

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

О.В. Филинюк, О.В. Колоколова, Н.Н. Кабанец

ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Учебное пособие

ТОМСК
Сибирский государственный медицинский университет
2013

УДК 616.24-002.5-07-053.2/.6(075.8)

ББК Р733.517.54.-4я73

Ф 532

Ф 532 Филинюк О.В., Колоколова О.В., Кабанец Н.Н. Диагностика туберкулеза у детей и подростков: учебное пособие. – Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2013. – 174 с.

ISBN 978-5-98591-084-1

В пособии представлен материал, отражающий современные позиции диагностики туберкулеза у детей и подростков. Предложенная структура пособия помогает выделить верифицирующие критерии туберкулеза у детей и подростков, осуществляемые на всех этапах диагностического поиска. Даны перечень вопросов для самоконтроля, тестовые задания и ситуационные задачи. В приложении представлены приказы МЗ России.

Учебное пособие «Диагностика туберкулеза у детей и подростков» подготовлено для ординаторов и интернов, обучающихся по специальности «Фтизиатрия».

УДК 616.24-002.5-07-053.2/.6(075.8)

ББК Р733.517.54.-4я73

Рецензенты:

А.П. Помогаева – д-р мед наук, профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Л.В. Поддубная – д-р мед наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России.

Утверждено и рекомендовано к печати Центральным методическим советом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (протокол №5 от 13 ноября 2013 г.).

ISBN 978-5-98591-084-1 © Сибирский государственный медицинский университет, 2013

© Филинюк О.В., Колоколова О.В., Кабанец Н.Н., 2013

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в борьбе с туберкулезом достигнуты впечатляющие результаты. Смертность от этого заболевания во всем мире снизилась более чем на 40 % по сравнению с 1990 г. Однако бремя туберкулеза все еще остается огромным, а проблемы, связанные с заболеванием, по-прежнему значительны. Девиз ВОЗ в 2013 г. – Остановите туберкулез, пока я жив! Почему именно так звучит этот девиз сегодня? Потому что в центре внимания – здоровье детей и подростков, которые наиболее беззащитны перед этой опасной инфекцией.

В России острота проблемы детского туберкулеза является логичным результатом высокой заболеваемости взрослого населения вследствие позднего выявления больных в семьях и близком окружении ребенка, увеличения числа больных, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), социальной незащищенности в обществе, высокой миграции беженцев, а также ухудшения экологической ситуации во всех регионах Российской Федерации.

Переломить ситуацию возможно только совместными усилиями врачей общей практики и фтизиатров, так как выявление больных туберкулезом осуществляется в учреждениях общей лечебной сети при плановых профилактических обследованиях (флюорография у взрослых и туберкулинодиагностика у детей), при обследовании пациентов, обратившихся за медицинской помощью, и из групп риска. В обязательный диагностический минимум при туберкулезе входят, помимо сбора анамнеза и выяснения жалоб пациентов, рентгенологическое обследование, туберкулинодиагностика и микробиологическое/молекулярно-генетическое исследование патологического материала.

В современных условиях единственным методом, позволяющим определить туберкулезную инфекцию на раннем этапе, является туберкулинодиагностика. Кожные туберкулиновые пробы в нашей стране традиционно используют для раннего выявления туберкулеза у детей и подростков, так как практически все взрослые сенсibilизированы МБТ и данные тесты диагностически не значимы. В условиях

массовой вакцинопрофилактики туберкулеза в детском возрасте проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л не всегда четко позволяет дифференцировать поствакцинальную и инфекционную аллергии.

Диагностику туберкулеза затрудняет и перекрестная сенсibilизация нетуберкулезными микобактериями. После того как был расшифрован геном возбудителя туберкулеза (1998 г.), появилась возможность идентифицировать вирулентный штамм МБТ. В геноме МБТ закодировано около 4 000 белков, и профиль генов, экспрессируемых на разных стадиях инфекции, может меняться. Было обнаружено, что в RDI (region of difference) генома МБТ находятся гены, кодирующие секрецию белков CFP 10 (culture filtrate protein) и ESAT 6 (early secreted antigenic target), которые отсутствуют в геноме штамма *M. bovis* BCG, который используется для специфической иммунизации детей и подростков и большинстве нетуберкулезных микобактерий, широко распространенных в окружающей среде (вода, почва, воздух).

Открытие антигенов, специфичных для МБТ, привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на детекции увеличения продукции интерферона-гамма (IFN- γ) в ответ на стимуляцию этими антигенами. Один из них, QuantiFERON®-TB Gold IT, использует твердофазный иммуносорбентный анализ для измерения антигенспецифичной продукции IFN- γ циркулирующими Т-клетками в цельной крови. Другой тест, T-SPOT.TB, использует технику Elispot для измерения количества моноклеарных клеток периферической крови, продуцирующих IFN- γ . Тесты IGRA (Interferon-gamma release assay) показали почти 100 % специфичность, но относительно низкую чувствительность (80 %). В США уже существуют рекомендации о замене кожной туберкулиновой пробы на тесты оценки продукции IFN- γ . Многие европейские ученые считают перспективным применение тестов IGRA при положительном результате кожных туберкулиновых проб. Однако, несмотря на достоинства тестов IGRA, существуют такие недостатки, как высокая стоимость, наличие оборудованной лаборатории и соблюдение требований по забору крови для сохранения жизнеспособности лимфоцитов, продуцирующих IFN- γ .

В России в решении этой проблемы был разработан кожный тест со специфическими антигенами. Препарат Диаскинтест, который представляет собой комплекс рекомбинантных белков CFP10-ESAT6,

продуцируемых *Echerichia coli* BL21 (DE3)/pCFP-ESAT. Препарат предназначен для внутрикожного применения.

Применение препарата Диаскинтеста регламентировано приказом Минздравсоцразвития РФ № 855 от 29.10.2009 г., в соответствии с которым препарат применяют в противотуберкулезных учреждениях или, при отсутствии таковых – по назначению врача-фтизиатра и его методическом обеспечении. Безопасность, специфичность и чувствительность препарата Диаскинтеста широко изучаются в научно-медицинской среде. В учебном пособии освещены современные методические основы выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков. Сведения необходимы для интернов, ординаторов, обучающихся по программе послевузовского профессионального образования по специальности «Фтизиатрия», а также для непрерывного повышения уровня знаний врачей общей лечебной сети, в первую очередь педиатров, с целью своевременного распознавания заболевания.

Глава 1

ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Целью мероприятий по выявлению туберкулезной инфекции является максимально возможное выявление лиц с подозрительными в отношении туберкулеза клиническими, иммунологическими (при туберкулинодиагностике) и рентгенологическими симптомами.

В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 25 декабря 2001 г. № 892 «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» (Собрание законодательства РФ, 2001, № 53, ст. 5185)» и Концепцией Национальной программы противотуберкулезной помощи населению России, выявление туберкулеза проводят в массовом, групповом и индивидуальном порядке в лечебно-профилактических учреждениях по месту жительства, работы, учебы или содержания в следственных изоляторах и исправительных учреждениях. Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам «Профилактика туберкулеза. СП 3.1.1295-03» от 25.06.2003 г. (приложение 1) выявление больных туберкулезом осуществляют врачи всех специальностей, средние медицинские работники лечебно-профилактических и оздоровительных организаций независимо от ведомственной принадлежности и форм собственности, а также врачи и средние медицинские работники, занимающиеся частной медицинской деятельностью.

Раннее выявление туберкулеза на доклиническом этапе (бессимптомное течение) проводят при массовых (скрининговых) обследованиях (традиционно именуемых «профилактическими»), при плановом обследовании пациентов из групп риска по туберкулезу или при обследовании лиц, обратившихся в лечебное учреждение по поводу какого-либо иного заболевания и предъявляющих жалобы, не связанные с туберкулезным процессом. Необходимо стремиться к 100 % обследованию пациентов из групп риска, с полным соблюдением регламентированных мероприятий и кратности обследований.

В России методы выявления туберкулеза у детей и подростков закреплены на правительственном уровне (см. приложения), общепринято делятся на две категории:

- при проведении профилактических осмотров;

– при обращении за медицинской помощью.

Основными методами раннего выявления туберкулеза у детей и подростков при проведении профилактических осмотров являются:

1. Массовая туберкулинодиагностика проводится при помощи реакции Манту с 2 туберкулиновыми единицами (РМ с 2 ТЕ) детям и подросткам, вакцинированным против туберкулеза, 1 раз в год, начиная с 1 года; детям и подросткам, не вакцинированным против туберкулеза, – 1 раз в 6 месяцев, начиная с шестимесячного возраста до получения прививки.

2. У подростков (учащиеся средних специальных учебных заведений, работающие, неорганизованные) – туберкулинодиагностика и лучевая диагностика (флюорография).

3. Микробиологически обследуются лица, имеющие:

- хронические заболевания органов дыхания (исследуется мокрота);
- хронические заболевания мочевыделительной системы (исследуется моча).

4. Выявление при обследовании по контакту – при выявлении любого случая активной формы туберкулеза (больной человек, больное животное) в обязательном порядке направляются на консультацию к фтизиатру и наблюдаются в ПТД в IV группе диспансерного учета (ДУ) дети и подростки всех возрастов:

- состоящие в бытовом (семейном, родственном) контакте;
- проживающие в одной квартире;
- на одной лестничной клетке;
- на территории туберкулезного учреждения;
- в семьях животноводов, имеющих больных туберкулезом сельскохозяйственных животных или работающих на неблагополучных по туберкулезу фермах.

Приоритетное выявление туберкулеза **при обращении за медицинской помощью** происходит у детей старшего возраста и подростков (40—60 %), у подавляющего большинства детей раннего возраста (от 0 до 1 года). При этом выявляют, как правило, наиболее распространенные и тяжелые формы. Практически все больные туберкулезом дети раннего возраста поступают сначала в общесоматические отделения с диагнозами: пневмония, ОРВИ, менингит. При отсутствии положительной динамики от лечения возникает подозрение на

туберкулез, после чего дети госпитализируются в специализированное детское туберкулезное отделение.

В настоящее время **подростки** (учащиеся в средних специальных учебных заведениях, работающие, неорганизованные) должны быть обследованы рентгенологически (флюорографически):

- при любом обращении к врачу, если флюорография не была проведена в текущем году;

- часто и длительно болеющие обследуются в период обострения, независимо от сроков предшествующей флюорографии;

- при обращении к врачу с симптомами, подозрительными на туберкулез (легочные заболевания затяжного течения – более 14 дней, экссудативный плеврит, подострые и хронические лимфадениты, узловатая эритема, хронические заболевания глаз, мочевыводящих путей и т. д.);

- перед назначением кортикостероидной терапии, в случае ее длительного применения назначается изониазид 10 мг/кг тела в сутки, не менее 3 месяцев, проводится РМ с 2 ТЕ 4 раза в год.

С целью диагностики туберкулеза в настоящее время применяются различные методики: клинико-лабораторные исследования, микробиологические (микроскопия мазка мокроты/патологического материала, окрашенной по Цилю-Нельсена, люминесцентная микроскопия и культивирование на питательных средах) иммунологические (туберкулинодиагностика, ИФА, IGRA), молекулярно-генетические (ПЦР) и рентгенологические. Исследования показали, что даже при выявленном локальном туберкулезе сколько-либо выраженные клинические проявления активной туберкулезной инфекции встречаются далеко не всегда (Чугаев Ю. П., 1988). Изменения, выявляемые с помощью лабораторных показателей, также имеют место при наличии выраженных, распространенных форм туберкулеза, когда диагноз не вызывает сомнений. При ограниченных формах туберкулезного процесса лабораторные показатели чаще всего остаются в пределах возрастной нормы (Греймер М. С., 1999; Янченко Е. Н., 2001). Бактериовыделение у детей, даже с распространенными формами внутригрудного туберкулеза, встречается крайне редко (Пучков К. Г., 2004).

Выявление туберкулеза в условиях учреждения общей лечебной сети (на педиатрическом участке)

В современных условиях приоритетным признано активное выявление туберкулеза в так называемых 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.

Факторы риска, способствующие развитию туберкулезного процесса у детей и подростков

Эпидемиологические факторы (специфические):

- контакт с больными туберкулезом людьми (как тесный семейный или квартирный контакт, так и случайный);
- контакт с больными туберкулезом животными.

Медико-биологические факторы (специфические):

- не вакцинированные против туберкулеза или неэффективно вакцинированные БЦЖ (эффективность вакцинации БЦЖ оценивается по размеру поствакцинального знака: при вакцинальном рубчике менее 4 мм или отсутствии такового иммунная защищенность расценивается как недостаточная).

Медико-биологические факторы (неспецифические):

- сопутствующие хронические заболевания (хронический бронхит, рецидивирующий обструктивный бронхит, бронхиальная астма, аллергические дерматиты, хронический гепатит, больные с сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнями крови, системными заболеваниями, ВИЧ-инфицированные, заболевания, требующие длительной цитостатической, иммуносупрессивной (в том числе генно-инженерными биологическими препаратами) терапии (более одного месяца), с субфебрилитетом неясной этиологии, анемией, инфекциями мочевыводящих путей, психоневрологической патологией и т. д.);
- частые ОРВИ в анамнезе – так называемая группа часто болеющих детей.

Возрастно-половые факторы (неспецифические):

- младший возраст (от 0 до 3 лет);
- препубертатный и подростковый возраст (от 13 до 17 лет), в подростковом возрасте чаще болеют девочки.

Социальные факторы (неспецифические):

- дети и подростки и семей с низким уровнем и качеством жизни, а именно:
- алкоголизм, наркомания у родителей;
- пребывание родителей в местах лишения свободы, безработица;
- беспризорность детей и подростков, лишение родителей родительских прав;
- подростки, состоящие на диспансерном учете в наркологических и психиатрических учреждениях;
- многодетность, неполная семья;
- мигранты.

В учреждениях первичной медико-санитарной помощи реализуется первичная дифференциальная диагностика туберкулеза с заболеваниями нетуберкулезной этиологии. Необходимо проводить следующие обследования:

- сбор эпидемиологического анамнеза и сведений флюорографического обследования взрослых из близкого окружения ребенка;
- анализ динамики чувствительности к туберкулину за предыдущие годы и сведений об иммунизации вакциной БЦЖ;
- консультация фтизиатра;
- по рекомендации фтизиатра – проведение индивидуальной туберкулинодиагностики, обзорная рентгенография органов грудной клетки, общеклинический анализ крови/мочи.

Выявление туберкулеза в условиях противотуберкулезного диспансера/фтизиопульмонологического медицинского центра

Противотуберкулезный диспансер является специализированным учреждением здравоохранения, организующим и осуществляющим противотуберкулезную помощь населению в административном округе. В обязательный диагностический минимум (ОДМ) обследования, проводимого в условиях противотуберкулезного диспансера, входят:

- сбор эпидемиологического анамнеза и физикальное обследование детей и подростков из групп риска по заболеванию туберкулезом;

- индивидуальная туберкулинодиагностика;
- рентгенография грудной клетки цифровая или аналоговая;
- линейная томография;
- микроскопия (из 3-х проб) и посев мокроты или другого материала на твердые или жидкие питательные среды (из 2-х проб) для выявления МБТ, ПЦР диагностика (из 2-х проб), идентификация культуры, выросшей на питательных средах, определение чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам.

Если диагноз не ясен, проводятся дополнительные методы исследования (ДМИ):

Неинвазивные

- исследование мокроты на наличие МБТ (микроскопия из трех проб, посев мокроты на твердые или жидкие питательные среды для выявления микобактерий и ПЦР-диагностика из двух проб, определение лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам традиционными и молекулярно-генетическими методами);

- спиральная компьютерная томография в алгоритме высокого разрешения с шагом томографа не более 2 мм легких и средостения.

- УЗИ (по показаниям) органов брюшной полости и почек, периферических лимфатических узлов

Инвазивные (по показаниям) с цитологическим, гистологическим и микробиологическим исследованием диагностического материала (микроскопия, посев, ПЦР, с определением чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам классическим и молекулярно-генетическим методом минимум из двух образцов);

- фибробронхоскопия с комплексом биопсий: браш-биопсией, транстрахеальной и трансbronхиальной пункцией, прямой биопсией слизистой оболочки бронхов, патологических образований в них, исследование бронхоальвеолярных смывов;

- трансторакальная аспирационная биопсия легкого.

- пункционная биопсия плевры.

- диагностические операции: медиастиноскопия с биопсией лимфоузлов, открытая биопсия легкого и лимфоузлов и открытая биопсия плевры.

Глава 2

ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ТУБЕРКУЛЕЗ

Постановка диагноза туберкулеза у детей и подростков в современных условиях представляет определенные затруднения, так как клинические проявления заболевания нередко выражены слабо, маскируются под другие заболевания, отсутствуют типичные для туберкулеза симптомы. Поэтому тщательное обследование ребенка с использованием всех существующих методов диагностики чрезвычайно важно. Обследование проводится по общепринятым схемам, рекомендуется обратить внимание на ряд особенностей.

Жалобы у больного туберкулезом ребенка часто отсутствуют.

Чаще жалобы выявляются у детей раннего и подросткового возраста, реже у дошкольников.

Общие проявления (синдром интоксикации)

Раньше всего родители начинают отмечать, что ребенок изменил свое поведение. Дети раннего возраста становятся без видимой причины плаксивыми, капризными, плохо спят. Дошкольники быстро утомляются, появляются раздражительность и неадекватная реакция на окружающее. Школьники начинают плохо учиться, снижаются внимание и память. Эти симптомы являются, главным образом, отражением нарушений со стороны центральной нервной системы.

Желудочно-кишечные расстройства являются одними из ранних симптомов туберкулеза у ребенка – снижается аппетит, нарушается пищеварение. У детей раннего возраста возможны диспептические явления.

Нарушение развития ребенка, снижение массы тела могут быть следствием желудочно-кишечных расстройств. Но иногда, особенно в раннем возрасте, ребенок плохо развивается и теряет в массе при правильном вскармливании и без расстройств кишечника. При малых формах туберкулеза развитие детей и подростков чаще всего не страдает.

Температура при ранних и ограниченных формах туберкулеза часто остается нормальной. При более распространенных формах и затяжном течении нередко наблюдается субфебрилитет, а иногда и повышение до фебрильных цифр. Температурная кривая при тубер-

кулезе имеет неправильный характер. Обычно наблюдаются небольшие повышения температуры к вечеру, но со значительными размахами между утренними и вечерними измерениями (более 1° С) . В разные дни температура различна. Иногда она повышается в необычное время. Рекомендуется измерять температуру в 8,12, 17 часов, при необходимости – чаще. Особенностью туберкулеза является хорошая переносимость повышенной температуры тела. При остром течении туберкулеза, при тяжелых прогрессирующих формах температура может принимать гектический характер и очень изнуряет ребенка. Необходимо принять к сведению, что длительный субфебрилитет вызывается не только туберкулезом, но и многими другими хроническими воспалительными процессами. В то же время высокая лихорадка невыясненной этиологии должна вызывать подозрение на туберкулез.

Потливость нередко наблюдается у детей и подростков, страдающих туберкулезом. При остroteкущих формах беспокоят проливные поты по ночам. Проявлениями синдрома интоксикации у детей могут быть головные боли, летучие боли в суставах. У девушек иногда наблюдаются нарушения менструального цикла. Возможны боли в области сердца.

Параспецифические реакции – блефариты, аллергические кератоконъюнктивиты, узловатая эритема, фликтена, полисерозиты, нерезко выраженная гепатоспленомегалия, систолический шум в области сердца функционального характера, «летучие» боли в суставах, и т.д.

Синдром поражения органов дыхания

Кашель – не является ведущим симптомом детского туберкулеза. В начальном периоде заболевания кашель совсем отсутствует или выражен слабо. При большом увеличении лимфоузлов средостения у детей грудного и раннего возраста кашель может носить своеобразный характер – битональный, у детей более старшего возраста – коклюшеподобный. Нередко кашель бывает сухим. У подростков часто наблюдается небольшой продуктивный кашель.

Мокрота – выделяется у детей в скудном количестве, и они ее обычно проглатывают. Если не удастся собрать мокроту на исследование у ребенка раннего возраста даже после стимуляции отхождения мокроты (чаще всего используют ингаляции теплым солянощелочным раствором), то для лабораторной диагностики используют

промывные воды бронхов, полученных при бронхоскопии или промывные воды желудка.

Кровохарканье – при туберкулезе у детей практически не встречается, у подростков – очень редко.

Одышка – при ранних формах туберкулеза не встречается. Она может наблюдаться при выраженном увеличении внутригрудных лимфоузлов, поражении крупного бронха с нарушением его проходимости. Отмечается одышка при милиарном, диссеминированном туберкулезе, экссудативном плеврите, распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе, а также при осложненных формах туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, таких как ателектаз, бронхолегочные поражения. При развитии экссудативного плеврита одышка сочетается с постоянным вынужденным положением на больном боку. При переключении ребенка на другой бок одышка резко усиливается.

Боли в грудной клетке – у большинства детей отсутствуют; они могут быть проявлением вовлечения в процесс париетальной плевры, смещения средостения при осложнениях. Боли обычно небольшие, непостоянные, связанные с дыханием. Иногда наблюдаются напряжение и болезненность при пальпации *m. sternocleidomastoideus* на пораженной стороне (симптом Поттенджера), ригидность и болезненность мышц плечевого пояса (симптом Штернберга).

В анамнезе болезни необходимо выяснить начало и течение настоящего заболевания, и возможную связь с какими-либо провоцирующими моментами. Следует помнить, что перенесенные ОРВИ, хронические бронхиты, повторные или затяжные пневмонии, иногда бронхиальная астма, экссудативные плевриты могут быть масками туберкулеза. Первые клинические проявления заболевания чаще нарастают постепенно, реже развиваются остро. Заболевание у детей нередко протекает бессимптомно и выявляется при профилактических обследованиях. Острое течение чаще встречается в раннем детском возрасте, бессимптомное течение – в школьном, особенно от 7 до 11 лет. Следует выяснить, не получал ли ребенок (подросток) аминогликозиды, рифампицин, фторхинолоны по поводу данного заболевания. Эти препараты обладают противотуберкулезным действием и улучшают состояние, «смазывая» клинические проявления туберкулеза.

