3-хкратно в течение 2-х дней
- 3) 3-хкратно в течение 1-ого дня
- 4) 3-хкратно в течение 3-х дней
- 5) 2-хкратно в течение 1-ого дня

12. ОБЯЗАТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МИНИМУМ ТУБЕРКУЛЕЗА В УЧРЕЖДЕНИЯХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ СЛУЖБЫ ВКЛЮЧАЕТ

- 1) 2-хкратное исследование диагностического материала методом люминесцентной микроскопии
- 2) 3-хкратное исследование диагностического материала методом люминесцентной микроскопии
- 3) 2-хкратное исследование диагностического материала методом микроскопии с окраской по Цилю—Нельсену
- 4) 3-хкратное исследование диагностического материала методом микроскопии с окраской по Цилю—Нельсену



13. РЕЗУЛЬТАТЫ 3-Х ОБРАЗЦОВ МОКРОТЫ БОЛЬНОГО С КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИМИ СИМПТОМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ НА КУМ ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ. НЕОБХОДИМО

- 1) повторить сбор мокроты и сдать еще 2 образца
- 2) назначить неспецифическую антибактериальную терапию на 7–10 дней и повторить исследование мокроты
- 3) назначить сбор промывных вод бронхов
- 4) направить мокроту на наличие маркеров ДНК МБТ

14. ЕСЛИ У ПАЦИЕНТА, ОБРАТИВШЕГОСЯ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ, ОТМЕЧАЕТСЯ КАШЕЛЬ В ТЕЧЕНИЕ 2-Х НЕДЕЛЬ, ТО В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ НАЗНАЧАЮТ

- 1) пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л
- 2) КТ
- 3) рентгенографию ОГК
- 4) бронхоскопию

15. ЗНАЧЕНИЕ БАКТЕРИОСКОПИИ МОКРОТЫ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В

- 1) выявлении наиболее тяжелого контингента больных
- 2) выявлении наиболее эпидемиологически опасных больных туберкулезом
- 3) выявлении больных с осложнениями
- 4) выявлении больных с мультирезистентными формами

## ГЛАВА 5

# ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

«В будущем не трудно будет решить, что это – туберкулез или нет...  
Демонстрация туберкулезной палочки... решит вопрос!»  
*Роберт Кох*

Микробиологические исследования имеют чрезвычайно важное значение в системе выявления больных туберкулезом и являются одним из основных критериев верификации диагноза «туберкулез».

Как было уже отмечено выше, в РФ диагностика туберкулеза осуществляется как в клиничко-диагностических лабораториях ПМСП, где проводится первичное выявление больных туберкулезом, выделяющих МБТ (микроскопия по Цилю—Нельсену), так и в специализированных бактериологических лабораториях противотуберкулезной службы, осуществляющих диагностические исследования и верификацию диагноза «туберкулез».

Для микробиологической диагностики туберкулеза используют следующие методы:

1) *бактериоскопические*, основанные на изучении морфологии МБТ; они направлены на обнаружение микроорганизмов в окрашенных препаратах;

2) *бактериологические*, основанные на изучении культуральных и других физиологических свойств МБТ; они предполагают культивирование, выделение чистых культур, идентификацию, типирование возбудителя с определением лекарственной чувствительности МБТ к ПТП;

3) *молекулярно-генетические* – обнаружение фрагментов генома МБТ в биологическом материале при помощи ПЦР.

При туберкулезе легких доступным и рекомендуемым для исследования диагностическим материалом является мокрота. При подозрении на другие формы туберкулеза органов дыхания или при невозможности собрать мокроту у пациента проводят исследование иного

диагностического материала (экссудат, промывные воды бронхов, аспирационный материал, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, тканевые биопсии эндоскопические и/или хирургические) (табл. 1).

Таблица 1

*Техника взятия материала на микробиологические исследования*

Исследуемый материал	Способ сбора и подготовки материала
Мокрота	Собирают в широкогорлую стерильную емкость в день обращения пациента в медицинские организации с интервалом 2–3 часа и утром следующего дня после утреннего туалета полости рта и доставляют в лабораторию.
Экссудат из плевральной полости	Забор экссудата осуществляют при плевральной пункции в стерильные пробирки и доставляют в лабораторию.
Промывные воды желудка	Материал получают с помощью желудочного зонда у больных, которым утром натощак дают выпить стакан кипяченой воды. Вытекающую через зонд жидкость собирают в стерильную посуду и быстро доставляют в лабораторию.
Обработка гортанного мазка	Прежде чем взять мазок, больному предлагают покашлять и под контролем гортанного зеркала зондом с тампоном снимают слизь с гортани.
Моча	Забор осуществляется катетером в стерильную пробирку после тщательного туалета. Обычно берут утреннюю мочу, а иногда и суточную. Для концентрации микробов в небольшом объеме пользуются центрифугированием всей порции мочи. Осадок сливают в одну пробирку и исследуют.
Ликвор	Забор осуществляется стерильной иглой при люмбальной пункции, соблюдая правила асептики, в 3–4 стерильные пробирки. Одну пробирку закрывают ватно-марлевым тампоном и ставят в холодильник на 24 ч, отслеживая пленку.
Асцитическая жидкость	Забор осуществляется при диагностическом лапароцентезе.
Резектаты органов	Кусочки органов или желез измельчают в стерильной ступке сначала ножницами, а потом пестиком до кашицеобразной консистенции, добавляют 5 мл 6–10% раствора серной кислоты. Продолжая действовать пестиком, превращают всю массу в суспензию. Последнюю центрифугируют и исследуют.
Кал	Кал растирают в стерильной ступке с дистиллированной водой (5 г кала + 10 мл воды) и оставляют в покое на 30 минут. Образовавшуюся на поверхности пленку снимают, добавляют 10 мл 4% раствора едкого натра и выдерживают 3 часа в термостате при периодическом встряхивании. После этого взвесь центрифугируют и сеют на среды.

Наиболее часто исследуется мокрота. Собранные образцы должны быть немедленно отосланы в соответствующую лабораторию. Если такой возможности нет, материал сохраняют в холодильнике при температуре воздуха 4–10 °С. Если лаборатория расположена в отдалении от учреждения здравоохранения, доставку материала для исследований осуществляют 1 или 2 раза в неделю. Для этого должны использоваться специальные контейнеры. Контейнеры должны быть прочными, устойчивыми к разрушению, иметь широкую горловину с герметически завинчивающейся пробкой, чтобы предотвратить случайное вытекание из нее содержимого.

Мокроту на выявления кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) обследуют трижды, после соответствующего туалета полости рта:

1. Первая и вторая пробы мокроты должны быть получены в день обращения пациента в медицинские организации с интервалом 2–3 часа.

2. Третья проба мокроты должна быть получена на следующий день утром, до приема пищи.

При отсутствии у пациента мокроты можно накануне вечером и утром, либо в течение 2-х дней до обследования назначить отхаркивающие средства, раздражающие ингаляции.

У нетранспортабельных пациентов забор мокроты производит участковая медсестра поликлиники на дому в стерильную посуду и доставляет в бактериологическую лабораторию.

В медицинских организациях должны быть соблюдены санитарно-эпидемиологические правила сбора мокроты (наличие отдельного помещения, вентиляции, индивидуальных средств защиты медперсонала); сбор мокроты проводится после проведения инструктажа пациента под непосредственным наблюдением обученного методике сбора диагностического материала медперсонала.

Медицинский работник должен:

– объяснить пациенту причину обследования, а также рассказать, что следует откашливать мокроту из более глубоких отделов легких. Для этого необходимо сделать 3 глубоких вдоха, а в конце 3-го вдоха сильно откашляться и сплюнуть в контейнер мокроту;

– дать пациенту открытый контейнер для сбора мокроты, на котором наклеена этикетка с указанием фамилии, имени, возраста больного, номера пробы, даты;

– убедиться, что получено достаточное количество мокроты (3–5 мл) и что она содержит плотные гнойные частицы, а не слюну;

– при наличии мокроты медицинский работник проверяет плотность закрытия крышки контейнера и помещает его в бикс для транспортировки.

Для транспортировки в лабораторию контейнеры с мокротой устанавливают в маркированный металлический бикс. К биксу прилагают сопроводительный документ, в котором приводят сведения о пациентах и пробах. Номер на каждом контейнере должен соответствовать идентификационному номеру в списке. При транспортировке биксы хранят в прохладном месте, защищенном от прямых солнечных лучей. Транспортировку мокроты осуществляют на транспорте медицинской организации в сопровождении медицинского работника. Бланки направлений на лабораторное исследование должны находиться отдельно от контейнеров.

## **Методы микробиологической диагностики туберкулеза**

**Бактериоскопический метод** основан на способности микобактерий к кислотоустойчивому окрашиванию. Микобактерии отличаются от других микроорганизмов характерным составом своей клеточной стенки, состоящей из липидов, миколовых кислот, которые, благодаря своим сорбционным свойствам, обеспечивают способность окрашиваться.

При одновременном воздействии нагревания и сильного протравливающего вещества, дестабилизирующего клеточную стенку, – фенола (карболовой кислоты), на котором готовится основное красящее вещество фуксин, – облегчается проникновение анилинового красителя в микобактериальную клетку и особенно в структуры ее клеточной стенки. Карболовый фуксин проникает внутрь клетки, связывается с остатками миколовых кислот, входящих в состав пептидогликолипидной внешней оболочки микобактериальной клетки. Связывание карболового фуксина с миколовыми кислотами повышает гидрофобность клеточной оболочки и препятствует выходу красителя из клетки. Краситель, содержащийся внутри клетки, обеспечивает яркость окраски, окраска внешней оболочки имеет бледно-красный цвет. Последующее обесцвечивание мазка серной кислотой в высокой концентрации или солянокислым спиртом приводит к обесцвечиванию всех некислотоустойчивых микроорганизмов. Только микобактерии, обладающие выраженной кислото- и спиртоустойчивостью, стойко

удерживают краситель и остаются окрашенными в малиново-красный цвет.

**Бактериоскопические методы выявления МБТ наиболее простые, дешевые, специфические, доступные по сравнению со всеми другими методами диагностики туберкулеза.**

Бактериоскопический метод имеет свои разновидности:

- простая бактериоскопия;
- люминесцентная или LED микроскопия.

При проведении микроскопического исследования допустимы 2 метода – метод прямой микроскопии, когда мазок приготавливается непосредственно из диагностического материала, и метод микроскопии мазка из осадка, подготовленного из обработанного деконтамиантами материала для культурального исследования. Центрифугирование, концентрирующее образец, увеличивает чувствительность метода микроскопии.

При простой бактериоскопии мазок красят по *Цилю—Нельсену* (на окрашивание затрачивается 20–30 минут): стеклянной палочкой гнойные комочки мокроты наносят равномерно на предметное стекло и фиксируют в пламени горелки. Далее красят карболовым фуксином, который после нанесения подогревают в пламени, чтобы краситель лучше проник в МБТ, после промывания мазка обесцвечивают в 25% растворе серной кислоты или в 3% солянокислом спирте. Обесцвеченные элементы мазка докрасивают 0,3% раствором метиленового синего. МБТ не воспринимают обычные анилиновые красители, в результате чего кислотоустойчивые микобактерии окрашиваются в малиново-красный цвет, а другие микробы и клеточные элементы – в голубой цвет. Таким образом, МБТ под микроскопом имеют вид продолговатых палочек розового цвета на синем фоне.

Результаты микроскопии по *Цилю—Нельсену* полуколичественные и свидетельствуют о степени массивности бактериовыделения. При этом метод не позволяет дифференцировать МБТ от нетуберкулезных микобактерий, и кислотоустойчивые микобактерии обозначаются КУМ:

- (+) – от 10 до 99 КУМ в 100 полях зрения;
- (++) – от 1 до 10 КУМ в поле зрения;
- (+++)

Слабоположительный – от 1 до 9 КУМ в 100 полях зрения.

Отрицательный – отсутствие КУМ.

При этом для того чтобы обнаружить 1–3 микроорганизма в 300 полях зрения, концентрация бактерий должна быть 5 000–10 000 в 1 мл мокроты. Поэтому данный метод имеет ограничения при исследовании олигобациллярного диагностического материала от больных, выделяющих малое количество микобактерий. В целом его чувствительность при исследовании отдельных мазков составляет 40–60%. При этом в настоящее время методы микроскопии, обладающие относительно невысокой чувствительностью, сохраняют свою актуальность, так как позволяют быстро и с минимальными финансовыми затратами выявлять наиболее эпидемически значимых больных туберкулезом или при необходимости применять целевую госпитализацию в специализированное отделение противотуберкулезных учреждений.

В основе метода *люминесцентной микроскопии* лежит окраска МБТ флюорохромами (аурамин, родамин и др.), которые также связываются с воскоподобными структурами микробной клетки, дают излучение в видимом спектре света под действием облучения их ультрафиолетом. При облучении окрашенных клеток возбуждающим источником света (определенный спектр ультрафиолетового излучения) они начинают светиться оранжевым или ярко-красным светом на черном или темно-зеленом фоне.

В силу высокой контрастности видимого изображения (цветные светящиеся объекты на темном фоне) при исследовании такого мазка можно снизить общее увеличение микроскопа в несколько раз, что позволяет расширить поле зрения в 4–10 раз и уменьшить время, необходимое для просмотра мазка. Наряду с этим за счет значительно большей глубины резкости и контрастности микроскопической картины повышается комфортность микроскопического исследования, а также расширяются пределы метода.

Это делает метод люминесцентной микроскопии особенно ценным при исследовании олигобациллярного материала. Диагностическая чувствительность микроскопии с окраской люминесцентными красителями в среднем на 10% выше, чем микроскопии с окраской по Цилю—Нельсену, однако метод люминесцентной микроскопии требует значительной технической компетенции, а также более высоких капиталовложений и расходов.

Качественная и эффективная окраска флюорохромными красителями требует обязательного соблюдения кислотности рН мазка, а также освобождения МБТ от окружающей их слизи, которая препятствует проникновению красителя в микробную клетку. Несоблюдение

этих условий приводит к снижению эффективности люминесцентной микроскопии и получению ложноотрицательных результатов исследования.

В связи с этим метод люминесцентной микроскопии не рекомендуется применять для исследования нативной мокроты, мазки для люминесцентной микроскопии необходимо готовить из осадка, полученного путем обработки материала детергентом с последующим отмыванием либо нейтрализацией и центрифугированием при 3000 g в безопасной центрифуге.

Основное преимущество люминесцентной микроскопии состоит в том, что этот метод позволяет проводить исследование при меньших увеличениях микроскопа и, следовательно, просматривать большую площадь мазка в одном поле зрения. Окрашенные флюорохромными красителями препараты обычно исследуются при увеличении  $\times 250$ – $450$ , тогда как окрашенные фуксином – при увеличении  $\times 1000$ . Применение малых увеличений позволяет за одно и то же время тестировать методом люминесцентной микроскопии большее количество полей зрения, чем при использовании обычного микроскопа проходящего света.

Кроме того, окраска клеток смесью аурамина и родамина является специфической для кислотоустойчивых микобактерий, которые окрашиваются в виде золотистых палочек. Сапрофиты окрашиваются в зеленоватый цвет.

Другим важным преимуществом метода люминесцентной микроскопии является способность обнаруживать измененные микобактерии, утратившие под влиянием ряда неблагоприятных факторов, в частности интенсивной химиотерапии, свойство кислотоустойчивости и не выявляющиеся в связи с этим при окраске по методу Циля—Нельсена.

*LED (light-emitting diode – светоизлучающие диоды)* технологии позволяют конвертировать обычный световой микроскоп во флюоресцентный, увеличивая и улучшая технические возможности люминесцентной микроскопии. Оценка, проведенная ВОЗ, подтвердила диагностическую точность LED микроскопии по сравнению с традиционной люминесцентной микроскопией и большую эффективность LED по сравнению с микроскопией по Цилю—Нельсену.

Достоверно диагноз «туберкулез» можно установить только после выделения из клинического материала культуры МБТ с помощью культурального метода и ее идентификации.



## **Культуральные методы диагностики туберкулеза**

Культуральные методы диагностики (методы посева диагностического материала на питательные среды с последующей идентификацией выросших микроорганизмов) являются основными методами выделения МБТ. Их специфичность превышает специфичность микроскопических методов, а предел обнаружения значительно выше: он позволяет выявить МБТ при наличии в 1 мл исследуемого диагностического материала нескольких сотен и даже десятков жизнеспособных микроорганизмов. Диагностическая чувствительность культурального метода достигает 70–80% среди впервые выявленных больных туберкулезом легких. С помощью культурального метода удастся выявить на 20–40% больше случаев туберкулеза легких с бактериовыделением по сравнению с методом микроскопии среди впервые выявленных больных. Культуральный метод позволяет выделить культуру возбудителя, необходимую для определения его видовой принадлежности и определения спектра и степени лекарственной устойчивости МБТ.

Видовая идентификация выделенной культуры с помощью комплекса современных молекулярных методов позволяет сразу же дифференцировать МБТ от НТМБ и неспецифической микрофлоры. Медленный рост МБТ требует значительного времени ожидания результатов исследования. В среднем, при посеве диагностического материала от впервые выявленных больных для получения результатов на плотных средах требуется 21–36 дней, на жидких средах – 12–22 дня.

Питательные среды, используемые для получения культур микобактерий:

- 1) яичные (Левенштейна—Йенсена, Финна-2 и др.);
- 2) бульонные или жидкие (Миддлбука 7Н9, 7Н12 и др.).

### **Культивирование на плотных питательных средах**

Основными плотными питательными средами являются яичные среды Левенштейна—Йенсена и Финна-2, главными ростовыми компонентами которых являются L-аспарагин и глутамат натрия, которые имеют исключительную ростовую ценность для микобактерий туберкулеза. Процесс приготовления плотных питательных сред проводится в каждой бактериологической лаборатории самостоятельно и сложно поддается стандартизации.

Культуральные исследования являются достаточно трудоемкими и требуют значительных капиталовложений, наличия помещений и

материально-технической базы для приготовления питательных сред, обработки образцов до исследования и культивирования микроорганизмов, специализированного лабораторного оборудования и надлежащих условий, обеспечивающих биологическую безопасность. Кроме того, культуральная диагностика требует специализированного обучения персонала.

*Предпосевная обработка диагностического материала.* При проведении исследований на туберкулез необходимо помнить, что растут МБТ очень медленно, а большинство проб клинического материала (в основном мокрота) содержит быстрорастущие гноеродные и гнилостные микроорганизмы, грибы. Их бурный рост на богатых питательных средах мешает развитию микобактерий и не позволяет выделить возбудителя туберкулеза, поэтому перед посевом диагностический материал обязательно подвергают предварительной обработке. Кроме того, микобактерии, выделяющиеся из дыхательных путей больного, как правило, окружены большим количеством слизи, затрудняющей их концентрирование. В связи с этим перед посевом мокроты и других сходных материалов необходимо их разжижение, деконтаминация.

В зависимости от материала, степени его гомогенности и загрязненности для предпосевной обработки используют различные деконтаминанты: для мокроты – раствор гидроксида натрия 4%, растворы трехзамещенного фосфорно-кислого натрия 10%, бензалкония хлорида тринатрий фосфата, NALC-NaOH (N-ацетил-L-цистеин-гидроксид натрия) с конечной концентрацией NaOH 1%, для мочи и других жидких материалов – раствор серной кислоты 3%, для загрязненных проб, жиросодержащих материалов – раствор щавелевой кислоты до 5%. Наибольшее распространение в мире получил NALC-NaOH, выпускаемый в наборах. Идеальный деконтаминант должен убивать всю нетуберкулезную микрофлору, полностью сохраняя жизнеспособность микобактерий туберкулезного комплекса. К сожалению, идеального деконтаминанта не существует: убивая нетуберкулезные микроорганизмы, любой из известных деконтаминантов уничтожает и часть популяции туберкулезных микобактерий. Поэтому необходимы строгое соблюдение методов пробоподготовки (деконтаминации) и постоянный мониторинг ее эффективности по доле проростов среди посевов диагностического материала. Оптимальный уровень проростов составляет 2–5%. При превышении 5% уровня деконтаминация недостаточна, или помещение лаборатории загрязнено посторонней микро-

флорой, или не соблюдается температурный режим в термостатной комнате (в термостатах), или время доставки материала из места его сбора в лабораторию слишком велико. При уровне проростов менее 2% деконтаминация избыточна и, вместе с посторонней микрофлорой, теряются и культуры микобактерий туберкулезного комплекса. Деконтаминация избыточна также и в том случае, если в лаборатории не выделяют нетуберкулезные микобактерии.

Деконтаминированный материал центрифугируют, за счет этого осаждают микобактерии и повышают их содержание в осадке («обогащение осадка»). Полученный осадок подвергают нейтрализации и засевают им (инокулируют) поверхность плотных питательных сред или пробирки с жидкими (полужидкими) средами. Из оставшейся части осадка готовят мазки для микроскопического исследования. Для достоверной клинической интерпретации результатов микробиологического исследования необходимо соблюдать следующее правило: микроскопическое и культуральное исследования нужно производить параллельно из одной и той же пробы диагностического материала.

Инокулированные пробирки помещают в термостат при температуре 37 °С на 2-е суток в горизонтальном положении. Это обеспечивает более равномерное всасывание материала в питательную среду. Через 2-е суток пробирки переводят в вертикальное положение и герметично закрывают резиновыми или силиконовыми пробками во избежание подсыхания засеянных сред.

Посевы выдерживают в термостате при 37 °С в течение 10–12 недель при регулярном еженедельном просмотре. При каждом контрольном просмотре регистрируются следующие параметры:

- срок появления роста колоний;
- интенсивность роста (число КОЕ);
- загрязнение посева посторонней микробной флорой или грибами (такие пробирки удаляют);
- отсутствие видимого роста.

Пробирки оставляют в термостате до следующего просмотра.

Вирулентные культуры МБТ обычно растут на плотных питательных средах в виде R-колоний (от англ. rough – грубый, шершавый) различной величины и вида, имеют желтоватый или слегка кремовый оттенок (цвет слоновой кости), шероховатую поверхность, напоминающую манную крупу или цветную капусту. После курса химиотерапии или в процессе лечения могут выделяться гладкие колонии с влажным ростом (S-формы).

Интенсивность роста микобактерий обозначают по следующей схеме:

(+) – 1–20 КОЕ в пробирке (скудное бактериовыделение);

(++) – 20–100 КОЕ в пробирке (умеренное бактериовыделение);

(+++) – более 100 КОЕ в пробирке (обильное бактериовыделение).

### **Культивирование на жидкой питательной среде в автоматизированной системе учета роста микроорганизмов**

Культивирование на жидкой среде повышает выявление МБТ примерно на 10% по сравнению с твердыми средами. В настоящее время широко используют системы с автоматической детекцией учета роста МБТ, которые позволяют значительно ускорить получение результата. В бактериологических лабораториях медицинских организаций фтизиатрического профиля РФ преобладающей является автоматизированная система ВАСТЕС MGIT 960/320. Преимущества автоматизированной системы культивирования ВАСТЕС MGIT 960/320 перед культуральными исследованиями на плотных питательных средах обеспечиваются высокой эффективностью стандартизованных и сертифицированных по ISO 9001 производств реагентов и сред, а также поддержанием стандартных протоколов исследований.

В основе методики лежит изобретение индикаторной пробирки *MGIT (mycobacteria growth indicating tube)*. Содержимое пробирки MGIT – это питательный бульон, благодаря которому достигаются более эффективное выделение микобактерий и их ускоренный рост. Пробирка содержит 7 мл стерильного питательного бульона Мидлбрук 7H9, в которую перед использованием вносится обогатительная добавка для стимуляции роста МБТ. На дне пробирки содержится кислородзависимый флюорохромный краситель. Во время бактериального роста внутри пробирки происходят поглощение свободного кислорода и его замещение углекислым газом. По мере расходования свободного кислорода возникает флюоресценция. Флюоресценция становится видимой при облучении пробирки ультрафиолетовым светом и автоматически регистрируется фотодатчиками, встроенными в прибор ВАСТЕС MGIT 960/320. Один раз в час флюоресцентный сенсор считывает результаты тестирования. Интенсивность свечения прямо пропорциональна уровню расходования кислорода и регистрируется в единицах роста (GU – growth units). В среднем появление роста МБТ сокращается до 11 дней. Прибор оценивает пробу как отрицательную при отсутствии роста в течение шести недель (42 дня).