В анамнезе жизни необходимо обратить внимание на сведения о противотуберкулезных прививках – их сроках, своевременности постановки туберкулиновых проб и их результатах в динамике в течение всей жизни ребенка. Выясняется наличие контакта с больными туберкулезом людьми и животными, виды контакта. При этом следует выяснить состояние здоровья членов семьи – отца, матери, родственников, а также соседей, с акцентом на подозрительные на туберкулез заболевания (плевриты, бронхиты, повторные пневмонии и др.). Важно выяснить сроки и результаты последнего флюорографического обследования родителей и других близких родственников. Имеют значение жилищно-бытовые условия семьи, материальная обеспеченность, социальная адаптация родителей, состав семьи. Важен характер туберкулиновой чувствительности у других детей в семье. Следует принять во внимание наличие у ребенка заболеваний, предрасполагающих к туберкулезу, методы проводившегося лечения.

Объективное обследование

Общее состояние ребенка зависит от формы и тяжести процесса и чаще остается удовлетворительным. Физическое развитие ребенка при свежих формах туберкулеза почти не страдает. При хроническом течении процесса обращают на себя внимание не по возрасту тонкие кости, в то время как рост не только не отстает, а наоборот, даже несколько превышает норму, это создает тип очень хрупкого и грациозного ребенка, высокого и худенького. При тяжелых осложненных формах ребенок отстает как в массе тела, так и в росте.

Цвет кожных покровов обычно умеренно бледный с сероватым колоритом, наблюдается синева под глазами. При туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов обнаруживают расширенные венозные сосуды, идущие пучком от места прикрепления II ребра к груди по направлению к плечевому суставу (признак Виндергофера), и сеть расширенных капилляров сзади в межлопаточном пространстве на уровне нижних шейных и верхних грудных позвонков (признак Франка). При осмотре кожи следует обратить внимание на наличие рубчиков после БЦЖ (в верхней трети наружной поверхности левого плеча), пигментных пятен после туберкулиновых проб (на предплечье).

При пальпации определяются влажность, снижение тургора кожи, более выраженное у детей младшего возраста. Все лимфатические узлы, в том числе периферические, реагируют на туберкулезную

инфекцию. Основными признаками изменений периферических лимфатических узлов при туберкулезе являются:

- увеличение свыше 5 и более групп (микрополилимфоаденопатия);
- увеличение отдельных лимфатических узлов;
- множественность увеличенных узлов в каждой группе;
- плотноэластическая консистенция;
- лимфоузлы не спаяны, между собой и с окружающими тканями;
- изменение конфигурации лимфоузлов;
- реагирование преимущественно верхних групп лимфоузлов;
- безболезненность лимфоузлов.

Перкуссия позволяет выявить притупление перкуторного звука над инфильтративными и ателектатическими изменениями в легочной ткани; интенсивное притупление определяется над плевральным выпотом (при этом определяется линия Эллиса-Дамуазо-Соколова; треугольник Раухфуса-Грокко – участок притупления на противоположной стороне у позвоночника). Над увеличенными внутригрудными лимфатическими узлами перкуторно также отмечается зона укорочения звука (паравертебрально или парастернально) симптом Филатова, над позвонками – симптом Караньи и бронхофония над VII шейным, I грудным и ниже III грудного позвонка (симптом д'Эспина), которая определяется при значительном увеличении внутригрудных лимфатических узлов. При сдавлении больших сосудов может выслушиваться над рукояткой грудины «шум волчка». К симптомам сдавления относятся и «битональный» или «лающий» приступообразный кашель, шумный, удлиненный выдох и астмоидные приступы, а также симптом Смита-Фишера – возникновение жужжащего сосудистого шума, синхронного с сердечными тонами, при выслушивании во время дыхательной паузы над областью рукоятки грудины при запрокинутой голове ребенка с обращенным кверху лицом; шум усиливается при медленном движении головы вниз (обусловлен сдавлением увеличенными внутригрудными лимфатическими узлами плечеголовных вен). При аускультации распространенное поражение легочной ткани (ателектаз, инфильтрация) проявляется ослабленным дыханием. Хрипы у детей прослушиваются очень редко, преимущественно при осложненных формах туберкулеза. Влажные среднепузырчатые хрипы (скудные, лучше прослушиваемые после покашливания) – признак распада легочной ткани; строго локализованные сухие хрипы – проявление поражения бронха.

При пальпации живота иногда можно определить увеличение печени и селезенки, как за счет токсико-аллергических реакций, так и за счет проявления специфического поражения. В редких случаях определяются признаки жидкости в брюшной полости.

Изменения в гемограмме варьируют в зависимости от степени активности и выраженности туберкулезного процесса. При туберкулезной интоксикации характерных изменений, как правило, не обнаруживается (отмечают умеренный лимфо- и моноцитоз, умеренное увеличение СОЭ; гипоальбуминемию); при активном туберкулезе наблюдается лейкоцитоз различной степени выраженности. Для подострых нераспространенных форм характерно нормальное или слегка повышенное количество лейкоцитов – $6\text{—}10 \cdot 10^9/\text{л}$; при острых тяжелых формах – до $15 \cdot 10^9/\text{л}$. Наряду с определением общего числа лейкоцитов, следует оценивать лейкоцитарную формулу. При активном туберкулезе у взрослых и детей старше 7 лет наблюдается увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов (сдвиг лейкоцитарной формулы влево); при обширных деструктивных процессах число палочкоядерных нейтрофилов доходит до 20 %, иногда с появлением «юных» форм (промиелоцитов и метамиелоцитов). Возможно выявление патологической зернистости нейтрофилов, особенно при тяжелом течении туберкулезного процесса (до 90 % из обнаруживаемого числа нейтрофилов); после стихания активности туберкулезного процесса этот признак сохраняется дольше других сдвигов. Благоприятно протекающие нераспространенные формы туберкулеза характеризуются небольшой эозинофилией; гипо- и анэозинофилия отмечаются при тяжелом течении туберкулезного процесса. Для раннего периода первичной туберкулезной инфекции характерен лимфоцитоз; при прогрессировании туберкулезного процесса наблюдается лимфопения (10 % и ниже). Количество моноцитов у больных туберкулезом нормальное или незначительно повышенное. Стойкий моноцитоз наблюдается при свежей гематогенной диссеминации. Число моноцитов снижается у детей при тяжелом течении первичного туберкулеза, казеозной пневмонии.

В анализе мочи отклонений от нормы обычно нет. При тяжелом течении туберкулеза появляются следы белка, единичные лейкоциты, единичные свежие эритроциты как проявления выраженной интоксикации.

Глава 3

ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА

Туберкулинодиагностика – совокупность диагностических тестов для определения инфицированности организма МБТ. Результаты диагностики туберкулеза с помощью туберкулина указывают на наличие специфической сенсибилизации организма, обусловленной вирулентными штаммами возбудителя заболевания или вакциной БЦЖ.

В России проведение туберкулинодиагностики регламентируется Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.1295-03 «Профилактика туберкулеза» и Приказом Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. № 109, Приложение № 4 «Инструкция по применению туберкулиновых проб» (см. приложения).

Раннее выявление туберкулёза у детей и подростков методом туберкулинодиагностики проводится во время массовых профилактических осмотров в учреждениях первичной медико-санитарной помощи с использованием единой внутрикожной туберкулиновой пробы Манту с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ) очищенного туберкулина в стандартном разведении и при индивидуальной туберкулиновой диагностике (клиническая туберкулинодиагностика), которая осуществляется в противотуберкулезных учреждениях с использованием всех модификаций туберкулиновых проб.

Задачи массовой туберкулинодиагностики

1. Выявление лиц, впервые инфицированных МБТ, с выражением туберкулиновых проб, находящихся в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции.
2. Выявление лиц, входящих в группы риска по развитию локальных форм туберкулёза, для последующего наблюдения у фтизиатра: гиперергические и усиливающиеся реакции на туберкулин на 6 и более мм.
3. Отбор контингентов для противотуберкулезной иммунизации вакциной БЦЖ-М детей в возрасте 2 месяцев и старше, не получивших прививку в роддоме, и для ревакцинации вакциной БЦЖ.
4. Определение эпидемиологических показателей по туберкулезу (инфицированность населения МБТ, ежегодный риск инфицирования МБТ).

Задачи индивидуальной туберкулинодиагностики

1. Дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии (ГЗТ).
2. Дифференциальная диагностика инфекционной аллергии и неспецифической (парааллергии).
3. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулёза и других нетуберкулезных заболеваний.
4. Определение «порога» индивидуальной чувствительности к туберкулину.
5. Определение активности туберкулёзного процесса.
6. Оценка эффективности лечения.
7. Динамическое наблюдение за лицами, находящимися на диспансерном учете в противотуберкулезных учреждениях.

При проведении индивидуальной туберкулинодиагностики используют различные туберкулиновые пробы с накожным, внутрикожным, подкожным введением туберкулина. Для различных туберкулиновых проб применяют как очищенный туберкулин в стандартном разведении (аллерген туберкулёзный очищенный в стандартном разведении), так и сухой очищенный туберкулин (аллерген туберкулёзный очищенный сухой). Очищенный туберкулин в стандартном разведении можно использовать в противотуберкулёзных учреждениях, детских поликлиниках, соматических и инфекционных стационарах. Сухой очищенный туберкулин разрешён к применению только в противотуберкулёзных учреждениях (противотуберкулёзный диспансер, туберкулёзный стационар и санаторий).

Виды туберкулинов и их свойства

Туберкулин биологический препарат, обладающий высокой специфичностью, действует даже в очень больших разведениях. Введение туберкулина человеку, организм которого предварительно сенсибилизирован как путем спонтанного инфицирования, так и в результате вакцинации БЦЖ, вызывает ответную специфическую реакцию, имеющую диагностическое значение.

Впервые туберкулин был получен Робертом Кохом в 1890 г. и представляет собой фильтрат 6—8-недельной культуры МБТ человеческого и бычьего видов, выращенной на мясопептонном бульоне с добавлением 5 % глицерина, убитой нагреванием паром в течение 1 часа, сгущенным при температуре 90°С до 1/10 первоначального объ-

ема и пропущенным через специальные фильтры, задерживающие частицы МБТ и часть среды.

Этот препарат назван старым туберкулином Коха (Alt Tuberculin Koch), или альттуберкулином Коха – АТК. Существенным недостатком АТК являлось наличие в его составе, наряду со специфическими активными веществами (туберкулопротеиды, полисахариды, липоидные фракции, нуклеиновые кислоты МБТ), продуктами жизнедеятельности МБТ балластных веществ мясопептонной питательной среды (пептоны, глицерин, соли и др.), на которой выращивались микроорганизмы. При этом соотношение в туберкулине специфических компонент к инертным составляло 1:9. Балластные белковые вещества способны вызывать неспецифическую аллергическую реакцию организма (в частности выраженную гиперемию), затрудняющую диагностику, особенно у предрасположенных лиц.

В 1928 г. впервые был создан более очищенный препарат, освобожденный от балластных веществ, который был утвержден в Англии Организацией здравоохранения при Лиге Наций и принят за международный стандарт. За одну международную туберкулиновую единицу (1 ТЕ) принято весовое количество туберкулина, которое можно вводить без опасения и не вызвать у испытуемых слишком сильных реакций, но при этом выявлять 80—90 % положительных реакций у спонтанно инфицированных туберкулезом лиц. В 1 мл АТК содержится 100 000 ТЕ. Второй стандарт для АТК изготовлен в 1935 г. и третий – в 1965 г. В СССР АТК выпускали в ампулах по 1 мл, он представлял жидкость темно-коричневого цвета. В настоящее время АТК не выпускается и не применяется в практической медицине, поскольку получены новые различные препараты того же типа, но очищенные от различных балластных веществ.

В 1939 г. Ф. Зейберт и С. Гленн получили сухой очищенный дериват туберкулина (Purified protein derivate), названный Зейбертом PPD-S. Для получения туберкулина PPD белок из культуральных фильтратов микобактерий туберкулеза, предварительно убитых нагреванием, сконцентрированных и очищенных ультрафильтрацией или суперцентрифугированием, выделяют с помощью сульфата аммония и (или) трихлоруксусной кислоты с последующим диализом. В отечественной литературе очищенный туберкулин получил аббревиатуру не ОБД (очищенный белковый дериват), а ППД (PPD). В те же годы под руководством М. А. Линниковой в Ленинградском научно-

исследовательском институте вакцин и сывороток разрабатывался отечественный очищенный туберкулин – ППД-Л, а с 1954 г. очищенный туберкулин стал выпускаться производственным предприятием этого института.

По своему химическому составу туберкулин является сложным препаратом, содержащим туберкулопротеины (в ППД его не менее 80 %), полисахариды, липиды, нуклеиновые кислоты. Состав туберкулина, включая его антигенный спектр и специфичность, зависит от используемых штаммов и питательной среды, сроков выращивания микобактерий, способа получения белка туберкулопротеина.

Например, специфичность туберкулинов из 6-недельных культуральных фильтратов значительно выше, чем из 14-недельных, а выход препарата по белку ниже. С учетом изложенного для того, чтобы можно было сравнивать данные туберкулинодиагностики и правильно их интерпретировать, серии туберкулина не должны различаться по активности и специфичности друг от друга. В 1963 г. утвержден первый национальный стандарт для отечественного туберкулина ППД, а в 1986 г. – второй национальный стандарт этого препарата. Национальный стандарт в свою очередь должен быть сопоставлен с международным стандартом. Сначала это сопоставление проводят на животных (как правило, на морских свинках), сенсibilизированных различными штаммами или видами микобактерий. Затем установленную активность подтверждают в клинике.

В качестве международного стандарта сухого очищенного туберкулина для млекопитающих была взята одна из серий туберкулина PPD-S, изготовленная в лаборатории Зейберта. В 1952 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) утвердила международную ТЕ для этого препарата. 1 ТЕ содержит 0,00002 мг чистого препарата PPD-S и в качестве примесей 0,000008 мг буферных солей. Этот эталон хранится в Дании в Копенгагенском государственном институте сывороток (PPD-RT23) и в США (PPD-S).

Национальный стандарт отечественного туберкулина ППД-Л в весовом соотношении к международному стандарту PPD-S составляет 3:1. При этом соотношении достигается эквивалент полной ответной реакции, что и на международную 1 ТЕ.

Первый международный стандарт для туберкулина ППД-Л млекопитающих в нашей стране с международной 1 ТЕ активностью в 0,00006 мг вещества утвержден в 1963 г., а второй – в 1986 г.

Одним из действенных методов производства туберкулина, активность которого одинакова от серии к серии, является накопление большого количества порошка-полуфабриката, представляющего собой смесь отдельных осадений культуральных фильтратов. Его готовят на 20—30 лет, стандартизуют и контролируют по всем показателям, предусмотренным национальными и международными требованиями. Первая цифра в номере коммерческой серии туберкулина – это номер такого порошка-полуфабриката. Несмотря на то, что порошок-полуфабрикат стандартизован, специфическую активность каждой сделанной из него серии очищенного туберкулина в свою очередь контролируют относительно национального стандарта.

Сухой очищенный туберкулин сохраняет свою активность на постоянном уровне, но в растворе, из-за сорбции активного вещества стеклом, он ее в некоторой степени теряет. Это накладывает определенные трудности для выпуска стерильного туберкулина в разведенном виде и готового к употреблению, который употребляется в туберкулинодиагностике, особенно при массовых обследованиях. В связи с этим в качестве предотвращения адсорбции туберкулина и снижения его активности стеклом ампул к раствору туберкулина добавляют 0,005 % твина-80.

В настоящее время в стране выпускаются следующие **формы ППД-Л**.

1. Аллерген туберкулезный очищенный жидкий в стандартном разведении (очищенный туберкулин в стандартном разведении) – в ампулах по 3 мл и 1 мл (по 2 ТЕ в 0,1 мл). Это готовый к употреблению туберкулин. Препарат представляет собой прозрачную бесцветную жидкость, содержит твин-80 в качестве стабилизатора и фенол в качестве консерванта. Срок годности препарата – 1 год. Данный препарат используется для проведения массовой и индивидуальной туберкулинодиагностики как в общей лечебной сети, так и в противотуберкулезных учреждениях.

2. Аллерген туберкулезный очищенный сухой для накожного, подкожного и внутрикожного применения (сухой очищенный туберкулин) – в ампулах по 50 000 ТЕ. Это растворенный в фосфатном буфере с сахарозой, лиофильно (из замороженного состояния) высушенный, очищенный туберкулин. Препарат представляет собой сухую компактную массу или порошок слегка сероватого или кремового цвета, легко растворяется в прилагаемом растворителе – 0,25 %

карболизированном изотоническом растворе натрия хлорида. Срок годности препарата – 5 лет. Этот препарат используется для проведения индивидуальной туберкулинодиагностики и для туберкулинотерапии только в противотуберкулезных учреждениях.

В каждой коробке с туберкулинами находятся инструкции по применению препаратов с подробной их характеристикой и методикой постановки и оценке различных туберкулиновых проб. Ознакомление с инструкцией врача и медицинской сестры перед проведением туберкулинодиагностики обязательно.

Препараты туберкулина ППД-Л вводят в организм человека на кожу, внутрикожно и подкожно. Путь введения зависит от вида туберкулиновой пробы.

3. *Диагностикум эритроцитарный туберкулезный антигенный сухой* – бараньи эритроциты, сенсibilизированные фосфатидным антигеном МБТ, пористая масса или порошок красновато-коричневого цвета. Предназначен для выявления в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) специфических антител к антигенам МБТ. В клинике туберкулеза используют как иммунологический тест для определения активности процесса и эффективности лечения. *Тест-система иммуноферментная для определения антител к возбудителю туберкулеза.* Представляет собой набор ингредиентов для проведения иммуноферментного анализа на твердофазном носителе. Предназначена для выявления антител к возбудителю туберкулеза в сыворотке крови больных. Используют для лабораторного подтверждения диагноза «туберкулез различной локализации», оценки эффективности лечения, назначения специфической иммунокоррекции.

Чувствительность иммуноферментного анализа при туберкулезе составляет 60 – 70 %, специфичность – около 90 %, что не позволяет использовать тест-систему для скрининга туберкулезной инфекции.

Глава 4

ИММУНОПАТОМОРФОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛИНОВОЙ РЕАКЦИИ

С иммунологической точки зрения туберкулин ППД-Л является гаптеном, т. е. неполным антигеном, который не способен вызвать заболевание или развитие иммунитета к нему, но вызывает специфическую ответную реакцию, относящуюся к аллергии замедленного типа – IV типа. Поэтому туберкулин без предварительной сенсibilизации организма, которая возникает при инфицировании МБТ или иммунизации вакциной БЦЖ, не вызывает кожной аллергической реакции.

Отсутствие сенсibilизирующих свойств у туберкулина – одно из основных требований к препаратам, ценное качество, позволяющее широко использовать их в диагностике. В меньшей мере о туберкулине можно говорить, как о токсине. Это свойство проявляется лишь при использовании больших доз туберкулина. При этом у лиц, не инфицированных МБТ и не вакцинированных вакциной БЦЖ, введение туберкулина вызывает легкую скоропроходящую гиперемию на месте введения.

Одной из особенностей, сближающих туберкулин с антигеном и отличающих от токсинов, является то обстоятельство, что эффект его действия определяется не столько дозой препарата, сколько степенью сенсibilизации организма.

Если организм человека предварительно сенсibilизирован МБТ (спонтанным инфицированием или в результате вакцинации БЦЖ), то в ответ на введение туберкулина развивается ответная специфическая реакция. Данная реакция имеет в своей основе механизм гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

Независимо от вида туберкулиновой пробы и путей введения туберкулина ответная специфическая реакция имеет четкий фазовый характер и отражает иммунный ответ. Условно можно выделить **3 стадии специфической реакции на туберкулин:**

I стадия – иммунологическая – образование комплекса антиген + антитело;

II стадия – патохимическая – образование биологически активных медиаторов воспаления (кожного аллергического фактора, цитокинов и др.);

III стадия – патофизиологическая – стадия клинических проявлений. Пусковым механизмом реакции ГЗТ является взаимодействие антигена (туберкулина) с рецепторами на поверхности Т-лимфоцитов-эффекторов (CD4⁺), в результате чего выделяются медиаторы клеточного иммунитета (хемотаксины, гамма-интерферон и интерлейкин-2 (IL-2), которые вовлекают макрофаги в процесс разрушения комплекса «антиген+антитело». Часть клеток погибает, выделяя протеолитические ферменты (серотонин, гистамин, брадикин, цитокины), оказывающие повреждающее действие на ткани. Другие клетки скапливаются вокруг очагов специфического поражения. Протеолитическая система способствует изменению проницаемости сосудистой стенки капилляров, происходит пропотевание жидкости и форменных элементов крови с развитием всех признаков воспаления в месте введения туберкулина. Местная воспалительная реакция по своей морфологии напоминает туберкулезный бугорок, где имеется скопление практически всех клеток, присущих туберкулезной гранулеме. Воспалительная реакция возникает не только на месте аппликации туберкулина, но и вокруг туберкулезных очагов. При разрушении сенсibilизированных клеток выделяются активные вещества, обладающие пирогенными свойствами. Время развития и морфология реакций при любых способах аппликации туберкулина принципиально не отличаются от таковых при внутрикожном введении. Пик реакции ГЗТ приходится на 48—72 часа, когда ее неспецифический компонент сводится до минимума, а специфический достигает максимума.

В соответствии с фазовым характером туберкулиновой реакции клиническое визуализируемое созревание папулы также имеет свою стадийность.

Фазы образования папулы:

– первая фаза – *созревание ранней папулы* – длится от момента введения туберкулина до 24 часов. Морфологически эта фаза имеет только неспецифический характер и проявляется острым экссудативным отеком. В этот период в месте введения туберкулина повышается проницаемость капилляров, происходит пропотевание жидкости, возникает отек.

– *фаза неспецифической пролиферации* (24—48 часов) – происходит дифференцировка ранней папулы на основную и зону гиперемии.