## Молекулярно-генетические методы диагностики туберкулеза

Развитие и совершенствование молекулярной медицины открыло новые перспективы для быстрого выявления микобактерий. В основе молекулярно-генетической диагностики лежит принцип метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), разработанный Кэри Муллисом в 1983 г. (рис. 1) Открытие ПЦР стало одним из наиболее выдающихся событий в области молекулярной биологии за последние 30 лет. За разработку ПЦР-анализа Кэри Муллис уже в 1993 г. был удостоен Нобелевской премии в области химии. Особенность метода ПЦР – многократное копирование (амплификация, репликация, удвоение) с помощью фермента ДНК-полимеразы уникального фрагмента ДНК, состоящего из нескольких десятков или сотен нуклеотидных пар и специфического для данного вида возбудителя. Механизм репликации таков, что достраивание фрагмента может начаться только в определенных стартовых блоках, для создания которых в заданных участках ДНК используют затравки (праймеры) – специально синтезированные олигонуклеотиды. Праймеры комплементарны последовательностям в пределах границ специфического фрагмента, и синтез ДНК протекает только в этих границах. Специфичность метода определяется выбором определяемого фрагмента (как правило, выбирается наиболее консервативный участок генома возбудителя, не подверженный мутациям) и подбором олигонуклеотидных затравок (праймеров) к границам искомого фрагмента. Таким образом, суть метода ПЦР заключается в большом числе циклов синтеза (амплификации) специфического фрагмента ДНК, накоплении большого числа копий, которые затем могут быть выявлены методами детекции (рис. 1).

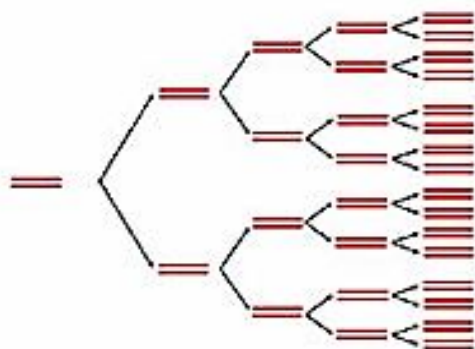


Рис. 1. Схема ПЦР

Расшифровка генома МБТ открыла неограниченные перспективы в разработке молекулярно-генетических тестов, позволяющих выявлять МБТ, идентифицировать видовую принадлежность, а также определять спектр лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза. Заключение о наличии МБТ в диагностическом материале делается на основании выявления ДНК МБТ, а вывод о лекарственной устойчивости – на основании выявления мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к противотуберкулезным препаратам. Молекулярные методы дифференциации МБТ от НТМБ основаны на выявлении видоспецифических структур в геноме или белковом спектре возбудителя. Ряд методов направлен только на то, чтобы дифференцировать МБТ от НТМБ, ряд – пригоден для точной видовой идентификации возбудителя.

К методам, дифференцирующим МБТ от НТМБ, относится ПЦР, выявляющая вставочную последовательность ДНК IS6110, присутствующую только у МБТ.

Реакция ПЦР позволяет проводить идентификацию МБТ в диагностическом материале за 5–6 ч (включая обработку материала) и обладает высокой специфичностью и чувствительностью (в диапазоне от 1 до 10 клеток в образце).

Использование молекулярно-генетических методов для определения лекарственной устойчивости является первоначальным этапом обследования больных и не исключает необходимость применения традиционных культуральных методов определения чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам. Это обусловлено тем, что молекулярно-генетические тест-системы определения лекарственной устойчивости в настоящее время разработаны не для всех препаратов и диагностическая чувствительность их в некоторых случаях недостаточная для назначения корректного режима лечения.

В настоящее время при обследовании в учреждениях противотуберкулезной службы обязательный диагностический минимум включает исследование двух образцов диагностического материала, в том числе и с использованием ПЦР методик, а также определение лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам молекулярно-генетическими методами. С целью выявления возбудителя туберкулеза в диагностическом материале, собранном до начала химиотерапии, рекомендуется использовать молекулярно-генетические методы, обеспечивающие возможно быстрое получение результатов: ПЦР в режиме реального времени, ДНК-стриповая тех-

нология, картриджная технология. С целью дифференциации МБТ от нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) рекомендуется использовать следующие молекулярно-генетические методы: ПЦР на ДНК МБТ, ПЦР на ДНК НТМБ, ДНК-стриповая технология. Для определения лекарственной чувствительности МБТ рекомендуется использовать следующие методы: ПЦР в режиме реального времени, ДНК-стриповая технология, биочиповая технология, картриджная технология (только к рифампицину).

На диагностическом этапе (до назначения режима лечения) определение лекарственной чувствительности МБТ проводят в виде скрининга по выявлению генетических маркеров устойчивости к препаратам, определяющим режимы лечения (рифампицин, изониазид, фторхинолоны, другие ПТП), с параллельной верификацией результатов лекарственной чувствительности МБТ культуральными методами.

На этапе выявления возбудителя туберкулеза, в случае получения методом ПЦР положительного результата на ДНК МБТ, выделенный из диагностического материала образец ДНК рекомендуется сразу же направить на тестирование лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда одним из молекулярно-генетических методов.

В случае недостаточного содержания ДНК МБТ в диагностическом материале и, следовательно, невозможности получения результата лекарственной устойчивости МБТ при проведении прямого определения резистентности молекулярно-генетическими методами непосредственно из диагностического материала, рекомендуется в дальнейшем провести молекулярно-генетическое тестирование лекарственной устойчивости МБТ для соответствующей культуры, выделенной из этого материала при посеве его на жидкую или плотную питательную среду.

### **Полимеразная цепная реакция (ПЦР)**

ПЦР – это метод молекулярной биологии, позволяющий добиться значительного увеличения малых концентраций определенных фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом материале (пробе). ПЦР состоит из трех стадий:

1. Подготовка пробы биологического материала (пробоподготовка).
2. Амплификация (собственно полимеразная цепная реакция).
3. Детекция полученных результатов.

## **Подготовка пробы биологического материала (пробоподготовка)**

Исследуемым материалом для ПЦР могут служить соскобы эпителиальных клеток, кровь, плазма, сыворотка, плевральная и спинномозговая жидкости, околоплодная, суставная жидкость, бронхоальвеолярный лаваж, слюна, моча, мокрота, слизь и другие биологические выделения, биоптаты.

Забор образцов необходимо производить при помощи стерильного, желательно одноразового, инструментария. После забора пробы как можно скорее должны быть доставлены в ПЦР-диагностическую лабораторию. Перед выделением нуклеиновых кислот необходимо провести разжижение мокроты и обеззараживание исследуемого материала, аналогично как при культуральном исследовании. Выделение ДНК из клинического образца производится любым способом. Основное требование – достаточно стандартный выход продукта и интактность, сохранение двухнитиевой структуры. Для экстракции ДНК чаще применяют метод, основанный на использовании 5-6-молярного раствора гуанидин-изотиоцианата в качестве лизирующего реагента и микропористых частиц оксида кремния («диатомовая земля»), сорбирующих молекулы ДНК. Другая методика выделения ДНК основана на сорбции ДНК на покрытых силикагелем магнитных частицах с последующим осаждением преципитирующим реагентом.

### **Аmplификация (собственно полимеразная цепная реакция)**

Для проведения ПЦР необходимо наличие в реакционной смеси ряда основных компонентов.

Праймеры – искусственно синтезированные олигонуклеотиды, имеющие, как правило, размер от 15 до 30 нуклеотидов, идентичные соответствующим участкам ДНК-мишени. Они играют ключевую роль в образовании продуктов реакции амплификации. Правильно подобранные праймеры обеспечивают специфичность и чувствительность тест-системы и должны отвечать ряду критериев:

– быть специфичными. Особое внимание уделяют 3'-концам праймеров, так как именно с них Taq-полимераза начинает достраивать комплементарную цепь ДНК. Если их специфичность недостаточна, то высока вероятность, что в пробирке с реакционной смесью будут происходить процессы неспецифического связывания и синтеза фрагментов различной длины, отличных от искомым. Часть праймеров и дНТФ расходуется на синтез неспецифической ДНК, что приводит к значительной потере чувствительности.



– не должны образовывать димеры и петли, то есть не должно образовываться устойчивых двойных цепей в результате отжига (комплементарного присоединения) праймеров самих на себя или друг с другом.

– область отжига праймеров должна находиться вне зон мутаций, делеций или инсерций в пределах видовой или иной специфичности, взятой в качестве критерия при выборе праймеров. При попадании на такую зону отжиг праймеров не происходит, и, как следствие, возникает ложноотрицательный результат.

Тақ-полимераза – термостабильный фермент, обеспечивающий достраивание 3'-конца второй цепи ДНК согласно принципу комплементарности.

Смесь дезоксинуклеотидтрифосфатов (дНТФ) – дезоксиаденозинтрифосфата (дАТФ), дезоксигуанозинтрифосфата (дГТФ), дезоксицитозинтрифосфата (дЦТФ) и дезокситимидинтрифосфата (дТТФ) – «строительный материал», используемый Тақ-полимеразой для синтеза второй цепи ДНК.

Буфер – смесь катионов и анионов в определенной концентрации, обеспечивающей оптимальные условия для реакции, а также стабильное значение рН.

Анализируемый образец – подготовленный к внесению в реакционную смесь препарат, который может содержать искомую ДНК, например, ДНК микроорганизмов, служащую мишенью для последующего многократного копирования. При отсутствии ДНК-мишени специфический продукт амплификации не образуется.

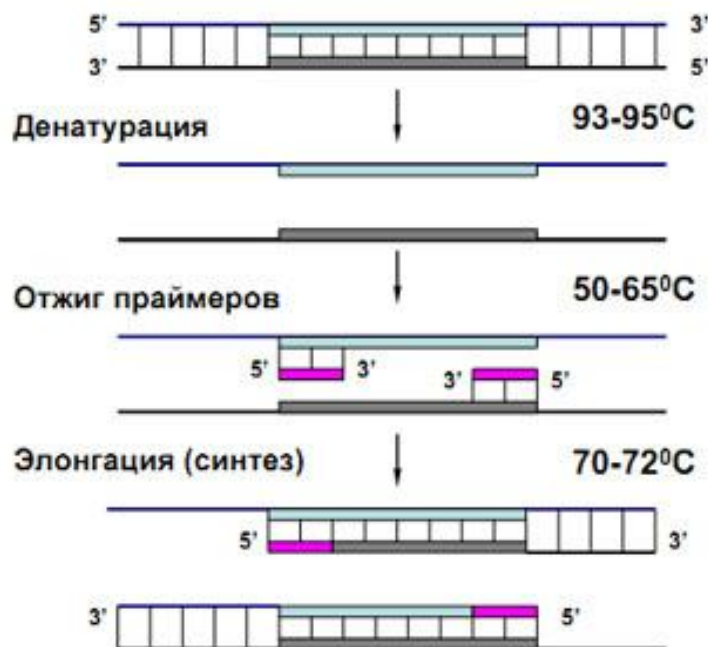
Полимеразная цепная реакция ДНК проводится в специальном приборе (термоциклере или амплификаторе), который, согласно введенной программе, изменяет температуру в рабочих ячейках, держит ее в течение заданного времени и переходит к следующему этапу. Если в анализируемом образце присутствует искомая ДНК, то в процессе реакции амплификации с ней происходит ряд событий, которые обеспечиваются определенными температурными циклами. Каждый цикл ПЦР состоит из трех температурных режимов (рис. 2).

1. Нагрев до 93–95°C в течение 30–40 сек. При этом выделенные молекулы ДНК подвергаются денатурации, т. е. происходит разделение ДНК на две нити.

2. Охлаждение до оптимальной температуры (обычно 50–65°C). При этом разделенные нити ДНК могут обратно воссоединиться по комплементарным участкам. Однако, при наличии в образце целевых

участков ДНК, синтетические ДНК-зонды (праймеры длиной 15–30 п.н.) специфически связываются (гибридизуются) с комплементарными участками ДНК. Происходит так называемый отжиг праймеров. Тем самым ограничиваются искомые участки генов, определяя точки начала и окончания предполагаемого продукта ПЦР. Время отжига 20–60 сек.

3. После завершения гибридизации праймеров с искомыми участками ДНК температуру смеси повышают до 70–72 °С. Эта температура оптимальна для фермента Таq ДНК-полимеразы, которая начинает быстро достраивать одну и другую цепочку ПЦР-продукта, начиная с места фиксации, соответственно, одного и второго ДНК-зонда. Этот процесс называется элонгацией (т. е. удлинением, синтезом) ПЦР-продукта, сами же продукты ПЦР именуют ампликонами. Время протекания синтеза – 20–40 сек.



**Рис. 2** Этапы амплификации

При первом цикле ПЦР получается некоторое число ампликонов различной длины, которые служат субстратом во втором цикле реакции, где количество специфических продуктов удваивается еще раз. В каждом из последующих циклов (всего до 35–40) происходит двукратное возрастание числа целевых продуктов ПЦР-ампликонов. При отсутствии факторов, препятствующих эффективной амплификации, после 30 циклов количество копий специфического участка ДНК-мишени (ампликонов) увеличивается более чем в 109 раз. Благодаря этому ПЦР нашла применение в лабораторной диагностике для опре-

деления настолько малых количеств патогенных микроорганизмов, надежное выявление которых без амплификации невозможно. Теоретически при помощи ПЦР можно обнаружить единичную молекулу ДНК-мишени. На практике для достоверного анализа необходимо присутствие в пробирке с реакционной смесью нескольких десятков копий специфической ДНК.

Специфичность ПЦР и количество амплифицируемой ДНК, которое определяет чувствительность, могут значительно варьировать в зависимости от концентрации и качества 5 основных компонентов реакционной смеси (ДНК-матрицы, Таq-полимеразы, праймеров, дезоксинуклеотидтрифосфатов (дНТФ) и ионов Mg) и температурного режима ПЦР.

### **Детекция полученных результатов**

Задача обнаружения целевой ДНК-мишени в исследуемой пробе с помощью ПЦР сводится к детекции образующихся после окончания амплификации продуктов – ампликонов.

## **Качественная оценка результатов ПЦР**

Для клинициста важно знать, присутствует или нет МБТ в патологическом материале. С этой целью в ходе ПЦР-диагностики используют электрофорез в агарозном или (реже) полиакриламидном геле, гибридизационно-ферментный или гибридизационно-флюоресцентный методы. Методики электрофоретического разделения достаточно стандартизированы и дают вполне воспроизводимые результаты. Наиболее распространенным до недавнего времени являлся метод электрофореза, основанный на разделении молекул ДНК по размеру. В этом случае визуализацию результатов проводят в пластине агарозного геля, который представляет собой застывшую после расплавления в электрофорезном буфере агарозу в концентрации 1,5–2,5% с добавлением специального красителя ДНК, например бромистого этидия. Застывшая агароза образует пространственную решетку. При заливке с помощью гребенок в геле формируют лунки, в которые вносят продукты амплификации. Пластины геля помещают в аппарат для горизонтального гель-электрофореза и подключают источник постоянного напряжения. Отрицательно заряженная ДНК начинает двигаться в геле от минуса к плюсу. При этом более короткие молекулы ДНК движутся быстрее, чем длинные. Все молекулы одного размера движутся с одинаковой скоростью. После окончания электрофореза,

продолжающегося от 10 мин до 1 часа, гель помещают на фильтр трансиллюминатора, который излучает свет в ультрафиолетовом диапазоне (254–310 нм). Энергия ультрафиолета, поглощаемая ДНК в области 260 нм, передается на краситель, заставляя его флуоресцировать в оранжево-красной области видимого спектра (590 нм). Метод вертикального электрофореза принципиально схож с горизонтальным электрофорезом. Их отличие заключается в том, что в данном случае вместо агарозы используют полиакриламид и специальную камеру для вертикального электрофореза. Результат должен быть безусловно отрицательным в контроле без ДНК-мишени и положительным – в пробе с ДНК, содержащей искомый участок гена. Положительный контроль может представлять собой целевую ДНК или участок гена, клонированный в плазмиде или амплифицированный с помощью ПЦР.

Другой способ детекции продуктов амплификации основан на гибридизации олигонуклеотидных зондов с продуктами амплификации. Зонды представляют собой искусственно синтезированные участки ДНК, содержащие ту или иную метку, детектируемую специальными приборами. Для учета результатов качественной ПЦР может быть использован и метод флуоресцентной детекции. Для этого по окончании ПЦР определяют наличие или отсутствие специфического сигнала с помощью специальных флуориметров (так называемый flash-метод).

## **Количественная оценка результатов ПЦР**

### **ПЦР в режиме реального времени**

В ряде клинических ситуаций возникает вопрос о динамике патологического процесса и/или эффективности проводимой терапии. При диагностике исходят из того, что накопление продуктов ПЦР (ампликонов) пропорционально содержанию копий искомого гена в исследуемой пробе.

В начале 1990-х годов был создан новый метод детекции ампликонов в режиме реального времени, благодаря которому появилась возможность корректного определения количества исходной ДНК-мишени в пробе. Ключевым достижением в проведении количественной ПЦР стала разработка флуоресцентных ДНК-зондов, которые добавляются в реакционную смесь наряду с "обычными" праймерами и дают возможность отслеживания хода ПЦР во времени (так называемая real-time-ПЦР), которая в 1993–1994 гг. была внедрена в соответ-

ствующих приборах и диагностических системах (принцип TaqMan). Существует еще несколько методов конструирования ДНК-зондов для количественной ПЦР.

Методология TaqMan предусматривает синтез флуоресцентных ДНК-зондов, специфичных к средней части ампликона (между праймерами) и имеющих на концах две метки. Одна из них – флуоресцентная молекула, другая – молекула-гаситель этой флуоресценции. Taq-полимераза в ходе ПЦР не только достраивает нуклеотидную цепочку, но и разрушает связанный флуоресцентный зонд. При этом флуоресцирующая метка выходит в свободное состояние, освобождаясь от влияния гасителя. Поэтому интенсивность флуоресценции по мере амплификации продуктов ПЦР возрастает пропорционально числу ампликонов и, соответственно, числу копий исходной ДНК. Специальный прибор, являющийся гибридом термоблока-амплификатора и флуориметра, осуществляет регулярные замеры флуоресценции в каждой пробирке (принцип real-time-ПЦР). В результате после 20–40 циклов ПЦР для каждого образца получают индивидуальные кривые. По калибровочным кривым с контрольными образцами возможно вычислить, сколько копий искомого гена содержится в изучаемом образце.

В современной лабораторной диагностике Real-Time PCR активно внедряется в качестве метода выявления специфических фрагментов генетического материала патогенных микроорганизмов и постепенно вытесняет варианты ПЦР с детекцией продуктов амплификации по окончании реакции. Принципиальным преимуществом является возможность осуществления детекции накопления ампликонов без открывания пробирки, что минимизирует риск получения ложноположительных результатов из-за контаминации проб и реагентов продуктами амплификации. Существенное уменьшение количества манипуляций с исследуемым образцом сокращает затраты времени, упрощает анализ, снижает вероятность загрязнения помещений продуктами амплификации (отпадает необходимость в выделении специальных рабочих зон для проведения электрофореза) и позволяет снизить вероятность ошибок. Применение наряду с праймерами гибридизационных зондов обеспечивает повышение специфичности анализа. Возможность независимой одновременной регистрации флуоресцентного сигнала от нескольких гибридизационных ДНК-зондов допускает выявление в одном исследовании нескольких различных участков одной или различных ДНК-мишеней. Но главная особенность Real-Time PCR, позволившая этой методике занять особое место среди методов

лабораторной диагностики, – возможность определения исходного количества копий специфической ДНК-мишени в клинической пробе.

Разработано множество способов регистрации амплификации в реальном времени. В диагностических ПЦР-наборах наиболее часто применяются методики с использованием комплементарных ампликону флуорогенных зондов типа TaqMan™ или типа молекулярных маячков (molecular beacons), интенсивность флуоресценции которых изменяется пропорционально накоплению ампликона и регистрируется в реальном времени специальными приборами – амплификаторами с оптическим модулем.

В настоящее время в РФ зарегистрировано несколько тест-систем для обнаружения и количественного определения ДНК микобактерий туберкулезного комплекса методом ПЦР в режиме реального времени (АМПЛИТУБ-РВ), для определения мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, этамбутолу и фторхинолонам методом ПЦР в режиме реального времени (АМПЛИТУБ-МЛУ-РВ и АМПЛИТУБ-ШЛУ-РВ). Представленные тест-системы основаны на использовании оригинальной мультikonкурентной аллель-специфичной методики ПЦР в реальном времени. Данный метод позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью (94% и 99% соответственно) определить не только точку мутации, но и процент устойчивого мутантного штамма МБТ на фоне дикого. Так же зарегистрированы тест-системы для дифференциальной диагностики видов микобактерий, входящих в *M. tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG* и др. виды), методом ПЦР в режиме реального времени (АМПЛИТУБ-ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ) и для определения генотипа *Beijing* МБТ (АМПЛИТУБ-Beijing).

## **Картриджная технология**

С внедрением технологии GeneXpert (рекомендована ВОЗ в 2010 году) появилась возможность одновременного выявления возбудителя методом ПЦР и определения чувствительности микобактерии туберкулеза к рифампицину в течение 2 часов, что позволяет с первых дней лечения назначить адекватную химиотерапию. Таким образом, можно распределять потоки поступающих больных и сразу направлять их в специализированные отделения. Система GeneXpert Dx включает автоматизированную подготовку образцов, амплификацию нуклеиновых

кислот и определение интересующей последовательности в простых или комплексных образцах с использованием методов ПЦР в реальном времени и ПЦР с обратной транскриптазой.

Система состоит из диагностического устройства, персонального компьютера, сканера штриховых кодов и программного обеспечения для проведения тестов и просмотра их результатов (рис. 3).



**Рис. 3.** Система GeneXpert®

Для работы системы используются одноразовые картриджи, содержащие реагенты для ПЦР, в которых и происходит реакция. Поскольку картриджи являются автономными, перекрестная контаминация образцов исключена. Результаты тестов предоставляются в графическом, табличном и цифровом форматах. Прибор GeneXpert оснащен независимыми амплификационными модулями, предназначенными для загрузки различных диагностических картриджей GeneXpert. После загрузки картриджа прибор автоматически производит подготовку образца, амплификацию, обнаружение искомой последовательности нуклеиновой кислоты и предоставление результата.

Основные преимущества системы GeneXpert®:

- простота и удобство в работе;
- высокая скорость получения результатов;
- автоматизированная подготовка образцов;
- высокая точность получаемых результатов;
- исключена контаминация на любой стадии работы прибора;

- система с произвольным доступом – возможность постановки теста в любое время.

GeneXpert MTB/RIF может использоваться не только в лабораториях учреждений фтизиатрического профиля, но и в лабораториях учреждений первичной медико-санитарной помощи.

## DNA-STRIP технология

Методика молекулярно-генетической диагностики туберкулеза и микобактериозов на основе мультиплексной ПЦР с последующей гибридизацией с ДНК-зондами, нанесенными на стрипы. На ДНК-стрипы нанесены специфические пробы, которые комплементарны амплифицируемым нуклеиновым кислотам (ампликонам). После денатурации одноцепочечные ампликоны специфически связываются с пробами на стрипах (гибридизация) и затем визуализируются в последовательной энзиматической реакции (со стрептавидином и щелочной фосфатазой). Процедура проведения теста подразделяется на три этапа: выделение ДНК, мультиплексная амплификация с биотинилированными праймерами, реверс-гибридизация. Гибридизация включает следующие этапы: химическая денатурация продуктов амплификации, гибридизация одноцепочечных ампликонов, меченых биотином, на мембраносвязанных зондах, тщательная отмывка, добавление конъюгата стрептавидина/щелочной фосфатазы (AP) и опосредованная щелочной фосфатазой реакция окрашивания. Простая и быстрая оценка полученных результатов проводится с помощью прилагаемого шаблона (рис. 4).



Рис. 4. Оценка результатов DNA-STRIP



Технология позволяет определять комплекс микобактерий туберкулеза (*M. tuberculosis complex*) и четыре клинически значимых вида микобактерий, дифференцировать штаммы, относящиеся к *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis BCG*, *M. bovis ssp bovis*, *M. bovis ssp. caprae*, *M. microti* и *M. canetti*, выявлять устойчивость комплекса *Mycobacterium tuberculosis* к рифампицину и изониазиду, а также к фторхинолонам, аминогликозидам/циклическим пептидам, этамбутолу и идентифицировать виды атипичных микобактерий: *M. avium ssp.*, *M. abscessus.*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. peregrinum*, *M. marinum/M. ulcerans*, комплекс *M. tuberculosis* и *M. xenopi*, *M. simiae*, *M. mucogenicum*, *M. goodii*, *M. celatum*, *M. smegmatis*, *M. genavense*, *M. lentiflavum*, *M. heckeshornense*, *M. szulgai/M. intermedium*, *M. phlei*, *M. haemophilum*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. gastri*, *M. asiaticum* и *M. shimoide*. Определение устойчивости к антибиотикам основывается на детекции наиболее значимых мутаций в гене *rpoB* (отвечает за устойчивость к рифампицину) и генах *katG*, *inhA* (отвечают за устойчивость к изониазиду), в гене *gyrA* (отвечает за устойчивость к фторхинолонам), в гене *16SrPHK* (отвечает за устойчивость к аминогликозидам/циклическим пептидам) и в гене *embB* (отвечает за устойчивость к этамбутолу). При работе возможно использование любого легочного материала или культуры клеток.