В месте введения туберкулина скапливаются воспалительные клетки – гистиоциты, эозинофилы, часть макрофагов и лимфоцитов

погибает, выделяя протеолитические ферменты и FНО-а, обуславливающие повреждающее действие на ткани. Воспалительная реакция возникает не только на месте аппликации туберкулина, но и вокруг туберкулезных очагов.

При разрушении сенсibilизированных клеток выделяются активные вещества, обладающие пирогенными свойствами. Именно за счет неспецифических компонентов этой фазы повышается туберкулиновая чувствительность у детей с аллергической настроенностью организма, с избыточно развитым подкожно-жировым слоем (повышенная гидрофильность тканей), у имеющих гнойные очаги инфекции (повышена активность нейтрофилов).

– *фаза специфической пролиферации* (48–72 часа) – отражает истинную туберкулиновую чувствительность, где неспецифический компонент сводится до минимума, а специфический достигает максимума. В этой фазе происходит окончательное созревание основной папулы. В месте введения туберкулина возникает специфическое воспаление (инфильтрат), вызванное инфильтрацией макрофагами и CD4⁺-лимфоцитами, очень напоминающее туберкулезную гранулему, но без развития в центре казеозного некроза.

– *фаза инволюции*, которая следует после 72 часов, при которой наблюдается обратное развитие папулы.

В ответ на введение туберкулина в организме предварительно сенсibilизированного человека развивается местная, общая и/или очаговая реакция.

Местная реакция формируется в месте введения туберкулина, может проявляться в виде гиперемии, папулы (инфильтрата), везикулы, буллы, лимфангита, некроза. Местная реакция имеет диагностическое значение при накожном и внутрикожном введении туберкулина.

Общая реакция характеризуется общими изменениями в организме человека и может проявляться в виде ухудшения самочувствия, повышения температуры тела, головных болей, артралгий, изменений в анализах крови (моноцитопения, диспротеинемия, незначительное ускорение СОЭ и др.). Общая реакция чаще развивается при подкожном введении туберкулина.

Очаговая реакция возникает у больных в очаге специфического поражения – в туберкулезных очагах различной локализации. Проявляется очаговая реакция клинически (при легочном туберкулезе мо-

гут появиться кровохарканье, усиление кашля, увеличение количества отделяемой мокроты, появление болей в грудной клетке, усиление катаральных явлений при физикальном осмотре больного; при внелегочном туберкулезе – усиление воспалительных изменений в зоне туберкулезного поражения); рентгенологически увеличение перифокального воспаления вокруг туберкулезных очагов. Очаговая реакция более выражена при подкожном введении туберкулина.

Чувствительность человека к туберкулину дифференцируется как:

- отрицательная (*анергия*);
- слабая (*гипоергия*);
- умеренная (*нормергия*);
- резко выраженная (*гиперергия*).

Анергию у лиц, не инфицированных и не вакцинированных БЦЖ, принято считать *первичной*. *Вторичная* анергия возникает, когда отсутствует кожная реакция на туберкулин у инфицированных МБТ лиц.

Вторичная анергия связана с недостаточным ответом Т-клеток, включая снижение антигенспецифической пролиферации и способности к продукции интерлейкина-2 (IL-2). Т-клетки у таких больных продуцируют IL-10 (но не гамма-интерферон) – существуют доказательства того, что IL-10 опосредует прямое анергизирующее действие. Отрицательная реакция на кожный тест может означать врождённые особенности иммунитета, когда после заражения МБТ не формируются адаптивные механизмы. Существуют три сценария после заражения МБТ после поглощения патогена альвеолярными макрофагами: 1) патоген может быть уничтожен на первой линии обороны без формирования защитного Т-клеточного иммунного ответа (отрицательный кожный тест); 2) Т-клеточный ответ приводит к ограничению бактерий (кожный тест положительный); 3) врождённый и приобретённый дефект иммунного ответа, приведший к росту и распространению бактерий и в итоге – к болезни (кожный тест в зависимости от генетических особенностей становится положительным или отрицательным).

Глава 5

МЕТОДЫ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л: показания, организация проведения

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л применяется при массовой и индивидуальной туберкулинодиагностике.

Первую пробу Манту ребенок должен получить в 12-месячном возрасте. Детям, не вакцинированным БЦЖ, пробу Манту проводят с 6-месячного возраста 1 раз в полгода до получения ребенком прививки БЦЖ, в дальнейшем – по общепринятой методике 1 раз в год. Перед постановкой пробы Манту следует исключить следующие *противопоказания к ее применению*:

- кожные заболевания;
- острые и хронические инфекционные заболевания в период обострения, включая реконвалесценцию (не менее 1 месяца после исчезновения всех клинических симптомов);
- эпилепсию;
- аллергические состояния (ревматизм в острой и подострой фазах, бронхиальная астма, идиосинкразия с выраженными кожными проявлениями).

С целью выявления противопоказаний врач (медицинская сестра) перед постановкой туберкулиновых проб проводит изучение медицинской документации, а также опрос и осмотр подвергаемых пробе лиц. Не допускается проведение пробы Манту в тех детских коллективах, где имеется карантин по детским инфекциям. Пробу Манту ставят через 1 месяц после исчезновения клинических симптомов или сразу после снятия карантина. *Запрещается проводить пробу Манту на дому!*

В организованных коллективах массовая туберкулинодиагностика проводится специально обученным медицинским персоналом учреждения. При бригадном методе обследования детей и подростков формирование специальных бригад (2 медсестры и врач) для массовой туберкулинодиагностики среди организованных детей (детские ясли, сады, школы) и ревакцинации БЦЖ в декретированных возрастных группах школьников возлагают на детские поликлиники. Из имеющихся штатов поликлиник и детских учреждений главным вра-

чом поликлиники выделяется медицинский персонал, а также утверждается график его работы в детских коллективах.

Неорганизованным детям раннего и дошкольного возрастов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л ставят в детской поликлинике. В сельской местности туберкулинодиагностику производят районные сельские участковые больницы и фельдшерско-акушерские пункты.

Методическое руководство проведением пробы Манту осуществляет врач-педиатр противотуберкулезного диспансера (кабинета). При отсутствии противотуберкулезного диспансера (кабинета) работу выполняет заведующий поликлиническим отделением по детству (районный педиатр) совместно с участковым врачом-фтизиатром.

Здоровым детям и подросткам, инфицированным МБТ, а также с положительной (сомнительной) постевакциной туберкулиновой чувствительностью и детям с отрицательной реакцией на туберкулин, но не подлежащим ревакцинации БЦЖ, все профилактические прививки можно производить непосредственно после оценки результатов пробы Манту. В случае установления выража туберкулиновых реакций, а также гиперергической или усиливающейся реакции на туберкулин, без функциональных и локальных проявлений туберкулеза у детей, профилактические прививки проводятся не ранее чем через 6 месяцев.

Результаты пробы Манту у детей и подростков фиксируют в учетной форме № 063/у, в медицинской карте ребенка (форма № 026/у) и в истории развития ребенка (форма № 112/у). При этом отмечают: а) предприятие-изготовитель туберкулина, номер серии, срок годности; б) дату проведения пробы; в) введение препарата в правое или левое предплечье; г) результат пробы – в виде размера инфильтрата (папулы) в мм; при отсутствии инфильтрата указывают размер гиперемии.

При поступлении ребенка в детский стационар, санаторий или санаторно-оздоровительное учреждение в историю развития, медицинскую карту ребенка (форма № 112/у или форма № 026/у) или в выписку из истории болезни обязательно переносят все данные о предыдущих внутрикожных туберкулиновых пробах. Сведения о профилактических прививках и результатах туберкулиновых проб (форма № 063/у) передают в подростковые кабинеты амбулаторно-поликлинических учреждений при достижении ребенком 15-летнего возраста, а также по месту учебы подростка – в средние специальные

учебные заведения (ПТУ, техникумы, училища), в высшие учебные заведения.

При правильной организации мероприятий по раннему выявлению туберкулеза ежегодно туберкулинодиагностикой должно охватываться 90–95 % детского и подросткового населения административной территории.

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л безвредна как для здоровых детей и подростков, так и для лиц с различными соматическими заболеваниями. Однако перенесенные заболевания и предшествующие прививки могут влиять на чувствительность кожи ребенка к туберкулину, усиливая или ослабляя ее. Это затрудняет последующую интерпретацию динамики чувствительности к туберкулину и является основой при определении перечня противопоказаний.

Интенсивность реакций на туберкулин зависит от массивности и вирулентности инфекции, чувствительности и реактивности организма. При этом имеют значение доза туберкулина и частота его повторного введения. Если туберкулин применяют в больших дозах и через короткий промежуток времени, возникает так называемый *бустер-эффект*, чувствительность организма повышается. Данный эффект (от англ. boost – усиление), т. е. увеличения диаметра папулы при частой (чаще чем 1 раз в год) постановке пробы связан с увеличением чувствительности лимфоцитов к туберкулину (несмотря на то что туберкулин не является полноценным антигеном и не может вызывать формирование иммунитета). Феномен «бустер-эффект» возникает, когда количество Т-клеток памяти слишком мало для полного ответа на первую инъекцию туберкулина. Пролиферация Т-клеток памяти во время первой пробы делает большинство из них доступными при второй пробе, что вызывает более сильную реакцию. Процесс усиления проявляется через 1—5 недель после первой пробы, но может проявляться через один год и даже 5 лет. «Бустер-эффект» иногда определяют как переход отрицательной реакции на туберкулин в положительную при отсутствии новой микобактериальной инфекции.

Бустерный эффект имеет и обратную сторону – лица, инфицированные МБТ, с годами теряют способность реагировать на туберкулин и в конце концов результат пробы становится ложноотрицательным. Бустерный эффект (в обоих его проявлениях) встречается у подростков и взрослых, что, видимо, обусловлено более высокой сте-

пению развития иммунной системы. У детей этот эффект выражен меньше, однако постановка пробы Манту чаще одного раза в год без явной необходимости не является желательной.

Исключением из этого является необходимость в повторной пробе Манту (в сомнительных и критичных случаях), которая, как правило, проводится через 3 месяца после первой.

Значительные трудности в оценке результатов пробы на туберкулин связывают с так называемой *парааллергией*. Данное понятие было введено Е. Мого, W. Keller (1925). Парааллергия – состояние измененной чувствительности, вызванное одним антигеном по отношению к другому. На интенсивность туберкулиновых реакций могут влиять различные неспецифические факторы, которые усиливают или ослабляют феномен парааллергии: характер питания, климатометеорологические условия, сопутствующие заболевания, детские инфекционные заболевания, различные прививки, некоторые медикаменты, общая аллергическая настроенность организма, фаза овариального цикла у девушек, индивидуальный характер чувствительности кожи. Выраженное воздействие на результаты пробы Манту с 2 ТЕ оказывают неблагоприятные экологические факторы: повышенный радиационный фон, наличие вредных выбросов химических производств. Исходя из природы парааллергии, у аллергически настроенных детей в формировании туберкулиновой чувствительности будут участвовать не только IV, но и I тип аллергических реакций (острая реакция, опосредуется IgE-антителами, иногда IgG, вместе с тучными клетками, реакция известна как немедленная, анафилактическая, реактивная).

Кроме того, у детей, страдающих заболеваниями ЛОР-органов, усиливать туберкулиновую чувствительность могут циркулирующие иммунные комплексы, вызывающие III тип аллергических реакций (воспаление с участием комплемента, полиморфно-ядерных и других лейкоцитов). Нельзя сбрасывать со счетов феномен гистаминолиберации, когда гистамин и другие биологически активные вещества выделяются не в результате иммунных реакций, а при употреблении в пищу большого количества продуктов, которые могут спровоцировать выделение гистамина в стенке кишечника (крабы, лососевые виды рыб, кофе, сгущенное молоко, а также продукты, в состав которых входят консерванты, красители, стабилизаторы, ароматизаторы).

Факторы, влияющие на чувствительность к туберкулину

Чувствительность к туберкулину повышается, если имеются:

- любые проявления аллергии (бронхиальная астма, атопический дерматит, экзема);
- нейроэндокринные заболевания (гипертиреоз, ожирение);
- стрепто-стафилококковые и вирусные инфекции (грипп, скарлатина, тонзиллит, аденоидит, гепатохолецистит, ревматизм, бруцеллез, пневмонии);
- гиперинсоляции;
- введения гамма-интерферонов (профилактика гепатита), плазмы, плазмозаменителей, адреналина, кофеина, тироксина, прогестина, пенициллина, норсульфазола, стрептомицина;
- глистные инвазии.

Туберкулиновые реакции у детей более выражены при осложнениях после вакцинации, чем при нормальном течении вакцинного процесса.

В то же время массивная и длительная суперинфекция сенсibilизирует организм. Такое явление наблюдается не только у детей, но и у взрослых, имеющих тесный внутрисемейный, бытовой или производственный контакт с больными туберкулезом легких с бактериовыделением.

Некоторым формам внелегочного туберкулеза (туберкулез глаз, кожи) нередко сопутствует высокая чувствительность к туберкулину.

Кроме того, на интенсивность реакций ГЗТ на 2 ТЕ ППД-Л влияет целый ряд факторов. Существует прямая зависимость интенсивности реакции Манту от величины поствакцинального знака БЦЖ. Чем больше поствакцинальный рубец, тем выше чувствительность к туберкулину. С возрастом частота положительных реакций увеличивается. У детей, родившихся с массой тела 4 кг и более, чувствительность к туберкулину выше. При высокой чувствительности к туберкулину чаще регистрируется II (А) группа крови, что коррелирует с предрасположенностью к экссудативному типу морфологических реакций у больных туберкулезом легких с такой же группой крови.

Чувствительность к туберкулину снижается, если имеются:

- вирусные и бактериальные инфекции (ОРВИ, корь, коклюш, малярия, вирусный гепатит, брюшной тиф и ВИЧ-инфекция);

- онкологические заболевания, лимфогранулематоз, ретикулоэндотелиоз, саркоидоз, микседема;
- белковое голодание, авитаминоз;
- лучевая болезнь;
- возраст старше 60 лет;
- беременность;
- применение антигистаминных препаратов, кортикостероидных гормонов, витаминов А, С, D, после вакцинации против полиомиелита, кори;
- применение противотуберкулезных препаратов, используемых в химиотерапии и химиопрофилактике.

Полная утрата (вторичная анергия) чувствительности к туберкулину происходит у инфицированных МБТ или больных туберкулезом лиц при первичном иммунодефиците, связанном с ВИЧ-инфекцией, а также с развитием вторичного иммунодефицита на фоне:

- прогрессирующего течения туберкулеза по типу казеозной пневмонии, а также у больных с распространенным инфильтративным процессом, диссеминированным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, менингитом;
- острых инфекционных заболеваний (корь, краснуха, мононуклеоз, коклюш, скарлатина, брюшной и сыпной тиф, а также при тяжелом течении гриппа и лихорадочных состояниях);
- лимфопролиферативных и онкологических заболеваний (саркоидоз, лимфогранулематоз, тяжелый рак любой локализации);
- длительного лечения цитостатиками, глюкокортикоидными гормонами и рентгенотерапии;
- авитаминоза, длительной алиментарной недостаточности и кахексии;
- беременности и лактации.

Побочные действия на введение туберкулина:

- головная боль;
- головокружение;
- повышение температуры тела;
- недомогание;
- аллергические высыпания на коже и зуд в области папулы.

Условия хранения туберкулина:

- хранят в холодильнике при температуре от +2 до +8 °С.

– не допускается замораживание препарата и перегревание свыше 18° С.

Срок годности туберкулина – 1 год.

Техника проведения внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л

Пробу Манту проводят на внутренней поверхности правого или левого предплечья. Для исключения влияния сезонности и других факторов на туберкулиновую чувствительность при массовой туберкулинодиагностике с целью выявления выража туберкулиновых реакций, гиперергических и усиливающихся реакций у давно инфицированных лиц повторное исследование должно проводиться в одно и то же время года и через 4—6 недель после проведенной прививки или после перенесенного (острого либо обострения хронического) заболевания.

Детям раннего и дошкольного возрастов с частыми клиническими проявлениями аллергии (выраженным экссудативным диатезом и др.) пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л ставят на фоне десенсибилизирующих средств (супрастин, тавегил и др.) в возрастных дозах в течение 7 дней (5 дней до и 2 дня после постановки пробы Манту) с целью снятия влияния неспецифической сенсibilизации на интенсивность туберкулиновых реакций.

Для проведения внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л необходимо иметь: 1) бикс размером 18x14 см со стерильными ватными шариками; 2) туберкулин (ППД-Л) в стандартном разведении – 2 т. е. в 0,1 мл; 3) туберкулиновые шприцы одноразового использования с тонкими короткими иглами с коротким косым срезом; 4) линейки миллиметровые длиной 100 мм из пластмассы; 5) флакон емкостью 50 мл с нашатырным спиртом; 6) флакон емкостью 50 мл с этиловым спиртом; 7) иглы инъекционные № 0840 для извлечения туберкулина из флакона; 8) пинцеты анатомические длиной 15 см.

Пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л по назначению врача производит специально обученная медицинская сестра. Для проведения пробы Манту применяют специальные туберкулиновые шприцы одноразового использования с тонкими короткими иглами и коротким косым срезом. Запрещается использовать шприцы с истекшим сроком годности и инсулиновые шприцы.

Ампулу с туберкулином тщательно обтирают марлей, смоченной 70° этиловым спиртом, затем шейку ампулы подпиливают ножом для

вскрытия ампул и отламывают. Туберкулин из ампулы забирают шприцем, которым затем осуществляют постановку пробы Манту. В шприц через иглу 0840 набирают 0,2 мл препарата (т. е. 2 дозы), затем выпускают раствор до метки 0,1 мл в стерильный ватный тампон, недопустимо выпускать раствор в защитный колпачок иглы или в воздух, так как это может привести к алергизации организма вакцинированных. Ампула с туберкулином после вскрытия годна к применению не более 2 часов, при сохранении ее в асептических условиях.

Постановку внутрикожной пробы проводят только в процедурном кабинете. Пациент находится в положении сидя, так как у эмоционально лабильных лиц инъекция может стать причиной обморока.

На внутренней поверхности средней трети предплечья участок кожи обрабатывают 70° этиловым спиртом, просушивают стерильной ватой. Туберкулин вводят строго внутрикожно, для чего иглу направляют срезом вверх в верхние слои натянутой кожи параллельно ее поверхности. После введения отверстия иглы в кожу из шприца вводят 0,1 мл раствора туберкулина, т. е. 1 дозу.

Критерии правильной техники внутрикожного введения туберкулина:

- просвечивания иглы через кожу, как через папирусную бумагу;
- туберкулин вводится с трудом и болезненно;
- в коже образуется папула в виде «лимонной корочки» диаметром не менее 7—9 мм беловатого цвета, которая вскоре исчезает.

Правильная интерпретация реакции на пробу Манту с 2 ТЕ для своевременного выявления групп повышенного риска заболевания и определения инфицированности микобактериями туберкулеза обеспечивается соблюдением точной техники проведения туберкулиновой пробы и оценки реакции на нее.

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

Для правильной трактовки результатов обязательна не только визуальная оценка реакции, но и пальпация места введения туберкулина, так как при слабовыраженной папуле (маловозвышающейся над уровнем кожи) при отсутствии гиперемии визуально реакция может

быть расценена как отрицательная. Если плоская папула гиперемирована, то зрительная оценка может дать результат как сомнительный или положительный. Пальпация места введения туберкулина позволяет достаточно точно определить наличие или отсутствие инфильтрата (папулы), и лишь после пальпаторного исследования проводят измерение при помощи линейки. При гиперемии, выходящей за пределы папулы, легкое надавливание большим пальцем на область реакции позволяет кратковременно убрать гиперемию и измерить только папулу.

Результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л могут быть расценены следующим образом:

- *отрицательная реакция* – полное отсутствие инфильтрата (папулы) и гиперемии, допускается уколочная реакция 0—1 мм (точечная ранка от иглы);
- *сомнительная реакция* – инфильтрат (папула) размером 2—4 мм или наличие гиперемии любого размера без инфильтрата;
- *положительная реакция* – инфильтрат (папула) размером 5 мм и более, сюда относят наличие везикул, лимфангита, отсевов (вокруг папулы в месте введения туберкулина формируется еще несколько папул любого размера). Среди положительных реакций выделяют: слабоположительные – размер папулы 5—9 мм; средней интенсивности – размер папулы 10—14 мм; выраженные – размер папулы 15—16 мм;
- *гиперергические* – у детей и подростков размер папулы 17 мм и выше, у взрослых – 21 мм и выше; к гиперергическим реакциям относят везикуло-некротические реакции, наличие лимфангита, лимфаденита, отсевов независимо от размера папулы.

Правильная интерпретация реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л своевременного выявления групп повышенного риска заболевания и определения инфицированности МБТ обеспечивают соблюдением точной техники проведения туберкулиновой пробы и оценки реакции на нее. Для этого рекомендуется:

- проводить пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л специально обученным медицинским персоналом;
- перед постановкой пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводить врачебный осмотр;
- при проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л учитывать имеющиеся противопоказания;

- все профилактические прививки проводить после оценки результатов пробы Манту с 2 ППД-Л ТЕ;
- после проведенной профилактической прививки или перенесенного (обострения хронического) заболевания проводить пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л через 4—6 недель;
- проведение пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л сразу после снятия карантина;
- повторные исследования проводить в одно и то же время года (преимущественно осенью).

В нашей стране изучение реакций на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л в динамике по результатам ежегодной массовой туберкулинодиагностики крайне необходимо. Согласно календарю прививок все детское население подлежит вакцинации против туберкулеза в определенные сроки. После введения вакцины БЦЖ в организме также развивается ГЗТ, в результате которой реакции на 2 ТЕ ППД-Л очищенного туберкулина в стандартном разведении становятся положительными – развивается так называемая поствакцинальная аллергия (ПВА). Появление положительной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л в результате спонтанного инфицирования организма МБТ расценивается как инфекционная аллергия (ИА). Дифференциальная диагностика между поствакцинальной и инфекционной аллергией нередко бывает достаточно трудной (табл. 1).

Таблица 1

Дифференциальная диагностика инфекционной и поствакцинальной аллергии

Признак	Поствакцинальная аллергия	Инфекционная аллергия
Связь с БЦЖ	В первые 3—4 года после БЦЖ	Более чем через 4 года
Размер папулы	Менее 12 мм	12 мм и более
Динамика	Тенденция к угасанию	Тенденция к нарастанию
Внешний вид папулы	Плоская, бледная	«Пышная», яркая
Наличие пигментации через 2 недели и более	Нет	Да
Гиперергия	Нет	Часто
Заболееваемость туберкулезом взрослых в районе	Ниже или на уровне среднеобластных показателей	Выше среднеобластного уровня
Наличие факторов риска	Нет	Имеется туберкулезный контакт. Социальное неблагополучие семьи. Низкий доход в семье. Плохие жилищно-бытовые условия

Изучение результатов постановки проб Манту в динамике в сочетании с данными о сроках и кратности прививок БЦЖ, как правило, в подавляющем большинстве случаев позволяет провести дифференциальную диагностику между ПВА и ИА.

Рубец, оставшийся после вакцинации БЦЖ, находится на левом плече, на границе верхней и средней трети. Как правило, он имеет округлую форму, размеры его колеблются от 2 до 10 мм, средний размер 4—6 мм. Некоторые исследования показали, что существует связь между размером рубчика и длительностью поствакцинального иммунитета. Так, при размере рубчика 5—8 мм длительность иммунитета у большинства детей составляет 5—7 лет, а при диаметре рубца 2—4 мм 3—4 года.

Спустя 1—1,5 года после вакцинации БЦЖ реакция у большинства (около 60 %) детей будет положительной. Максимальные показатели иммунитета, т. е. максимальные размеры положительных проб Манту регистрируются спустя 2—3 года с момента вакцинации. Изредка размеры папулы могут достигать 16 мм. Характерным для ПВА являются размеры папул менее 12 мм.

Однако со временем поствакцинальный иммунитет угасает и через 3—5 лет после вакцинации (или ревакцинации БЦЖ) реакция Манту с инфильтратом 12 мм будет уже говорить об инфицировании. Спустя 6—7 лет у большинства детей (при отсутствии инфицирования) уже будут регистрироваться сомнительные и отрицательные реакции.

Важным признаком, позволяющим провести различие между поствакцинальным иммунитетом и инфицированием, как причинами положительной реакции, является наличие пигментации (коричневатое окрашивание места, где была папула) спустя 1—2 недели после постановки пробы Манту. Папула, появляющаяся после вакцинации, обычно не имеет четких контуров, бледно-розовая и не оставляет пигментации. Постинфекционная папула более интенсивно окрашена, имеет четкие контуры и оставляет пигментацию, сохраняющуюся около 2 недель.

Итак, положительные результаты на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л расцениваются как **поствакцинальную аллергию** в следующих случаях:

– отмечается связь положительных и сомнительных реакций на 2 ТЕ ППД-Л с предыдущей вакцинацией или ревакцинацией БЦЖ (т. е.

положительные или сомнительные реакции проявляются в первые 2 года после вакцинации или ревакцинации БЦЖ);

– наблюдается корреляция размеров реакций (папулы) на туберкулин и размеров поствакцинального знака БЦЖ (рубца): при большем размере поствакцинального рубца (6—10 мм) чаще отмечается выраженные реакции на туберкулин;

– наибольшие размеры реакции на пробу Манту выявляют в первые 2—3 года после вакцинации или ревакцинации БЦЖ, в последующие 3—4 года поствакцинальная чувствительность к туберкулину угасает.

Реакция на 2 ТЕ ППД-Л расценивается как результат *инфекционной аллергии* в следующих случаях:

– переход отрицательной реакции на 2 ТЕ туберкулина в положительную, не связанный с предшествующей вакцинацией или ревакцинацией БЦЖ; нарастание размеров папулы на 6 мм и более или появление папулы после гиперемии после предыдущей поствакцинальной аллергии;

– постепенное, в течение нескольких лет, усиление чувствительности к туберкулину с образованием реакций на 2 ТЕ ППД-Л средней интенсивности или выраженных реакций;

– через 5—7 лет после вакцинации или ревакцинации БЦЖ стойко (в течение 3 лет и более) сохраняющаяся чувствительность к туберкулину на одном уровне без тенденции к угасанию – монотонная чувствительность к туберкулину;

Таким образом, выявленные положительные результаты пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л указывают, что обследуемый ребенок либо контактировал с туберкулезной инфекцией, либо недавно получил прививку БЦЖ, либо заражен непатогенными микобактериями.

Последние две разновидности результата пробы Манту называются *ложноположительными*. Поэтому ребенку необходимо в кратчайшие сроки пройти консультацию фтизиатра, чтобы убедиться, что эти изменения не связаны с заболеванием туберкулезом.

Результаты массовой туберкулинодиагностики в динамике позволяют выделить среди детей и подростков следующие контингенты:

– дети и подростки, не инфицированные МБТ – это дети и подростки, имеющие ежегодные отрицательные реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л, дети и подростки, имеющие ПВА;

– дети и подростки, инфицированные МБТ (латентная туберкулезная инфекция) (табл. 2).

Таблица 2

*Интерпретация результатов реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л
в зависимости от размеров папулы*

Результат	Размеры папулы	Описание папулы	Значение результата и его возможная причина	Что делать?
Отрицательный	0—1 мм	Отсутствие какого-либо уплотнения, точечная ранка от иглы	Отсутствие противотуберкулезного иммунитета	Вакцинация против туберкулеза в 7 и 14 лет
Ложноотрицательный (отрицательный результат пробы Манту у лиц, инфицированных МБТ)			Анергия – значительное ослабление иммунитета. Инфицирование туберкулезом произошло недавно (до 10 дней). Малый возраст ребенка – меньше 6 месяцев	Повторение пробы Манту
Сомнительный	2—4 мм	Только покраснение без уплотнения	Оценка состояния противотуберкулезного иммунитета затруднительна, противотуберкулезный иммунитет очень слаб	В консультации фтизиатра не нуждается
Положительный	5—16 мм	Образование папулы (уплотнения) на месте инъекции	Нормальное состояние иммунитета после вакцинации. Если вакцинация не была проведена, возможно инфицирование	Консультация у фтизиатра и проведение Диаскинтеста
Ложноположительный (положительный результат пробы Манту у лиц, не инфицированных МБТ)			Недавняя вакцинация; Аллергия на туберкулин; Инфекция нетуберкулезными микобактериями	Консультация у фтизиатра и проведение Диаскинтеста
Гиперергический	17 мм и более (у детей) 21 и более мм у взрослых	Папула с везикулой и омертвением ткани кожи в зоне инъекции любого размера, образование дочерних пузырьков, увеличение лимфоузлов (лимфаденит) и «дорожкой» лимфангиита	Повышенная реактивность на туберкулин	Консультация у фтизиатра и аллерголога

Вираз пробы Манту	5 мм и более после 0 мм в прошлом году	Впервые положительные реакции. Нарастание реакций за год на 6 мм и более. Постепенное нарастание реакций до размера 12 мм и более. Стойко сохраняющиеся реакции на одном уровне – монотонные туберкулиновые пробы. Гиперергические реакции	Такой результат, при исключении всех факторов, способных исказить пробу Манту, указывает на то, что за прошедший год организм перенес инфицирование МБТ	Консультация у фтизиатра и проведение Диаскинтеста
-------------------	--	--	---	--

При решении вопроса о характере положительной реакции на туберкулин дети подлежат предварительному наблюдению в «0» группе диспансерного учета в противотуберкулезном диспансере в течение 3 месяцев с обязательным проведением лечебно-профилактических мероприятий (подготовка к пробе Манту с 2 ТЕ) на педиатрическом участке под контролем фтизиатра.

Подготовка к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л включает:

1. Гипосенсибилизирующую диету. Исключаются:

- продукты вызывающие аллергическую реакцию у ребенка;
- продукты, содержащие: эмульгаторы, стабилизаторы, красители, ароматизаторы (пищевые добавки «Е»);
- экзотические фрукты (цитрусовые, киви, бананы, манго и др.);

Следует включить:

- продукты, богатые клетчаткой, содержащие пектин.

2. Сорбенты:

- химического происхождения: активированный уголь, полифепан, полисорб МП, микросорб-П, энтеросгель, сорбогель, энтеродез, энтеросорб, цеолиты, альмагель, гастрал и др.

- растительного происхождения: отруби злаковых, целлюлоза, полисорбовит, детоксал, пепидол, токсфайтер, фитосорбовит и др.; энтеросорбент с пробиотиками – лактофильтрум.

3. Проведение дегельминтизации:

– химические препараты:

Нематодоз: пирантел (немоцид), вермокс (мебендазол), декарис (леваamisол), пирвиний эмбонат, пиперазина адилат;

Цестодоз: никлозамид.

Растительные препараты:

– холегон/популин (на основе коры осины), артемизин, кора осины, тополя, полынь, чабрец, пижма, паслен, тыквенные семечки, корейская солодка, чеснок и др.

4. Коррекция дисбиоза кишечника:

Препараты:

– содержащие лактобактерии: лактобактерин, биобактон, гастрофарм, ацилакт, аципол и др.;

– содержащие бифидобактерии: бифидумбактерин, бифидумбактерин-форте, пробифор, бифилонг, бифилиз, бифидоген, эугалан, бифиформ и др.;

БАДы:

– содержащие лактобактерии: ацидобак, биобактон, нарине, аципол, вайтадофилюс, ацидофилюс, пробиотикс, витабаланс 3000, капацид, соя лактум и др.;

– содержащие бифидобактерии: бифидобак, бифидумбактерин 1000, жидкий бифидумбактерин, бифидумбактерин – мульти 1, 2, 3, биосорб-бифидум, соя бифидум, биовестин, бифистим, бифиформ малыш и др.

– продукты функционального питания, содержащие живые пробиотические микробы.

5. Гипосенсибилизирующую терапию:

– химические препараты: 1-го поколения (димедрол, супрастин, пипольфен, тавегил); 2-го поколения (лоратадин/кларитин, цетиризин/зиртек или аллертек, бастин/кестин, акривастин/семпрекс, терфенадин/трексил, астемизол/гисталонг); 3-го поколения (телфаст/фексофенадин);

– растительные: корень солодки.

6. Санацию хронических очагов инфекции (лечение зубов, санация носоглотки и т. д.).

7. Лечение острой и обострение хронической патологии (острые и хронические инфекционные, аллергические заболевания).

При повторном проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в условиях ПТД при оценке результатов обращают внимание на характер

туберкулиновой чувствительности и динамику. Снижение туберкулиновой чувствительности после неспецифического лечения свидетельствует о парааллергии и наличии ПВА, в диспансерном наблюдении данная категория детей не нуждается. Сохранение чувствительности к туберкулину на прежнем уровне или ее нарастание свидетельствует об инфекционной аллергии и в последующем требует исключения активного туберкулезного процесса.

Таким образом, первостепенное значение для врача имеет определение момента инфицирования организма человека МБТ. Это становится возможным при динамическом наблюдении за результатами ежегодной массовой туберкулинодиагностики у ребенка. Впервые положительная туберкулиновая проба после отрицательных является классическим проявлением «виража» туберкулиновых реакций и свидетельствует о проникновении в организм ребенка МБТ. Первый год после инфицирования МБТ носит название раннего периода первичной туберкулезной инфекции (РППТИ).

Вторым важным моментом для врача является прогнозирование степени риска развития локального туберкулеза у ребенка при РППТИ с целью определения объема необходимых профилактических противотуберкулезных мероприятий. Дети и подростки в периоде виража должны быть направлены к фтизиатру для своевременного обследования и проведения превентивного лечения. До введения в медицинскую практику превентивного лечения дети с виражом представляли собой наиболее угрожаемую группу по заболеванию туберкулезом. Установлено, что с момента инфицирования МБТ в течение первого года заболевание развивается у 5% инфицированных людей, в течение всей оставшейся жизни туберкулез развивается еще у 5%, т.е. пожизненный риск заболевания туберкулезом среди инфицированных составляет 10%. Наличие различных факторов может способствовать повышению риска развития локального туберкулеза. Так, при наличии ВИЧ-инфекции ежегодный риск заболевания туберкулезом на фоне ЛТИ составляет 10%, а пожизненный риск – 50%.

Во взаимодействии человека и МБТ выделяют этапы, которые отражают основные механизмы защиты от туберкулезной инфекции, сформировавшиеся в процессе филогенеза:

- инфицирование МБТ;
- симбиоз макроорганизма и МБТ;

- появление гиперчувствительности замедленного типа к МБТ;
- формирование противотуберкулезного клеточного иммунитета;
- регрессирование или прогрессирование.

Заражение человека МБТ обычно происходит аэрогенным путем. Алиментарный, контактный и трансплацентарный пути наблюдаются значительно реже. Вдыхание МБТ с воздухом приводит к инфицированию, если они проникают в концевые отделы дыхательных путей и задерживаются в альвеолах. В альвеолах МБТ подвергаются фагоцитозу. Поглощенные макрофагом МБТ не разрушаются и сохраняют биологическую активность за счет факторов вирулентности. Этот этап (*латентный микробизм*) продолжается около 1 недели. Далее независимо от входных ворот инфекции и путей проникновения происходит рассеивание инфекции с током крови по всему организму (*облигатная (обязательная) бактериемия*). С током крови МБТ могут проникнуть в различные органы и задержаться в них. Чаще они оседают в органах с развитым микроциркуляторным руслом: легких, лимфатических узлах, почках, костях, маточных трубах, увеальном тракте глаза. Длительность симбиоза макроорганизма и МБТ обычно составляет 1—3 недели.

Появление впервые положительной туберкулиновой пробы свидетельствует об окончании инкубационного периода, поэтому он обычно называется *предаллергическим периодом*. Длительность предаллергического периода изучена на подопытных животных в условиях эксперимента: она равна в среднем от 4 до 10 недель. В обычных же условиях естественного заражения микобактериями туберкулеза человека определить предаллергический период, как правило, не представляется возможным. Лишь у самых маленьких детей, попадающих в условия туберкулёзного контакта после выписки из роддома, можно с большей долей вероятности проследить инкубационный период туберкулёзной инфекции. Но и в этих случаях с уверенностью можно говорить лишь о времени контакта, но не о времени заражения. Примерно можно считать, что у детей длительность предаллергического периода составляет от 1 до 12 месяцев, чаще – 6—8 недель. У старших детей инкубационный период длиннее, у младших – короче. Установлено, чем продолжительней предаллергический период, тем лучше прогноз.

Повторное попадание МБТ в кровеносное русло во время второй волны рассеивания действует как разрешающий фактор в сенсibili-

зированной организме и вызывает иммуноаллергическую перестройку. При постановке в это время туберкулиновой пробы удается обнаружить её вираж, т. е. переход из отрицательной в положительную.

Судьба второй волны рассеивания обычно тоже благоприятна: организм чаще всего справляется с инфекцией, и о заражении в таком случае судят лишь по положительной туберкулиновой пробе, заболевание туберкулёзом не развивается.

Таким образом, предаллергический период заканчивается появлением виража туберкулиновой пробы, после чего начинается *аллергический период*.

Аллергический период характеризует дальнейшую борьбу организма с туберкулёзной инфекцией. В этот период продолжается формирование аллергической перестройки и начинается выработка иммунитета. Существенное значение для понимания туберкулеза имеет своеобразие иммунобиологических сдвигов, которые характеризуются развитием на фоне высокой чувствительности к туберкулину неспецифических аллергических воспалительных процессов в различных органах и системах при ослаблении клеточного иммунитета. Аллергический период в зависимости от вирулентности и массивности инфекции и, главным образом, от сопротивляемости организма может протекать по трём типам.

I тип. У здоровых неослабленных детей аллергический период имеет бессимптомное течение. Внедрение туберкулёзной инфекции заканчивается аллергической перестройкой, организм нейтрализует инфекцию, заболевание не развивается.

II тип. В ряде случаев в аллергическом периоде у детей появляются жалобы и достаточно чётко выраженные функциональные изменения, формируется ряд выраженных функциональных расстройств: субфебрильная температура, увеличение периферических лимфоузлов (микрополиадения), утомляемость и т. д., т. е. развивается туберкулёзная интоксикация (локальные изменения обычными методами исследования не выявляются).

III тип. Очень редко аллергический период совпадает с появлением локальных изменений. Наблюдается чаще у маленьких ослабленных детей, живущих в условиях тяжелого туберкулёзного контакта. Продолжительность аллергического периода – 12 месяцев.

Ранний период первичного инфицирования выделяется из общего понятия «инфицированность», потому что является наиболее опас-

ным для ребёнка. Именно в этот период решается вопрос, справятся ли защитные силы организма с внедрившейся инфекцией или инфекция окажется сильнее, у ребёнка разовьётся локальный процесс. В дальнейшем, если на данном этапе (в течение 1 года после заражения) не наступает заболевание туберкулёзом, между защитными силами организма и туберкулёзной инфекцией вырабатываются определённые взаимоотношения, проявляющиеся положительной туберкулиновой пробой – состояние инфицированности. В более поздние сроки заболевание туберкулёзом развивается значительно реже, обычно лишь при резком срыве сопротивляемости (массивная экзогенная инфекция, ослабление защитных сил организма в результате тяжёлых интеркуррентных заболеваний).

Таким образом, период первичного инфицирования является наиболее угрожающим для ребёнка. В этом периоде возможность развития локального туберкулёза наибольшая. В связи с этим проводится большая профилактическая работа по выявлению первичного заражения у детей и подростков и предупреждению у них заболевания локальными формами туберкулёза.

Следующей группой, угрожаемой по заболеванию туберкулезом, являются заведомо инфицированные дети и подростки *с гиперергическими реакциями на туберкулин*. Нарастание чувствительности к туберкулину у инфицированного ребенка до гиперергии указывает на высокий риск развития локального туберкулеза. При обследовании лиц с такими реакциями можно обнаружить: 1) контакт с больными туберкулёзом; 2) локальный туберкулёз; 3) остаточные изменения после перенесённого туберкулёза. Эти пациенты также подлежат консультации фтизиатра с углубленным обследованием на туберкулез и решением вопроса о назначении превентивного лечения.

Отмечено также развитие туберкулеза у детей и подростков, давно инфицированных МБТ, имевших длительно сохраняющуюся чувствительность к туберкулину на одном уровне – монотонную чувствительность к туберкулину. Сохранение чувствительности к туберкулину на прежнем уровне либо её дальнейшее нарастание, несмотря на лечебно-профилактические мероприятия, подтверждает инфекционный характер аллергии и требует последующего диспансерного наблюдения за ребёнком.

При оценке результатов массовой туберкулинодиагностики для правильной интерпретации чувствительности к туберкулину к каж-

дому пациенту необходим индивидуальный подход с учетом всех данных анамнеза, объективного осмотра, данных лабораторного и инструментального обследования.

Нарастание чувствительности к туберкулину, в том числе и до гиперергии у детей и подростков с соматической патологией, бактериальной инфекцией, аллергическими, частыми простудными заболеваниями, иногда связано не с инфицированием МБТ, а с влиянием перечисленных выше неспецифических факторов. При трудности интерпретации характера чувствительности к туберкулину дети также подлежат предварительному наблюдению в группе «0» диспансерного учета с обязательным проведением лечебно-профилактических мероприятий на педиатрическом участке (гипосенсибилизация, санация очагов инфекции, дегельминтизация, достижение периода ремиссии при хронических заболеваниях) под контролем детского фтизиатра. Повторное обследование в диспансере проводят через 1—3 месяца.

Снижение чувствительности к туберкулину после неспецифического лечения свидетельствует о неспецифическом характере аллергии. Сохранение чувствительности к туберкулину на прежнем уровне либо дальнейшее ее нарастание, несмотря на лечебно-профилактические мероприятия, подтверждает инфекционный характер аллергии и требует последующего диспансерного наблюдения ребенка.

Дети, направленные на консультацию к фтизиатру, должны иметь следующие сведения:

- 1) о вакцинации (ревакцинации БЦЖ);
- 2) о результатах туберкулиновых проб по годам;
- 3) о контакте с больным туберкулезом;
- 4) о флюорографическом обследовании окружения ребенка;
- 5) о перенесенных хронических и аллергических заболеваниях;
- 6) о предыдущих обследованиях у фтизиатра;
- 7) данные клинико-лабораторного обследования (общий анализ крови, мочи);
- 8) заключение соответствующих специалистов при наличии сопутствующей патологии.

Врач-фтизиопедиатр проводит обследование и решает вопрос о группе диспансерного наблюдения и необходимости проведения превентивной терапии.

Контингенты детей и подростков, наблюдаемые противотуберкулезными диспансерами. Данная группировка является единой для детей раннего, старшего возрастов и подростков. Контингенты детей и подростков, подлежащих учету диспансера, распределяются на 5 основных групп.

Группы диспансерного наблюдения и учета детских и подростковых контингентов противотуберкулезных учреждений

Нулевая группа (0). Наблюдают детей и подростков, направленных для уточнения характера положительной чувствительности к туберкулину и/или для проведения дифференциально-диагностических мероприятий с целью подтверждения или исключения туберкулеза любой локализации.

Первая группа (I). Наблюдают больных активными формами туберкулеза любой локализации, выделяя 2 подгруппы:

Первая А (I-A) – больные с распространенным и осложненным туберкулезом;

Первая Б (I-B) – больные с малыми и неосложненными формами туберкулеза.

Вторая группа (II). Наблюдают больных активными формами туберкулеза любой локализации с хроническим течением заболевания. Больных можно наблюдать в этой группе при продолжении лечения (в том числе индивидуального) и более 24 месяцев.

Третья группа (III). Учитывают детей и подростков с риском рецидива туберкулеза любой локализации. Она включает 2 подгруппы:

Третья-А (III-A) – впервые выявленные больные с остаточными посттуберкулезными изменениями;

Третья-Б (III-B) – лица, переведенные из I и II групп, а также III «А» подгруппы.

Четвертая группа (IV). Учитывают детей и подростков, находящихся в контакте с источниками туберкулезной инфекции. Она подразделяется на 2 подгруппы:

Четвертая А (IV-A) – лица из семейных, родственных и квартирных контактов с бактериовыделителями, а также из контактов с бактериовыделителями в детских и подростковых учреждениях; дети и подростки, проживающие на территории туберкулезных учреждений;

Четвертая Б (IV-Б) – лица из контактов с больными активным туберкулезом без бактериовыделения; из семей животноводов, работающих на неблагополучных по туберкулезу фермах, а также из семей, имеющих больных туберкулезом сельскохозяйственных животных.