#### Преимущества тест-системы:

- возможность работы с различными образцами: плотные и жидкие культуры, клинические образцы пациента;
- возможность быстрой обработки большого числа исследуемых образцов, до 48 образцов одновременно;
- детекция только живых бактерий;
- простота работы: наборы включает все необходимые для работы реагенты;
- надежность методики: комбинация специфичных процедур амплификации и гибридизации гарантирует надежность работы;
- рентабельность: для работы требуется минимальный комплект оборудования, что позволяет лаборатории выполнять исследования с наименьшими затратами;
- быстрое получение результатов: через 4–5 часов;

- достоверность результатов: наличие внутреннего контроля обеспечивает достоверность результатов и гарантированную безупречность процедуры;
- высокая чувствительность и специфичность: доказана независимыми специалистами во всем мире;
- возможность автоматизации проведения исследований: для лабораторий с большим потоком исследований существует возможность автоматизации всей процедуры.

## **Технология биологических микрочипов**

Биологический микрочип, биочип (biochip) [греч. *bio(s)* – жизнь и *logos* – понятие, учение; греч. *mikros* – маленький и англ. *chip* – осколок] – пластинка-носитель, на которой в определенном порядке расположены многочисленные ячейки (до нескольких десятков тыс.) с различными иммобилизованными в них одноцепочечными олигонуклеотидами или олигопептидами, каждый из которых способен избирательно связывать определенное вещество, содержащееся в сложной смеси в анализируемом растворе. Технология позволяет выявлять возбудителя туберкулеза в образцах мокроты человека и определять его лекарственную чувствительность к рифампицину и изониазиду (ТБ-Биочип-1), а также к фторхинолонам (ТБ-Биочип-2) методом полимеразной цепной реакции с последующей гибридизацией на биологическом микрочипе. Основным преимуществом определения устойчивости на генетическом уровне является идентификация большого количества мутаций, вызывающих резистентность: 27 мутаций в гене *groB*, приводящих к устойчивости к рифампицину, 11 мутаций в гене *katG*, 5 мутаций в гене *inhA*, 5 мутаций в гене *ahpC*, приводящих к устойчивости к изониазиду, и 10 мутаций в гене *gugA*, приводящих к устойчивости к фторхинолонам. Также технология позволяет дифференцировать микобактерии туберкулезного комплекса (Сполиго-Биочип), в т. ч. различать возбудителя туберкулеза человеческого и бычьего типов, а также определять принадлежность к основным семействам *Mycobacterium tuberculosis*, таким как Beijing, LAM9, T1, T5, Haarlem и др., что важно не только с эпидемиологической, но и с клинической точки зрения. Так, изоляты семейства Beijing преобладают у больных с тяжелыми формами туберкулеза, демонстрируют высокую вирулентность и трансмиссивность, ассоциацию с множественной лекарственной устойчивостью. Время проведения анализа не более 1 суток.

Выявление микобактерий туберкулезного комплекса (МТБ) и определение их лекарственной чувствительности достигается проведением ряда последовательных этапов, включающих деконтаминацию клинического образца, лизис микроорганизмов, две последовательные стадии мультиплексной ПЦР, гибридизацию полученных ПЦР-продуктов (ампликонов) на биологическом микрочипе, регистрацию и интерпретацию полученных результатов.

Первая стадия ПЦР служит для амплификации а) специфичной для МТБ нуклеотидной последовательности IS6110-элемента и б) фрагментов генома микроорганизма, отвечающих за возникновение резистентности, из материала клинического образца (мокроты). Вторая стадия ПЦР, проводимая по асимметричному типу, служит для получения преимущественно одноцепочечных флуоресцентно-меченных ПЦР-продуктов. В качестве ДНК-матрицы используют ПЦР-продукты, полученные на первой стадии. Гибридизацию на биологическом микрочипе проводят с продуктом второй стадии ПЦР с целью идентификации мутаций, приводящих к устойчивости МТБ.

Биологический микрочип представляет собой подложку с упорядоченно расположенными микроячейками полиакриламидного геля, содержащими ковалентно иммобилизованные олигонуклеотидные зонды, последовательности которых комплементарны как немутантным фрагментам генов (т. е. дикому типу), так и фрагментам, содержащим мутации. При гибридизации одноцепочечный флуоресцентно-меченый фрагмент ДНК, полученный в ходе двухэтапной ПЦР, образует высокостабильный гибридизационный комплекс только с полностью комплементарным иммобилизованным зондом (т. е. каждый нуклеотид изучаемой мишени образует совершенный гибридизационный дуплекс с соответствующим нуклеотидом в составе зонда). При наличии даже одного неспаренного основания эффективность гибридизации молекулы-мишени с иммобилизованным зондом снижается, флуоресцентный сигнал в соответствующей ячейке падает, а после процедуры отмывки снижается до уровня фонового шума.

Таким образом, ячейки, содержащие полностью комплементарные к молекуле-мишени олигонуклеотиды, имеют сигнал флуоресценции по меньшей мере в несколько раз превосходящий сигналы ячеек, в которых не образовалось совершенных гибридизационных комплексов. Анализ результатов гибридизации проводят с помощью комплекса универсального аппаратно-программного для анализа биологических микрочипов (рис. 5).



**Рис. 5.** Анализатор биочипов

Для возбуждения флуорофорных групп красителя, встроенного в процессе второй стадии ПЦР в исследуемый фрагмент генома и входящего в состав гибридизационного комплекса, используют монохроматический свет с длиной волны 655 нм. Флуоресцентные сигналы каждой ячейки регистрируют ПЗС-камерой и подвергают оцифровке. Специальное программное обеспечение позволяет сравнить флуоресцентные сигналы в ячейках, определить, в каких ячейках образовались совершенные комплексы, используя заданный алгоритм сравнения, и, таким образом, выдать отчет об отсутствии/наличии мутаций в исследуемой ДНК и, соответственно, о чувствительности/устойчивости исследуемого штамма МБТ.

## **Идентификация микобактерий**

### **Дифференциация микобактерий по культуральным свойствам**

При посеве на плотные питательные среды на основании скорости роста, морфологии, окраски колоний и положительной кислотоустойчивой окраски микроорганизмов можно сделать предварительное заключение о принадлежности культуры либо к микобактериям туберкулезного комплекса, либо к нетуберкулезным микобактериям.

Род *Mycobacterium* включает в настоящее время более 100 видов, как патогенных, так и непатогенных. Большинство из представителей этого рода относятся к сапрофитным микроорганизмам, и лишь незначительное их число имеет клиническое значение.

К патогенным видам относятся возбудители туберкулеза у человека и животных, а также возбудитель проказы. Остальные представи-

тели рода *Mycobacterium* относятся либо к так называемым атипичным микобактериям, либо являются сапрофитами, которые широко распространены в природе. Атипичные микобактерии, классифицируемые как нетуберкулезные, вызывают в организме людей и животных те или иные патологические изменения и по биологическим качествам и клинической значимости занимают среднее место между типичными микобактериями туберкулеза и сапрофитными микобактериями.

Возбудителями туберкулеза у человека наиболее часто (в 92% случаев) являются микобактерии туберкулеза человеческого вида *Mycobacterium tuberculosis*. Микобактерии бычьего вида (*Mycobacterium bovis*) и микобактерии промежуточного вида (*Mycobacterium africanum*) вызывают развитие туберкулеза у человека соответственно в 5 и 3% случаев.

Необходимо отличать микобактерии туберкулеза от сапрофитных микобактерий, которые определяются в 0,3–3% культур.

Кислотоустойчивые сапрофитные микобактерии можно выделить как из внешней среды, так и из материала здорового человека, а также и из патологического материала. Присутствие сапрофитных микобактерий в мокроте, слюне, промывных водах желудка и бронхов, моче, кале и т. д. может быть не связано с наличием заболевания и служить источником серьезных диагностических ошибок. Обнаружение кислото-устойчивых сапрофитов в мокроте больных может привести к ошибочному диагнозу туберкулеза.

Типичные представители возбудителя туберкулеза – *Mycobacterium tuberculosis* – имеют вид тонких, прямых или слегка изогнутых, гомогенных или зернистых палочковидных форм длиной от 1 до 10 мкм (микрон) и шириной от 0,2 до 0,6 мкм с незначительно закругленными концами. Они неподвижны, не образуют эндоспор, конидий и капсул.

Обычно в патологическом материале микобактерии туберкулеза наблюдаются либо поединично, в виде маленьких групп по 2–3 палочки, а иногда небольшими группами, в которых палочки расположены беспорядочно.

Микобактерии туберкулеза характеризуются выраженным многообразием форм существования, большим полиморфизмом и широким диапазоном изменчивости биологических свойств.

Морфология и размеры микобактериальных клеток, а также их способность к кислотоустойчивому окрашиванию подвержены значительным колебаниям и во многом зависят от возраста микроорганизма

и особенно от условий его существования и состава питательной среды.

Описаны многочисленные морфологические варианты микобактерий: гигантские формы с колбовидно утолщенными разветвлениями, нитевидные, мицелиеподобные и булавовидные, дифтероидные и актиномикотические формы.

Микобактерии туберкулеза могут быть длиннее или короче, толще или тоньше обычных, гомогенны или зернисты. Иногда они представляют собой цепочки или отдельные скопления кокковидных зерен.

Многочисленными исследованиями доказана способность микобактерий образовывать фильтрующиеся формы, «видимые, но не растущие» формы с ослабленной жизнеспособностью, некислоустойчивые формы. Однако биологическая и патогенетическая роль этих форм окончательно не выяснена.

Микобактерии туберкулеза обладают значительной устойчивостью к воздействию факторов окружающей среды – холоду, теплу, влаге, свету.

В естественных условиях, при отсутствии солнечного света их жизнеспособность может сохраняться в течение нескольких месяцев (и даже лет), при рассеянном свете возбудители погибают через 1–1,5 мес. В уличной пыли микобактерии сохраняются в течение 10 дней, на страницах книг – до 3 месяцев, в воде – до 5 месяцев.

В лабораторных условиях культуры микобактерий могут сохраняться без посева до 1 года, а при лиофилизации в замороженном виде остаются жизнеспособными до 30 лет.

Однако некоторые виды физического и химического воздействия приводят к гибели микобактерий. Например, культура микобактерий, облученная солнечным светом, погибает в течение 1,5 часов. Ультрафиолетовые лучи убивают микобактерии через 2–3 минуты.

При кипячении микобактерии разрушаются через 45 минут ( $t = 100^\circ$ ). Надежной дезинфекции в отношении микобактерий туберкулеза можно добиться, применяя препараты, выделяющие свободный активный хлор (3–5% растворы хлорамина, 10–20% растворы хлорной извести и др.), которые вызывают гибель микобактерий туберкулеза в течение 3–5 часов.

Учитывая то обстоятельство, что возбудитель туберкулеза является непорочным и имеет палочковидную форму, рекомендуется в названии возбудителя придерживаться термина «микобактерии туберкулеза» (*mycos* – гриб, *bacterium* – палочка), русская аббревиатура – МБТ, международная – МВТ.

## **Идентификация микобактерий с помощью биохимических тестов**

Дифференциация МБТ и НТМБ основана на их культуральных свойствах и способности расти на дифференциально-диагностических средах. Наиболее часто применяемые: тест на наличие роста на среде, содержащей 1000 мкг/мл натрия салициловокислого; рост на среде, содержащей 2 мкг/мл гидразида тиофен-2 карбоксилловой кислоты (ТСН); рост на среде, содержащей 500 мкг/мл паранитробензойной кислоты; рост на среде, содержащей 5% хлорида натрия. Для дифференциации МБТ внутри рода применяют следующие основные биохимические исследования: тест на наличие способности продуцировать никотиновую кислоту (ниациновый тест); тест на наличие нитратредуктазной активности; тест на наличие термостабильной каталазы; тест на наличие пиразинамидазы и др. Эти исследования являются достаточно длительными, трудоемкими и требуют дополнительных капиталовложений, материально-технической базы, надлежащих условий, обеспечивающих биологическую безопасность.

Для подтверждения наличия либо отсутствия контаминации при культивировании на жидкой/плотной питательной среде проводят посев культур на чашки Петри с кровавым агаром. Наличие роста культуры через 24–72 часа инкубации при +37 °С свидетельствует о контаминации материала посторонней микрофлорой.

## **Иммунохроматографический метод идентификации выросших культур микроорганизмов**

Метод поддержан ВОЗ, основан на определении наличия специфического антигена МБТ МРТ64, отличается простотой выполнения и позволяет получить результат идентификации МБТ за 15 минут. Диагностический набор представляет собой одностадийный иммунохроматографический тест, который используется после культивирования МБТ в жидкой или на плотной питательной среде. Для качественного определения антигена МБТ МРТ64 используют мышинные моноклональные антитела. Диагностические наборы SD BIOLINE TB Ag МРТ64 Rapid / BD MGIT TBc Identification Test – это мембранные стрипы, на которые нанесены 2 полосы: моноклональные антитела мыши к антигену МРТ64 (тестовая полоса «Т») и антитела козы к иммуноглобулинам G мыши (контрольная полоса «С») (рис. 6).



**Рис. 6.** Мембранный стрип теста BD MGIT TBc Identification Test

До внесения образца (100 мкл жидкой культуральной среды или конденсата со скошенной агаровой (плотной) питательной средой, полученной путем культивирования образца мокроты) обе линии в окне результатов не видны. Контрольная линия «С» используется в качестве контроля правильности проведения анализа. Она должна проявляться всегда, если процедура выполнена правильно и если реагенты контрольной линии находятся в рабочем состоянии и пригодны для анализа. При добавлении образца в окно для образцов антиген МРТ64 реагирует с конъюгатом моноклональных антител мыши к МРТ64 и коллоидного золота, образуя комплекс «антиген-антитело». Этот комплекс в процессе реакции мигрирует вдоль стрипа до тестовой зоны (окно кассеты Т), где связывается с моноклональными антителами мыши к МРТ64, сорбированным на тестовой полосе, и формирует видимую глазом окрашенную полосу. Если в образце содержится достаточное количество антигена МРТ64, то тестовая линия «Т» приобретает видимое глазом фиолетовое окрашивание, в противном случае тестовая линия остается неокрашенной.

### **Методы идентификации, основанные на выявлении генетических маркеров микобактерий туберкулеза**

Большинство молекулярно-генетических тест-систем позволяют выявлять в диагностическом материале ген, общий для всех микобактерий туберкулезного комплекса. При подозрении на наличие нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), *M. bovis*, *M. bovis* BCG необходимо проводить дополнительные исследования.

Методы идентификации, основанные на ПЦР, имеют преимуще-



ство в специфичности и скорости анализа по сравнению с культуральными и биохимическими методами. Молекулярные методы дифференциации МБТ от НТМБ основаны на выявлении видоспецифических структур в геноме возбудителя. Ряд методов направлен только на то, чтобы дифференцировать МБТ от НТМБ, ряд – пригоден для точной видовой идентификации возбудителя. Проведение идентификации нетуберкулезных микобактерий до вида проводится только в межрегиональных лабораториях или *лабораториях научно-исследовательских институтов*.

К методам, дифференцирующим МБТ от НТМБ, относится ПЦР, выявляющая вставочную последовательность ДНК *IS6110*, присутствующую только у МБТ.

## **Методы исследования лекарственной чувствительности**

### **МБТ к противотуберкулезным препаратам**

Исследования лекарственной чувствительности (ЛЧ) – обязательный тест для всех больных туберкулезом, в диагностическом материале которых выявлены МБТ или ДНК возбудителя. В настоящее время в арсенале микробиологических лабораторий имеются две группы тестов исследования ЛЧ-устойчивости: культуральные, или фенотипические, и генотипические. Культуральные методы позволяют выявить проявление генетических изменений микобактерий, приводящих к их устойчивости, к действию тех или иных противотуберкулезных препаратов – фенотипическое проявление генетических особенностей штамма. Традиционно говорят об определении чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам, определенной культуральным методом.

На жидких питательных средах с использованием анализатора ВАСТЕС MGIT 960/320 проводят определение ЛЧ МБТ к противотуберкулезным препаратам первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин, пиразинамид) и к противотуберкулезным препаратам второго ряда (амикацин, канамицин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, этионамид, протионамид, капреомицин, аминосалициловая кислота, линезолид). В процессе определения происходит сравнение скорости роста МБТ – в контрольной пробирке и в пробирках с лекарственными препаратами. В первую пробирку, контрольную, не вносится лекарственный препарат, в остальные пробирки добавляются известные концентрации тестируемых лекарственных

препаратов, рост в которых сравнивается с ростом в контрольной пробирке. Если тестируемый лекарственный препарат активен по отношению к выделенным МБТ, он будет ингибировать рост и подавлять флюоресценцию, при этом в контрольной пробирке рост не ингибируется и, соответственно, уровень флюоресцентности в данной пробирке будет выраженным. Мониторинг роста осуществляется при помощи прибора ВАСТЕС MGIT 960/320, который автоматически интерпретирует результаты на наличие чувствительности или резистентности МБТ к препарату. Этот метод используется как референтный метод во всех национальных лабораториях ВОЗ.

*Метод абсолютных концентраций* на плотной питательной среде Левенштейна—Йенсена, основанный на добавлении в культуральную среду определенных стандартных концентраций противотуберкулезных препаратов, которые принято называть критическими при расчете на мкг/мл. Критическая концентрация – это самая низкая концентрация, которая подавляет рост 95% «диких» штаммов МБТ. Для каждой среды или системы культивирования подобраны соответствующие критические концентрации препаратов. Рост микобактерий оценивается в сравнении с их ростом на среде без препарата. Критерии оценки роста зависят от применяемых методов. Значения критических концентраций по отношению к основным и резервным препаратам определяются и регулярно пересматриваются в многоцентровых исследованиях в супранациональных лабораториях ВОЗ.

Культура МБТ считается чувствительной к той или иной концентрации противотуберкулезного препарата, которая содержится в среде, если число колоний МБТ, выросших в одной пробирке с тем или иным ПТП, не превышает 20, а посевная доза соответствует  $10^7$  микробных тел. Время получения результата составляет 3 недели. При плохом росте МБТ на контрольной питательной среде время оценки результата задерживается еще на 1–2 нед. На плотной питательной среде Левенштейна—Йенсена проводят определение ЛЧ МБТ методом абсолютных концентраций к ПТП первого ряда (стрептомицин, изониазид, рифампицин, этамбутол) и к ПТП второго ряда (канамицин, капреомицин, циклосерин, офлоксацин, этионамид, аминосалициловая кислота, амикацин).

Наиболее распространенным в мире вплоть до недавнего времени оставался метод пропорций. Это исследование проводится на нескольких плотных средах: среде Левенштейна—Йенсена, агаризованных средах Миддлбрук 7Н10 и 7Н11. Критерием устойчивости клини-

ческого изолята для этого метода является рост на среде с противотуберкулезными препаратами в критической концентрации более 1% колонии образующих единиц по сравнению с контролем – для препаратов первого ряда и более 10% для препаратов резервного ряда. Время на получение результата, позволяющего сделать заключение по устойчивости клинического изолята к противотуберкулезным препаратам, – 28 дней, заключение о чувствительности выдается через 40 дней.

Генотипический метод основан на выявлении мутаций, приводящих к устойчивости микобактерий к определенным противотуберкулезным препаратам.

Для всех больных, от которых была выделена культура возбудителя, должен быть определен спектр ЛЧ возбудителя методом, позволяющим провести исследование в кратчайшие сроки и с наибольшей достоверностью. При выявлении ЛУ к препарату МГМ дважды проводить культуральное исследование чувствительности к этому препарату не следует. Однако если МГМ не выявили мутации, приводящие к устойчивости к препаратам, исследование чувствительности культуральным методом следует провести. Исключением являются случаи, когда по данным производителя или опубликованных метаанализов МГМ позволяет выявить более 95% случаев устойчивости к препарату, определенных фенотипическим методом.

В регионах РФ с широким распространением случаев МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ рекомендуется по возможности (при наличии положительного результата на устойчивость, полученного с помощью МГМ), не ожидая получения результатов определения ЛЧ МБТ микробиологическими методами к ПТП первого ряда, сразу же осуществлять тестирование ЛЧ МБТ одновременно к ПТП первого и второго рядов, чтобы в максимально короткие сроки получить данные по всему спектру устойчивости возбудителя.

### **Молекулярно-генетические методы выявления лекарственной устойчивости**

Генотипические методы определения ЛУ представлены тремя основными технологиями:

– гибридизационные технологии, основанные на гибридизации продуктов ПЦР со специфическими олигонуклеотидами, иммобилизованными на матрице, которая может представлять собой биологический микрочип или ДНК-стрип;

- мультиплексная ПЦР в режиме реального времени;
- картриджная технология (выделение ДНК и амплификация идут автоматически в специальном картридже).

К гибридизационным технологиям относят отечественные тест-системы «ТБ-Биочип-1», «ТБ-Биочип-2», «ТБ-Тест», позволяющие обнаружить точечные мутации, приводящие к ЛУ, методом гибридизации на биологическом микрочипе. Набор «ТБ-Биочип-1» предназначен для определения устойчивости возбудителя туберкулеза к рифампицину и изониазиду. Специфичность – не менее 95% для рифампицин и свыше 80% для изониазидустойчивых штаммов возбудителя туберкулеза. Время проведения анализа – менее 1 сут. «ТБ-Биочип-2» позволяет определять устойчивость к фторхинолонам с чувствительностью не менее 85% (ген *gyrA*).

Технология с применением ДНК-стрипов позволяет определять ЛУ к рифампицину, изониазиду (набор GenoType MTBDRplus), фторхинолонам, этамбутолу, аминогликозидам/циклическим пептидам (набор GenoType MTBDRls) и рекомендована ВОЗ для быстрой диагностики МЛУ ТБ. Чувствительность и специфичность составляют 98 и 99% для рифампицина и 90 и 99% для изониазида соответственно. Для противотуберкулезных препаратов второго ряда чувствительность при определении устойчивости к фторхинолонам составляет от 78,7 до 86,7%. Время оборота теста составляет не более 2 сут.

Мультиплексная ПЦР в режиме реального времени основана на использовании оригинальной методики ПЦР в реальном времени, позволяющей выявлять мутации в генах МБТ, ответственных за устойчивость к конкретным антибиотикам. Данный метод позволяет определить не только наличие мутации, но и долю устойчивого мутантного штамма МБТ в выделенной от больного популяции. Использование зарегистрированных наборов позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью (94 и 99% соответственно) выявлять мутации в генах *rpoB*, *katG* и *inhA*, ассоциирующиеся с устойчивостью к рифампицину и изониазиду.

Картриджная технология GeneXpert MTB/RIF. Использование этой системы позволяет непосредственно из нативной мокроты в течение 2 ч одновременно проводить выявление ДНК МБТ и с высокой достоверностью определять устойчивость МБТ к рифампицину (чувствительность – 95%, специфичность – 98%).

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. К МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМ МЕТОДАМ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОТНОСЯТ

- 1) посев на среду Левенштейна—Йенсена
- 2) автоматизированный метод ВАСТЕС MGIT 960/320
- 3) метод GeneXpert MTB/RIF
- 4) иммунохроматографический метод

2. К МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМ МЕТОДАМ, ПРИ ПОМОЩИ КОТОРЫХ МОЖНО ДИФФЕРЕНЦИРОВАТЬ МБТ ОТ НТМБ, ОТНОСЯТ

- 1) автоматизированный метод ВАСТЕС MGIT 960/320
- 2) метод GeneXpert MTB/RIF
- 3) иммунохроматографический метод
- 4) технологию DNA-STRIP

3. К МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМ МЕТОДАМ, ИСПОЛЬЗУЮЩИМ ГИБРИДИЗАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ВЫЯВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МБТ, ОТНОСЯТ

- 1) автоматизированный метод ВАСТЕС MGIT 960/320
- 2) метод GeneXpert MTB/RIF
- 3) метод биологического микрочипа

4. ДЛЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА В РФ ПРИМЕНЯЮТ СЛЕДУЮЩИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ

- 1) микроскопия и посев диагностического материала на плотные питательные среды
- 2) микроскопия и посев диагностического материала на плотные и жидкие питательные среды
- 3) микроскопия, посев диагностического материала на плотные и жидкие питательные среды, молекулярно-генетические методы
- 4) микроскопия, посев диагностического материала на плотные питательные среды, молекулярно-биологические методы, серологические методы
- 5) микроскопия, посев диагностического материала на плотные питательные среды, серологические методы

5. ПРЕИМУЩЕСТВО МЕТОДА ПЦР В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В

- 1) скорости получения результата
- 2) дешевизне методики

- 3) снижении риска контаминации
- 4) простоте технологии

6. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ВЫЯВЛЕНИЯ МБТ И УСТОЙЧИВОСТИ МБТ К РИФАМПИЦИНУ МЕТОДОМ GENEXPERT МТВ/RIF СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 1 час
- 2) 5–6 часов
- 3) 2 часа
- 4) 1–2 суток

7. ПРЕИМУЩЕСТВО МЕТОДА GENEXPERT МТВ/RIF ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В

- 1) высокой чувствительности метода
- 2) дешевизне методики
- 3) высокой специфичности метода
- 4) автоматизации технологии

8. МОЖЕТ ЛИ ТЕХНОЛОГИЯ GENEXPERT МТВ/RIF ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ В ЛАБОРАТОРИЯХ УЧРЕЖДЕНИЙ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ

- 1) да
- 2) нет

9. ДЛЯ БЫСТРОГО ВЫЯВЛЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТБ С ОДНОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКОЙ ЕГО УСТОЙЧИВОСТИ К РИФАМПИЦИНУ РЕКОМЕНДОВАН МЕТОД

- 1) GeneXpert МТВ/RIF
- 2) ПЦР в режиме реального времени
- 3) метод ВАСТЕС MGIT 960/320
- 4) технология DNA-STRIP

10. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ВИДОВОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ НТМБ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ DNA-STRIP СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 1 час
- 2) 5–6 часов
- 3) 2,5 часа
- 4) 1–2 суток

11. ВЫСОКУЮ СПЕЦИФИЧНОСТЬ ТЕСТ-СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ПЦР ОПРЕДЕЛЯЕТ(-ЮТ)

- 1) ДНК-матрица
- 2) Таq-полимераза
- 3) праймеры

- 4) дезоксинуклеотидтрифосфаты (дНТФ)
- 5) ионы Mg

12. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЦР В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ ОТПАДАЕТ НЕОБХОДИМОСТЬ В ВЫДЕЛЕНИИ СПЕЦИАЛЬНОЙ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ДЛЯ

- 1) приема, регистрации, разбора и первичной обработки материала
- 2) выделения ДНК/РНК
- 3) приготовления реакционных смесей и проведения ПЦР
- 4) детекции продуктов амплификации методом электрофореза

13. ИНТЕНСИВНОСТЬ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ В ХОДЕ АМПЛИФИКАЦИИ ПРОДУКТОВ ПЦР В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ

- 1) возрастает
- 2) снижается

14. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ВЫЯВЛЕНИЯ МБТ И УСТОЙЧИВОСТИ МБТ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОЧИПОВОЙ ТЕХНОЛОГИИ СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 5–6 часов
- 2) 2 часа
- 3) не более 1 суток
- 4) 1–2 суток

15. ЧАЩЕ ИСПОЛЬЗУЮТ В КАЧЕСТВЕ МИШЕНИ ПРИ КОНСТРУИРОВАНИИ ТЕСТ-СИСТЕМ ВАРИАНТ ПОЛИМОРФИЗМА МБТ

- 1) инсерционные последовательности – элемент IS6110
- 2) прямые повторы – DR-локус
- 3) тандемные повторяющиеся последовательности – MIRU
- 4) однонуклеотидные полиморфизмы

16. БИОЧИПОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПОЗВОЛЯЕТ ВЫЯВЛЯТЬ УСТОЙЧИВОСТЬ МБТ К

- 1) рифампицину, изониазиду, фторхинолонам, этамбутолу, аминогликозидам/циклическим пептидам
- 2) рифампицину, изониазиду и фторхинолонам
- 3) рифампицину
- 4) рифампицину, изониазиду, аминогликозидам, этамбутолу, ПАСКу

17. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МЕТОДОВ ВЫЯВЛЕНИЯ МБТ НА ОСНОВЕ ПЦР СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 100 000–1 000 000 МБТ в 1 мл
- 2) 10 000–100 000 МБТ в 1 мл
- 3) 20–100 МБТ в 1 мл
- 4) 1–10 МБТ в 1 мл

18. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ИСХОДНОГО КОЛИЧЕСТВА ДНК МБТ ВОЗМОЖНА В ХОДЕ

- 1) ПЦР в режиме реального времени
- 2) технологии биологических микрочипов
- 3) технологии GeneXpert MTB/RIF
- 4) технологии DNA-STRIP

19. ОСНОВНОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО ВЫЯВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МБТ ПРИ ПОМОЩИ БИОЧИПОВОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В

- 1) идентификации большого количества мутаций
- 2) быстрой скорости получения результата
- 3) простоте технологии

20. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КАРТРИДЖИ GENEXPERT МОГУТ ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ

- 1) однократно
- 2) многократно

21. БЫСТРЫЙ И ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ВЫЯВЛЕНИЯ МБТ В ПАТОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ ЭТО

- 1) микроскопия по Цилю—Нельсену
- 2) посев на среду Левенштейна—Йенсена
- 3) посев на жидкие среды
- 4) молекулярно-генетический метод

22. БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВИД МИКОБАКТЕРИЙ В ПАТОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ ПОЗВОЛЯЕТ УСТАНОВИТЬ

- 1) прямая микроскопия с окраской по Цилю—Нельсену
- 2) прямая микроскопия после окраски по Шпенглеру
- 3) люминесцентная микроскопия
- 4) культуральное исследование

23. МЕТОДОМ ОБНАРУЖЕНИЯ МБТ У БОЛЬНОГО С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ТУБЕРКУЛЕЗ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) микроскопия по Цилю—Нельсену
- 2) тест TB-Spot
- 3) метод Гаффки—Стинкена
- 4) ИФА крови

24. МЕТОД ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ МИКРОСКОПИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ОСНОВАН НА

- 1) способности МБТ, окрашенных флюорохромами, светиться под воздействием сине-фиолетовых лучей



- 2) способности МБТ воспринимать окраску по Цилю—Нельсену
- 3) микроскопии мазков мокроты в иммерсионных средах

25. С ПОМОЩЬЮ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ МИКРОСКОПИИ МОЖНО ИС-  
СЛЕДОВАТЬ

- 1) мокроту и промывные воды бронхов
- 2) экссудат из плевральной полости
- 3) операционный материал
- 4) любой патологический материал

26. МБТ ПО МЕТОДУ ЦИЛЯ—НЕЛЬСЕНА ОКРАШИВАЮТСЯ В

- 1) синие палочки на красном фоне
- 2) красные палочки на синем фоне
- 3) фиолетово-багровые, гроздевидные микробы на оранжевом фоне
- 4) синие цепочки палочек на красном фоне

## ГЛАВА 6

### ИММУНОДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

В обязательный диагностический минимум туберкулеза, обозначенный в методических рекомендациях по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания, утвержденных приказом Минздрава России от 29.12.2014 № 951, входит постановка пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг – Диаскинтест).

Диаскинтест содержит рекомбинантный белок, представляющий собой два связанных антигена – ESAT6 и CFP10, продуцируемых генетически модифицированной культурой *Escherichia coli*, разведенный в изотоническом стерильном фосфатном буферном растворе с использованием консерванта (фенола). Данные антигены закодированы в зоне RD1 генома МБТ и экспрессируются только при размножении последних.

Механизм действия препарата Диаскинтест основан на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для микобактерий туберкулеза антигены. У пациентов с активной туберкулезной инфекцией введение препарата Диаскинтест приводит к развитию специфической кожной реакции, которая является проявлением гиперчувствительности замедленного типа.

#### **Показания к применению**

Диаскинтест применяют для проведения внутрикожной пробы у пациентов всех возрастных групп с целью диагностики туберкулеза, проведения оценки активности процесса и выявления пациентов с высоким риском развития туберкулезного процесса. Диаскинтест используют для дифференциальной диагностики туберкулеза, инфекционной и поствакцинальной аллергии (реакции гиперчувствительности замедленного типа), а также проведения оценки эффективности противотуберкулезной терапии в комплексе с другими методами.

Следует учитывать, что Диаскинтест не вызывает развития реакции гиперчувствительности замедленного типа, которая связана с вак-

цинацией БЦЖ, и поэтому не может использоваться вместо туберкулинового теста с целью отбора пациентов на ревакцинацию и первичную вакцинацию БЦЖ. Для проведения диагностики туберкулеза внутрикожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) используют в учреждениях первичной медико-санитарной помощи по назначению врача.

В противотуберкулезных специализированных учреждениях пробу с использованием препарата Диаскинтест для диагностики туберкулезной инфекции проводят больным, направленным для дополнительного обследования из учреждений ПМСП, а также пациентам, которые относятся к группе высокого риска по заболеванию туберкулезом (учитывая медицинские, социальные и эпидемиологические факторы), и детям, направленным к фтизиатру по результатам массовой туберкулинодиагностики. При этом для дифференциальной диагностики туберкулеза пробу с использованием аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) следует проводить в комплексе с рентгенологическими и клинико-лабораторными исследованиями.

С целью наблюдения за пациентами, находящимися на учете у фтизиатра, с проявлениями туберкулезной инфекции следует в условиях противотуберкулезного учреждения проводить пробу с использованием препарата Диаскинтест при контрольном обследовании всех групп диспансерного учета с интервалами 3–6 месяцев.

### **Способ применения**

Диаскинтест предназначен для проведения внутрикожной пробы. Введение препарата должно проводиться специально обученным медицинским персоналом, владеющим техникой внутрикожных инъекций. Пробу с помощью препарата Диаскинтест проводят подросткам, взрослым и детям по назначению врача. Вводится раствор только внутрикожно. Для проведения пробы рекомендуется использовать туберкулиновые шприцы и короткие тонкие иглы, имеющие косой срез. Перед применением препарата Диаскинтест проверяют дату выпуска и срок годности препарата и шприцов.

Для проведения пробы в шприц набирают две дозы препарата Диаскинтест (0,2 мл раствора) и выпускают раствор в стерильный ватный тампон до метки 0,1 мл. Пациент во время проведения пробы должен находиться в положении сидя. Пробу проводят на внутренней поверхности средней трети предплечья, предварительно обработав

участок кожного покрова 70% этиловым спиртом. Для постановки пробы в верхние слои натянутой кожи вводят 0,1 мл препарата Диаскинтест. Введение следует проводить параллельно поверхности кожи. Сразу после постановки пробы у пациентов, как правило, образуется беловатая папула в виде «лимонной корочки», размер которой составляет 7–10 мм в диаметре.

Пациентам, имеющим в анамнезе проявления неспецифической аллергии, пробу рекомендуется проводить на фоне приема десенсибилизирующих препаратов (десенсибилизирующие препараты подбираются врачом и, как правило, принимаются в течение 5 дней до проведения пробы с использованием препарата Диаскинтест и в течение 2 дней после).

### Учет результатов

Оценка результата пробы с применением препарата Диаскинтест проводится врачом или медсестрой спустя 72 часа после проведения пробы. Оценку проводят, измеряя поперечный относительно оси предплечья размер папулы (инфильтрата) или гиперемии. Размер вычисляют в миллиметрах, используя прозрачную линейку, при этом необходимо учитывать, что гиперемию считают только в случае, если инфильтрат отсутствует.

Реакция на пробу считается *отрицательной* в случае полного отсутствия инфильтрата и гиперемии или при наличии уколочной реакции до 2 мм или «синяка» до 1–3 мм в диаметре.

Реакция на пробу считается *сомнительной* в случае, если у пациента отмечается гиперемия без инфильтрата.

Реакция на пробу считается *положительной* в случае наличия папулы (инфильтрата) любого размера (при этом следует разделять такие реакции по степени выраженности). Слабоположительными считаются реакции с размером инфильтрата 5–9 мм в диаметре, средней интенсивности – 10–14 мм, выраженными – 15–16 мм.

Гиперергическими реакциями у детей, подростков и взрослых считается наличие инфильтрата размером более 15 мм, а также развитие везикуло-некротических изменений, лимфангоита или лимфаденита вне зависимости от размера папулы. Следует учитывать, что кожные проявления неспецифической аллергии (в том числе гиперемия), в отличие от реакций гиперчувствительности замедленного типа, развиваются сразу после проведения инъекции и, как правило, исчезают в течение 48–72 часов.

*Диаскинтест не вызывает реакций гиперчувствительности замедленного типа, которые связаны с вакцинацией БЦЖ и инфицированностью организма нетуберкулезными микобактериями!*

*Пациентов с сомнительной и положительной реакцией на пробу с использованием препарата Диаскинтест следует обследовать на туберкулез!*

**Случаи отсутствия реакции на аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг – Диаскинтест)**

Отрицательные результаты пробы с применением препарата могут отмечаться у пациентов, которые не инфицированы МБТ, у лиц, излечившихся от туберкулеза, а также у пациентов, ранее инфицированных МБТ с неактивной туберкулезной инфекцией. Кроме того, отрицательные результаты пробы могут быть у пациентов с туберкулезом в период завершения инволюции туберкулезных изменений с отсутствием рентгено-томографических, клинических, лабораторных и инструментальных признаков активности процесса.

Следует заметить, что проба с препаратом Диаскинтест может быть отрицательной у пациентов с туберкулезом, имеющих выраженные иммунопатологические нарушения, которые обусловлены тяжелым течением туберкулезного процесса. Выявление отрицательной пробы возможно у пациентов на ранних стадиях инфицирования МБТ или у больных туберкулезом при сопутствующих заболеваниях, которые сопровождаются иммунодефицитными состояниями (ВИЧ).

При проведении пробы с препаратом Диаскинтест необходимо отмечать в медицинских документах название препарата и предприятия-изготовителя, срок годности и номер серии препарата, а также дату проведения пробы, место инъекции (правое или левое предплечье) и результат пробы.

**Побочные действия**

Препарат Диаскинтест, как правило, неплохо переносится пациентами любого возраста. Сообщалось об отдельных случаях развития системных нежелательных реакций, в частности, после проведения пробы возможно развитие слабости, гипертермии и головной боли.

**Противопоказания**

Диаскинтест не применяют для проведения пробы у пациентов с острыми и хроническими (в период рецидива) заболеваниями инфекционной этиологии, исключая случаи, когда есть подозрение на туберкулез.

Не следует проводить пробу с помощью препарата Диаскинтест у пациентов с соматическими и прочими заболеваниями во время обострения, а также у пациентов, страдающих эпилепсией, аллергическими заболеваниями и распространенными кожными заболеваниями.

В качестве иммунологической диагностики туберкулезной инфекции ВОЗ рекомендует исследования *in vitro*, под названием **IGRA-тесты** (Interferon Gamma Release Assays – IGRAs), информативность которых достигает 94–97%.

Тест T-SPOT.TB основан на количественной оценке сенсibilизированных Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию пептидными антигенами (ESAT-6 (early-secreted antigenic target), CFP-10 (culture filtrate protein)), которые присутствуют в нуклеотидной последовательности МБТ, но при этом отсутствуют у всех штаммов BCG и большинства нетуберкулезных микобактерий (кроме *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*). Применение TB.SPOT с целью диагностики туберкулезной инфекции с учетом характеристик теста предпочтительнее у пациентов с иммуносупрессией и ВИЧ-инфекцией.

QuantiFERON® Gold ELISA основан на оценке продукции интерферона гамма (IFN- $\gamma$ ) после стимуляции сенсibilизированных Т-клеток смеси специфических пептидов (ESAT-6, CFP-10 и TB7.7). Проводится количественное определение IFN- $\gamma$  методом иммуноферментного анализа (ELISA, ИФА) при выявлении *in vitro* клеточного ответа.

Широкому применению IGRA-тестов в Российской Федерации препятствуют высокая стоимость исследования и необходимость специального лабораторного оборудования.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

### 1. ПРЕПАРАТ ДИАСКИНТЕСТ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ

- 1) рекомбинатные белки, гены которых экспрессируются при размножении МБТ
- 2) фильтрат бульонной культуры МБТ
- 3) культуру убитых МБТ бычьего вида
- 4) вытяжку из культуры МБТ человеческого и бычьего видов
- 5) культуру живых МБТ человеческого вида

2. ПРОБА С ПРЕПАРАТОМ ДИАСКИНТЕСТ ПРОВОДИТСЯ

- 1) внутрикожно
- 2) подкожно
- 3) внутримышечно
- 4) внутривенно

3. ПОДОБИЕ ДИАСКИНТЕСТА, T-SPOT.TB И QUANTIFERON-TB GOLD ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В

- 1) способе введения препарата
- 2) реакции с белками ESAT6 и CFP10
- 3) оценке результата
- 4) скорости получения результата теста

4. ОДНА ДОЗА ПРЕПАРАТА ДИАСКИНТЕСТ, ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА, СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 1,1 мл
- 2) 2,3 мг
- 3) 0,005 мг
- 4) 2 ТЕ
- 5) 0,1 мл

5. ОЦЕНКУ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОБЫ С ДИАСКИНТЕСТОМ ПРОВОДЯТ ЧЕРЕЗ

- 1) 72 часа
- 2) 48 часов
- 3) 24 часа
- 4) 5 дней

6. РЕАКЦИЮ НА ПРЕПАРАТ ДИАСКИНТЕСТ СЛЕДУЕТ РАСЦЕНИВАТЬ КАК ОТРИЦАТЕЛЬНУЮ ПРИ НАЛИЧИИ

- 1) «уколочной» реакции
- 2) гиперемии любого размера без инфильтрата
- 3) инфильтрата любого размера
- 4) инфильтрата 15 мм и более
- 5) инфильтрата 17 мм и более

7. РЕАКЦИЮ НА ПРЕПАРАТ ДИАСКИНТЕСТ СЛЕДУЕТ РАСЦЕНИВАТЬ КАК СОМНИТЕЛЬНУЮ ПРИ НАЛИЧИИ

- 1) «уколочной» реакции
- 2) гиперемии любого размера без инфильтрата
- 3) инфильтрата любого размера
- 4) инфильтрата 15 мм и более
- 5) инфильтрата 17 мм и более

8. РЕАКЦИЮ НА ПРЕПАРАТ ДИАСКИНТЕСТ СЛЕДУЕТ РАСЦЕНИВАТЬ КАК ПОЛОЖИТЕЛЬНУЮ ПРИ НАЛИЧИИ

- 1) «уколочной» реакции
- 2) гиперемии любого размера без инфильтрата
- 3) инфильтрата любого размера
- 4) инфильтрата 15 мм и более
- 5) инфильтрата 17 мм и более

9. РЕАКЦИЮ НА ПРЕПАРАТ ДИАСКИНТЕСТ СЛЕДУЕТ РАСЦЕНИВАТЬ КАК ГИПЕРЕРГИЧЕСКУЮ ПРИ НАЛИЧИИ

- 1) «уколочной» реакции
- 2) гиперемии любого размера без инфильтрата
- 3) инфильтрата любого размера
- 4) папулы 15 мм и более
- 5) инфильтрата 21 мм и более

10. У ВАКЦИНИРОВАННЫХ БЦЖ ДЕТЕЙ (НЕ ИНФИЦИРОВАННЫХ МБТ) ОТВЕТНАЯ РЕАКЦИЯ НА ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТА ДИАСКИНТЕСТ ДОЛЖНА БЫТЬ

- 1) гиперергической
- 2) выраженной положительной
- 3) умеренно выраженной положительной
- 4) сомнительной
- 5) отрицательной

11. ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ НА ПРЕПАРАТ ДИАСКИНТЕСТ БУДЕТ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ

- 1) *Mycobacterium tuberculosis humanis*, *Mycobacterium tuberculosis bovis*, *Mycobacterium leprae*
- 2) *Mycobacterium tuberculosis humanis*, *Mycobacterium tuberculosis bovis*, *Mycobacterium bovis* BCG
- 3) *Mycobacterium tuberculosis bovis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium bovis* BCG

12. ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ПРИВИВКИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОБЫ С ДИАСКИНТЕСТОМ МОЖНО СТАВИТЬ

- 1) сразу после постановки пробы с Диаскинтестом
- 2) сразу после прочтения пробы независимо от ее результата
- 3) сразу после прочтения пробы с Диаскинтестом при ее отрицательном результате
- 4) сразу после прочтения пробы с Диаскинтестом при ее положительном результате
- 5) спустя 1 месяц после постановки пробы с Диаскинтестом



## ГЛАВА 7

### ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Кроме скрининга взрослого населения на туберкулез, лучевые методы, в дополнение к методам этиологической диагностики, позволяют установить локализацию туберкулеза, его распространенность и клиническую форму, что важно для лечения.

При отрицательных результатах микробиологическими и молекулярно-генетическими методами диагностики туберкулеза лучевые методы позволяют правильно продолжить диагностический поиск.

Рентгенография грудной клетки остается основным методом первичного обследования органов грудной клетки. Это обусловлено небольшой лучевой нагрузкой на пациента и низкой стоимостью исследования. Благодаря аппаратам с цифровой обработкой изображения на порядок снизилась доза облучения, повысилось качество изображения, которое может быть подвержено компьютерной обработке и сохранено в электронном формате. Таким образом, рентгенологическое исследование легких помогает:

1. выявить людей с туберкулезными изменениями в легких;
2. уточнить диагноз туберкулеза и дифференцировать его от других заболеваний;
3. установить форму туберкулеза в соответствии с принятой классификацией;
4. выбрать метод лечения;
5. следить за ходом лечения;
6. оценивать результаты лечения.

Для лучевой диагностики туберкулеза органов дыхания используются: рентгенография грудной клетки цифровая или аналоговая, спиральная компьютерная томография, ультразвуковое исследование легких и органов средостения.

## **Основные методы лучевой диагностики туберкулеза органов дыхания**

*Рентгенография* – получение теневого аналогового изображения исследуемого органа или области на рентгеновской пленке.

*Дигитальная (цифровая) рентгенография* (от англ. digit – цифра) – современный метод исследования. Осуществляется при оснащении рентгенодиагностического аппарата устройством для цифровой обработки рентгеновского изображения – перевод аналогового изображения в цифровое. Каждая «дигитальная» картинка состоит из множества отдельных точек. Каждой точке изображения приписывается число, которое соответствует интенсивности ее свечения (ее «серости»). Степень яркости точки определяют в специальном приборе – аналого-цифровом преобразователе (АЦП).

При проведении рентгенографического исследования на современных цифровых рентгеновских аппаратах используют *компьютерные возможности* обработки и анализа изображения.

К ним относят:

- возможность одновременного вывода на экран монитора от 2 до 9 рентгенограмм больного, сделанных в процессе наблюдения, что облегчает оценку результатов лечения;
- возможность увеличивать масштаб изображения для детального изучения патологического образования, точно измерять его размер;
- возможность в широких пределах произвольно варьировать контрастность и яркость изображения для улучшения его качества.

### **Дополнительные методы рентгенологического исследования органов дыхания**

*Продольная томография* – рентгенографический метод, предназначенный для получения изолированного изображения структур, расположенных в какой-либо одной плоскости, т. е. расчленение суммационного изображения на составляющие его изображения отдельных слоев объекта.

*Компьютерная томография* (КТ) – один из вариантов дигитальной (цифровой) рентгенографии. С ее помощью можно изучать все части тела, все органы, судить о положении, форме, величине, состоянии поверхности и структуре органа, определять ряд функций, в том числе кровотоков в органе. КТ – метод исследования тонких слоев тканей, поз-

воляющий измерять плотность любого участка этих тканей. КТ существенно отличается от традиционной (конвенциональной) рентгеновской томографии. При обычной томографии рентгеновский пучок, пройдя через объект, воспринимается пленкой и сразу образует на ней скрытое изображение, которое становится видимым после фотообработки пленки. При КТ изображение получают в результате первоначальной трансформации рентгеновского излучения в набор электрических сигналов, которые затем обрабатываются в компьютере. При ней изображение исследуемого слоя свободно от тени всех образований, находящихся в соседних слоях. Компьютер рассчитывает величину поглощения рентгеновского излучения в отдельном малом объеме сканируемого слоя. Информация о плотности ткани в любых участках может быть представлена в виде цифр, графиков или в виде точек в координатной сетке в черно-белом или цветном варианте. За нулевую величину плотности принята плотность воды. Плотность кости приравнена к +1000 условных единиц, а воздуха – к -1000 условных единиц, обозначаемых буквой Н по имени Хаунсфилда. Таким образом, согласно этой шкале (шкала Хаунсфилда), весь диапазон плотностей тела человека состоит из 2000 единиц – от -1000 до +1000.

Применение КТ во фтизиатрии позволяет:

- установить локализацию, протяженность, осложнения туберкулезного процесса;
- определить плотность патологических изменений, избегая эффекта суммации;
- построить трехмерные изображения исследуемых структур.