Пятая группа (V). Наблюдают детей и подростков с осложнениями после противотуберкулезных прививок. Выделяют 3 подгруппы:

Пятая А (V-А) – больные с генерализованными и распространенными поражениями;

Пятая Б (V-Б) – больные с локальными и ограниченными поражениями;

Пятая В (V-В) – лица с неактивными локальными осложнениями, как впервые выявленные, так и переведенные из V «А» и V «Б» групп.

Шестая группа (VI) – лица с повышенным риском заболевания локальным туберкулезом. Она включает 3 подгруппы:

Шестая А (VI-А) – дети и подростки в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции («вираж» туберкулиновых реакций);

Шестая Б (VI-Б) – ранее инфицированные дети и подростки с гиперергической реакцией на туберкулин;

Шестая В (VI-В) – дети и подростки с усиливающейся туберкулиновой чувствительностью.

Таким образом, если у ребёнка отмечается только изменение чувствительности к туберкулину (вираж пробы, гиперергия, нарастание), а клинико-рентгенологическое и лабораторное обследования (включая диаскинтест) не обнаруживают признаков активного туберкулёзного процесса в лёгких, почках, внутригрудных лимфоузлах и других внелегочных локализациях, состояние оценивается как инфицирование МБТ. В соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (Всемирная организация здравоохранения, Женева, том 1, часть 1, 1995 г.) состояние инфицирования МБТ детей и подростков кодируется – **R76.1.** – аномальная реакция на туберкулиновую пробу.

При отсутствии данных за туберкулез ребенок наблюдается у фтизиатра в VI группе диспансерного учета по поводу инфицирования МБТ. Длительность наблюдения зависит от наличия факторов риска и динамики чувствительности к туберкулину на фоне лечебных мероприятий. Дети и подростки с виражом наблюдаются в ПТД в течение

одного года по VI «А» группе диспансерного учета. По показаниям (с учетом результатов диаскинтеста и факторов риска) проводится превентивное лечение 3-6 месяцев.

После окончания наблюдения в VI «А» группе дети и подростки передаются под наблюдение участкового педиатра с заключением «инфицирован МБТ».

Среди инфицированных МБТ выделяют ранее инфицированных МБТ без гиперергии и нарастания чувствительности к туберкулину; ранее инфицированных МБТ с гиперергической реакцией на туберкулин; ранее инфицированных МБТ с нарастанием туберкулиновой чувствительности (увеличением инфильтрата на 6 мм и более).

1. *Инфицированные МБТ без гиперергии* и нарастания чувствительности к туберкулину наблюдаются участковым педиатром. Подлежат ежегодной постановке пробы Манту с целью своевременного выявления у них усиления реакции до гиперергической или нарастания туберкулиновой чувствительности на 6 мм и более, что указывает на риск развития локального туберкулеза

2. *Инфицированные МБТ с гиперергической реакцией* на туберкулин подлежат наблюдению в ПТД по VI «Б» группе диспансерного учета в течение 1 года. По показаниям (с учетом результата диаскинтеста и факторов риска) проводится превентивное лечение в течение 3-6 месяцев.

3. *Инфицированные МБТ с увеличением инфильтрата на 6 мм и более* направляются к фтизиатру и наблюдаются в ПТД по «0» группе диспансерного учета. Срок наблюдения не более 3 месяцев. При дальнейшем нарастании чувствительности или при наличии медико-социальных факторов риска детей переводят в VI «В» группу диспансерного учета, срок наблюдения не более 1 года. По показаниям (с учетом результата диаскинтеста и факторов риска) проводится превентивное лечение в течение 3-6 месяцев.

При наличии медико-биологических, социальных и эпидемических факторов риска допускается увеличение срока наблюдения по VI А, VI Б и VI В группам диспансерного наблюдения до 24 месяцев.

В случае виража, гиперергии или усиливающейся на 6 мм и более туберкулиновой чувствительности другие профилактические прививки проводятся через 6 месяцев.

В случае, когда пробы ставились нерегулярно (с интервалом более двух лет) и установить сроки инфицирования невозможно, дела-

ется заключение – *инфицированные МБТ с неустановленными сроками инфицирования.*

При невозможности уточнения характера туберкулиновой чувствительности (инфекционная или послевакцинальная), после проведения полного клинико-лабораторного обследования, ребенок берется на учет по «0» группе диспансерного наблюдения. Через 1–3 месяца пробу Манту повторяют. Если размер реакции нарастает, то аллергия считается инфекционной. Снижение чувствительности к туберкулину свидетельствует о послевакцинальной аллергии.

На каждого ребёнка в детском отделении тубдиспансера заводится амбулаторная карта, в которой фиксируются все данные о динамике наблюдения и лечения ребёнка.

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л может быть использована также для индивидуальной туберкулинодиагностики.

Ее можно проводить в условиях детской поликлиники, соматических и инфекционных стационаров для дифференциальной диагностики туберкулеза и других заболеваний, при наличии хронических заболеваний различных органов и систем с торпидным, волнообразным течением, при неэффективности традиционных методов лечения и наличии дополнительных факторов риска инфицирования МБТ и заболевания туберкулезом (контакт с больным туберкулезом, отсутствие вакцинации против туберкулеза, социальных факторов риска и т. д.).

Кроме того, существуют группы детей и подростков, *подлежащие постановке пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л 2 раза в год в условиях общей лечебной сети:*

- больные сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнями крови, системными заболеваниями, ВИЧ-инфицированные, получающие длительную гормональную терапию (более 1 месяца);

- с хроническими неспецифическими заболеваниями (пневмонией, бронхитом, тонзиллитом), субфебрилитетом неясной этиологии;

- не вакцинированные против туберкулеза независимо от возраста ребенка;

- дети и подростки из социальных групп риска, находящиеся в учреждениях (приюты, центры, приемники-распределители), не имеющие медицинскую документацию, обследуются при помощи

ПМ с 2 ТЕ при поступлении в учреждение, затем 2 раза в год в течение 2 лет.

Третьей задачей массовой туберкулинодиагностики является ***отбор детей и подростков для ревакцинации БЦЖ***. Для этого пробу Манту с 2 ТЕ согласно календарю профилактических прививок ставят в декретированных возрастных группах: 7 лет (0—1-й классы средней школы) и 14 лет (8—9-й классы). Ревакцинацию проводят неинфицированным ранее МБТ, клинически здоровым лицам с отрицательной реакцией на пробу Манту.

Четвертой задачей массовой туберкулинодиагностики является ***определение эпидемиологических показателей по туберкулезу***.

При массовой туберкулинодиагностике определяются эпидемиологические показатели – *инфицированность и ежегодный риск инфицирования*

Инфицированность МБТ чаще устанавливается ретроспективно при сопоставлении туберкулиновых реакций на протяжении ряда лет с учетом сроков вакцинации и ревакцинаций БЦЖ.

Показатель *инфицированности* исчисляется процентом лиц, положительно реагирующих на туберкулин по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л, по отношению ко всем обследованным за вычетом лиц с послевакциной аллергией.

Ежегодный риск инфицированности – процент лиц, подвергшихся инфицированию в течение 1 года, из числа ранее инфицированных.

Эти эпидемиологические показатели определяются только по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л!

Изучение в динамике показателей первичного инфицирования и риск инфицирования МБТ помогает в правильной оценке эпидемиологической ситуации и планировании противотуберкулезных мероприятий.

Для определения инфицированности следует учесть все данные, которые необходимы для определения вида туберкулиновой чувствительности у каждого обследованного.

Более точные данные об инфицированности населения МБТ могут быть получены при применении методики двукратного обследования одного и того же контингента. Первое обследование проводится перед очередной ревакцинацией, т. е. в 7 и 14—15 лет, когда наблюдается угасание или резкое ослабление послевакциной аллергии. Второе обследование проводится через год.

Индивидуальная (клиническая) туберкулинодиагностика

Установлено, что у лиц с гиперергическими реакциями на туберкулин (больные активным туберкулезом, неспецифическими заболеваниями и практически здоровые люди) наблюдаются количественные и функциональные нарушения в Т- и В-системах лимфоцитов, выраженные клеточные и гуморальные реакции на туберкулин и значительная сенсбилизация к неспецифическим бактериальным антигенам. В этом случае гиперергические реакции обусловлены не только активной специфической инфекцией, но и *параллергическими реакциями*. В каждом индивидуальном случае необходимо изучение всех факторов, влияющих на чувствительность к туберкулину, что имеет большое значение для постановки диагноза, выбора правильной врачебной тактики, метода ведения больного и его лечения.

Внутрикожная проба Манту с различными разведениями сухого очищенного туберкулина (определение туберкулинового внутрикожного титра)

Цель – дифференциальная диагностика туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний, для определения активности туберкулезного процесса, для проведения туберкулинотерапии. При проведении индивидуальной туберкулинодиагностики используют определение порога чувствительности к туберкулину – наименьшую концентрацию туберкулина, на которую организм отвечает положительной реакцией.

Приготовление растворов туберкулина. Для проведения пробы используют сухой очищенный туберкулин. Содержимое ампулы сухого очищенного туберкулина ППД-Л (50 000 ТЕ) смешивают с растворителем (карболизированный раствор натрия хлорида – готовят в аптеке прибавлением к 100 мл стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида 0,25 г кристаллического фенола, стерилизуя в автоклаве), получают *основное разведение туберкулина* – 50 000 ТЕ в 1 мл. Препарат должен растворяться в течение 1 минуты, быть прозрачным и бесцветным.

Первое разведение туберкулина готовят, добавив в ампулу с основным разведением 4 мл растворителя – карболизированного раствора хлорида натрия. Получают 1000 ТЕ в 0,1 мл раствора.

Второе разведение туберкулина готовят, добавив к 1 мл первого разведения 9 мл растворителя, получают 100 ТЕ в 0,1 мл раствора.

Все последующие разведения туберкулина (до 8-го) готовят аналогичным образом, разводя предыдущие в соотношении 1:10, добавляя к 1 мл предыдущего разведения 9 мл растворителя. Таким образом, разведения туберкулина соответствуют следующим дозам туберкулина в 0,1 мл раствора:

- 1-е разведение – 1000 ТЕ,
- 2-е разведение – 100 ТЕ,
- 3-е разведение – 10 ТЕ,
- 4-е разведение – 1 ТЕ,
- 5-е разведение – 0,1 ТЕ,
- 6-е разведение – 0,01 ТЕ,
- 7-е разведение – 0,001 ТЕ,
- 8-е разведение – 0,0001 ТЕ.

Для получения 2 ТЕ в 0,1 мл к 1 мл 3-го разведения туберкулина добавляют 4 мл растворителя.

Разведения туберкулина сохраняют в асептических условиях не более 2 часов.

При приготовлении растворов туберкулина для каждого его разведения необходимо пользоваться отдельными иглами, шприцами и флаконами, которые следует тщательно стерилизовать и маркировать. Эти предосторожности приходится принимать по той причине, что туберкулин адсорбируется на стенках флаконов, шприцев и игл и вновь переходит в изготавливаемый раствор. Тем самым искажаются результаты туберкулинодиагностики, в частности этим объясняются положительные внутрикожные реакции на крайне малые дозы препарата.

Методика проведения. Сухой туберкулин в разведениях 1 ТЕ в 0,1 мл (4-е), 0,1 ТЕ в 0,1 мл (5-е) и 0,01 ТЕ в 0,1 мл (6-е) вводят по методу Манту одновременно в одно предплечье на расстоянии 6—7 см друг от друга. При отрицательных результатах пробу с более концентрированным туберкулином (3-е разведение) повторяют на другой руке не ранее чем через 96 часов. При отсутствии реакции на 3-е разведение (10 ТЕ) пробы со 2-м (100 ТЕ) и 1-м (1000 ТЕ) разведениями ставят последовательно через 36 часов каждое в разные предплечья. Титрование завершают по достижении положительной реакции на

внутрикожную пробу (папула не менее 5 мм в диаметре), полученной на наименьшее разведение туберкулина.

Оценка результатов проб с различными разведениями туберкулина. Оценивают пробу через 72 часа. Реакция считается *отрицательной* при отсутствии папулы и гиперемии, наличии только уколочной реакции (0—1 мм). *Сомнительная реакция* – папула менее 5 мм или гиперемия любого размера. *Положительная реакция* – папула 5 мм и более. У детей и подростков реакцию 17 мм и более, у взрослых 21 мм и более, а также везикуло-некротическую реакцию независимо от размера инфильтрата с лимфангоитом или без него считают гиперергической.

Положительные реакции на высокие разведения туберкулина с дозами 0,1 ТЕ; 0,01 ТЕ и т. д. свидетельствуют о высокой степени сенсibilизации организма и обычно сопутствуют активному туберкулезу, в то время как при неспецифической патологии легких или наличии поствакцинальной аллергии – при 10—100 ТЕ.

Таким образом, положительная реакция на 5-е и более разведение туберкулина у детей и подростков, больных активным туберкулезом, имеет существенное значение при дифференциальной диагностике туберкулеза с другими заболеваниями, а также при определении активности туберкулезного процесса.

Накожные туберкулиновые пробы

Цель: определение порога чувствительности к туберкулину у инфицированных и больных туберкулезом, а также проведение дифференциальной диагностики послевакциной аллергии и аллергии, возникающей в результате заражения туберкулезом.

Проба Пирке – скарификационная накожная проба, проводимая путём нанесения на кожу внутренней поверхности предплечья капли старого туберкулина *Коха (АТК)* и скарификации кожи через нанесённую каплю. *Проба Пирке-Петрушки* – крестообразная скарификация кожи с втиранием 100 % туберкулина. *Проба Моро* – втирание в кожу 10 % мази с туберкулином. *Проба Вольмера* – пластырное применение туберкулина. *Пробы Хифа, Розенталя (tine test)* основаны на множественных уколах кожи с туберкулином Коха.

Через 48—72 часа проводят оценку местной реакции. Данные накожные туберкулиновые пробы, особенно пластырная и мазевая, в настоящее время имеют больше историческое значение, практически

не применяются ввиду низкого стандарта в постановке проб (разная величина капли/мази, разная длина и глубина царапины и т. д.).

Применение накожных туберкулиновых проб оправдано чаще для диагностики туберкулеза кожи или в случаях, когда по каким-то причинам невозможно использование более распространенных кожных и внутрикожных туберкулиновых проб.

Н. Н. Гринчар и Д. А. Карпиловский предложили наносить на кожу капли туберкулина 100, 25, 5 и 1 % концентрации с последующей скарификацией. Эта градуированная кожная проба применяется в настоящее время.

Градуированная кожная проба Гринчара и Карпиловского (ГКП) повышает возможность установить инфекционную аллергию в наиболее сложных для дифференциальной диагностики группах (нарастающие и монотонные результаты при пробе Манту).

Приготовление растворов туберкулина. Для получения 100 % раствора туберкулина последовательно разводят 2 ампулы сухого очищенного туберкулина ППД-Л в 1 мл растворителя, получая таким образом в 1 мл 100 000 ТЕ ППД-Л. Из полученного 100 % раствора готовят последующие растворы туберкулина. Для получения 25 % раствора из ампулы со 100 % раствором стерильным шприцем набирают 1 мл и наливают его в стерильный сухой флакон. Другим стерильным шприцем добавляют 3 мл растворителя – карболизированного раствора 0,9 % натрия хлорида. Флакон тщательно взбалтывают, получают 4 мл 25 % раствора туберкулина (флакон № 1). Для получения 5 % раствора туберкулина из флакона № 1 стерильным шприцем набирают 1 мл раствора и переносят в другой стерильный сухой флакон, затем добавляют 4 мл растворителя, взбалтывают и получают 5 мл 5 % раствора туберкулина (флакон № 2). Таким же образом во флаконе № 3 смешивают 1 мл 5 % раствора туберкулина и 4 мл растворителя, получают 5 мл 1 % раствора туберкулина.

Методика постановки пробы ГКП. На сухую кожу внутренней поверхности предплечья, предварительно обработанную 70 % этиловым спиртом, стерильными пипетками наносят по капле туберкулина различной концентрации (100 %, 25 %, 5 %, 1 %). Концентрация туберкулина должна убывать от локтевой складки дистально. Ниже капли с 1 % раствором туберкулина наносят каплю 0,25 % карболизированного раствора хлорида натрия в качестве контроля. Для каж-

дого раствора туберкулина и для контроля используют отдельные маркированные пипетки.

Кожу предплечья натягивают снизу левой рукой, затем правой рукой оспопрививальным пером нарушают целостность поверхностных слоев кожи в виде царапины длиной 5 мм, проведенной через каждую каплю в направлении продольной оси руки. Скарификацию производят сначала через каплю растворителя, затем последовательно через 1 %, 5 %, 25 % и 100 % туберкулин, производя втирание туберкулина 2—3 раза плоской стороной пера после каждой скарификации для проникновения препарата в кожу. Скарификация должна быть поверхностной, без появления крови. Предплечье оставляют открытым на 5 минут для подсушивания капель туберкулина. Для каждого обследуемого используют отдельное стерильное перо. На месте скарификации должен появиться белый валик, свидетельствующий о достаточном времени для всасывания туберкулина. После этого остатки туберкулина удаляют стерильной ватой.

Оценка результатов пробы ГКП. Результаты накожной туберкулиновой пробы оценивают через 72 часа. В клинических условиях она проверяется через 24, 48 и 72 часа; это позволяет оценить интенсивность и характер пробы в динамике. Через 24 часа неспецифический компонент воспаления обычно стихает, усиление реакции после 48 часов, встречающееся в единичных случаях, может иметь вместе с тем большое диагностическое значение в педиатрической практике. Подобное, например, никогда не встречается при послевакциной аллергии.

На месте нанесения каждой концентрации туберкулина измеряют прозрачной миллиметровой линейкой поперечно к царапине наибольший размер инфильтрата. Гиперемия учитывается только в тех случаях, когда нет папулы. Реакцию считают *отрицательной*, если отсутствуют инфильтрат и гиперемия, но обязательно должен быть струпик на месте сделанной скарификации. Случаи, когда на месте аппликации туберкулина нет следа от скарификации, рассматривают как техническую погрешность.

Зону гиперемии при этом не учитывают. При величине папулы в диапазоне от 0 до 1 мм реакцию считают *отрицательной*, от 2 до 4 мм – *сомнительной*, от 5 мм и более – *положительной*. У детей и подростков реакцию 17 мм и более, у взрослых 21 мм и более,

а также везикуло-некротическую реакцию независимо от размера инфильтрата с лимфангоитом или без него считают *гиперергической*.

По предложению Н. А. Шмелева (1952), при интерпретации градуированной накожной туберкулиновой пробы определяют размер и характер реакции, которая может быть адекватной или неадекватной.

Выделяют шесть вариантов ответных реакций:

1) *неспецифическая* – небольшое покраснение на месте аппликации 100 % раствора туберкулина;

2) *нормергическая* – умеренная, *адекватная* соответствующим растворам туберкулина реакция, убывающая по мере снижения концентрации и обычно отрицательная на слабые разведения, возможно отсутствие реакций на 1 %, подчас на 5 % и даже на 25 % концентрацию туберкулина;

3) *гиперергическая* – выраженная реакция даже на слабые растворы туберкулина и резкое увеличение размеров папулы на концентрированные растворы от 25 до 100 %; могут наблюдаться везикулы, некрозы, лимфангоит; подобные пробы нередко встречаются при активных формах первичного туберкулеза;

4) *уравнительная* – примерно одинаковая интенсивность реакции на большие и меньшие концентрации туберкулина (чаще всего на 100 и 25 %);

5) *парадоксальная* – меньшая интенсивность реакции на большую концентрацию туберкулина, чем на слабую; ослабленная иммунная система не дает реакцию на высокую концентрацию антигена; на малую концентрацию выявляется более резкая реакция; парадоксальная фаза чаще выделяется при сопоставлении размеров инфильтрата на 100 и 25 % концентрацию туберкулина (например, на 100 % – 14 мм, на 25 % – 22 мм), редко большие реакции развиваются на 5 % и 1 % раствор туберкулина (парадоксальные и уравнительные реакции градуированной кожной пробы могут встречаться как при высоком, так и при низком уровне туберкулиновой аллергии). Уравнительные и парадоксальные реакции еще называют неадекватными (инвертированными) реакциями на ГКП. Некоторые авторы неадекватные реакции на ГКП относят к гиперергическим реакциям.

6) *Анергия* – отсутствие реакции на все разведения туберкулина – отражает выраженное иммунодефицитное состояние, сопутствующее тяжелому состоянию туберкулезных больных.

Нерезко выраженная положительная реакция на 100 % туберкулин, изредка сомнительная – на 25 % и отрицательная – на 5 и 1 % туберкулин свидетельствует о послевакцинной аллергии. Появление же стойкой положительной реакции на туберкулин во втором и третьем разведении, а иногда и на все четыре разведения градуированной кожной пробы свидетельствует о заражении МБТ.

Нормализация чувствительности к туберкулину (переход из гиперергических в нормергические, из инвертированных в адекватные, из энергических в положительные нормергические) у больных туберкулезом на фоне специфической химиотерапии свидетельствует о нормализации реактивности организма и является одним из показателей эффективности терапии.

Таким образом, клинической практике в вопросе дифференциальной диагностики вакцинальной и инфекционной аллергии индивидуальная туберкулинодиагностика должна учитываться как совокупность результатов всех туберкулиновых проб (пробы Манту с 2 ТЕ, ГКП, проб Манту с различными разведениями туберкулина).

Например, сочетание положительной реакции на 2 ТЕ с нормергической ГКП и 6-м пороговым разведением исключает поствакцинальный характер аллергии и свидетельствует об активности туберкулезной инфекции. Сочетание положительной реакции на 2 ТЕ с гиперергической ГКП и с 4-м пороговым разведением туберкулина также свидетельствует об инфекционной аллергии.