Показания к КТ у детей с первичным туберкулезом:

- инфицирование микобактериями туберкулеза детей из группы риска;
- «малая» форма туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов с целью визуализации аденопатий;
- определение локализации процесса, распространенности, структуры узлов, состояния окружающих тканей;
- уточнение признаков активности первичного туберкулезного комплекса и туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов;
- лекарственно-устойчивый туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и первичный туберкулезный комплекс;
- проведение дифференциальной диагностики;
- уточнение показаний к операции и объему хирургического вмешательства.

Критерии оценки внутригрудных лимфатических узлов при КТ органов грудной полости:

1. Лимфатические узлы средостения и корней легких обычно имеют овальную, бобовидную или веретенообразную форму.

2. Размер лимфатического узла определяется путем измерения его короткого диаметра электронной линейкой. Размер лимфатического узла может быть корректно измерен при его величине более 5 мм.

3. Лимфатический узел считается увеличенным при величине его короткого диаметра более 7 мм для пациентов в возрасте до 7 лет, свыше 10 мм для пациентов старше 7 лет.

4. При нативном (без внутривенного контрастирования) КТ исследовании лимфатические узлы видны на фоне жировой клетчатки средостения. Не подлежат планиметрическому измерению лимфатические узлы корней легких, узлы легочных связок и узлы бифуркационной группы в средостении в связи с отсутствием или малой выраженностью в этих областях жировой клетчатки. Для оценки указанных групп лимфатических узлов необходимо использовать внутривенное контрастирование при КТ или альтернативные методики (МРТ, эндо-УЗИ).

5. Лимфатические узлы любого размера с жировым центром не расцениваются как патологически измененные.

6. Размер лимфатического узла является основным и единственным достоверным критерием патологии. Количество, форма, контуры, плотность и структура лимфатических узлов, изображение окружающей жировой клетчатки средостения имеют значительные индивидуальные различия и существенно зависят от технических условий сканирования. В связи с этим они не могут служить объективными признаками патологии при томографическом исследовании. Эти признаки могут рассматриваться как дополнительные (косвенные) симптомы при наличии в лимфатических узлах кальцинатов или при увеличении размеров лимфатических узлов выше нормальных значений. Увеличение размеров лимфатических узлов не является специфическим признаком туберкулезного воспаления и не может быть единственным критерием клинического диагноза. Предположение о наличии очага туберкулезного воспаления в некальцинированном лимфатическом узле является вероятностным: чем больше размер лимфатического узла, тем больше вероятность патологии, и наоборот.

7. Внутривенное контрастирование при обследовании пациентов из групп риска применяется по специальным показаниям в специали-

зированных лечебных учреждениях, имеющих право на проведение контрастных КТ исследований, при наличии подготовленных специалистов.

Показания для внутривенного контрастирования при КТ:

1. Выявление при нативном исследовании патологических изменений, которые не могут быть интерпретированы без внутривенного контрастирования (аномалии и пороки развития, новообразования и кисты средостения, патология сосудов и камер сердца и др.).

2. Необходимость оценки лимфатических узлов корней легких в случаях, если правильный диагноз не может быть установлен другими методами и методиками.

3. С целью выявления признака «краевого усиления» в увеличенных некальцинированных лимфатических узлах при дифференциальной диагностике внутригрудной лимфаденопатии.

4. Решение о проведении КТ с внутривенным контрастированием принимает врач-рентгенолог, обосновывая это решение в протоколе исследования.

В заключении по результатам проведенного КТ исследования указываются: наличие кальцинированных лимфатических узлов и их точная локализация в средостении или корнях легкого; наличие увеличенных лимфатических узлов и их точная локализация; характеристика увеличенных лимфатических узлов: размеры, количество, контуры, слияние в конгломераты, состояние жировой клетчатки средостения, состояние прилежащей легочной ткани; состояние трахеи и бронхов; другие возможные изменения в легких, средостении и в корнях легких.

Показания к КТ у взрослых больных туберкулезом органов дыхания:

- уточнение (определение) клинической формы туберкулеза и ее вариантов;
- уточнение (определение) фазы туберкулезного процесса;
- уточнение (выявление) признаков активности туберкулезного процесса;
- выявление неясного источника бактериовыделения;
- определение распространенности туберкулезного процесса и метатуберкулезных изменений в легких;
- определение состояния бронхов, целесообразность и необходимость бронхоскопии при туберкулезе и других заболеваниях легких;

- определение изменений в легких при экссудативном плеврите;
- проведение дифференциальной диагностики между туберкулезом и другими заболеваниями легких;
- диагностическая пункционная биопсия под контролем КТ;
- уточнение показаний к операции и объему хирургического вмешательства при туберкулезе легких.

*Ультразвуковое исследование* дает информацию о состоянии плевры, плевральной полости, субплевральных отделах легочной ткани, диафрагмы, синусов. Показаниями для проведения УЗИ являются:

- неинвазивная диагностика минимальных объемов плеврального выпота;
- выбор оптимального места проведения плевральной пункции у больных с небольшим объемом выпота в плевральных полостях;
- разграничение свободной и осумкованной жидкости в плевральных полостях, диагностика эмпиемы плевры;
- динамическая оценка количества и уточнение границ плеврального выпота в процессе лечения.

### **Рентгенологическая диагностика туберкулеза органов дыхания**

Данный метод базируется на выявлении рентгенологических симптомов, синдромов заболевания; выделении ведущего рентгенологического синдрома; проведении дифференциальной диагностики в пределах данного синдрома с учетом рентгенологических особенностей клинических форм туберкулеза с целью установления диагноза.

*Рентгенологические симптомы* – это изменения морфологических и функциональных показателей в рентгенологическом отображении, выходящие за рамки установленной нормы. Они могут быть:

- следствием изменения положения, величины, формы нормальных анатомических образований;
- отражением патологических образований;
- связаны с изменением механизма внешнего дыхания или гемодинамики в малом круге кровообращения.

*Рентгенологический синдром* – это совокупность рентгенологических симптомов, характерных для определенных патологических процессов.

Рентгенологические проявления патологических процессов в легких весьма разнообразны, но их основой являются всего лишь че-

*тыре феномена*: затенение и просветление легочных полей, изменение легочного рисунка, изменение корней легких.

1. *Затенение легких* чаще всего обусловлено накоплением в альвеолах воспалительного экссудата или отечной жидкости, понижением воздушности легких вследствие нарушения бронхиальной проходимости или в связи со сдавлением легких, замещением легочной паренхимы патологическими тканями. Следует иметь в виду, что этот феномен могут давать и внелегочные процессы: новообразования грудной стенки, диафрагмы и средостения, вдающиеся в легочные поля, скопления жидкости в плевральных полостях.

2. *Просветление легочной ткани* (вызывается повышением воздушности легочной ткани либо вследствие избыточного воздухонаполнения легочной ткани, либо при образовании воздухосодержащих полостей).

Диффузные просветления в легочных полях образуются при эмфиземе, не имеют четких границ, на их фоне виден легочный рисунок, хотя он часто и представляется ослабленным.

Диффузное просветление, сочетающееся с низким стоянием купола диафрагмы, а также близким к горизонтальному расположением ребер и широкими межреберными промежутками, характерно для хронической легочной эмфиземы.

Ограниченные участки просветления возникают при вентильном нарушении проходимости бронхов, когда воздух, попадающий в дренируемый участок легкого, не может выходить наружу и раздувает этот участок. При этом нередко наблюдается смещение средостения.

Краевые (пристеночные) просветления наблюдаются при пневмотораксе. В зонах просветления легочного рисунка не видно, определяются четкие границы поджатого легкого.

Просветления при полостных образованиях имеют отличительный от других просветлений признак – наличие вокруг просветления более или менее широкого ободка кольцевидной тени, определяющей стенку полости.

3. *Изменение легочного рисунка* (вследствие локализации процесса в перибронхиальных и периваскулярных прослойках и по ходу междольковых перегородок).

4. *Изменение рентгенологической картины корней легких* может быть обусловлено поражением любых их структурных элементов: сосудов, бронхов, клетчатки, лимфатических узлов.

Для характеристики рентгенологических симптомов синдрома определяют следующие их параметры:

- локализация или положение (по долям, сегментам, легочным зонам, полям или в соответствии с положением других анатомических структур – ребер, позвонков, частей плевры, групп лимфатических узлов);
- характер тени (очаговая, фокусная, участок затемнения, линейная);
- величина или размер тени (в миллиметрах, сантиметрах);
- количество (одиночные, единичные – до 5, немногочисленные – до 10, множественные – не сосчитываемые);
- форма (правильная – если соответствует геометрическим фигурам: треугольнику, квадрату, кругу, овалу – или неправильная);
- интенсивность затемнения (слабая – соответствует тени сосуда в продольной проекции, средняя – поперечному сечению сосуда, высокая – плотности кортикального отдела ребра);
- контур (четкий, нечеткий, ровный, неровный);
- структура (гомогенная, негомогенная – за счет очагов или просветлений);
- состояние окружающей легочной ткани (изменена или не изменена);
- связь с корнем легкого (есть или нет).

К основным рентгенологическим синдромам туберкулеза органов дыхания относятся синдромы:

1. очаговой тени;
2. диссеминации;
3. округлой тени;
4. уплотнения (затемнения) легочной ткани;
5. полости;
6. патологии корней легких;
7. патологии плевры;
8. патологии легочного рисунка.

При анализе рентгенограммы в большинстве случаев мы имеем дело одновременно с целым комплексом рентгенологических синдромов, но среди них очень важно выделить ведущий рентгенологический синдром, в пределах которого должна проводиться дифференциальная диагностика.

*1. Синдром очаговой тени* характеризуется наличием в легочной ткани очагов протяженностью не более 2 сегментов легких, при пора-



жении обоих легких не более одного сегмента с каждой стороны. *Очаг* – это патологическое округлое тенеобразование диаметром до 1,0–1,5 см. По размеру очаги могут быть: мелкие – до 3 мм, средние – 4–6 мм, крупные – 6 и более мм, по количеству – единичные, немногочисленные или множественные. Применительно к фтизиатрии данный синдром наиболее часто встречается при очаговом туберкулезе легких, где площадь поражения не более 2 сегментов, очаги располагаются чаще всего в верхнедолевой локализации (S1, S2), реже в задних отделах легких (S6, S10), могут располагаться группами, иметь различную интенсивность затемнения и состояние окружающей легочной ткани (мягко-очаговая и фиброзно-очаговая формы).

2. *Синдром диссеминации* характеризуется наличием множественных очаговых теней в обоих легких. Диссеминация может быть:

1) по распространенности:

– распространенная (при поражении более 2-х сегментов, иногда целого легкого);

– ограниченная (на протяжении 2-х межреберных промежутков).

2) по симметричности:

– симметричная (при гематогенном генезе заболевания);

– несимметричная (при лимфогенном и бронхогенном генезе).

Синдром диссеминации при специфическом процессе определяется при милиарном и диссеминированном туберкулезе легких.

3. *Синдром округлой тени* характеризуется наличием в легких фокусной тени диаметром более 1–1,5 см. Фокусы по размеру могут быть мелкие (до 2 см), средние (2–4 см), крупные (4–6 см); по количеству – одиночные или множественные.

Синдром округлой тени в легких во фтизиатрии определяется при туберкулезе, инфильтративном туберкулезе (округлый, лобулярный инфильтрат).

Туберкулема – это инкапсулированный казеозный некроз в легочной ткани. Округлый инфильтрат характеризуется, как правило, одиночным фокусом округлой формы диаметром более 2 см. Лобулярный инфильтрат – это участок затемнения при инфильтративном туберкулезе в виде округлой или полигональной тени типа ракетки диаметром 1,5–2 см.

4. *Синдром уплотнения (затемнения) легочной ткани* характеризуется наличием в легких затемнения неправильной формы. По протяженности он может быть:

– ограниченного уплотнения легочной ткани (до 2 сегментов);

– субтотального уплотнения легочной ткани (более 2 сегментов, но менее целого легкого);

– тотального уплотнения легочной ткани (поражение целого легкого или обоих легких).

Синдром уплотнения/затемнения легочной ткани определяется при инфильтративном туберкулезе легких (облаковидный инфильтрат, перисциссурит, лобит), фиброзно-кавернозном, цирротическом туберкулезе легких, казеозной пневмонии.

Облаковидный инфильтрат при инфильтративном туберкулезе легких представлен затемнением неправильной формы, в пределах 1–2 сегментов, с нечеткими контурами в экссудативную фазу воспаления и четкими – при продуктивном характере воспаления, неомогенной структуры. При перисциссурите (сцисса – междолевая щель) неомогенное затемнение располагается в верхней доле на границе междолевых борозд, имеет треугольную форму с основанием, обращенным на грудную клетку, с вершиной – к корню легкого. Нижняя граница тени ровная, четкая, междолевая плевра втянута в сторону инфильтрата (обусловленная ателектазом, склерозом пораженного участка). Верхняя граница расплывчатая, постепенно переходит в окружающую ткань.

Верхнедолевой лобит характеризуется наличием затемнения в пределах целой доли, однородной или неоднородной структуры с вогнутой внутрь инфильтрата границей междолевой щели, с уменьшением доли в объеме и выявлением распада до 70% случаев.

При среднедолевом лобите пораженная доля дает тень треугольной формы с вершиной, обращенной наружу, а широким основанием – к средостению, верхняя граница по ходу горизонтальной междолевой щели может быть с небольшой выпуклостью, нижняя – размыта.

Нижнедолевой лобит представлен в виде крупнофокусного образования, неправильной формы, с размытыми контурами в нижних отделах легочного поля.

Лобарная форма казеозной пневмонии характеризуется наличием в пределах одной доли или всего легкого высокой интенсивности теневых образований, вначале гомогенной структуры, в связи с апневматозом, а затем неомогенной – за счет очаговости и множественных полостей распада.

Фиброзно-кавернозный туберкулез представлен на рентгенограмме затемнением сегмента, доли или целого легкого, средней интенсивности, с уменьшением их в объеме и со смещением органов

средостения в сторону наиболее выраженного поражения, вследствие фиброза легочной ткани. Тень имеет нечеткие контуры и неомогенную структуру за счет запаянных в фиброзе каверн и очагов обсеменения. Фиброзные каверны толстостенные, чаще более 4 см в диаметре, с резкими внутренними контурами и размытыми наружными на фоне уплотненной легочной ткани, форма их неправильная, окно каверны непрозрачное при уплотненной плевре и в проекции фиброзно-измененной легочной ткани.

Цирротический туберкулез характеризуется наличием в легких затемнения, чаще в верхних или средних отделах легочного поля, преимущественно высокой интенсивности, с просветлениями неправильной щелевидной формы, с наличием плотных, частично кальцинированных очаговых теней в легочной ткани и корнях легких. Пораженные отделы легких уменьшены в объеме, межреберные промежутки сужены, корень фиброзирован, подтянут кверху, отмечается смещение органов средостения в сторону поражения, наблюдаются эмфизема, бронхоэктазы. В легких превалируют зоны цирроза, фиброза.

5. *Синдром полости* на рентгенограмме проявляется кольцевидной замкнутой тенью с просветлением в центре. Необходимо помнить, что судить о наличии полости можно только тогда, когда мы видим просветление с замкнутым кольцом стенки вокруг не меньше, чем в двух проекциях. Различают ложные и истинные полости. Истинная полость, в отличие от ложной, наблюдаемой вследствие случайной комбинации теней, хорошо дифференцируется в двух проекциях. По размеру полости могут быть мелкие – до 2 см, средние – 2–4 см, крупные – 4–6 см, гигантские – более 6 см; по количеству – одиночные, множественные; по степени сформированности стенки – сформированные (с хорошо выраженной фиброзной стенкой) и несформированные (свежие, с эластичной стенкой, с хорошо выраженной перифокальной реакцией). При оценке полости анализируют обязательно вид наружного и внутреннего контуров стенки полости, наличие в ней уровня жидкости или секвестров, состояние легкого, окружающего полость.

Форма полостей. Полости могут быть шарообразными, вытянутыми, щелевидными и т. д. Это определяет характер процесса, его стадию, наличие вокруг полости разрастания соединительной ткани. Так, при сформировавшейся туберкулезной каверне полость имеет шаровидную форму, просветление на снимке круглое.

В начале формирования полости при ранних стадиях распада мы видим на фоне тени распадающегося образования (зона пневмонической инфильтрации, туберкулезный инфильтрат) щелевидное, серповидное просветление, определяемое соответствующей формой полости. Расположение этого просветления по отношению к тени, как правило, краевое.

Содержимое полости. Полости могут содержать только воздух, воздух и жидкость (при этом образуется горизонтальный уровень раздела сред), могут быть целиком заполнены жидкостью. В последнем случае просветление превращается в тень. Так бывает при заполненных кавернах, еще не вскрывшихся абсцессах. Иногда в полости находится кусок некротизированной ткани – секвестр.

Стенки полости. При полостях кистозного характера стенки тонкие, гладкие, наружный контур стенки повторяет внутренний. Стенка в виде довольно толстого более или менее очерченного кольца свидетельствует о развитии в ней фиброзной ткани. Для активных воспалительных процессов характерна стенка, имеющая неровный, изъеденный, волнистый внутренний контур и нечеткий наружный контур (инфильтративный вал). Синдром полости определяется при всех формах туберкулеза органов дыхания, протекающих с деструкцией легочной ткани (фаза распада). Ведущим он является при кавернозном туберкулезе легких.

*б. Синдром патологии корня легких* характеризуется рентгенологически расширением корня, его деформацией, нарушением структуры, изменением их контуров, поражением одного или обоих корней. Тени корней легких прилежат с обеих сторон к тени среднего средостения. Корни легких образованы крупными сосудами и лимфатическими узлами, что и определяет их структурность. Корень имеет головку (проксимальная часть), тело и хвост, длина корня – от II до IV ребра по передним концам, его ширина – 2–2,5 см.

Данный синдром во фтизиатрии встречается при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов, где процесс чаще имеет односторонний характер, преимущественно поражаются бронхопульмональные лимфоузлы, структура корня нарушена, он расширен, деформирован. При инфильтративной форме туберкулеза внутригрудных лимфоузлов контуры корня нечеткие, размытые за счет перинодулярного воспаления. При туморозной форме – они четкие, так как процесс не переходит за пределы капсулы лимфоузла. При малой форме – отмечается увеличение не более 1–2 групп лимфатических узлов (чаще

парааортальной группы и лимфоузлов боталова протока), размером в фазу инфильтрации до 1,5 см, в фазу кальцинации до 6 мм.

7. *Синдром патологии плевры* проявляется наличием гомогенного затемнения в нижнем отделе легких, высокой интенсивности, сливающегося с контурами диафрагмы, средостения, с косой верхней линией (линией Эллиса—Дамуазо—Соколова), идущей сверху вниз и сзади наперед, при значительном скоплении жидкости отмечается смещение тени средостения в противоположную сторону.

При междолевом плеврите определяется гомогенная интенсивная тень линзообразной, веретенообразной формы, с выпуклыми, четкими контурами по ходу междолевой щели.

Синдром патологии плевры имеет место при осложненном течении любой формы.

8. *Синдром патологии легочного рисунка* – это наиболее частый рентгенологический синдром при заболеваниях легких. В основе его могут лежать самые разнообразные процессы – отек межуточной ткани легкого, изменение кровенаполнения легочных артерий и вен, воспалительная инфильтрация межуточной ткани, пороки развития сосудов, бронхов, заболевания бронхиального дерева, склеротическое уплотнение стромы легкого и др.

При патологии легочный рисунок может быть: усиленный, обедненный, ослабленный, деформированный, избыточный (обогащенный) и с отсутствием такового.

Легочный рисунок считается усиленным, если он прослеживается на всем протяжении легочного поля (более чем на 4 см от апикальной плевры и 1,5–2 см от костальной плевры), а также если увеличиваются количество и ширина сосудистых теней в реберном ромбе на единицу площади. Прозрачность легочных полей при этом снижается. Усиление легочного рисунка может встречаться при врожденных и приобретенных пороках сердца, пневмосклерозе любого происхождения, при компенсаторном усилении кровенаполнения легких.

Легочный рисунок обеднен, если он прослеживается меньше, чем в норме. При этом увеличивается расстояние от концевых разветвлений теней сосудов до края легочного поля. Сосуды мелкого калибра не определяются, среднего калибра утрачивают четкость, иногда становятся прерывистыми. В целом уменьшается количество теней на единицу площади. Прозрачность легочных полей повышается. Обедненный легочный рисунок отмечается при компенсаторном гиперпневматозе, недоразвитии артериальной сети легкого.

Ослабленный легочный рисунок характеризуется тем, что его элементы плохо или совсем не определяются, поскольку их перекрывают патологические тенеобразования.

При деформации легочного рисунка нарушается дихотомичность деления сосудистых теней, возможны их непропорциональные расширения, прерывистость, изломанность. Контуров сосудов становятся нечеткими.

Когда в легочном рисунке, помимо сосудистых теней, различаются тени уплотненных стенок бронхов в виде так называемых «парных полосок» или стромы легких, периваскулярных интерстициальных пространств, такой легочный рисунок трактуется как избыточный. Избыточный или обогащенный легочный рисунок всегда сопровождается деформацией. Различают 3 основных вида деформации легочного рисунка:

- 1) по тяжистому типу;
- 2) по сетчато-петлистому типу;
- 3) по ячеистому типу.

Каждый из этих видов деформаций в чистом виде встречается редко. Определение типа деформации осуществляется по ведущему в рентгенологической картине варианту нарушения его формы.

Легочный рисунок отсутствует при спонтанном пневмотораксе, когда легкое спадается вследствие наличия воздуха в плевральной полости.

К необычным линейным теням относят линии Керли у больных с легочной гипертензией, наблюдаемые в нижненааружных отделах легочных полей в виде узких горизонтальных полосок.

Таким образом, синдромный подход к рентгенодиагностике туберкулеза органов дыхания оказывается достаточно плодотворным. Он ускоряет и облегчает распознавание патологических специфических процессов в легких и плевры, является основой для характеристики фазы туберкулезного процесса в легких, которая определена в отечественной клинической классификации туберкулеза органов дыхания.

**Фаза туберкулезного процесса** определяет активность туберкулезных изменений и отражает в динамике обратное его развитие:

– инфильтрацию, распад, обсеменение – характеризуют активность туберкулезных изменений у вновь выявленных больных или больных с обострением процесса (во время или после проведенного лечения) либо с рецидивом после клинического излечения;

– рассасывание, уплотнение, рубцевание, обызвествление – отражают в динамике затихание активного туберкулеза.

**О фазе инфильтрации** выявленных патологических изменений в легких в виде очагов, фокусов и диссеминаций свидетельствуют следующие признаки:

- интенсивность теней – малая и средняя;
- контуры образований – размытые;
- наличие тени отводящей «дорожки» к корню легкого, обусловленное инфильтрацией перибронхиальной и периваскулярной тканей.

При поражении внутригрудных лимфатических узлов на фазу инфильтрации указывают такие изменения, как расширение, деформация тени корня легкого, тень промежуточного бронха не определяется или определяется не на всем протяжении, наружный контур тени корня легкого становится нечетким, размытым (при инфильтративной форме туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов) или четким, полициклическим (при опухолевидной форме).

На рентгенограмме отмечается появление свежих очагов (фокусов) в непораженных ранее участках того же или другого легкого.

**Фаза распада** в легких представлена синдромом формирующейся полости:

- просветление, замкнутое по периметру;
- форма просветления – любая;
- внутренний контур полости – четкий, чаще всего в виде кольца;
- наружный контур полости не определяется, так как сливается с инфильтрацией легочной ткани, окружающей полость.

**Фаза обсеменения** образуется после распада легочной ткани, который может привести к бронхогенному распространению МБТ в легких. Мелкие частицы мокроты при кашле, глубоком дыхании по бронхам попадают в здоровые участки легкого. Бронхогенные очаги первоначально развиваются в окружающих полость участках легкого, затем и в противоположном легком. На рентгенограмме отмечается появление свежих очагов (фокусов) в непораженных ранее участках того же или другого легкого.

**Фазы рассасывания, уплотнения, рубцевания и обызвествления** рентгенологически проявляются рассасыванием воспалительных изменений и свежих очагов, в части случаев – их уплотнение и сморщивание, капсуляция и даже обызвествление.

При отсутствии достоверных данных, свидетельствующих в пользу туберкулеза, следует выделить и указать в заключении диффе-

ренциально-диагностический ряд заболеваний в пределах основного рентгенологического синдрома, которые имеют наибольшую вероятность выявления (табл. 2).

Рентгенологическое заключение не представляет собой клинический диагноз, а является его основой. Диагноз «туберкулез» устанавливает лечащий врач, дополняющий результаты рентгенологического обследования данными лабораторных, иммунологических, гистологических исследований, выполняя ОДМ или ДМИ туберкулеза.

Таблица 2

*Дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания по рентгенологическим синдромам*

<b>Изменения, выявленные на рентгенограммах и КГ ОГК</b>	<b>Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику</b>	<b>Признаки, нехарактерные для туберкулеза</b>	<b>Признаки, характерные для туберкулеза</b>
Немногочисленные очаговые изменения различной плотности	Пневмония	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; выделение возбудителя при посеве мокроты на неспецифическую микрофлору; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; быстрое (менее месяца) рассасывание очаговых теней в процессе лечения антибиотиками широкого спектра действия.	Обнаружение КУМ и/или ДНК МБТ в мокроте или др. диагностическом материале; положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; контакт с больными туберкулезом в анамнезе; отсутствие рентгенологической динамики изменений в процессе лечения антибиотиками широкого спектра действия.



Изменения, выявленные на рентгенограммах и КТ ОГК	Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику	Признаки, нехарактерные для туберкулеза	Признаки, характерные для туберкулеза
	Ограниченный фиброз после перенесенных воспалительных процессов	Данные анамнеза о перенесенных ранее воспалительных процессах в легких; отсутствие КУМ и/или ДНК МБТ в мокроте; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; плотные очаговоподобные тени в легких при наличии фиброзных изменений.	Данные анамнеза о контакте с больными туберкулезом, ранее перенесенном туберкулезе; обнаружение КУМ и/или ДНК МБТ в мокроте или др. патологическом материале; положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; "свежие" очаговые тени в легких.
Затемнения долевой, сегментарной или субсегментарной протяженности	Пневмония	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; выделение возбудителя при посеве мокроты на неспецифическую микрофлору; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; быстрое (менее месяца) рассасывание очаговых теней в процессе лечения антибиотиками широкого спектра действия.	Обнаружение КУМ и/или ДНК МБТ в мокроте или др. патологическом материале; контакт с больным туберкулезом в анамнезе; "свежие" перифокальные очаговые тени; положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; отсутствие динамики изменений в процессе лечения антибиотиками широкого спектра действия; цитологические и гистологические признаки туберкулеза в материале биопсии.

<b>Изменения, выявленные на рентгенограммах и КГ ОГК</b>	<b>Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику</b>	<b>Признаки, нехарактерные для туберкулеза</b>	<b>Признаки, характерные для туберкулеза</b>
	<p>Ателектаз, обусловленный эндобронхиальным ростом опухоли</p> <p>Бронхиолоальвеолярный рак</p>	<p>Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; опухолевые клетки в мокроте или материале биопсии; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.</p>	<p>Обнаружение КУМ и/или ДНК МБТ в мокроте или др. патологическом материале; контакт с больным туберкулезом в анамнезе; "свежие" перифокальные очаговые тени; цитологические и гистологические признаки туберкулеза в материале биопсии; положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.</p>
	<p>Легочная форма лимфогранулематоза</p>	<p>Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; отрицательная проба с ДСТ; обнаружение клеток Березовского–Штернберга при цитологическом и гистологическом обследовании материала биопсии.</p>	

Изменения, выявленные на рентгенограммах и КТ ОГК	Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику	Признаки, нехарактерные для туберкулеза	Признаки, характерные для туберкулеза
	Альвеолярный протеиноз	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте, в материале биопсии; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; обнаружение ШИК-положительных липопротеидных масс и кристаллов холестерина при цитологическом и гистологическом исследовании материала биопсии и бронхоальвеолярного лаважа.	
	Гранулематоз Вегенера	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте при наличии участков деструкции в легочных инфильтратах; поражение почек, глаз, верхних дыхательных путей; картина некротизирующего васкулита и нетуберкулезного гранулематоза в биоптатах легких; повышенный уровень ANCA в крови.	

<b>Изменения, выявленные на рентгенограммах и КТ ОГК</b>	<b>Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику</b>	<b>Признаки, нехарактерные для туберкулеза</b>	<b>Признаки, характерные для туберкулеза</b>
Округлые и шаровидные тени	Периферический рак	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; опухолевые клетки в материале биопсии.	
	Доброкачественная опухоль легкого	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; характерная гистологическая картина в материале биопсии.	
Кольцевидные, полостные изменения	Абсцесс легкого	Острое начало заболевания; резко выраженные симптомы и воспалительные изменения в крови; отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; выделение возбудителя при посеве мокроты на неспецифическую микрофлору; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; быстрый ответ на лечение антибиотиками широкого спектра действия.	

<b>Изменения, выявленные на рентгенограммах и КТ ОГК</b>	<b>Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику</b>	<b>Признаки, нехарактерные для туберкулеза</b>	<b>Признаки, характерные для туберкулеза</b>
	Распадающийся рак легкого	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; опухолевые клетки в мокроте или материале биопсии; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.	
Диссеминация в легких	Карциноматоз	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте, БАЛ; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; результаты цитологических, гистологических и иммуногистохимических исследований биоптатов легких, БАЛ.	Обнаружение КУМ и/или ДНК МБТ в мокроте, БАЛ; положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; характерные для туберкулеза результаты цитологического и гистологического исследования материала при биопсии легкого, БАЛ.
	Метастазы опухолей		
	Эссенциальный гемосидероз		
	Лангергансо-клеточный гистиоцитоз		
	Первичный легочный амилоидоз		

<b>Изменения, выявленные на рентгенограммах и КТ ОГК</b>	<b>Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику</b>	<b>Признаки, нехарактерные для туберкулеза</b>	<b>Признаки, характерные для туберкулеза</b>
	Альвеолярный микролитиаз		
	Саркоидоз	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в БАЛ; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; как правило, сочетание диссеминации в легких с увеличением внутригрудных лимфатических узлов на КТ ОГК; обнаружение гранулем из эпителиоидных клеток и гигантских клеток Пирогова–Лангханса без некроза при гистологическом исследовании биоптатов легких и ВГЛУ.	
Увеличение внутригрудных лимфатических узлов	Саркоидоз Лимфолейкоз Медиаси- нальная форма лимфогра- нулематоза	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; результаты цитологического и гистологического исследования биоптатов ВГЛУ.	Положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; обнаружение туберкулезных гранул при гистологическом исследовании биоптатов ВГЛУ; обнаружение КУМ и/или ДНК МБТ в биоптатах ВГЛУ.

<b>Изменения, выявленные на рентгенограммах и КТ ОГК</b>	<b>Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику</b>	<b>Признаки, нехарактерные для туберкулеза</b>	<b>Признаки, характерные для туберкулеза</b>
Выпот в плевральной полости	Застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, микседема, уремия.	Анализ плевральной жидкости: транссудат (плотность менее 1015), реакция Ривальта отрицательная, содержание белка менее 20 г/л, активность ЛДГ менее 1,6 ммоль/лхч; отсутствие КУМ и ДНК МБТ в выпоте; результаты исследований ЭКГ, эхо-КТ, УЗИ органов брюшной полости, почек, КТ ОГК; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.	Анализ плевральной жидкости: экссудат (плотность более 1015), реакция Ривальта положительная, содержание белка более 30 г/л, активность ЛДГ более 1,6 ммоль/лхч; обнаружение КУМ и/или ДНК МБТ в выпоте; положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.
	Мезотелиома плевры	Отсутствие КУМ и ДНК МБТ в мокроте; отрицательная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; результаты цитологического и гистологического исследования материала биопсии плевры.	Обнаружение КУМ и/или ДНК МБТ в выпоте; положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении; результаты цитологического и гистологического исследования материала биопсии плевры.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ СЛЕДУЕТ НАЧИНАТЬ С
  - 1) флюорографии в прямой и боковой проекциях
  - 2) рентгеноскопии в различных проекциях
  - 3) обзорной рентгенографии в прямой проекции
  - 4) томографии легких в прямой и боковой проекциях
  - 5) компьютерной томографии
  
2. ЛЕГОЧНОЙ РИСУНОК НА РЕНТГЕНОГРАММЕ ОГК ОБРАЗОВАН
  - 1) бронхами и бронхиолами
  - 2) органами средостения
  - 3) кровеносными сосудами
  - 4) воздухом альвеол
  
3. ЗАТЕНЕНИЕ В ЛЕГКИХ ЧАЩЕ ВСЕГО ОБУСЛОВЛЕНО
  - 1) накоплением в альвеолах воспалительного экссудата или отечной жидкости
  - 2) избыточным воздухонаполнением легочной ткани
  - 3) образованием воздуходержащих полостей
  
4. ВАЖНЫЙ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК, ГОВОРЯЩИЙ В ПОЛЬЗУ ТУБЕРКУЛЕЗА, ОБНАРУЖЕННЫЙ В ИНФИЛЬТРАТЕ ПРИ ТОМОГРАФИИ, – ЭТО
  - 1) округлой формы инфильтрат
  - 2) дорожка к корню легкого
  - 3) полость распада
  - 4) кальцинированные очаги
  
5. ПРИ НАЛИЧИИ ЖИДКОСТИ В ПЛЕВРАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ НЕОБХОДИМО ПРОВЕСТИ
  - 1) рентгенографию в прямой проекции
  - 2) линейную томографию
  - 3) компьютерную томографию
  - 4) магнитно-резонансную томографию
  - 5) УЗИ плевральной полости
  
6. НЕГОМОГЕННОСТЬ ТЕНИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ИНФИЛЬТРАТА МОЖЕТ БЫТЬ ОБУСЛОВЛЕНА
  - 1) только распадом
  - 2) распадом и участками обызвествлений
  - 3) распадом и просветами мелких бронхов
  - 4) участками обызвествлений



7. ПРИНЦИПИАЛЬНАЯ СЛОЖНОСТЬ ПРИ ОЦЕНКЕ РЕНТГЕНОВСКИХ СНИМКОВ ЛЕГКИХ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В ТОМ, ЧТО

- 1) невозможно отличить сосуды от бронхов
- 2) сосуды легких мешают оценке паренхимы
- 3) ребра мешают оценке паренхимы
- 4) получающиеся изображения являются суммарными (рентгеновские лучи проходят через все слои тела, а не только через легкие)

8. ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ОЧАГОВОЙ И ДИССЕМНИРОВАННОЙ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ ОСНОВНЫМ КРИТЕРИЕМ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) количество очагов
- 2) величина очагов
- 3) распространенность очагов
- 4) локализация

9. НА РЕНТГЕНОГРАММЕ ОГК НЕРАВНОМЕРНОЕ ЗАТЕМНЕНИЕ В ЛЕГКИХ В ПРЕДЕЛАХ ОДНОГО ИЛИ НЕСКОЛЬКИХ СЕГМЕНТОВ С НЕЧЕТКИМИ КОНТУРАМИ – ЭТО ИНФИЛЬТРАТ

- 1) бронхолобулярный
- 2) округлый
- 3) облаковидный
- 4) лобарный

10. НА РЕНТГЕНОГРАММЕ ОГК ОБЛАКОВИДНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ИНФИЛЬТРАТ В ЛЕГКИХ ТРЕУГОЛЬНОЙ ФОРМЫ С НЕЧЕТКОЙ ВЕРХНЕЙ ГРАНИЦЕЙ И ЧЕТКОЙ НИЖНЕЙ ГРАНИЦЕЙ, ПРОХОДЯЩЕЙ ПО МЕЖДОЛЕВОЙ ЩЕЛИ, НАЗЫВАЮТ

- 1) перисциссуритом
- 2) фокусом
- 3) лобитом
- 4) треугольником Коха

11. НА РЕНТГЕНОГРАММЕ ОГК ФОРМА ЛОБАРНОГО ИНФИЛЬТРАТА

- 1) соответствует размерам и локализации пораженной доли
- 2) прямоугольная
- 3) призматическая

12. НА РЕНТГЕНОГРАММЕ ОГК ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ЛОБИТА ЧАСТО ВЫЯВЛЯЮТ

- 1) распад легочной ткани
- 2) очаговую диссеминацию в противоположном легком
- 3) образование туберкулем

13. ПРИ ОЦЕНКЕ ФАЗЫ ДЫХАНИЯ, В КОТОРОЙ ВЫПОЛНЕНА ПРЯМАЯ ОБЗОРНАЯ РЕНТГЕНОГРАММА ГРУДНОЙ КЛЕТКИ, СЛЕДУЕТ УЧИТЫВАТЬ

- 1) положение правого купола диафрагмы
- 2) положение левого купола диафрагмы
- 3) положение правого и левого куполов диафрагмы
- 4) степень прозрачности легочных полей
- 5) характер дуг средостения

14. ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ В СРЕДОСТЕНИИ И (ИЛИ) КОРНЯХ ЛЕГКИХ ПРИ ДООБСЛЕДОВАНИИ СЛЕДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ

- 1) линейную прямую томографию
- 2) линейную боковую томографию
- 3) бронхотомографию
- 4) компьютерную томографию

15. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИ ОЧАГ В ЛЕГКИХ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ

- 1) как любая пятнистого характера тень диаметром до 1 см
- 2) как патологическая тень в легком, являющаяся отображением патологического процесса, не выходящего за пределы доли легкого
- 3) любое патологическое образование размером поражения не более 1 см

16. НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНЫМИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ ОБЛАКОВИДНОГО ИНФИЛЬТРАТА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) неоднородный неправильный фокус с очагами
- 2) неоднородный треугольной формы участок затемнения с очагами
- 3) неоднородный неправильной формы участок затемнения с очагами
- 4) однородный неправильный участок затемнения с очагами

17. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЛЕГОЧНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

- 1) полиморфизмом изменений при наличии одной или нескольких полостей в легких
- 2) однотипными изменениями при наличии одной или нескольких полостей в легких
- 3) наличием изолированной полости в легких

18. ПРИ СПОНТАННОМ ПНЕВМОТОРАКСЕ НА РЕНТГЕНОГРАММЕ ОГК ЛЕГОЧНЫЙ РИСУНОК

- 1) отсутствует
- 2) усилен
- 3) деформирован

## ГЛАВА 8

# ФИБРОБРОНХОСКОПИЯ

Наиболее часто во фтизиатрии из эндоскопических методов диагностики туберкулеза используют фибробронхоскопию с видеосопровождением.

Фибробронхоскопия – инвазивный инструментальный метод, осуществляющий прямое визуальное исследование трахеобронхиального дерева, забор диагностического материала и позволяющий проведение лечебных мероприятий по необходимости. Выполняется исследование с помощью фибробронхоскопа/видеофибробронхоскопа под местной анестезией.

В настоящее время преимущественно используют видеооптические системы, состоящие из видеофибробронхоскопа, оборудованного цифровой видеокамерой, выводящей изображение на видеомонитор, и персонального компьютера (рис. 7, 8). Такая система дает возможность снять видеокамерой процесс исследования внутренней поверхности бронхов и записать изображение в память персонального компьютера. Это необходимо для более детального рассмотрения отдельных моментов исследования, которые могут быть позже проконсультированы различными специалистами.



**Рис. 7.** Видеооптическая система фибробронхоскопа

Фибробронхоскопию с диагностической целью рекомендуется проводить всем впервые выявленным больным туберкулезом органов дыхания для оценки состояния бронхиального дерева и выявления сопутствующей или осложняющей основной процесс бронхиальной патологии.



**Рис. 8.** Осмотр трахеи при фибробронхоскопии

Фибробронхоскопия с комплексом биопсий: браш-биопсией, транстрахеальной и трансбронхиальной пункцией, прямой биопсией слизистой оболочки бронхов, патологических образований в них, исследованием бронхоальвеолярных смывов – позволяет решать широкий спектр лечебно-диагностических задач при туберкулезе органов дыхания.

### **Показания для проведения фибробронхоскопии при туберкулезе легких**

- ◆ симптомы туберкулеза трахеи и бронхов;
- ◆ симптомы неспецифического воспаления трахеобронхиального дерева;
- ◆ неуточненный источник бактериовыделения;
- ◆ кровохарканье/кровотечение;
- ◆ наличие «раздутых» или «блокированных» каверн с уровнем жидкости;
- ◆ предстоящее хирургическое вмешательство;
- ◆ создание лечебного пневмоторакса;
- ◆ ревизия состоятельности культи бронха после операции;

- ◆ динамическое наблюдение за ранее диагностированными заболеваниями (туберкулез трахеи или бронха, неспецифический эндобронхит);
- ◆ послеоперационные ателектазы;
- ◆ инородные тела в трахее и бронхах.

### **Противопоказания фибробронхоскопии**

#### **Абсолютные:**

- ◆ заболевания сердечно-сосудистой системы: острый инфаркт миокарда, аневризма грудного отдела аорты, порок сердца в стадии декомпенсации, аритмии;
- ◆ дыхательная недостаточность III степени, не обусловленная непроходимостью трахеобронхиального дерева;
- ◆ уремия;
- ◆ шок;
- ◆ тромбоз сосудов головного мозга или легких;
- ◆ деформация костей лица, грудного отдела позвоночника, затрудняющая проведение данной процедуры.

#### **Относительные:**

- ◆ общее тяжелое состояние больного;
- ◆ выраженный тиреотоксикоз;
- ◆ субкомпенсированный и декомпенсированный сахарный диабет;
- ◆ гипертоническая болезнь II–III стадий;
- ◆ заболевания гортани;
- ◆ менструальный период;
- ◆ вторая половина беременности.

Фибробронхоскопия проводится как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Перед плановой фибробронхоскопией проводится полное клинико-рентгенологическое обследование больного. Врач эндоскопической диагностики заранее знакомится с историей болезни пациента и проводит психопрофилактическую беседу с больным. Уточняется информация о переносимости больным местных анестетиков, возможности развития аллергических реакций на медикаменты. Особое внимание уделяется детям, во время проведения фибробронхоскопии желательно присутствие лечащего врача.

## Методика исследования

Фибробронхоскопию проводят с помощью гибкого бронхоскопа с оптической системой и биопсийным каналом для инструментов. Фибробронхоскоп в трахеобронхиальное дерево вводится через носовой ход или через рот с использованием специального загубника. Осмотр необходимо начинать с бронхов здорового (или пораженного в меньшей степени) легкого с целью уменьшения вероятности распространения инфекции. Возможности фибробронхоскопии позволяют увидеть все бронхи IV порядка, 85% бронхов V порядка и 55% бронхов VI порядка (рис. 9).



**Рис. 9.** Визуализация при фибробронхоскопии структур бронхиального дерева

В момент исследования следует оценивать состояние слизистых оболочек трахеи и бронхов по 8 основным признакам:

1. Вид слизистой оболочки трахеи и бронхов.
2. Вид и качество бронхиального секрета.
3. Эластичность трахеи и бронхов.
4. Кровоточивость слизистых при инструментальной пальпации.
5. Вид и подвижность шпор и устьев сегментарных и субсегментарных бронхов.
6. Вид сосудистого рисунка слизистой.
7. Вид и характер складчатости слизистой.
8. Дистония трахеи и бронхов.

Туберкулез трахеи и крупных бронхов диагностируют у 10% больных туберкулезом органов дыхания. Специфическое поражение слизистых оболочек дыхательных путей чаще выявляют у больных первичным туберкулезом внутригрудных лимфоузлов, инфильтратив-

ным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Поражение бронхов при первичном туберкулезе связывают с лимфотропностью, гиперреактивностью тканей и близостью расположения очага поражения (лимфатических узлов) к стенке бронха.

Основные бронхоскопические формы туберкулеза трахеи и бронхов – инфильтрат, язва и лимфобронхиальный свищ. Для инфильтративного туберкулеза трахеи и бронхов характерна ограниченность поражения. При этом инфильтраты имеют неправильную округлую или удлинённую форму и локализуются в устьях долевых и сегментарных бронхов. Лимфобронхиальные свищи формируются при образовании очагов некроза в пораженных внутригрудных лимфатических узлах, которые оказывают на бронхи механическое давление. Это вызывает сужение просвета или локальное выбухание бронхиальной стенки. На верхушке выбухания образуется отверстие, из которого самостоятельно или при надавливании могут выделяться казеозные массы.

Практический опыт эндоскопистов позволил разработать рабочую классификацию специфических изменений в бронхах, которой удобно пользоваться в практической деятельности.

### **Классификация изменений в бронхах при туберкулезе**

1. Катаральный туберкулез бронхов.
2. Инфильтративный туберкулез бронхов:
  - а) со стенозом просвета бронха;
  - б) с изъязвлением;
  - в) аденогенный туберкулез без свищей.
3. Свищевая форма туберкулеза бронхов:
  - а) аденогенный туберкулез бронхов со свищами при первичном и постпервичном процессах;
  - б) пострезекционный бронхиальный свищ;
  - в) остаточные изменения после перенесенных лимфобронхиальных свищей (неактивная форма).
4. Рубцовая форма туберкулеза бронхов:
  - а) без стеноза просвета бронха;
  - б) со стенозом бронха;
  - в) полное заращение бронха с эпителизацией культы.

Исход туберкулеза трахеи или бронха зависит от формы заболевания. Инфильтраты в большинстве случаев излечиваются без выраженных остаточных изменений, поверхностные язвы рубцуются без стеноза или со стенозом I степени. Свищевые формы туберкулеза

бронхов приводят у большинства больных к развитию грубых фиброзных рубцов, в том числе рубцовых стенозов.

### **Диагностические манипуляции, применяемые при фибробронхоскопии**

Забор диагностического материала и его исследование (микробиологическое, цитологическое и гистологическое) являются обязательными компонентами фибробронхоскопического исследования. Мазки, взятые из бронхов, имеют значение для диагностики не только туберкулеза, но и опухолей. При неспецифическом эндобронхите цитологическое исследование мазков можно рекомендовать как один из методов определения характера воспаления. Смыв со стенок бронхов имеет большое значение для выявления микобактерий туберкулеза, неспецифической микрофлоры, грибов.

Для получения *бронхоальвеолярного лаважа* (БАЛ) во время процедуры фибробронхоскоп устанавливают в субсегментарном бронхе, через рабочий канал под давлением порционно (по 20 мл) вводят до 100 мл теплого стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Лаважную жидкость аспирируют в стерильную емкость, проводят исследование ее биохимических и иммунологических параметров, а также клеточного состава. Это имеет значение для дифференциальной диагностики туберкулеза.

При локализации патологического процесса в слизистой оболочке трахеи или бронхов в зоне прямой видимости врача выполняют биопсию под визуальным контролем. При ее проведении специальными щипцами отщипывают кусочек слизистой оболочки или новообразования – *прямая биопсия*.

При локализации процесса в недоступном для прямой биопсии месте применяют метод соскоба биологического материала со слизистой оболочки бронхов с помощью специальной биопсийной щеточки – *браш-биопсия*. При этом фибробронхоскоп устанавливают в соответствующий сегментарный бронх и через рабочий канал вводят щетку, заключенную в катетер. Щетку выводят из катетера и продвигают дальше в глубь бронха, делают несколько легких поступательных движений и вновь втягивают в катетер, который извлекают из фибробронхоскопа. Щеткой выполняют мазки на предметные стекла.

*Трансбронхиальную биопсию* легочной ткани применяют при необходимости получения материала из периферических, субплевральных отделов чаще при диссеминированных поражениях легких.



При ее проведении гибкие биопсийные щипцы под визуальным контролем вводят в устье сегментарного бронха, расположенного ближе к патологическому процессу. Щипцы в закрытом состоянии подводят как можно дальше на периферию легкого. При появлении у больного плевральной боли щипцы подтягивают назад на 1 см и раскрывают бранши. На задержке дыхания пациентом после глубокого вдоха щипцы закрывают. Закрытые щипцы извлекают из канала фибробронхоскопа. Биоптат помещают во флакон с формалином, иногда предварительно с него делают отпечатки на предметное стекло.

При увеличении лимфатических узлов также показано проведение пункционной биопсии через стенку трахеи или бронхов. Большинство авторов предпочитают исследовать бифуркационные лимфатические узлы, пунктируя внутреннюю стенку устья правого главного бронха (на правом скате шпоры трахеи). Прокол этого участка наиболее безопасен: вероятность попадания иглой в крупный кровеносный сосуд очень мала. Высокую диагностическую значимость имеют результаты цитологического исследования пунктатов из шпоры правого верхнедолевого бронха.

### **Осложнения фибробронхоскопии**

Связанные с обезболиванием: реакции на местные анестетики в виде головокружения, тошноты, рвоты, тахикардии, гипотонии, ларингоспазма или бронхоспазма. При первых признаках непереносимости местных анестетиков следует прекратить введение анестетика или фибробронхоскопию, уложить больного, обеспечить доступ свежего воздуха, дать пациенту вдохнуть нашатырного спирта. В более тяжелых случаях больному необходимы антигистаминная и десенсибилизирующая терапия, наблюдение врача. При ларингоспазме или бронхоспазме внутривенно или в виде ингаляции вводят бронхолитики, глюкокортикостероиды.