Наличие у ребенка неясных в этиологическом отношении функциональных расстройств, клинико-рентгенологических изменений, свойственных туберкулезу, в сочетании с отрицательным ответом на пробу Манту с 2 ТЕ и с 5-м пороговым разведением туберкулина также свидетельствует о туберкулезной природе заболевания и указывает на активность процесса.

Изучение чувствительности к туберкулину у детей и подростков, больных активными формами туберкулеза, а также у детей и подростков, инфицированных МБТ, по данным массовой и индивидуальной туберкулинодиагностики с применением ГКП в комплексе с клинико-рентгенологическими данными позволило предложить алгоритм (рис. 1) наблюдения за детьми и подростками в зависимости от характера чувствительности к туберкулину и наличия факторов риска заболевания туберкулезом (по данным В. А. Аксеновой [2007]).

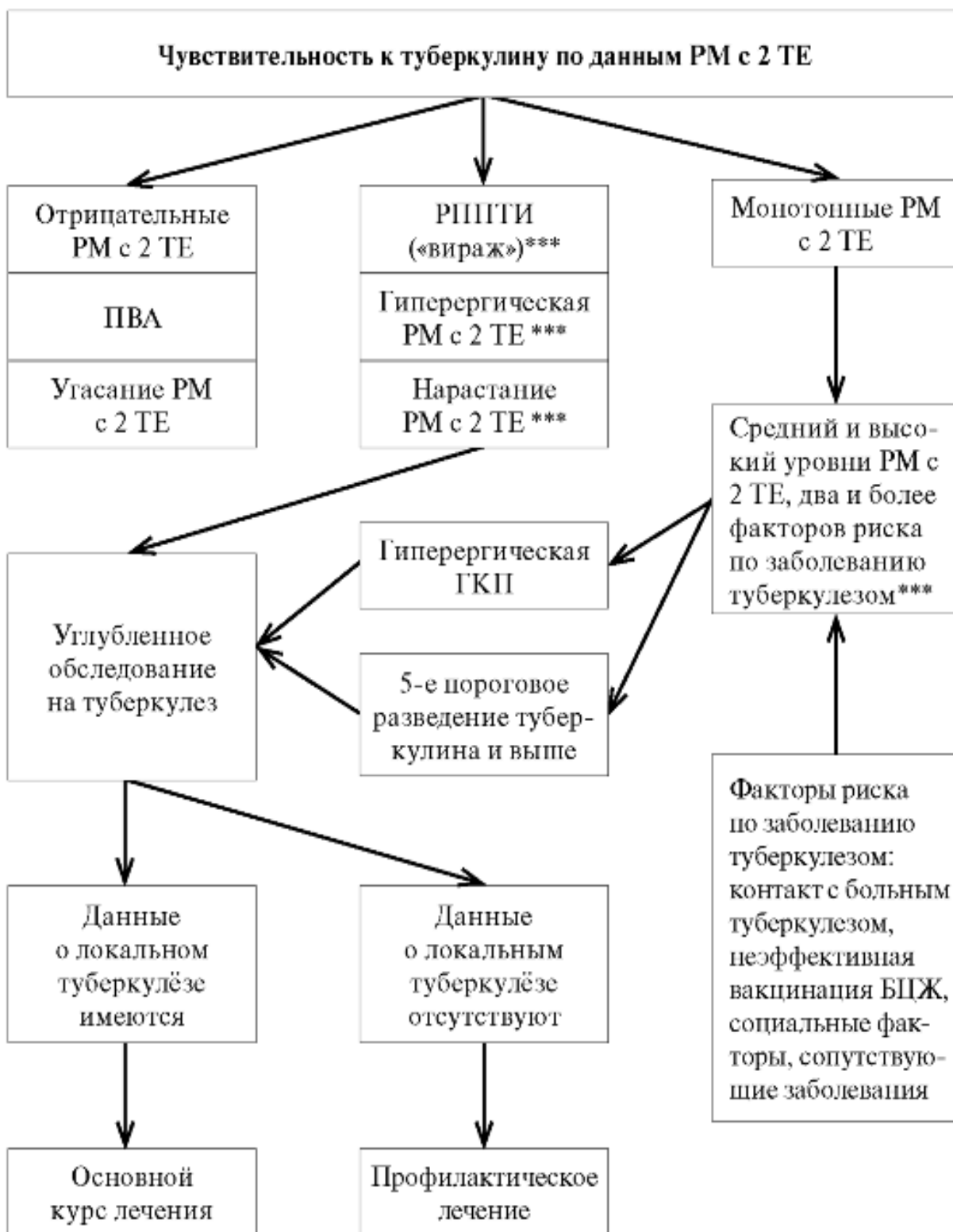


Рис. 1. Тактика врача по данным массовой и индивидуальной туберкулинодиагностики, в зависимости от факторов риска и клинко-рентгенологических данных

Примечание. РМ – реакция Манту, РППТИ – ранний период первичной туберкулезной инфекции, ГКП – проба Гринчара-Карпиловского

*** – Показания для консультации фтизиатра.

Подкожная проба Коха

Показания к проведению: дифференциальная диагностика туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний различных органов и определение активности туберкулезного процесса различной локализации.

Проба Коха более чувствительна, чем проба Манту. Применение ее показано главным образом у взрослых, при этом используют 20—50—100 ТЕ ППД-Л сухого очищенного туберкулина в соответствующем разведении.

Для проведения пробы Коха удобно использовать 3-е разведение туберкулина (методика приготовления 3-го разведения ППД-Л изложена в описании метода внутрикожного титрования). Нет единого мнения в отношении выбора дозы туберкулина для подкожного введения при пробе Коха. Существует два основных способа выбора дозы туберкулина для проведения пробы Коха:

1. По ответной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л: при отрицательной реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л вводят 50—100 ТЕ подкожно; при положительной нормергической реакции с 2 ТЕ ППД-Л – 30 ТЕ; при гиперергической реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л – 20 ТЕ.

2. Е. Б. Меве рекомендует предварительно определять порог чувствительности к туберкулину и в зависимости от показаний применять надпороговые, пороговые или подпороговые дозы туберкулина для подкожной пробы. Надпороговые дозы следует использовать в тех случаях, когда проба Коха ставится с дифференциально-диагностической целью. Например, при пороге чувствительности на пробу Манту с разведением 4-м (1 ТЕ) в зависимости от ее интенсивности под кожу вводят 0,2—0,5 мл 3-го разведения (20—50 ТЕ). Пороговые дозы туберкулина для подкожного введения применяют для определения активности малых форм туберкулеза. В этом варианте подкожно вводят дозу туберкулина в 2—4 раза больше установленной при определении внутрикожного титра. Подпороговые дозы используют для суждения о динамике функциональных изменений под влиянием лечения. В таких случаях подкожно вводят 0,2—0,4 мл туберкулина, разведения в 10 раз меньше порогового.

В. Ю. Мишин предложил использовать для постановки пробы Коха стандартный раствор туберкулина, содержащий в 0,1 мл 2 ТЕ ППД-Л. Для подкожного введения 20 ТЕ необходимо набрать в стерильный шприц с иглой 1 мл стандартного раствора туберкулина

(20 ТЕ ППД-Л) и ввести под кожу верхней трети плеча после предварительной обработки кожи 70° спиртом, для введения 50 ТЕ – 2,5 мл и для 100 ТЕ – 5 мл стандартного раствора туберкулина ППД-Л.

Туберкулин при пробе Коха вводится под кожу лопатки.

В ответ на пробу Коха развиваются следующие виды реакций:

- общая
- очаговая
- местная

Местная реакция считается положительной при размерах инфильтрата 15—20 мм и более. При гиперергических реакциях возможно образование везикул, булл, лимфангита, некроза. Измерение диаметра инфильтрата позволяет точно оценить реакцию и отразить степень чувствительности организма к использованному количеству туберкулина, в отрыве от общей и очаговой реакции она малоинформативна.

Общая реакция – это развитие интоксикационного синдрома в ответ на пробу. Для учета температурной реакции целесообразно проводить термометрию с интервалами 3 часа 6 раз в сутки на протяжении 7 дней (2 дня до пробы и 5 дней на фоне пробы). Температурную реакцию следует считать положительной, если отмечается повышение температуры на 0,5°С по сравнению с максимальной до подкожного введения туберкулина. Температурная реакция может сопровождаться симптомами общей интоксикации, хотя и не всегда. Проявлением общей реакции организма на введение туберкулина являются изменения показателей гемограммы, протеинограммы и других тестов. Спустя 30 минут или 1 час после подкожного введения туберкулина отмечается уменьшение абсолютного числа эозинофилов (проба Ф. А. Михайлова), через 24—28 часов могут быть выявлены по сравнению с исходными показателями увеличение СОЭ на 5 мм/ч и более, количества палочкоядерных нейтрофилов на 6 % и более, уменьшения содержания лимфоцитов на 10 % и тромбоцитов – на 20 % и более (проба Н. Н. Боброва).

При изучении протеинограммы спустя 24—48 часов после подкожного введения туберкулина может отмечаться уменьшение альбуминно-глобулинового коэффициента за счет снижения содержания альбуминов и увеличения α_1 - и α_2 - и гамма-глобулинов (белково-туберкулиновая проба А. Е. Рабухина, Р. А. Иоффе). Эта проба счита-

ется положительной при изменении показателей не менее чем на 10 % от исходного уровня.

Более высокая диагностическая информативность была отмечена А. Е. Рабухиным (1980) при изучении содержания сывороточных иммуноглобулинов после подкожного введения 20 ТЕ. Иммуноглобулино-туберкулиновая проба – увеличение через 72 часа содержания иммуноглобулинов всех классов (в большей мере иммуноглобулина А) оказывается положительной у 97 % больных активным туберкулезом.

Информативность отдельно взятых показателей содержания сиаловых кислот, С-реактивного белка, липопротеидов, гиалуронидазы, гаптоглобина лактатдегидрогеназы на фоне подкожного введения туберкулина невелика, но в комплексе они повышают диагностические возможности определения активности туберкулезного процесса и дифференциации его от неспецифических заболеваний.

Очаговая реакция имеет наиболее важное значение в оценке активности процесса. Она характеризуется усилением перифокального воспаления вокруг туберкулезного очага. Например, при легочном процессе очаговая реакция будет проявляться усилением кашля, болей в груди, увеличением количества отделяемой мокроты, хрипов, усилением шума трения плевры, кровохарканьем, а рентгенологически – нарастанием воспалительных изменений в зоне специфического поражения (очагов или каверны); при туберкулезе почек – появлением лейкоцитов и МБТ в моче; при свищевых формах периферического лимфаденита, костного туберкулеза или кожной волчанки и др. – усилением гноетечения и т. п.

Для учета очаговой реакции при туберкулезе органов дыхания наряду с ранее перечисленными клиническими и рентгенологическими признаками целесообразно исследовать на МБТ промывные воды бронхов, мокроту. При этом у больных активным туберкулезом увеличивается процент находок МБТ как методом микроскопии, так и методом посева на питательные среды.

Как своеобразную очаговую реакцию можно рассматривать «воспаменение» угасших кожных туберкулиновых проб, произведенных задолго (не менее чем за 2 месяца) до последнего введения туберкулина в другой участок кожи.

Глава 6

ДИАСКИНТЕСТ

Диаскинтест – инновационный диагностический препарат для внутрикожного применения, предназначенный для повышения качества диагностики туберкулезной инфекции. Диаскинтест был разработан в Российском НИИ Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова и прошел клинические исследования, показавшие его высокую эффективность. Диаскинтест превосходит пробу Манту с 2 ТЕ по чувствительности на 13—15 %, а по специфичности – на 30—40 %. Метод основан на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для МБТ антигены.

Как уже было отмечено выше, диагностические тесты с использованием туберкулина имеют ряд недостатков, так как данный препарат представляет собой смесь большого количества антигенов, характерных как для вирулентных штаммов МБТ, так и для вакцинного штамма, и для нетуберкулезных МБТ. К тому же интерпретация результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л объективно затруднена в силу иммунизации детей и подростков против туберкулеза. Объективным фактором, затрудняющим своевременное выявление первичного инфицирования МБТ, является также и монотонная чувствительность к туберкулину в результате наслоения инфекционной аллергии на поствакцинальную.

Сегодня, когда расшифрован геном микобактерий, появилась возможность использования для диагностики туберкулеза антигенов, присутствующих только в вирулентных штаммах МБТ. Диаскинтест содержит рекомбинантный белок, представляющий собой два связанных антигена – ESAT6 и CFP10, продуцируемых генетически модифицированной культурой *Escherichiacoli*. Данные антигены закодированы в зоне RD1 генома МБТ и экспрессируются только при размножении последних. Вследствие этого положительный результат на введение диаскинтеста будет наблюдаться только при активной туберкулезной инфекции, т. е. когда МБТ в организме человека находятся в активном размножающемся состоянии.

Поскольку ESAT6 и CFP10 характерны для вирулентных штаммов микобактерий туберкулеза (*Micobacterium tuberculosis* и *Micobacterium bovis*) и отсутствуют в вакцинном штамме

Micobacterium bovis BCG и у большинства нетуберкулезных микобактерий, диаскинтест вызывает иммунную реакцию (реакцию гиперчувствительности замедленного типа) только на МБТ – возбудителей туберкулеза у человека и не дает реакции, связанной с вакцинацией БЦЖ. Представленные антигены ранее были использованы для разработки других диагностических тестов, в основе которых лежит реакция Т-лимфоцитов *in vitro* с продукцией гамма-интерферона: T-SPOT.TB и QuantiFERON-TBGold.

Одна доза (0,1 мл) диаскинтеста содержит:

- рекомбинантный белок CFP10—ESAT6 – 0,2 мкг,
- натрий фосфорно-кислый двузамещенный 2-водный – 0,3876 мг,
- натрия хлорид – 0,46 мг,
- калий фосфорно-кислый однозамещенный – 0,063 мг,
- полисорбат 80 (в качестве стабилизатора) – 0,005 мг,
- фенол (в качестве консерванта) – 0,25 мг,
- воду для инъекций – до 0,1 мл.

Использование диаскинтеста регламентируется Приказом Минздравсоцразвития России от 29 октября 2009 г. № 855 «О внесении изменений в Приложение № 4 к Приказу Минздрава от 21 марта 2003г. № 109» (см. приложение). Диаскинтест не обладает сенсibiliзирующим действием, не токсичен. В отдельных случаях на введение препарата диаскинтест возможно появление кратковременных признаков общей неспецифической реакции: недомогания, головной боли, повышения температуры тела. При внутрикожном введении вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Специфическая активность диаскинтеста сопоставима с активностью туберкулина. Однако зависимость ответной реакции от степени выраженности туберкулезного поражения более значительна при пробах с диаскинтестом, чем с туберкулином.

Диаскинтест предназначен для постановки внутрикожной пробы во всех возрастных группах с целью:

- диагностики туберкулеза, оценки активности процесса и выявления лиц с высоким риском развития активного туберкулеза;
- дифференциальной диагностики туберкулеза;
- дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии (гиперчувствительности замедленного типа);

– оценки эффективности противотуберкулезного лечения в комплексе с другими методами.

Для индивидуальной и скрининговой диагностики туберкулезной инфекции внутрикожную пробу с препаратом Диаскинтест применяют по назначению врача-фтизиатра или при его методическом обеспечении.

Для идентификации (диагностики) туберкулезной инфекции пробу с препаратом Диаскинтест проводят:

– лицам, направленным в противотуберкулезное учреждение для дополнительного обследования на наличие туберкулезного процесса;

– лицам, относящимся к группам высокого риска по заболеванию туберкулезом, с учетом эпидемиологических, медицинских и социальных факторов риска;

– лицам, направленным к фтизиатру по результатам массовой туберкулинодиагностики.

Для дифференциальной диагностики туберкулеза и других заболеваний пробу с препаратом Диаскинтест проводят в комплексе с клинико-лабораторным и рентгенологическим обследованием в условиях противотуберкулезного учреждения.

Для наблюдения за пациентами, состоящими на учете у фтизиатра, с различными проявлениями туберкулезной инфекции в условиях противотуберкулезного учреждения внутрикожную пробу с препаратом Диаскинтест проводят при контрольном обследовании во всех группах диспансерного учета с интервалом 3—6 месяцев.

В связи с тем, что препарат не вызывает реакцию гиперчувствительности замедленного типа, связанную с вакцинацией БЦЖ, проба с препаратом Диаскинтест не может быть использована вместо туберкулинового теста для отбора лиц на первичную вакцинацию и ревакцинацию БЦЖ.

Противопоказания для постановки пробы с препаратом диаскинтест

Абсолютные:

– индивидуальная непереносимость туберкулина.

Относительные:

– острые и хронические (в период обострения) инфекционные заболевания, за исключением подозрительных на туберкулез случаев;

– соматические и другие заболевания в период обострения;

– распространенные кожные заболевания;

- аллергические состояния;
- эпилепсия.

В детских коллективах, где имеется карантин по детским инфекциям, проба проводится только после снятия карантина. Постановку диаскинтеста необходимо планировать до проведения профилактических прививок или через 1 месяц после прививки.

Профилактические прививки можно проводить здоровым детям и подросткам непосредственно после постановки диаскинтеста при отрицательном его результате, при сомнительном или положительном – при исключении локальных проявлений туберкулеза через 6 месяцев.

Методика постановки пробы с препаратом диаскинтест

Проба проводится по назначению врача детям, подросткам и взрослым специально обученным медицинским персоналом, имеющим допуск к проведению внутрикожных тестов.

Препарат вводят строго внутрикожно. Для проведения пробы применяют туберкулиновые шприцы и тонкие короткие иглы с косым срезом. Запрещается применять шприцы, предназначенные для инъекций инсулина. Перед употреблением необходимо проверить дату их выпуска и срок годности. Забор препарата из флакона: резиновую пробку флакона с препаратом тщательно обтирают марлей, смоченной 70 % этиловым спиртом. Шприцем набирают 0,2 мл (две дозы) препарата диаскинтест и выпускают раствор до метки 0,1 мл в стерильный ватный тампон. Пробу проводят обследуемым в положении сидя. Диаскинтест проводят на внутренней поверхности средней трети предплечья: правое и левое предплечья чередуют. После обработки участка кожи 70 % этиловым спиртом в верхние слои натянутой кожи параллельно ее поверхности вводят 0,1 мл препарата диаскинтест. При постановке пробы, как правило, в коже образуется папула в виде «лимонной корочки» размером 7—10 мм в диаметре беловатого цвета. Флакон с препаратом после вскрытия допускается хранить не более 2 часов.

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

Оценка и интерпретация результатов. Результат пробы оценивают врач или обученная медсестра через 72 часа с момента ее проведения путем измерения поперечного (по отношению к оси предпле-

чья) размера гиперемии и инфильтрата (папулы) в миллиметрах прозрачной линейкой. Гиперемию учитывают только в случае отсутствия инфильтрата.

Ответная реакция на диаскинтест считается:

отрицательной – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии уколочной реакции до 2 мм;

сомнительной – при наличии гиперемии без инфильтрата;

положительной – при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.

Положительные реакции на диаскинтест условно различаются по степени выраженности:

слабо выраженная реакция – при наличии инфильтрата размером до 5 мм;

умеренно выраженная реакция – при размере инфильтрата 5—9 мм;

выраженная реакция – при размере инфильтрата 10—14 мм;

гиперергическая реакция – при размере инфильтрата 15 мм и более, при везикуло-некротических изменениях и (или) лимфангите, лимфадените независимо от размера инфильтрата.

В отличие от реакции гиперчувствительности замедленного типа, кожные проявления неспецифической аллергии (в основном гиперемия) на препарат, как правило, наблюдаются сразу после постановки пробы и через 48—72 часа обычно исчезают.

Препарат диаскинтест не вызывает реакции гиперчувствительности замедленного типа:

– у лиц, не инфицированных МБТ;

– у лиц, ранее инфицированных МБТ с неактивной туберкулезной инфекцией;

– у больных туберкулезом в период завершения инволюции туберкулезных изменений при отсутствии клинических, рентгено-томографических, инструментальных и лабораторных признаков активности процесса;

– у лиц, излечившихся от туберкулеза.

Одновременно проба с препаратом Диаскинтест может быть отрицательной у больных туберкулезом с выраженными иммунопатологическими нарушениями, обусловленными тяжелым течением туберкулезного процесса, у лиц на ранних стадиях инфицирования МБТ, на ранних стадиях туберкулезного процесса у лиц, имеющих сопутствующие заболевания, сопровождающиеся иммунодефицит-

ным состоянием. В связи с этим отрицательный результат диаскинтеста при наличии характерных клинико-рентгенологических изменениях не является показанием для исключения туберкулеза из дифференциально-диагностического перечня.

В учетных документах отмечают: название препарата; предприятие-изготовитель, номер серии, срок годности; дату проведения пробы; введение препарата в левое или правое предплечье; результат пробы.

Тактика диспансерного наблюдения детей и подростков с учетом результатов диаскинтеста

Детям и подросткам, наблюдающимся в VI группе диспансерного учета при отсутствии реакции на препарат диаскинтест, пробу необходимо повторить через 3 месяца, затем через 12 месяцев. При сохраняющемся отрицательном результате диаскинтеста показано снятие с учета. Детям и подросткам, у которых на фоне инфицирования МБТ впервые установлен сомнительный или положительный результат диаскинтеста, проводится полное клинико-рентгенологическое обследование в противотуберкулезном диспансере для исключения локального процесса с использованием компьютерной томографии органов грудной клетки, ультразвукового исследования внутренних органов и т. д. При отсутствии клинико-рентгенологических изменений показано проведение превентивного лечения. Длительность, интенсивность (количество противотуберкулезных препаратов) и режим (амбулаторный или стационарный) превентивного лечения подбираются индивидуально с учетом факторов риска. Срок диспансерного наблюдения в этом случае продляют до 18—24 месяцев. Пробу с препаратом диаскинтест повторяют каждые 6 месяцев (по показаниям чаще).