Связанные непосредственно с фибробронхоскопией: носовое кровотечение (при грубом введении фибробронхоскопа через узкие носовые ходы), кровотечение после прямой щипцовой или игловой биопсии. Если кровотечение наступило в результате проведения трансбронхиальной биопсии, необходимо обеспечить непрерывную аспирацию крови из бронхов и параллельно проводить активную гемостатическую терапию.

## Эндоскопическая ультрасонография

Эндоскопическая ультрасонография (ЭндоУЗИ) – методика внутрисполостного исследования, которая сочетает в себе эндоскопическое и ультразвуковое исследования. Ультразвуковое исследование выполняется датчиком, смонтированным на дистальном конце фибробронхоскопа и расположенным непосредственно вблизи исследуемого органа, что позволяет выявлять минимальные патологические изменения размерами до 1 мм. Исследование для пациента выглядит как обычная фибробронхоскопия.

ЭндоУЗИ используется при дифференциальной диагностике и лечении различных заболеваний легких, пищевода, желудка и органов малого таза. Приборы последнего поколения, использующие цифровые технологии формирования и обработки ультразвукового луча увеличивают чувствительность и специфичность метода.

Преимущества эндоскопической ультрасонографии заключаются в возможности осмотра не только слизистой бронхиального дерева, но и с помощью ультразвукового датчика определять структуру всех слоев стенки исследуемого органа (трахея, бронхи), взятия материала для морфологического исследования, определения стадии процесса и глубины поражения при небольших размерах образования легкого, а также выполнения операций, проведения целенаправленных терапевтических и других воздействий. При этом ультразвуковое исследование не противопоставляется другим лучевым методам, а дополняет их. Применение эндобронхиальной ультрасонографии с возможностью выполнения эндобронхиальной игольной биопсии из лимфоузлов средостения под контролем ультразвука дает возможность определить степень распространенности процесса и провести морфологическую верификацию диагноза при различных заболеваниях легких и средостения, включая туберкулез.

### ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. ТУБЕРКУЛЕЗ БРОНХА, ВЫЯВЛЕННЫЙ ВО ВРЕМЯ ФИБРОБРОНХОСКОПИИ, ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПРОТЕКАЕТ КЛИНИЧЕСКИ
  - 1) бессимптомно
  - 2) с выраженными симптомами
  - 3) малосимптомно

## 2. ФИБРОБРОНХОСКОПИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРОТИВОПОКАЗАНА ПРИ

- 1) формах легочного туберкулеза, протекающих с деструкцией и бактериовыделением
- 2) предоперационном обследовании больных
- 3) туберкулезных плевритах и туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов
- 4) бактериовыделении из очага неясной локализации
- 5) клиническом излечении от туберкулеза

## 3. ЛЕЧЕБНАЯ ФИБРОБРОНХОСКОПИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПОКАЗАНА ПРИ

- 1) инфильтративном туберкулезе бронха без выраженного стеноза его просвета
- 2) язвенном туберкулезе стенки долевого бронха с разрастанием грануляций, стенозирующих его просвет
- 3) локальном катаральном эндобронхите
- 4) разлитом гипертрофическом эндобронхите

## 4. ПРИ ТРАНСБРОНХИАЛЬНОЙ ЩИПЦОВОЙ БИОПСИИ ЗАБИРАЮТСЯ НА ИССЛЕДОВАНИЕ

- 1) кусочки слизистой бронха
- 2) кусочки стенки бронха со слизистой оболочкой и хрящевой тканью
- 3) участки паренхимы легкого

## 5. МАТЕРИАЛ БИОПСИИ, ПОЛУЧЕННЫЙ С ПОМОЩЬЮ БРАШ-БИОПСИИ, ПОДВЕРГАЕТСЯ

- 1) гистологическому и цитологическому исследованию
- 2) цитологическому и биохимическому исследованию
- 3) биохимическому и морфологическому исследованию
- 4) бактериологическому и биохимическому исследованию
- 5) цитологическому и бактериологическому исследованию

## 6. ПРИ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОМ ЛАВАЖЕ ЖИДКОСТЬ ИССЛЕДУЕТСЯ ПОСЛЕ

- 1) откашливания
- 2) аспирации из трахеи и бронхов во время бронхоскопии
- 3) аспирации из катетеризируемых субсегментарных бронхов

## 7. В БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ЛАВАЖНОЙ ЖИДКОСТИ, ПОЛУЧЕННОЙ ИЗ ЛЕГКОГО ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА, ПРЕОБЛАДАЮТ

- 1) лимфоциты
- 2) нейтрофилы
- 3) альвеолярные макрофаги

8. В БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ЛАВАЖНОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРЕОБЛАДАЮТ

- 1) лимфоциты
- 2) эпителиоидные и гигантские клетки
- 3) нейтрофилы
- 4) альвеолярные макрофаги

9. В БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ЛАВАЖНОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНОГО НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ ПРЕОБЛАДАЮТ

- 1) лимфоциты
- 2) нейтрофилы
- 3) альвеолярные макрофаги

10. ПРИ ФИБРОБРОНХОСКОПИИ ВОЗМОЖНО ДИАГНОСТИРОВАТЬ

- 1) бронхоэктатическую болезнь
- 2) интерстициальную пневмонию
- 3) неосложненную кисту легкого
- 4) центральный рак легкого
- 5) недренирующийся абсцесс легкого

11. ПРОТИВОПОКАЗАНИЕМ К ФИБРОБРОНХОСКОПИИ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) периферический рак легкого
- 2) центральный рак легкого
- 3) инородное тело бронха
- 4) тромбоэмболия легочной артерии
- 5) кровохарканье

12. ОСЛОЖНЕНИЕМ ЩИПЦОВОЙ БИОПСИИ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) перфорация стенки бронха
- 2) кровотечение
- 3) отек слизистой оболочки бронха
- 4) пневмомедиастинум
- 5) обострение хронического бронхита

13. ПОКАЗАНИЕМ К АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ВО ВРЕМЯ ФИБРОБРОНХОСКОПИИ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) пневмония
- 2) легочное кровотечение
- 3) гемангиома
- 4) инородное тело бронха
- 5) рак легкого

14. ПОКАЗАНИЕМ К ТРАНСБРОНХИАЛЬНОЙ ЩИПЦОВОЙ БИОПСИИ ЛЕГКОГО ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) диссеминация в легких неясного генеза
- 2) пневмония
- 3) центральный рак легкого
- 4) статус астматикус
- 5) инородное тело бронха

15. ПОКАЗАНИЕМ К ТРАНСТРАХЕАЛЬНОЙ ПУНКЦИОННОЙ БИОПСИИ ЛЕГКИХ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) туберкулез
- 2) саркоидоз Бека
- 3) легочное кровотечение
- 4) актиномикоз
- 5) аденома бронха

16. ПОКАЗАНИЕМ К БРАШ-БИОПСИИ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) атрофический бронхит
- 2) саркоидоз Бека
- 3) центральный рак легкого
- 4) легочное кровотечение
- 5) инородное тело бронха

17. ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ ЛЕГКОГО НАИБОЛЕЕ ПОКАЗАНА

- 1) трансбронхиальная щипцовая биопсия
- 2) браш-биопсия
- 3) трансторакальная аспирационная биопсия
- 4) прямая биопсия слизистой оболочки бронхов

18. ИЗЛЮБЛЕННАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ИНФИЛЬТРАТОВ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА

- 1) трахея
- 2) стенки главных бронхов
- 3) устья долевых и сегментарных бронхов
- 4) устья субсегментарных бронхов
- 5) излюбленной локализации нет

19. ИНФИЛЬТРАТИВНО-ЯЗВЕННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ БРОНХОВ ДИФФЕРЕНЦИРУЕТСЯ С

- 1) бронхоэктатической болезнью
- 2) ограниченным бронхитом
- 3) деформирующим бронхитом со стенозом бронхов
- 4) перибронхиальной формой центрального рака легкого
- 5) эндобронхиальной формой центрального рака легкого

20. ИСХОДОМ ИНФИЛЬТРАТИВНО-ЯЗВЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА БРОНХОВ  
ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) бронхоэктатическая болезнь
- 2) рубцовый стеноз бронха
- 3) рак бронха
- 4) поликистоз легких
- 5) бронхо-плевральный свищ

## ГЛАВА 9

### ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

Хирургические методы исследования во фтизиатрии – различные инвазивные манипуляции или «малые» операции с использованием специального хирургического инструментария, оснащения и диагностической аппаратуры.

Несмотря на многообразие методов диагностики, в некоторых случаях возникает необходимость применения таких методов исследования, которые требуют специальных условий и навыков хирургического персонала.

Цель хирургических методов исследования – установление или уточнение диагноза туберкулеза, степени распространенности и активности процесса, наличия или отсутствия осложнений. В некоторых случаях хирургические методы исследования могут быть использованы для установления сопутствующих или конкурентных заболеваний.

Задачи хирургических методов исследования:

- получение патологического материала для цитологического, бактериологического или морфологического исследования;
- непосредственный осмотр и пальпация (в том числе инструментальная) легкого, плевральной полости, средостения, лимфатических узлов и других органов;
- введение диагностических веществ или лекарственных препаратов в полостные образования и свищевые ходы.

Все хирургические методы диагностики (с учетом степени инвазивности используемых средств и способов выполнения) подразделяют на 3 основные группы: игловые методы, «малые» диагностические операции и эндохирургические вмешательства.

## **Игловые методы исследования туберкулеза**

К игловым методам исследования относят пункцию плевральной полости и трансторакальную игловую биопсию.

Подведение иглы к исследуемому органу или ткани требует предварительной оценки топографоанатомических взаимоотношений и установления точной локализации места пункции с помощью методов лучевой диагностики: полипозиционной рентгеноскопии, рентгенографии, КТ и УЗИ.

### **Пункция плевральной полости**

Пункция плевральной полости – введение иглы через мягкие ткани грудной стенки в плевральную полость для получения и удаления жидкости или воздуха.

Основные показания: экссудативный или осумкованный плеврит, эмпиема плевры, внутриплевральное кровотечение, пневмоторакс, гидропневмоторакс.

Плевральную пункцию проводят в сидячем положении больного (если позволяет состояние пациента). Для расширения межреберных промежутков плечо отводят вверх и вперед. Манипуляцию выполняют под местной инфильтрационной анестезией кожи и мягких тканей грудной стенки. При наличии в плевральной полости свободной жидкости классическое место для прокола грудной стенки – седьмой или восьмой межреберный промежуток между средней подмышечной и лопаточной линиями. Пункцию осумкованной жидкости проводят с учетом данных рентгенологического исследования или УЗИ. При пневмотораксе пункцию проводят в передне-верхних отделах плевральной полости.

Плевральную пункцию проводят стандартными иглами различной длины и толщины, соединенными со шприцем переходным крапом или силиконовой трубкой (во избежание попадания воздуха в плевральную полость). Иглу проводят через межреберье по верхнему краю нижележащего ребра. В ходе пункции желательно полностью удалять все содержимое плевральной полости для достижения герметичности. Для постепенного смещения органов средостения большое количество жидкости следует удалять медленно. В отдельных случаях (гнойный плеврит, продолжающееся внутриплевральное кровотечение, отсутствие герметичности легочной ткани) плевральную пункцию заканчивают торакоцентезом с промыванием полости растворами антисептиков и дренированием. Из жидкости, получаемой во время



пункции, в стерильные пробирки отбирают пробы для микробиологического и молекулярно-генетического исследований, определения относительной плотности жидкости, клеточного состава, количества белка и глюкозы.

Наиболее частое осложнение плевральной пункции – прокол легкого с развитием пневмоторакса или кровотечения. Пневмоторакс ликвидируют повторными плевральными пункциями, кровотечение обычно прекращается самостоятельно или после приема гемостатических средств. Профилактика осложнений: тщательное определение места пункции и направления иглы, строгое соблюдение методики пункции.

### **Игловая биопсия**

Игловая биопсия – иногда единственный метод, позволяющий установить точный морфологический диагноз при поражениях легкого, плевры, периферических и внутригрудных лимфатических узлов. Для получения биоптата применяют специальные иглы. Могут быть использованы различные подходы: обычная пункция поверхностных образований, трансбронхиальный, трансторакальный, эндохирургический доступы.

Игловая аспирационная биопсия – диагностическая манипуляция, прокол исследуемого органа или ткани с целью получения клеточного материала для цитологического исследования путем аспирации его в просвет иглы.

Показания для иглового аспирационной биопсии: поверхностно расположенные или периферические лимфатические узлы, внутригрудные и внутрилегочные образования, непосредственно прилежащие к грудной стенке.

Пункцию поверхностных образований проводят с учетом данных осмотра и пальпации, обычно без анестезии. Используют обычные иглы для внутримышечных инъекций с канюлей от одноразового шприца.

При глубоком (внутриплевральном или внутрилегочном) расположении патологического образования исследование проводят под местной анестезией, под контролем рентгеноскопии или КТ. Используют тонкие иглы длиной 10–16 см. Место прокола определяют по кратчайшему расстоянию до исследуемого участка тканей. В легкое иглу вводят во время неглубокого вдоха, после чего больного просят дышать поверхностно и не кашлять. Для предупреждения обтурации ее просвета участками кожного эпидермиса или мягких тканей грудной стенки иглу вводят с мандреном. Положение иглы в тканях кон-

тролируют с помощью рентгеноскопии или КТ. Это позволяет наиболее точно определить и при необходимости изменить положение. Мандрен извлекают, иглу соединяют со шприцем и проводят аспирацию содержимого. Содержимое иглы извлекают на обезжиренное препаратное стекло и готовят мазок для цитологического исследования, которое проводят сразу во время пункции (при необходимости аспирацию тканей можно сразу повторить).

Эффективность цитологической верификации диагноза с помощью игловой аспирационной биопсии наиболее высока при диагностике опухолевых процессов и достигает 97%. При неопухолевых заболеваниях методика менее эффективна, так как для точного диагноза требуется гистологическое исследование.

Осложнения при аспирационной биопсии возникают обычно только при трансторакальной пункции. Наиболее частые осложнения – кровотечение и пневмоторакс. Во избежание таких осложнений не следует пунктировать глубоко расположенные, прикорневые очаги поражения. Биопсию следует проводить максимально быстро, не допуская большой амплитуды дыхания в процессе исследования.

Противопоказания к трансторакальной аспирационной биопсии: нарушения свертывания крови, выраженная эмфизема, тяжелые сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертония.

Иглова пункционная (трепанационная) биопсия – диагностический прокол исследуемого патологического образования с целью получения тканевого материала для его гистологического исследования с помощью специальных игл.

Показания для игловой пункционной биопсии во фтизиатрической практике: округлые образования легких (исключение опухолевой природы образования), поверхностно расположенные внутрилегочные инфильтраты или группы очагов, хронические рецидивирующие плевриты неясного генеза, сопровождающиеся резким утолщением плевры.

Противопоказания аналогичны противопоказаниям к аспирационной биопсии. Трансторакальную пункционную биопсию проводят с помощью специальных биопсийных игл различной конструкции. Главные требования, предъявляемые к иглам: надежность использования, атравматичность и безопасность для больного, возможность получения фрагмента ткани, достаточного для гистологического исследования.

Строение большинства биопсийных игл одинаково: они состоят из самой иглы и стилета, с помощью которого проводят забор материала. Во время манипуляции стилет выводят из иглы, захватывают и отсекают участок ткани, после чего втягивают его в просвет иглы. Механизм захвата и отсечения биоптата зависит от конструкции стилета: чаще используют расщепленные, крючковые и окончатые стилеты. В некоторых случаях для забора материала используют буры, в том числе ультразвуковые.

Трансторакальная пункционная биопсия более травматична, чем аспирационная. В связи с этим важна точность попадания иглы в исследуемую ткань, это контролируют с помощью лучевых методов диагностики. Наиболее точные методы – КТ и полипозиционное ультразвуковое сканирование с использованием пункционных адаптеров.

Полученный при пункционной биопсии участок ткани может быть исследован с помощью цитологических, гистологических, бактериологических, иммуногистохимических, электронно-микроскопических методов, что значительно повышает эффективность и достоверность диагностики. Верификация диагноза с помощью трансторакальной игловой биопсии возможна в 80–90% случаев. Эффективность метода при диагностике злокачественных опухолей выше, чем при установлении диагноза воспалительных заболеваний.

Осложнения при исследовании мягких тканей грудной стенки и плевры встречаются крайне редко. Пункционная биопсия легкого – более опасная манипуляция и в некоторых случаях может осложняться пневмотораксом, легочным кровотечением, плевритом, гемотораксом, имплантационными метастазами, воздушной эмболией.

## **Открытые диагностические операции**

Открытые диагностические операции проводят при необходимости биопсии как поверхностно расположенных, так и внутригрудных образований. Во фтизиохирургической практике выполняют биопсию периферических лимфатических узлов, парастернальную медиастинотомию, диагностическую торакотомию с открытой биопсией легкого и плевры.

### **Биопсия периферических лимфатических узлов**

Биопсия периферических лимфатических узлов показана в случаях, когда ранее проведенные манипуляции не позволили установить диагноз, чаще исследуют шейные, подмышечные и паховые лимфати-

ческие узлы. Операцию проводят под местной анестезией или внутривенным наркозом.

Прескаленная (транскервикальная) биопсия – хирургическое удаление клетчатки и лимфатических узлов, расположенных на поверхности передней лестничной мышцы шеи. Методика была разработана Daniels (1949). Для исследования иссекается часть жировой клетчатки, покрывающей переднюю лестничную мышцу в проекции шейного треугольника, ограниченного изнутри внутренней яремной веной, снизу – подключичной веной и снаружи – нижним брюшком лопаточно-подъязычной мышцы. Вместе с жировой клетчаткой удаляются лимфоузлы, они-то и являются основным объектом биопсии. Осложнения: повреждение подключичной или наружной яремной вены, вскрытие плевральной полости с развитием пневмоторакса.

При биопсии подмышечных лимфатических узлов разрез 3–5 см проводят в подмышечной ямке. Увеличенные лимфатические узлы не всегда легко удается выделить из-за значительного количества подкожной жировой клетчатки. Удалять их следует осторожно, чтобы не повредить подмышечные сосуды и нервы.

Более доступны паховые лимфатические узлы, которые располагаются непосредственно под кожей и относительно легко могут быть удалены через небольшой разрез.

### **Открытая биопсия легкого**

Открытая биопсия – получение биоптата легкого, плевры или лимфатических узлов путем вскрытия грудной полости или средостения. Метод применяют при диффузных и диссеминированных заболеваниях легких, плевритах и внутригрудной лимфаденопатии неясного генеза, а также в случаях, когда ранее проведенные манипуляции не позволили установить диагноз.

Операцию проводят под наркозом из межреберного или из парастерального доступа. Во время операции используют обычные хирургические инструменты. При небольшом разрезе (миниторакотомия) для лучшего осмотра плевральной полости и биопсии глубоко расположенных участков легкого или прикорневых лимфатических узлов иногда используют видеотехнику и эндохирургические инструменты (видео-ассистирующие операции). При диффузных или диссеминированных поражениях легких проводят краевую резекцию пораженного участка легкого. При поражении плевры проводят щипцовую биопсию из нескольких отделов плевры. При поражении лим-

фатических узлов – лимфаденэктомию одного или нескольких узлов корня легкого и средостения.

Преимущества открытой биопсии: высокая степень надежности, возможность получения крупных биоптатов из одного и нескольких участков плевры, легкого или лимфатических узлов. Полученный материал помещают в идентифицированные контейнеры и используют для различных исследований (морфологические, бактериологические, иммунные). После операции в плевральной полости на 1–2 дня оставляют дренирующую силиконовую трубку. Осложнения открытой биопсии аналогичны осложнениям стандартных операций на легких (пневмоторакс, гидроторакс, гемоторакс, дыхательная недостаточность, инфекция), но встречаются значительно реже (менее 1% случаев).

## **Эндохирургические операции**

Эндохирургические операции широко применяют в диагностике. Для их проведения используют проколы или небольшие разрезы, через которые в плевральную полость или средостение вводят осветительные и оптические приборы, телекамеру, специальные эндохирургические инструменты. Во фтизиатрии наиболее широкое применение получили торакоскопия (плевроскопия) и медиастиноскопия.

### **Торакоскопия**

Торакоскопия позволяет детально изучить любые отделы плевральной полости и (при необходимости) взять биопсию из различных участков плевры, легкого и средостения.

Для видеоторакоскопии применяют торакоскопы с разным углом зрения, видеокамеру, осветитель, монитор с цветным изображением, записывающую аппаратуру, дополнительное хирургическое оснащение для проведения различных лечебных манипуляций.

Отсутствие плевральных сращений и коллапс легкого на 1/2–1/3 объема – необходимые условия для выполнения видеоторакоскопии. Операцию чаще проводят под наркозом с отдельной интубацией бронхов и выключением одного легкого из вентиляции. При наличии в грудной клетке стойкой остаточной полости, ригидное легкое поджато, исследование выполняют под местной анестезией. В плевральную полость через троакар (торакопорт) вводят оптический торакоскоп, соединяют его с видеокамерой и проводят осмотр плевральной полости. Для выполнения различных хирургических манипуляций вводят

дополнительно 2–3 манипуляционных троакара, через которые специальными эндохирургическими инструментами выполняют биопсию или необходимые лечебные манипуляции (разделение спаек, санация полостей, удаление патологических образований). Торакоскопическую картину плевральной полости фотографируют или записывают на цифровую видеокамеру.

Видеоторакоскопию широко применяют в диагностике различных экссудативных плевритов и диссеминированных поражений легких неясной этиологии.

При экссудативном плеврите видеоторакоскопию выполняют в любые сроки. В начальных стадиях заболевания (до 2 мес) она имеет только диагностическое значение. В более поздние сроки (2–4 мес), после организации экссудата с отложением фибрина, развития спаек и осумкования полостей с помощью видеоторакоскопии проводят санацию плевральной полости с частичной плеврэктомией и декортикацией легкого.

При диссеминированных поражениях легких нет строго специфичной картины заболевания, поэтому у таких больных часто проводят биопсию легкого. Видеоторакоскопия позволяет осмотреть с увеличением любой «подозрительный» участок плевральной полости и легкого. При поверхностно расположенных очагах поражения наиболее простой и эффективный способ – щипцовая биопсия легкого. При очагах, расположенных в легких, показана краевая резекция. С помощью видеоторакоскопа выбирают участок легкого и производят его резекцию с помощью эндо-степлера.

Осложнения: кровотечение, подкожная эмфизема, длительное отсутствие аэроза. Частота осложнений при выполнении специалистом с большим опытом проведения манипуляции не превышает 1%. Противопоказания к видеоторакоскопии: дыхательная недостаточность и облитерация плевральной полости. Недостатки метода: необходимость раздельной вентиляции легких и невозможность пальпации легкого и других структур грудной полости.

### **Медиастиноскопия**

Медиастиноскопия – диагностическая операция с осмотром переднего средостения с помощью медиастиноскопа или соединенного с монитором видеомедиастиноскопа.

Медиастиноскопию выполняют под общей анестезией. На передней поверхности шеи по краю рукоятки грудины разрезают кожу и

мягкие ткани шеи до передней стенки трахеи. Пальцем формируют туннель в претрахеальном пространстве, в который вводят медиастиноскоп и под контролем зрения проводят пункцию или удаление лимфатических узлов (паратрахеальных и бифуркационных). Преимущества видеотехники: доступность изображения не только хирургу, но и ассистенту, возможность его увеличения и сохранения в компьютерной базе данных.

Медиастиноскопию во фтизиатрии используют для уточнения причины медиастинальной лимфаденопатии неясной этиологии. Часто ее выполняют при саркоидозе, туберкулезе и лимфогранулематозе. Частота осложнений при медиастиноскопии не превышает 1–2%. Возможны кровотечение, пневмоторакс.

## **Патоморфологическая диагностика туберкулеза**

В случаях, когда туберкулез не подтверждается микробиологическими/молекулярно-генетическими и косвенными методами (дифференциально-диагностические случаи), а также когда активность туберкулеза сомнительна, прибегают к патоморфологической диагностике. Задача морфолога – максимально документировать этиологию процесса, его давность и активность.

### **Гистологический метод**

Для гистологического исследования кусочки органов фиксируются в 10% нейтральном формалине с экспозицией 1–3 сут, в зависимости от объема удаленного объекта, проводятся через спирты восходящей концентрации (50°, 60°, 70°, 80°, 90°, 96°, 100°) и заливаются в парафин. Затем проводится вырезка с детальным макроскопическим исследованием присланных на исследование объектов с последующим приготовлением микроскопических препаратов. Для выявления характерных для туберкулеза тканевых реакций и кислотоустойчивых микобактерий срезы органов и тканей толщиной 3–5 мкм окрашиваются гематоксилином и эозином, по Цилю—Нельсену и при необходимости другими красителями. Поскольку кислотоустойчивостью обладают кроме микобактерий и другие микроорганизмы, то диагностическое значение имеет выявление только КУМ. При этом следует помнить, что как туберкулезные, так и разнообразные нетуберкулезные микобактерии имеют сходные морфологические признаки.

## Иммуногистохимический метод

Иммуногистохимическое исследование применяют для визуализации антигенов *M. tuberculosis* с помощью меченых антител (resp. сывороток). Эти антитела могут иметь различную специфичность и позволяют выявлять как *M. tuberculosis*, так и микобактерии нетуберкулезного комплекса.

Иммуногистохимические реакции проводят по стандартной методике, основываясь на рекомендациях фирмы-производителя первичных антител.

В настоящее время в мире для верификации нахождения в тканях широко используют люминесцентную микроскопию с обработкой парафиновых срезов аураминем. При просмотре в люминесцентном микроскопе выявляют тонкие светящиеся палочки. Чувствительность этого метода превышает таковую при окраске по методу Циля—Нельсена. При этом использование лазерных сканирующих конфокальных микроскопов (ЛСКМ) позволяет увеличить разрешение, исследовать препараты толщиной до 200 мкм, провести трехмерную реконструкцию объектов исследования. Важная особенность ЛСКМ – возможность зарегистрировать спектры испускания в маркированных структурах и, сравнив их со спектрами испускания используемого флуоресцентного маркера, исключить все структуры с неспецифическим свечением, что значительно повышает точность диагностики.

В настоящее время иммуногистохимический метод нельзя рассматривать как единственный, на котором может строиться диагностика туберкулеза.

В мировой практике, а также в отдельных учреждениях здравоохранения России основным референтным методом для выявления МБТ в тканях, в том числе фиксированных в формалине и залитых в парафин, является ПЦР.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

### 1. К ЭЛЕМЕНТАМ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ГРАНУЛЕМЫ ОТНОСЯТСЯ

- 1) казеозный некроз, эпителиоидные клетки, клетки Пирогова—Лангханса
- 2) макрофаги, лимфоциты, эритроциты
- 3) клетки Пирогова—Лангханса, эпителиоидные клетки, лимфоциты



2. МАТЕРИАЛ, ПОЛУЧЕННЫЙ С ПОМОЩЬЮ АСПИРАЦИОННОЙ КАТЕТЕРИЗАЦИОННОЙ БИОПСИИ ЛЕГКОГО, ПОДВЕРГАЕТСЯ ИССЛЕДОВАНИЮ

- 1) гистологическому и цитологическому
- 2) цитологическому и биохимическому
- 3) биохимическому и морфологическому
- 4) бактериологическому и биохимическому
- 5) цитологическому и бактериологическому

3. БИОПСИЮ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРЕСКАЛЕННОГО ПРОСТРАНСТВА ПРЕДЛОЖИЛ

- 1) Вирхов
- 2) Даниэльс
- 3) Классен

4. ТРАНСТОРАКАЛЬНАЯ БИОПСИЯ ЛЕГКОГО ИГЛОЙ ПОКАЗАНА ПРИ

- 1) перибронхиальной локализации поражения
- 2) прикорневой локализации процесса
- 3) субплевральной локализации поражения

5. ТРАНСТОРАКАЛЬНУЮ БИОПСИЮ ЛЕГКОГО ИГЛОЙ СЛЕДУЕТ ПРОВОДИТЬ ПРИ

- 1) шаровидных затемнениях
- 2) очаговых затемнениях
- 3) интерстициальных затемнениях

6. МЕДИАСТИНОСКОПИЯ ПО КАРЛЕНСУ ПОКАЗАНА ПРИ ПОРАЖЕНИИ

- 1) всех групп внутригрудных лимфатических узлов
- 2) перикардальных
- 3) паратрахеальных, трахеобронхиальных, бифуркационных и частично бронхопульмональных

7. КАТЕТЕРИЗАЦИОННАЯ ТРАНСБРОНХИАЛЬНАЯ БИОПСИЯ ОКАЗЫВАЕТСЯ НАИБОЛЕЕ РЕЗУЛЬТАТИВНОЙ ПРИ

- 1) туберкулезе легкого
- 2) периферическом раке легкого
- 3) гамартохондроме

8. БОЛЬНОМУ С БЕССИМПТОМНО ПРОТЕКАЮЩИМ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКОГО, ПРИРОДУ КОТОРОГО НЕ УДАЛОСЬ УТОЧНИТЬ, С ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕЛЬЮ СЛЕДУЕТ РЕКОМЕНДОВАТЬ

- 1) динамическое наблюдение

- 2) пробное лечение, выбор препарата определяется наиболее вероятным видом патологии
- 3) видеоторакоскопию с биопсией легкого

9. ИГЛОВАЯ ПУНКЦИОННАЯ (ТРЕПАНАЦИОННАЯ) БИОПСИЯ ВО ФТИЗИАТРИИ ЧАЩЕ ВСЕГО ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ПРИ

- 1) туберкулемах
- 2) поверхностно расположенных инфильтратах
- 3) очаговых образованиях
- 4) хронически рецидивирующих плевритах

10. ПРИ НАЛИЧИИ В ПЛЕВРАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ СВОБОДНОЙ ЖИДКОСТИ КЛАССИЧЕСКОЕ МЕСТО ДЛЯ ПРОКОЛА ГРУДНОЙ СТЕНКИ –

- 1) второе межреберье по среднеключичной линии
- 2) седьмой или восьмой межреберный промежуток между средней подмышечной и лопаточной линиями
- 3) десятый межреберный промежуток по лопаточной линии

## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

**Задача №1.** Больная А., 13 лет, выявлена при проведении массовой иммунодиагностики. Жалобы не предъявляет. Туберкулезный контакт не установлен, но вероятен, так как в соседней квартире проживает взрослый больной туберкулезом. Флюорографическое обследование родителей – без патологии. Из анамнеза: из малообеспеченной семьи, проживает в благоустроенной квартире, 4 человека в 1 комнате, из них 2 взрослых. Вакцинирована в роддоме, рубчик – 4 мм, ревакцинация в 7 лет, рубчик – 3 мм.

В объективном статусе: общее состояние удовлетворительное. Кожа бледная, выраженный периорбитальный цианоз, в зеве спокойно. Периферические лимфоузлы увеличены в 5 группах, до 0,5–1 см в диаметре, мягкоэластичной консистенции, не спаяны с окружающей клетчаткой, пальпация безболезненна. Дыхание везикулярное, хрипов нет.

Динамика туберкулиновых проб: 1 год – папула 5 мм, 2 года – папула 7 мм, 3 года – папула 6 мм, 4 года – гиперемия 8 мм, 5 лет – гиперемия 5 мм, 6 лет – отр., 7 лет – отр. Диаскинтест в 8–12 лет – отр. Диаскинтест в 13 лет – папула 14 мм.

*Укажите алгоритм диагностики туберкулеза в медицинской организации муниципального уровня.*

**Задача №2.** Больной Д., 24 года, выявлен при проведении профилактического флюорографического обследования. Жалоб не предъявляет. Ранее туберкулезом не болел. Туберкулезный контакт отрицает. Флюорографическое обследование проходит регулярно.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, кожа чистая, обычной окраски. Катаральных явлений верхних дыхательных путей нет. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Печень, селезенка не увеличены. На флюорограмме визуализируется группа мелких очаговых теней слабой интенсивности без четких контуров в верхней доле правого легкого.

*Укажите алгоритм диагностики туберкулеза в медицинской организации муниципального уровня.*

**Задача №3.** Больной Ч., 51 г. Работает сантехником. Курит более 30 лет. Страдает хронической обструктивной болезнью легких с обострениями 2 раза в год. Флюорографическое обследование проводилось регулярно. Считает себя больным в течение 2-х месяцев. Беспокоят слабость, снижение аппетита, похудание, кашель с мокротой. К участковому терапевту обратился, когда появилась осиплость голоса. При объективном обследовании отмечается бледность кожных покровов, деформация ногтевых фаланг в виде часовых стекол. При перкуссии грудной клетки определяются притупление над верхними отделами легких и коробочный звук над нижними, при аускультации – в легких на фоне жесткого дыхания выслушиваются сухие и единичные влажные хрипы.

*Укажите алгоритм диагностики туберкулеза у данного пациента в медицинской организации муниципального уровня.*

**Задача №4.** Больной Ж., 31 г., рабочий на строительном участке. Ранее был профессиональным спортсменом. В связи с травмой, полученной в результате автомобильной аварии, произошедшей год назад, был вынужден прекратить занятия спортом. В течение этого года пребывал в депрессии, запойно злоупотреблял алкоголем (стоит на учете). При трудоустройстве прошел флюорографию органов грудной клетки, выявлены патологические изменения в виде округлой тени верхней доли правого легкого, направлен в противотуберкулезный диспансер. Жалоб не предъявляет. При объективном исследовании патологии не выявлено.

*1. Какие ошибки были допущены в алгоритме диагностики туберкулеза у пациента в медицинской организации муниципального уровня.*

*2. Укажите алгоритм диагностики туберкулеза у данного пациента в медицинских организациях муниципального уровня, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия».*

**Задача №5.** Больной К., 21 год. Не работает. ВИЧ-инфицирован. Потребитель инъекционных наркотиков. Заболел остро: температура тела – 39,2 °С, выраженная слабость, потливость. По скорой помощи госпитализирован в дежурный стационар – Областную клиническую больницу с диагнозом «лихорадка неясного генеза». Объективно: состояние больного тяжелое. Кожные покровы бледные, влажные. Пе-

риферические лимфатические узлы не пальпируются. Частота дыхания – 25 в мин. Грудная клетка обычной формы. Перкуторно – коробочный звук в средних и нижних отделах обоих легких. Аускультативно – дыхание везикулярное ослабленное, хрипов нет. Тоны сердца громкие, ритмичные, частота сердечных сокращений – 110 в мин, артериальное давление – 90/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги.

*Укажите алгоритм диагностики туберкулеза у данного пациента в медицинской организации областного уровня.*

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

67 сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения (май 2014 г.) определила Глобальную стратегию в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 г., базовые элементы которой включают комплексное лечение и профилактику, ориентированные на пациента. Одним из основных компонентов стратегии является ранняя диагностика туберкулеза, включающая всеобщее тестирование на лекарственную чувствительность МБТ, что согласуется с отечественной стратегией борьбы с туберкулезом в РФ на период до 2020 года.

В настоящее время в России внедрены передовые методики этиологической диагностики туберкулеза (одобренные ВОЗ) с применением молекулярно-генетического исследования образца патологического материала (в основном тест-системы для выявления ДНК МБТ методом ПЦР, отличающихся способом детекции результатов), позволяющие определять лекарственную устойчивость МБТ в течение 90 мин как минимум к рифампицину. Этого достаточно, чтобы начать лечение больного не по стандарту, а сразу резервными препаратами. Но этого недостаточно для разработки правильной индивидуальной схемы лечения. Для этого нужны данные об устойчивости и к другим препаратам. Ответ на этот вопрос дает система ВАСТЕС MGIT 960/320 для культурального исследования МБТ на жидких средах, с помощью которой можно определить устойчивость ко всем препаратам 1-го и к большинству препаратов 2-го ряда. На проведение такого исследования требуется в среднем 21 день, а при массивной размножающейся бактериальной популяции – через 10–14 дней после сбора материала для исследования.

Принципиально новым шагом диагностики туберкулезной инфекции явилось создание аллелгена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг). Предполагалось, что положительная реакция на Диаскинтест позволит судить об инфицированности населения, однако сегодня можно говорить лишь о том, что положительная реакция свидетельствует о наличии инфекции с размножающимися (т. е. метаболически активными) микобактериями с высоким риском развития заболевания, и в значительном проценте случаев – уже о малых формах туберкулеза. Совершенно очевидно,

что без туберкулина невозможно проводить отбор детей на ревакцинацию, поскольку Диаскинтест не может определять поствакцинальную аллергию. В то же время низкая специфичность туберкулина и почти 100% Диаскинтеста делают последний незаменимым для выявления заболевших и инфицированных лиц с высоким риском развития заболевания.

Лучевые методы исследования являются как основным первичным рентгенологическим методом подтверждения диагноза туберкулеза органов дыхания (у части больных метод обеспечивает получение информации, достаточной для установления диагноза), так и уточняющим в вопросах дифференциальной диагностики различных клинических форм туберкулеза органов дыхания.

Быстрое развитие КТ позволяет говорить о новом этапе рентгенологической диагностики туберкулеза всех локализаций. Компьютерная томография – фундаментальный метод лучевой диагностики заболеваний органов дыхания, особенно в распознавании тонких морфологических структур. КТ отводят важное и во многих случаях основное место в комплексной диагностике туберкулеза органов грудной полости на современном этапе. Метод позволяет без увеличения лучевой нагрузки установить локализацию, протяженность, осложнения туберкулезного процесса. При этом технология спирального сканирования дает возможность строить трехмерные изображения исследуемых структур, включая скрытые для классической рентгенологии зоны.

Несмотря на обилие разнообразных методов исследования больных, своевременная диагностика туберкулеза органов дыхания остается непростой клинической проблемой. Необходимо помнить, что при заболеваниях легких стоят вполне характерные морфологические проявления – тканевые реакции, определяющие генез клинических расстройств. Только при учете взаимосвязи морфологической основы заболевания и имеющихся клинических проявлений возможна надежная диагностика легочной патологии.

Таким образом, подходы к диагностике туберкулеза, которые определены в методических рекомендациях по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания, утвержденных приказом Минздрава России от 29.12.2014 № 951, основанные на современных методиках исследования, применительны широкому кругу практических врачей, обеспечивают равную доступность всем гражданам России.

# ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

## 1. Исторические сведения о туберкулезе

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	1	3	1	5	4	7	3	9	2
2	2	4	4	6	1	8	2		

## 2. Эпидемиология туберкулеза

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	1	4	1	7	1	10	1	13	4
2	1	5	2	8	3	11	2		
3	2	6	2	9	5	12	1		

## 3. Выявление туберкулеза

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	1	3	3	5	2	7	2	9	1
2	5	4	1	6	2	8	5	10	2

## 4. Принципы диагностики туберкулеза

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	3	4	1	7	1	10	1	13	4
2	2	5	1	8	2	11	2	14	3
3	3	6	2	9	3	12	1	15	2



## 5. Этиологическая диагностика туберкулеза

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	3	7	4	13	1	19	1	25	4
2	4	8	1	14	3	20	1	26	2
3	3	9	1	15	1	21	4		
4	3	10	2	16	2	22	4		
5	3	11	3	17	4	23	1		
6	3	12	4	18	1	24	1		

## 6. Иммунодиагностика туберкулеза

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	1	4	5	7	2	10	5		
2	1	5	1	8	3	11	1		
3	2	6	1	9	4	12	3		

## 7. Лучевые методы диагностики туберкулеза органов дыхания

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	3	5	5	9	3	13	1	17	1
2	3	6	2	10	1	14	4	18	1
3	1	7	4	11	1	15	1		
4	4	8	3	12	2	16	3		

## 8. Фибробронхоскопия

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	3	5	5	9	2	13	5	17	3
2	5	6	3	10	4	14	1	18	3
3	2	7	3	11	4	15	1	19	5
4	3	8	1	12	2	16	3	20	2

## 9. Хирургические методы исследования туберкулеза. Патоморфологическая диагностика туберкулеза

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	1	3	2	5	1	7	2	9	4
2	5	4	3	6	3	8	3	10	2

### ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

#### Задача №1.

Результат пробы с Диаскинтестом 14 мм – это положительный результат.

Ребенок, у которого при массовой иммунодиагностике выявлена положительная реакция на пробу с Диаскинтестом, относится к группе лиц, подлежащих обследованию на туберкулез.

Обязательными исследованиями при подозрении на туберкулез являются: исследование мокроты методами световой микроскопии на наличие кислотоустойчивых микроорганизмов с окраской по ЦН или микроскопии с окраской люминесцентными красителями, обзорная рентгенография органов грудной клетки, диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (Диаскинтест).

В данном случае последнее исследование уже проведено.

При получении отрицательного результата микроскопического исследования мокроты должно быть проведено молекулярно-генетическое исследование на наличие маркеров ДНК МБТ.

В случае невозможности исключения туберкулеза при проведении данного комплекса диагностических исследований ребенку проводится мультиспиральная компьютерная томография.

#### Задача №2.

Лица, у которых при скрининговых рентгенологических обследованиях органов грудной клетки обнаруживаются патологические изменения, относятся к группе лиц, подлежащих обследованию на туберкулез.

Обязательными исследованиями при подозрении на туберкулез являются: исследование мокроты методами световой микроскопии на наличие кислотоустойчивых микроорганизмов с окраской по ЦН или микроскопии с окраской люминесцентными красителями, обзорная рентгенография органов грудной клетки, диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (Диаскинтест).

При получении отрицательного результата микроскопического исследования мокроты должно быть проведено молекулярно-генетическое исследование на наличие маркеров ДНК МБТ.

В случае невозможности исключения туберкулеза при проведении данного комплекса диагностических исследований должна быть проведена мультиспиральная компьютерная томография.

### **Задача №3.**

Пациент относится к группе лиц, подлежащих обследованию на туберкулез.

Обязательными исследованиями при подозрении на туберкулез являются: 3х-кратное исследование мокроты методами световой микроскопии на наличие кислотоустойчивых микроорганизмов с окраской по Цилю—Нельсену или микроскопии с окраской люминесцентными красителями, обзорная рентгенография органов грудной клетки, диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.

При получении отрицательного результата микроскопического исследования мокроты должно быть проведено молекулярно-генетическое исследование на наличие маркеров ДНК МБТ.

В случае невозможности исключения туберкулеза при проведении данного комплекса диагностических исследований пациенту проводится мультиспиральная компьютерная томография.

### **Задача №4.**

Пациент относится к группе лиц, подлежащих обследованию на туберкулез.

Обязательными исследованиями при подозрении на туберкулез в медицинской организации муниципального уровня являются: 3х-кратное исследование мокроты методами световой микроскопии на наличие кислотоустойчивых микроорганизмов с окраской по ЦН или микроскопии с окраской люминесцентными красителями, обзорная рентгенография органов грудной клетки, диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.

При получении отрицательного результата микроскопического исследования мокроты должно быть проведено молекулярно-генетическое исследование на наличие маркеров ДНК МБТ.

В случае невозможности исключения туберкулеза при проведении данного комплекса диагностических исследований пациенту проводится мультиспиральная компьютерная томография легких и средостения.

Этот комплекс мероприятий пациенту не был проведен.

В медицинских организациях муниципального уровня, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия», обязательными исследованиями при постановке диагноза туберкулеза являются: микробиологические исследования, включающие исследование двух образцов диагностического материала методами люминесцентной микроскопии, молекулярно-

генетическим – на наличие маркеров ДНК МБТ и устойчивость к ПТП (как минимум к рифампицину), культуральным на жидкой и плотной питательной среде, видовую идентификацию выделенных культур, определение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам культуральным методом на жидкой или плотной питательной среде, рентгенография органов грудной клетки.

Показано проведение диагностической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.

Показано проведение мультиспиральной компьютерной томографии легких и средостения.

При необходимости верификации патологического процесса и проведения дальнейшей дифференциальной диагностики проводится фибробронхоскопия с комплексом биопсий для цитологического, гистологического и микробиологического исследований диагностического материала (микроскопия, молекулярно-генетическое исследование, культуральное исследование диагностического материала на МБТ).

### **Задача №5.**

Пациент относится к группе лиц, подлежащих обследованию на туберкулез.

Обязательными исследованиями при подозрении на туберкулез являются: 3х-кратное исследование мокроты методами световой микроскопии на наличие кислотоустойчивых микроорганизмов с окраской по ЦН или микроскопии с окраской люминесцентными красителями, обзорная рентгенография органов грудной клетки, диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.

Обязательным с целью исключения туберкулеза у лихорадящих больных ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией при отсутствии изменений на обзорной рентгенограмме грудной клетки является проведение мультиспиральной компьютерной томографии легких и средостения.

При получении отрицательного результата микроскопического исследования мокроты должно быть проведено молекулярно-генетическое исследование на наличие маркеров ДНК МБТ.

При невозможности проведения полного спектра диагностических мероприятий у больных ВИЧ-инфекцией, находящихся в тяжелом состоянии, с выраженным иммунодефицитом при  $CD4+ < 100$  клеток в мкл, проводится терапия туберкулеза по решению врачебной комиссии медицинской организации с обязательным участием врача-фтизиатра.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАЛ	– бронхоальвеолярный лаваж
БЦЖ	– бацилла Кальметта—Герена
ВГЛУ	– внутригрудные лимфатические узлы
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
дАТФ	– дезоксиаденозинтрифосфата
дГТФ	– дезоксигуанозинтрифосфата
ДМИ	– дополнительные методы исследования
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
дНТФ	– дезоксинуклеотидтрифосфатов
дТТФ	– дезокситимидинтрифосфата
дЦТФ	– дезоксицитозинтрифосфата
КК	– критическая концентрация
КОЕ	– колониеобразующие единицы
КТ	– компьютерная томография
КТ ОГК	– компьютерная томография органов грудной клетки
КУМ	– кислотоустойчивые микобактерии
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛСКМ	– лазерный сканирующий конфокальный микроскоп
ЛУ	– лекарственная устойчивость
ЛЧ	– лекарственная чувствительность
МБТ	– микобактерии туберкулезного комплекса
МГМ	– молекулярно-генетические методы
МИК	– минимальная ингибирующая концентрация
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость
МЛУ ТБ	– туберкулез, вызванный возбудителем с МЛУ
НТМБ	– нетуберкулезные микобактерии
ОДМ	– обязательный диагностический минимум
ПМСП	– первичной медико-санитарной помощи
ППС	– плотные питательные среды
ПТП	– противотуберкулезный препарат
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ТБ	– туберкулез
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УФ	– ультрафиолетовый свет (лампа)
ЦН	– окраска по Цилю—Нельсену
ШЛУ	– широкая лекарственная устойчивость
эхо-КГ	– эхокардиография
LED	– (light-emitting diode) светодиод

## ИЛЛЮСТРАТИВНЫЙ МАТЕРИАЛ

Иллюстративный материал подготовлен авторами учебного пособия, а также взят с сайтов производителей диагностического оборудования.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

### Основная:

1. Культуральные методы диагностики туберкулеза: учебное пособие для проведения базового курса обучения специалистов бактериологических лабораторий учреждений противотуберкулезной службы. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. – 208 с.
2. Перельман, М. И. Фтизиатрия: учеб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 448 с.
3. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. – М. : ГЭОТАР-МЕдиа, 2010. – 512 с.

### Дополнительная литература:

4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания: национальные клинические рекомендации / Российское общество фтизиатров, 2014. – 39 с.
5. Оценка рентгенограммы органов грудной клетки в норме и при туберкулезе легких: учебное пособие для студентов медицинских ВУЗов / сост.: Е. Г. Фесюк. – Киров: Кировская государственная медицинская академия. – 20 с.
6. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.10.2013 №60 Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза».
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (Издание третье). – М., 2015. – 66 с.
9. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – М., 2015. – 36 с.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b> .....	3
<b>Глава 1.</b> ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ О ТУБЕРКУЛЕЗЕ.....	5
<b>Глава 2.</b> ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА.....	15
<b>Глава 3.</b> ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА.....	21
<b>Глава 4.</b> ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА.....	38
<b>Глава 5.</b> ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА.....	50
<b>Глава 6.</b> ИММУНОДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА.....	90
<b>Глава 7.</b> ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.....	97
<b>Глава 8.</b> ФИБРОБРОНХОСКОПИЯ.....	123
<b>Глава 9.</b> ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ТУБЕРКУ- ЛЕЗА. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА.....	135
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ.....	147
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	150
ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ .....	152
ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ.....	154
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	157
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	158

Учебное издание

**Ольга Владимировна Филинюк  
Ольга Валентиновна Колоколова  
Людмила Николаевна Буйнова  
Наталья Александровна Земляная  
Надежда Николаевна Кабанец**

## **Диагностика туберкулеза**

Учебное пособие

Редактор В.А. Антонова  
Технический редактор О.В. Коломийцева  
Обложка И.Г. Забоенкова

Издательство СибГМУ  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107  
тел. 8(382-2) 51-41-53  
E-mail: [otd.redaktor@ssmu.ru](mailto:otd.redaktor@ssmu.ru)

---

Подписано в печать 10.12.2015  
Формат 60x84  $\frac{1}{16}$ . Бумага офсетная.  
Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист 10  
Тираж 100 экз. Заказ № 21

---

Отпечатано в Издательстве СибГМУ  
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2  
E-mail: [lab.poligrafii@ssmu.ru](mailto:lab.poligrafii@ssmu.ru)