Детям и подросткам, наблюдающимся в III А группе диспансерного учета при отрицательном результате на диаскинтест, лечение не показано, если нет дополнительных факторов риска, пробу необходимо повторить через 6 месяцев, затем через 12 месяцев. При сохраняющемся отрицательном диаскинтесте показан перевод в III Б группу диспансерного учета через 12 месяцев. При сомнительной реакции на препарат диаскинтест показано лечение 2 противотуберкулезными препаратами, диаскинтест повторяют через 6 и 12 месяцев. При сохраняющемся сомнительном или отрицательном диаскинтесте показан перевод в III Б группу диспансерного наблюдения через 12 меся-

цев. При положительном результате диаскинтеста показан перевод в I Б или I А группу диспансерного учета и лечение в соответствии с режимами химиотерапии, после окончания курса химиотерапии – перевод в III Б группу диспансерного учета через 12 месяцев.

При слабо выраженной положительной пробе на диаскинтест и малых остаточных изменениях возможно наблюдение по III А группе диспансерного учета с лечением 2 противотуберкулезными препаратами в течение 6 месяцев. При сохраняющемся положительном результате диаскинтеста срок наблюдения в III группе диспансерного учета может быть продлен.

Превентивное лечение

Цель превентивного лечения – вторичная профилактика заболевания туберкулезом. Важным является сбалансированное полноценное питание с достаточным содержанием в пище белка и витаминов, нормализация режима учебы, труда и отдыха. Необходимо проведение санации всех хронических очагов инфекции под наблюдением соответствующих специалистов (ЛОР-врач, стоматолог, дерматолог, гастроэнтеролог и т.д.).

Показаниями для назначения превентивного лечения являются:

- положительные и сомнительные реакции на аллерген туберкулезный рекомбинантный,
- наличие контакта с больными туберкулезом.

Принципы превентивного лечения

1. Прием противотуберкулезных препаратов (ПТП) строго под контролем медицинского работника в условиях:

- туберкулезного санатория, специализированного д/сада;
- стационара круглосуточного пребывания (детское отделение);
- стационара дневного пребывания;
- амбулаторного лечения (при изоляции больного) с привлечением лечебно-профилактического учреждения первичной медико-санитарной помощи (близость от места проживания, фельдшерско-акушерского пункта).

2. Формирование приверженности родителей к проведению профилактического лечения;

Интермиттирующий метод приема ПТП только при плохой их переносимости.

Препараты для превентивного лечения

Назначаются один или два ПТП длительностью от 3 до 6 месяцев (превентивная химиотерапия) (табл. 3).

Главным критерием эффективности превентивной химиотерапии является отсутствие заболевания туберкулезом в дальнейшем.

Таблица 3

Противотуберкулезные препараты, используемые для превентивного лечения

Препарат	Суточные дозы препаратов, мг/кг массы тела	Максимальные суточные дозы препаратов, мг	Побочные реакции
Изониазид (H)	8-10	500	Периферическая нейропатия; Токсический гепатит
Метазид	20-30	1000	Периферическая нейропатия; Токсический гепатит
Фтивазид	20-30	1500	Периферическая нейропатия
Пиразинамид (Z)	20-30	1500	Токсический гепатит
Этамбутол (E)	15-20	1200-1600	Неврит зрительного нерва
Рифампицин (R)	5-10	450	Токсический гепатит

При выборе препаратов для проведения превентивной химиотерапии необходимо учитывать возрастные и медицинские противопоказания для того или иного препарата:

- производные изоникотиновой кислоты (изониазид, метазид) противопоказаны при судорожных состояниях, в частности эпилепсии; с осторожностью необходимо назначать при заболеваниях печени, после перенесенного гепатита;
- этамбутол не назначают детям до 5 лет; противопоказан при диабетической ретинопатии, неврите зрительного нерва;
- пиразинамид противопоказан при подагре, с осторожностью необходимо назначать при заболеваниях печени, перенесенном гепатите, метаболической нефропатии – уратурии;
- рифампицин противопоказан при активном гепатите.

При появлении побочных реакций, препарат отменяется на 5-7 дней, проводится симптоматическая коррекция побочных реакций. В

случае появления побочных реакций после возобновления лечения, препарат, вызвавший эти побочные явления, заменяется другим противотуберкулезным препаратом основного ряда.

При развитии неустраняемых побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов превентивная химиотерапия далее не проводится.

Режимы превентивной химиотерапии по результатам реакции на препарат диаскинтест представлены в таблице 4.

Таблица 4

Режимы превентивной химиотерапии детей и подростков, наблюдающихся в VI группе диспансерного учета по результатам пробы с препаратом диаскинтест

		Результат пробы с препаратом диаскинтест	
		сомнительный	положительный
Факторы риска	нет	Н 3 месяца	НЗ/Е/Р 3 месяца
	есть	НЗ/Е 3 месяца	НЗ/Е/Р 6 месяцев

Глава 7

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

В настоящее время лабораторная диагностика занимает ведущее место в выявлении многих инфекционных заболеваний. Подтверждение диагноза туберкулеза основывается на результатах микробиологических анализов при выделении из биологического материала возбудителя МБТ.

Для получения оптимальных результатов при исследовании клинических материалов необходимо соблюдать следующие условия:

- сбор материала производить рано утром сразу после подъема ребенка; собранный материал необходимо как можно быстрее доставлять в лабораторию; в случае невозможности немедленной доставки материал сохраняют в холодильнике при 5—10 °С не более 3 дней; при более длительном хранении во избежание получения неверных результатов необходима консервация материала;

- при перевозке материала тщательно следить за сохранностью флаконов и точностью маркировки.

Мокрота. У пациентов, выделяющих мокроту в достаточном количестве, для исследования собирают ее утреннюю порцию. Качественным материалом можно считать мокроту, имеющую слизистый или слизисто-гнойный характер, а также содержащую плотные белеватые включения. Желтоватый, серый или бурый цвет мокроты позволяет предположить диагностическую ценность материала. Достаточный объем исследуемой порции мокроты составляет 3—5 мл, однако допустимо исследование и меньших по объему порций. Если же пациент не выделяет мокроту или выделяет ее только эпизодически и в скудном количестве, то накануне вечером и рано утром в день сбора мокроты следует дать ему отхаркивающее средство или применить раздражающие ингаляции. Собранный таким образом материал не подлежит консервации, поэтому приготовление мазков из такого материала необходимо производить в день его сбора.

При отсутствии мокроты, невозможности проведения аэрозольной ингаляции или ее безуспешности для исследования на микобактерии берут промывные воды бронхов или желудка.

Промывные воды желудка исследуют преимущественно у детей младшего возраста, которые плохо откашливают мокроту и часто проглатывают ее. Во избежание смешивания проглоченной мокроты с пищей промывные воды желудка следует брать натощак. Последний прием пищи должен быть не менее чем за 12 часов до взятия промывных вод желудка. Перед забором материала для нейтрализации желудочного содержимого пациенту дают выпить 100—150 мл раствора питьевой соды (1 чайная ложка соды на 1 стакан воды). Раствор готовят на стерильной дистиллированной воде для исключения возможности попадания в желудок кислотоустойчивых сапрофитов, которые могут содержаться в водопроводной воде. После этого вводят желудочный зонд и собирают содержимое желудка в стерильный флакон. Материал немедленно доставляют в лабораторию и подвергают обработке, чтобы исключить повреждающее влияние на возбудителя содержащихся в материале желудочных ферментов.

Моча (средняя или вся утренняя порция) собирается в стерильную посуду после тщательного туалета наружных половых органов. В лаборатории мочу центрифугируют, используя метод накопления осадка. В дальнейшем исследуют осадок.

Современная *микробиологическая диагностика* туберкулеза состоит из нескольких методов, направленных на выявление возбудителя, определение лекарственной чувствительности и типирование микобактерий. Выявление возбудителя (микроскопия, посев и ПЦР) проводится как минимум из двух образцов мокроты, собранных до начала химиотерапии (табл. 5).

Таблица 5

Методы выявления микобактерий туберкулеза

Микробиологические	БАКТЕРИОСКОПИЧЕСКИЕ – с окраской по Циль-Нельсену; – с окраской флюорохромами
	КУЛЬТУРАЛЬНЫЕ – посевы на плотные питательные среды (Левенштейна-Йенсена, Финна II); – посевы на жидкие питательные среды с автоматизированным учетом роста типа ВАСТЕС MGIT 960 ТВ
Молекулярно-генетические	Биочиповая, стриповая, картриджная технологии, ПЦР в режиме реального времени

Достаточным основанием для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез» может быть выявление микобактерий туберкулезного комплекса хотя бы в одном образце.

Обнаружение возбудителя. Обнаружение возбудителя начинается с наиболее простых и быстрых *бактериоскопических методов* с использованием светового микроскопа с окраской по Циль-Нельсену и люминесцентного с окраской флюорохромами

Первый метод основан на проникновении карболового фуксина в микробную клетку через мембрану, включающую в себя восково-липидный слой, при одновременном воздействии нагревания и сильного протравливающего действия фенола. Последующее обесцвечивание мазка 25 % раствором серной кислоты или 3 % солянокислым спиртом приводит к обесцвечиванию всех некислоустойчивых структур. Обесцвеченные элементы мазка докрашивают 0,3 % раствором метиленового синего. Микобактерии не воспринимают обычные анилиновые красители, в результате чего кислотоустойчивые микобактерии окрашиваются в малиново-красный цвет, а другие микробы и клеточные элементы – в голубой цвет (рис. 2).

	<p>Дайте мазку полностью высохнуть при комнатной температуре, а затем зафиксируйте мазок (лицевой стороной вверх) в пламени горелки</p>
	<p>Разместите мазки на мостике для окрашивания так, чтобы они не соприкасались. Не забывайте использовать контрольные положительные и контрольные отрицательные мазки.</p>
	<p>На мазок поместите фильтровальную бумагу по размеру мазка. Нанесите на мазки раствор карболового фуксина (5 мл)</p>
	<p>Осторожно, с помощью пламени горелки, подогрейте мазки до появления пара. Окрашивайте в течение пяти минут.</p>










	Осторожно промойте мазки водой.
	Дайте воде стечь.
	Нанесите на мазки обесцвечивающий раствор на три минуты (25 % р-р серной кислоты или 3 % солянокислый спирт)
	Тщательно промойте мазки водой.
	Дайте воде стечь.
	Для контрастного окрашивания нанесите на мазки раствор метиленового синего (5 мл) на одну минуту.
	Слейте с мазков раствор метиленового синего.
	Промойте мазки водой.
	Разместите мазки на подставке и дайте им высохнуть на воздухе.

Рис. 2. Методика окраски патологического материала по Циль-Нельсену

Преимущество бактериоскопии в быстроте получения результата. Бактериоскопия мазка имеет большое значение не только для диагностики и прогноза, но и позволяет оценить эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу (особенно в районах с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой).

Результаты микроскопии по Циль-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;
 - (+++)
- более 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 %. В связи с этим *необходимо помнить, что отрицательный результат микроскопии не исключает возможности наличия инфекции!*

Помимо данной методики, применяют окраску флюорохромами для люминесцентной микроскопии, что позволяет достичь наилучших результатов. Применение этого метода повышает эффективность микроскопии на 10—15 %. При обработке микобактерий люминесцентными красителями (аурамин, родамин и др.) эти вещества также связываются с воскоподобными структурами микробной клетки. При облучении окрашенных клеток возбуждающим источником света (определённый спектр ультрафиолетового излучения) они начинают светиться оранжевым или ярко-красным светом на черном или тёмно-зелёном фоне. В связи с высокой яркостью и контрастностью видимого изображения можно снизить общее увеличение микроскопа в 4—10 раз, чем расширяется поле зрения и уменьшается время просмотра препарата. Наряду с этим за счёт значительно большей глубины резкости можно повысить комфортность исследования.

При использовании флуоресцентной микроскопии на просмотр той же площади мазка затрачивают значительно меньше времени, чем при световой микроскопии мазков, окрашенных по Цилю-Нельсену. Если за рабочий день микроскопист просматривает примерно 20—25 таких мазков, то с помощью флуоресцентной микроскопии он может исследовать за то же время более 60—80 образцов. Окраска клеток смесью аурамина и родамина является в некотором роде специфической для кислотоустойчивых микобактерий, которые в этом случае имеют вид золотистых палочек. Сапрофиты окрашиваются в зеленоватый цвет. Другое важное преимущество метода флуоресцентной микроскопии – возможность обнаруживать изменённые микобактерии.

Последние достижения в области флуоресцентной микроскопии, а именно использование LED (light emitted diode – светоизлучающие

диоды) нанотехнологий, в корне изменили ее технические возможности. В 2007 г. фирма «LW Scientific» выпустила LuminTM, представляющую LED приставку, которая конвертирует обычный световой микроскоп во флуоресцентный. При этом нет необходимости проводить методику в темной комнате, и она безопасна в эксплуатации – в случае разбивания люминесцентных ламп не выделяются токсические вещества. Результаты исследований по информативности LED-микроскопии (ВОЗ) демонстрируют, что по сравнению с люминесцентной микроскопией чувствительность LED-микроскопии повышается на 5 %, а специфичность – на 1 %; по сравнению с простой микроскопией чувствительность повышается на 6 %, без потери специфичности.

Золотым стандартом выявления микобактерий признаны **культуральные исследования**. Проведение культуральных и дополнительных бактериологических методов исследования возможно только в противотуберкулезных учреждениях или диагностических центрах.

Метод посева патологического материала, или культуральный метод, отличается большей чувствительностью, чем микроскопия мазков, и имеет перед последним ряд преимуществ. Он позволяет обнаруживать несколько десятков жизнеспособных МБТ в исследуемом материале и имеет большую диагностическую ценность. По сравнению с микроскопией культуральное исследование позволяет увеличить число выявленных больных туберкулёзом более чем на 15—25 %, а также верифицировать туберкулёз на более ранних стадиях. Очень важным преимуществом культурального исследования считают возможность получения культуры возбудителя, которая может быть идентифицирована и изучена в отношении лекарственной чувствительности, вирулентности и других биологических свойств.

К недостаткам методов культивирования следует отнести их длительность (срок ожидания результатов достигает 10 недель и более), высокую стоимость, сложность обработки диагностического материала до исследования.

Принципы предпосевной обработки диагностического материала. Обычные микробиологические методики не могут быть использованы при проведении исследований на туберкулёз. Это связано с тем, что растут микобактерии туберкулёза очень медленно, а большинство проб клинического материала содержит быстрорастущие гноеродные и гнилостные микроорганизмы, грибы. Их бурный рост на богатых

питательных средах мешает развитию микобактерий и не позволяет выделить возбудителя туберкулёза, 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 загрязнённости для предпосевной обработки используют различные деконтаминанты: для мокроты – раствор гидроксида натрия 4 %, растворы трёхзамещённого 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 загрязнённых проб, жиросодержащих материалов – раствор щавелевой кислоты до 5 %.

Наибольшее распространение в мире получил NALC-NaOH, выпускаемый в наборах. Деконтаминация тканесодержащих твёрдых материалов труднее, поскольку угадать степень дисперсности материала в процессе гомогенизации сложно. Например, обработка биоптатов лимфатических узлов нередко сопровождается повышенной частотой контаминации посторонней флорой. В этом случае можно использовать 1 % этоний. Негомогенный материал гомогенизируют с помощью стеклянных бус в присутствии деконтаминантов. Жидкие материалы предварительно центрифугируют и обработке подвергают только осадок.

Техника посева и инкубации. После предварительной обработки материал центрифугируют, за счёт 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. При этом необходимо помнить, что техника посева должна предотвращать кросс-контаминацию диагностического материала.

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 суток в горизонтальном положении. Это обеспечивает более равномерное всасывание материала в питательную среду. Через 2 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 визуально наблюдаемого со дня посева роста;
- интенсивность роста (число КОЕ);
- загрязнение посева посторонней микробной флорой или грибами (такие пробирки удаляют);
- отсутствие видимого роста. Пробирки оставляют в термостате до следующего просмотра.

Питательные среды. Для культивирования микобактерий используют различные питательные среды; плотные, полужидкие, жидкие. Однако ни одна из известных питательных сред не обладает свойствами, обеспечивающими рост всех микобактериальных клеток. В связи с этим для повышения результативности рекомендуют применять одновременно 2—3 питательные среды разного состава.

В качестве стандартной среды для первичного выделения возбудителя туберкулёза и определения его лекарственной чувствительности ВОЗ рекомендует среду Левенштейна-Йенсена. Это плотная яичная среда, на которой рост микобактерий получают на 20—25-й день после посева бактериоскопически положительного материала. Посевы бактериоскопически отрицательного материала требуют более длительного периода инкубации (до 10—12 недель).

В нашей стране широкое распространение получила предложенная Э. Р. Финном яичная среда Финн-П. Она отличается тем, что вместо L-аспарагина в ней используют глутамат натрия, запускающий иные пути синтеза аминокислот микобактерий. Рост появляется на этой среде несколько раньше, а частота выделения микобактерий на 6—8 % выше, чем на среде Левенштейна-Йенсена.

Для повышения эффективности бактериологической диагностики внелёгочного туберкулёза целесообразно включать в комплекс питательных сред модифицированные среды Финн-П. Для ускорения роста в питательную среду Финн-П дополнительно вводят натрий тиогликолат 0,05 %, снижающий концентрацию кислорода. Для защиты ферментных систем микобактерий от токсичных продуктов перекисного окисления липидов в питательную среду Финн-П вводят антиоксидант α -токоферола ацетат в концентрации 0,001 мкг/мл. Посев диагностического материала производят по стандартной методике.

Оценка и учет результатов посева диагностического материала. Некоторые штаммы и виды микобактерий растут медленно, рост может появляться даже к 90-му дню. Число таких культур невелико, но это заставляет выдерживать посева в термостате в течение 2,5—3 месяцев.

Вирулентные культуры микобактерий туберкулёза обычно растут на плотных яичных средах в виде R-форм колоний различной величины и вида. Колонии сухие, морщинистые, цвета слоновой кости, слегка пигментированные.

На других средах колонии микобактерий туберкулёза могут быть более влажными. 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);
- (+++)

В последние годы для ускорения роста микобактерий предложены питательные среды на агаровой основе с различными ростовыми добавками и применением специальной газовой смеси. Для получения роста микобактерий на этих средах при культивировании создают атмосферу с повышенным содержанием углекислого газа (4—7 %). С этой целью используют специальные CO₂-инкубаторы. Однако наибольшее развитие получили автоматизированные системы культивирования микобактерий: MGIT-ВАСТЕС-960. Система MGIT (mycobacteria growth indicating tube) относится к разработкам высоких технологий и предназначена для ускоренной бактериологической диагностики туберкулёза и определения чувствительности микобакте-

рий к препаратам первого ряда и некоторым препаратам второго ряда (рис. 3).



Рис. 3. Автоматизированная система культивирования микобактерий: MGIT-BACTEC-960 и основные этапы исследования

MGIT ориентирована на использование её в составе прибора ВАСТЕС-960. Культивируют микроорганизмы в специальных пробирках с жидкой питательной средой на основе модифицированной среды Middlebrook-7H9. Для стимуляции роста микобактерий и подавления роста посторонней микрофлоры используются добавки роста MGIT Growth Supplement и смесь антибактериальных препаратов PANTA.

Регистрацию роста микроорганизмов осуществляют оптически. В её основе лежит флуоресценция, возникающая при потреблении кислорода МБТ в процессе роста. Кислородзависимый флюорохромный краситель содержится на дне специальной пробирки и покрыт слоем силикона. Размножение микобактерий приводит к уменьшению количества кислорода в пробирке и снижению его концентрации, что вызывает усиление флуоресценции, которая становится видимой при облучении пробирки ультрафиолетовым светом и автоматически регистрируется фотодатчиками, встроенными в прибор ВАСТЕС-960. Интенсивность свечения регистрируют в единицах роста (GU- growth units). Данные роста заносятся в компьютер, где их можно сохранить автоматически. Компьютерный анализ кривых роста может дать информацию о наличии различных пулов микобактерий, в том числе

нетуберкулёзных, а также помогает оценить ростовые свойства микобактерий.

В результате внедрения системы MGIT-ВАСТЕС-960 время появления роста микобактерий значительно сократилось, составляет в среднем 11—14 дней против 33 дней на стандартной плотной питательной среде. Посев материала на жидкие среды обязательно сопровождают посевом на среду Левенштейна-Йенсена, играющую роль дублёра в тех случаях, когда на других средах микобактерии туберкулёза не дают роста.

Базовым методом молекулярно-генетических исследований является ПЦР. ПЦР позволяет амплифицировать (размножить) в пробирке нуклеотидную последовательность (фрагмент ДНК возбудителя) в течение нескольких часов в миллионы раз. Проведение реакции при наличии единичных цепей ДНК определяет исключительно высокую чувствительность анализа.

Нуклеотидная последовательность определённых участков в цепи ДНК определяет генетическое своеобразие микроорганизма, что объясняет высокую специфичность ПЦР.

Значение этого метода для обнаружения и исследования характеристик микобактерий туберкулёза обусловлено биологическими особенностями микроорганизма, обладающего очень медленным ростом: время удвоения ДНК микобактерий туберкулёза при их культивировании составляет 12—24 часа.

Принцип метода ПЦР состоит в амплификации – многократном, в миллионы раз умножении участков специфической последовательности ДНК в пробирочном микрообъёме при циклическом повторении следующих трёх стадий реакции, каждая из которых проходит в различном температурном режиме:

I стадия – денатурация двухцепочечной ДНК при нагревании с расхождением её цепей;

II стадия – комплементарное связывание (гибридизация) праймеров (затравочных олигонуклеотидов) с концевыми участками цепей строго специфического, избранного для умножения фрагмента ДНК;

III стадия – достройка цепи фрагмента ДНК с помощью термостабильной ДНК-полимеразы.

Для амплификации в пробирке должны быть молекулы матричной ДНК; 4 вида дезоксирибонуклеозидтрифосфатов (нуклеотидов), содержащих соответствующие азотистые основания: аденин (А), тимин

(Т), гуанин (Г), цитозин (Ц); искусственно синтезированные затравочные олигонуклеотиды (праймеры), состоящие из 18—20 пар оснований; термостабильный фермент ДНК-полимераза, имеющий температурный оптимум 68—72° С, и ионы магния.

Специфичность ПЦР зависит от выбора фрагмента ДНК. В соответствии с ним синтезируют фланговые затравочные олигонуклеотиды. Специфичность гибридизации и достройки цепи ДНК обусловлена принципом комплементарности следующих пар азотистых оснований: аденин-тимин, гуанин-цитозин.

Для определения генома микобактерий туберкулёзного комплекса наиболее эффективной мишенью амплификации в большинстве тест-систем избран фрагмент ДНК *IS6110*, который в большинстве штаммов микобактерий туберкулёза имеет в геноме значительное число (10—20) повторов, что обеспечивает, наряду со специфичностью, высокую чувствительность анализа. В то же время описаны штаммы микобактерий туберкулёза с малым числом повторов или отсутствием фрагмента *IS6110*.

Выделение молекул ДНК из биологического образца. Для проведения ПЦР молекулы ДНК возбудителя должны быть выделены из биологического материала в минимальном объёме, при минимальном количестве неспецифической ДНК и различных ингибиторов фермента – ДНК-полимеразы.

Подготовка проб должна проводиться в условиях, предотвращающих перекрёстное загрязнение исследуемых образцов выделяемыми молекулами ДНК. Для этого необходима предварительная обработка помещения ультрафиолетом, полов и рабочих поверхностей столов и приборов – хлорсодержащими растворами. Также необходимо обязательное использование чистых перчаток, одноразовых пробирок и наконечников к автоматическим пипеткам.

Для выделения ДНК микобактерий туберкулёза из клинических образцов (спинномозговая жидкость, бронхиальный смыв), не содержащих большого числа лейкоцитов, клеточного детрита или солей, достаточно центрифугировать пробу при 3—4 тыс. оборотах в минуту, добавить к осадку 20—30 мкл 2 % раствора тритона X-100 и прогреть при 90 °С в течение 30 минут.

Для подготовки проб мокроты необходимо эффективное разжижение, для которого обычно используют 4 % раствор натрия гидроксида и N-ацетил-L-цистеин (NALC) в количестве 50—80 мг на пробу

– в зависимости от вязкости образца. Раствор NALC должен быть приготовлен *ex tempore* либо порошок NALC можно добавить в сухом виде непосредственно в пробу. После разжижения необходимо центрифугирование проб в течение 15 минут при 3,5—4 тыс. оборотах в минуту (3000 g) в пробирках объёмом 50 мл с завинчивающимися крышками, т. е. в тех же условиях, которые рекомендуются для предпосевной подготовки мокроты.

Для экстракции ДНК из осадка 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. Неспецифические вещества, в том числе возможные ингибиторы, затем отмывают в 2,5-молярном растворе гуанидин-изотиоцианата и растворе этанола, после чего десорбируют молекулы ДНК в воде, и эти образцы используют для проведения ПЦР. Для упрощения технологии выделения ДНК «диатомовую землю» нередко заменяют магнитными микрочастицами, покрытыми оксидом кремния. При этом для осаждения частиц вместо центрифугирования применяют специальный магнитный штатив для микропробирок.

Методы детекции результатов. После завершения реакции амплифицированные фрагменты ДНК возбудителя идентифицируют. Хорошо известен метод *гельэлектрофореза*. При этом полученный фрагмент ДНК идентифицируют по положительному контролю, содержащему искомый специфический фрагмент ДНК, или по заранее известному размеру (числу нуклеотидных пар) фрагмента, который определяют с помощью стандартного молекулярного маркера.

В присутствии специфического красителя – этидия бромида, включающегося в двухцепочечную ДНК, синтезированный фрагмент ДНК выявляется в виде светящейся под действием ультрафиолета полосы.

Размер фрагмента ДНК, определяемый при электрофорезе по расстоянию пробега от старта, должен соответствовать известному маркеру молекулярного веса или положительному контролю.

Новые методы детекции реализованы в ПЦР в режиме *реального времени* и отличаются, прежде всего, тем, что ПЦР и детекция её результатов осуществляются одновременно в одной закрытой пробирке. Это не только технологически упрощает методику проведения анали-

за, но и предотвращает контаминацию лабораторных помещений и исследуемых образцов продуктами предшествующих ПЦР.

При ПЦР в реальном времени детекция результатов происходит за счет флуоресценции, возникающей при гибридизации флюорогенного ДНК-зонда с амплифицируемым в ходе ПЦР специфическим фрагментом ДНК. Структура флюорогенных ДНК-зондов построена таким образом, что флуоресцентный маркер высвобождается в результате ферментативной реакции или дистанцируется от молекулы гасителя флуоресценции только при специфической гибридизации с искомой молекулой ДНК, амплифицируемой в ходе ПЦР. При росте числа гибридизированных с зондом молекул возрастание флуоресценции до детектируемого уровня пропорционально числу молекул амплифицированного продукта. Поскольку при каждом цикле ПЦР количество молекул фрагмента ДНК умножается вдвое, номер цикла, с которого флуоресценция определяется и возрастает, обратно пропорционален числу молекул ДНК в исходном образце. Если в реакцию ввести в качестве калибратора несколько различных известных концентраций молекул соответствующего фрагмента ДНК МБТ, то с помощью компьютерной программы может быть рассчитано и количество геномов ДНК в исследуемом материале.

Необходимо отметить, что у ПЦР есть определенные сложности из-за процессов выделения, амплификации и выявления, а также ввиду опасений, связанных с риском инфицирования лаборантов с манипуляциями при работе с МБТ. В связи с этим был разработан автоматический метод амплификации нуклеиновых кислот на картриджной основе для работы с МБТ с использованием платформы **GeneXpert** (Cepheid, США), предназначенной для этиологической диагностики многих заболеваний. При этом данный метод имеет возможность одновременного выявления возбудителя методом ПЦР и определения чувствительности микобактерии туберкулеза к рифампицину одновременно в 16 образцах. В методику включен двухступенчатый процесс, включающий в себя обработку клинических образцов специальным реагентом и ПЦР.

Система GeneXpert была запущена в эксплуатацию в 2004 г. Она упрощает молекулярное тестирование, обеспечивая полную интеграцию и автоматизацию трех процессов (подготовка образца, амплификация и выявление), необходимых для молекулярного тестирования, в основе которого лежит ПЦР в режиме реального времени. Система

GeneXpert состоит из аппарата, персонального компьютера, сканера штриховых кодов и установленного программного обеспечения. В ней используются одноразовые картриджи с лиофилизированными реактивами, буфером и отмывающим раствором. Обнаружение и определение характеристик проводится в режиме реального времени с использованием шестицветного лазерного детектора (рис. 4).



Рис. 4. Автоматическая система GeneXpert/MTB/Rif

Роль молекулярно-генетических методов диагностики в клинической практике повышается, поскольку увеличивается число больных со скудным бактериовыделением. У детей, больных туберкулезом, верифицировать диагноз на бактериологическом уровне удается только в 5—10 % случаев, у подростков – в 50 %.

Для определения **лекарственной устойчивости МБТ** используется несколько групп методов (табл. 6).

Таблица 6

Методы определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза

Микробиологические	Метод абсолютных концентраций на плотной среде Левенштейна-Йенсена. Регистрация МБТ: – по росту колоний; – по нитратредуктазной активности МБТ. Метод пропорций на жидких питательных средах с автоматизированным учетом роста типа ВАСТЕС MGIT 960 ТВ
Молекулярно-генетические	Биочиповая, стриповая, картриджная технологии, ПЦР в режиме реального времени

В основном в РФ используется метод абсолютных концентраций, а также методы определения лекарственной устойчивости с автоматизированной радиометрической и флуоресцентной системой учета роста МБТ типа ВАСТЕС MGIT960 ТВ. В последнее время разрабатываются новые методы оценки лекарственной устойчивости на уровне генотипа. Изучение роли молекулярных механизмов резистентности показали наличие у МБТ генов, связанных с устойчивостью к различным препаратам (табл. 7).

Таблица 7

Мутации в геноме микобактерий туберкулеза, связанные с резистентностью к определенным препаратам

Препарат	Гены
Изониазид (H)	<i>katG</i> <i>inhA, ahpC kasA</i>
Рифампицин (R)	<i>rpoB</i>
Этамбутол (E)	<i>embCAB</i>
Пиразинамид (Z)	<i>pncA</i>
Стрептомицин (S)	<i>rpsL, rrs</i>
Протионамид (Pt)	<i>inhA</i>
Парааминосалициловая кислота (PAS)	<i>thyA</i>
Фторхинолоны (Fq)	<i>gyrA</i>
Циклосерин (Cs)	<i>traA</i>
Канамицин (K)	<i>rrs</i>
Капреомицин (Cm) Виомицин (Vi)	<i>tlyA</i>

Типирование микобактерий

Дифференциация микобактерий туберкулеза от нетуберкулезных микобактерий происходит следующими методами:

1. микробиологическими – по особенностям роста культуры на плотных средах (скорость роста, пигментообразование) и биохимическим тестам (обязательно); при культивировании МБТ на жидких питательных средах проводится тестирование на контаминацию (микроскопия культуры с окраской по Цилю-Нельсену и посев на кровяной агар) и затем молекулярно-генетическими методами подтверждается принадлежность к микобактериям туберкулезного комплекса;
2. молекулярными – иммунохроматографический тест, ПЦР, стриповая технология; протеомный масс-спектрометрический анализ.

Глава 8

ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ

Иммуноферментный анализ (ИФА) — это метод серологической диагностики, основанный на определении противотуберкулёзных антител в биологических жидкостях (сыворотка крови, капиллярная кровь, спинномозговая и плевральные жидкости).

Специфичность определения антител к МБТ зависит от используемых при иммунном анализе антигенов. Предложено значительное количество антигенов, самый первый из которых является туберкулин ППД, а также ультразвуковой дезинтеграт, тритоновый экстракт и другие комплексные препараты клеточных стенок, 5-антиген (Daniel), 60-антиген (Coccito), липоарабиноманнан, корд-фактор (трегалоза-6,6-димиколат), фибронектинсвязывающий антиген и др.

Уровень противотуберкулёзных антител в диагностическом материале зависит от активности и распространённости туберкулёзного процесса, от генетически детерминированной способности к синтезу антител у обследуемых лиц, реакции на перекрёстные антигены других микробов (Литвинов В. И. и др., 1988).

ИФА может быть использован:

- для первичного тест-отбора лиц, подлежащих дообследованию при массовых обследованиях населения на туберкулёз;
- для раннего выявления туберкулёза внелёгочной локализации (туберкулёз мочеполовой и костной систем);
- для дифференциальной диагностики туберкулёза и неспецифических заболеваний органов дыхания;
- для выявления реактивации туберкулёза.

Характеристика ИФА. Методика основана на взаимодействии антител в изучаемом объекте с антигеном, сорбированном на твёрдой фазе (полистироловых планшетах). Образующиеся комплексы «антиген-антитело» обнаруживаются с помощью пероксидазного конъюгата на основе моноклональных антител к иммуноглобулинам человека по появлению окрашивания на этапе ферментативного превращения субстратного раствора. Реакцию проявляют хромогенным субстратом. Чем интенсивнее окраска, тем больше антител связалось с антигеном. Количественный учёт реакции ведётся на специальной фотометрической аппаратуре.

Набор иммуноферментной тест-системы для обнаружения анти-тел к возбудителю туберкулеза рассчитан на проведение от 1 до 96 анализов, включая контроль.

Чувствительность зависит от характера и локализации процесса:

– минимальна, но не менее 50 % – при ограниченном диссеминированном, очаговом и инфильтративном туберкулезе легких, туберкулезе, а также внелегочном туберкулезе ограниченной протяженности;

– максимальна – приближается к 100 % – при распространенном диссеминированном и инфильтративном туберкулезе легких, казеозной пневмонии, хроническом фиброзно-кавернозном туберкулезе легких, а также распространенном внелегочном туберкулезе. Специфичность в среднем составляет не менее 96 %.

Метод иммуноферментного анализа отличается относительной простотой, экспрессностью, воспроизводимостью результатов и безопасностью работы. Использование данного метода позволяет обнаружить противотуберкулёзные антитела у 65—90 % больных туберкулёзом лёгких и внелёгочной локализаций (костной системы, мочеполовой и др.), у 5—14 % здоровых лиц и больных неспецифическими заболеваниями лёгких.

Наиболее целесообразным является применение метода серологического скрининга для обследования групп риска (особенно с ВИЧ-инфекцией), при дифференциальной диагностике туберкулёза, особенно при диагностике его внелёгочных форм. Наибольшую эффективность метод ИФА имеет в диагностике туберкулёзного менингита при исследовании спинномозговой жидкости. В этом случае чувствительность анализа составляет 80—85 %, а специфичность – 97—98 %. Имеются сведения об эффективности определения антител к микобактериям туберкулёза в слёзной жидкости при диагностике туберкулёзного увеита. Результаты серологического обследования методом иммуноферментного анализа должны фиксироваться в амбулаторных картах, контрольных картах диспансерного учёта. В случае получения положительного результата пациент дообследуется на туберкулез (клинико-лабораторные исследования, микробиологические и рентгенологические).

ACON Tuberculosis test (ACON Biotech Co, Ltd, КНР/США) – это экспресс-метод для выявления специфических антител у человека к МБТ в сыворотке, плазме и цельной крови (рис. 5).

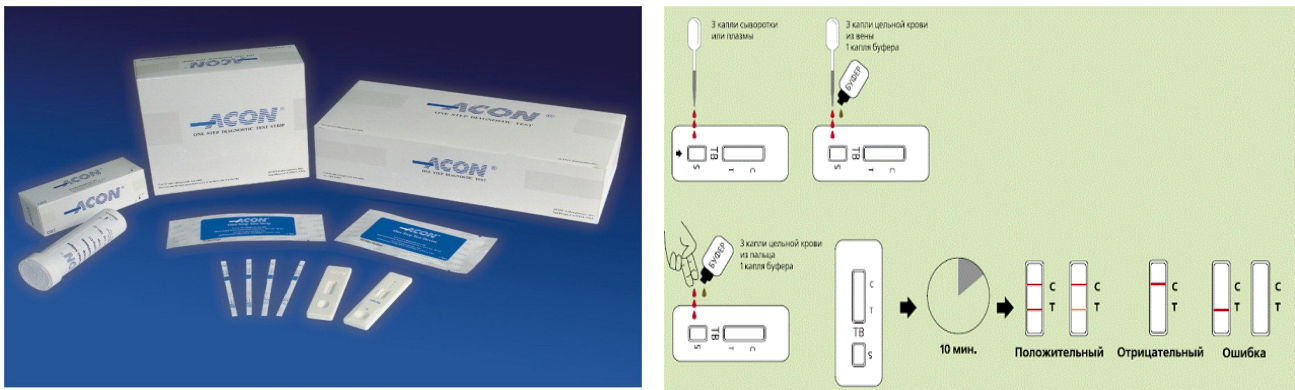


Рис. 5. Набор реагентов и этапы проведения анализа ACON Tuberculosis test

Метод основан на уникальном сочетании конъюгатов антииммуноглобулинов человека с красителем белков (А60) штамма вакцины БЦЖ высокой очистки для специфического обнаружения антител к МБТ. По мере прохождения образцов через абсорбирующее устройство конъюгаты красителя с антииммуноглобулинами человека связываются с IgG антителами человека, образуя комплекс «антиген-антитело», который связывается с А60-белками в тестовой зоне с образованием полосы фиолетового цвета. При отсутствии антител, возникших после БЦЖ, полоса в тестовой зоне не проявляется. Реакционная смесь продолжает продвигаться через абсорбирующее устройство из тестовой в контрольную зону. Несвязавшийся конъюгат взаимодействует с реагентами в контрольной зоне, образуя полосу фиолетового цвета и указывая на правильное функционирование теста.

Оценка результатов (рис. 5):

- отрицательный результат: проявляется только одна фиолетовая полоска в контрольной зоне «С». Второй видимой полоски в тестовой зоне «Т» нет, что указывает, что антител к МБТ нет;
- положительный результат: проявляются 2 фиолетовые полоски в контрольной зоне «С» и тестовой зоне «Т», указывающие на наличие антител, возникших на МБТ. Интенсивность окрашивания полосок может отличаться, что не влияет на результат теста;
- ошибка тестирования: если в контрольной зоне не проявилось никакой полосы, результат тестирования не следует принимать как достоверный. Процедуру тестирования следует повторить с помощью другой тест-плашки.

Положительные результаты данных тестов могут быть у инфицированных здоровых лиц и отсутствовать у пациентов с явлениями иммунодефицита.

Глава 9

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДУКЦИИ ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА АНТИГЕНАМИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА (IGRA – Interferon-Gamma Release Assays)

До недавнего времени кожный тест с туберкулином был единственным методом диагностики латентной туберкулезной инфекции. Кроме того, проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л вкупе с лабораторно-рентгенологическими методами исследования используются в качестве дополнительного инструмента для диагностики активного туберкулеза. Как уже было отмечено выше, туберкулин содержит в своем составе более 200 антигенов, которые широко распространены среди микобактерий. Они встречаются не только у МБТ и у использующегося для создания вакцины штамма БЦЖ, но и у многих нетуберкулезных микобактерий. В результате положительный отклик на введение 2 ТЕ ППД-Л наблюдается и у лиц, сенсibilизированных в результате контакта с нетуберкулезными микобактериями или у вакцинированных БЦЖ. За этим часто следует неоправданное назначение лечения. Кроме того, тест зачастую трудно интерпретировать из-за ошибок при применении туберкулина и субъективного считывания результатов теста. Тем не менее, основным недостатком пробы Манту является его низкая чувствительность при выявлении ЛТИ среди лиц с высоким риском развития активного туберкулеза: пациенты с иммуносупрессией (особенно с дефицитом клеточного иммунитета) и дети. Следует помнить также, что у ряда инфицированных, включая не только пациентов с иммунологическими нарушениями, но и здоровых людей, нет ответа на туберкулиновый тест.

В последние годы были разработаны и во многих странах разрешены к применению два варианта лабораторных теста для диагностики латентной туберкулезной инфекции, основанные на измерении продукции IFN- γ Т-лимфоцитами крови пациента в ответ на стимуляцию белками ESAT-6 и CFP-10. Один из них (зарегистрированный в России) – QuantiFERON (QFT), его поздняя версия QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT), (Cellestis, Victoria, Australia) использует твёрдофазный иммуносorbентный анализ для измерения антигенспе-

цифичной продукции IFN- γ циркулирующими Т-клетками в цельной крови.

Другой тест – T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, United Kingdom) – применяет технику Elispot для измерения количества мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих IFN- γ . Его предварительная версия – Elispot. Последние версии обоих тестов используют 3 антигена МБТ – ESAT-6, CFP-10 и TB7.7. Поскольку ESAT-6, CFP-10 экспрессируются при размножении МБТ, иммунный ответ на эти антигены соответствует наличию в организме активной туберкулёзной инфекции. Тесты IGRA обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. Они позволяют с достоверностью 95 % исключить наличие туберкулёзной инфекции.

Как известно, в иммунной защите от туберкулёзной инфекции велико значение Т-клеточного иммунитета. Основную роль берут на себя CD4⁺-Т-клетки, которые, по данным ряда исследователей, могут контролировать более 90 % внутриклеточных МБТ. IFN- γ продукт, в том числе, активированных при проникновении МБТ Т-лимфоцитов и принципиальный медиатор макрофагальной активности и устойчивости к внутриклеточным патогенам. Он обладает большим спектром противомикробного действия, стимулирует экспрессию антигенов тканевой совместимости классов I и II, усиливает цитотоксические реакции, опосредованные Т-лимфоцитами и NK-клетками. Многочисленными экспериментальными исследованиями показано, что недостаточная продукция IFN- γ ведет к неспособности организма ограничить рост и размножение внутриклеточных микобактерий. Мыши, лишённые гена, кодирующего продукцию IFN- γ , не способны активировать макрофаги и бороться с туберкулёзной инфекцией.

Для определения клеточного ответа к пептидным антигенам ESAT-6, CFP-10 и TB7.7 по уровню продукции IFN- γ в пробирках с образцами цельной крови применяется набор реагентов *in vitro* QuantiFERON® Gold ELISA с принадлежностями (рис. 6).

Антигены, используемые в диагностической тест-системе QuantiFERON®-TB Gold In-Tube IT, представляют собой пептидную смесь, симулирующую протеины ESAT-6, CFP-10 и TB7.7 (р4).

Многочисленные исследования показали, что эти пептидные антигены стимулируют образование IFN- γ в Т-клетках инфицированных МБТ индивидуумов, такого, как правило, не происходит у неинфицированных или прошедших БЦЖ-вакцинацию. При этом

медицинское лечение или какие-либо заболевания, ослабляющие защитные механизмы иммунной системы, потенциально могут ослабить иммунный клеточный ответ, т.е. снизить образование IFN- γ .



Рис. 6. Набор реагентов *in-vitro* QuantiFERON®-TB Gold

Пациенты, инфицированные *M. kansasii*, *M. szulgai* и *M. marinum*, могут также давать ответную реакцию на протеины ESAT-6, CFP-10 и TB7.7(p4), так как гены, в которых закодированы эти протеины, присутствуют в данных микроорганизмах. Следует иметь в виду, что QuantiFERON®-TB Gold IT является непрямой методом выявления заболевания и предназначен для использования в совокупности с оценкой риска наличия туберкулеза, рентгенографией и другими клиническими и лабораторными исследованиями.

Принцип анализа

Тест QuantiFERON®-TB Gold IT состоит из двух этапов.

На 1-м этапе производится забор проб цельной крови в несколько вакуумных пробирок QuantiFERON®-TB Gold, а именно в нулевую контрольную пробирку, в пробирку с антигеном туберкулина и в опциональную пробирку с митогеном.

При проведении теста диагностическим набором QuantiFERON®-TB Gold IT пробирка с митогеном может использоваться в качестве положительного контроля. Это особенно целесообразно в том случае, если иммунный статус пациента не выяснен. Кроме того, пробирка с митогеном может быть использована для контроля правильного обращения с пробой крови и её надлежащей инкубации.

Пробирка должна быть инкубирована при 37°C в кратчайшие сроки, не позднее 16 часов с момента забора крови. После 16—24-часовой инкубации пробирка центрифугируется. Затем плазма изымается и посредством метода твердофазного гетерогенного ИФА (ELISA) в ней определяется количество IFN-γ (в МЕ/мл) (рис. 7).

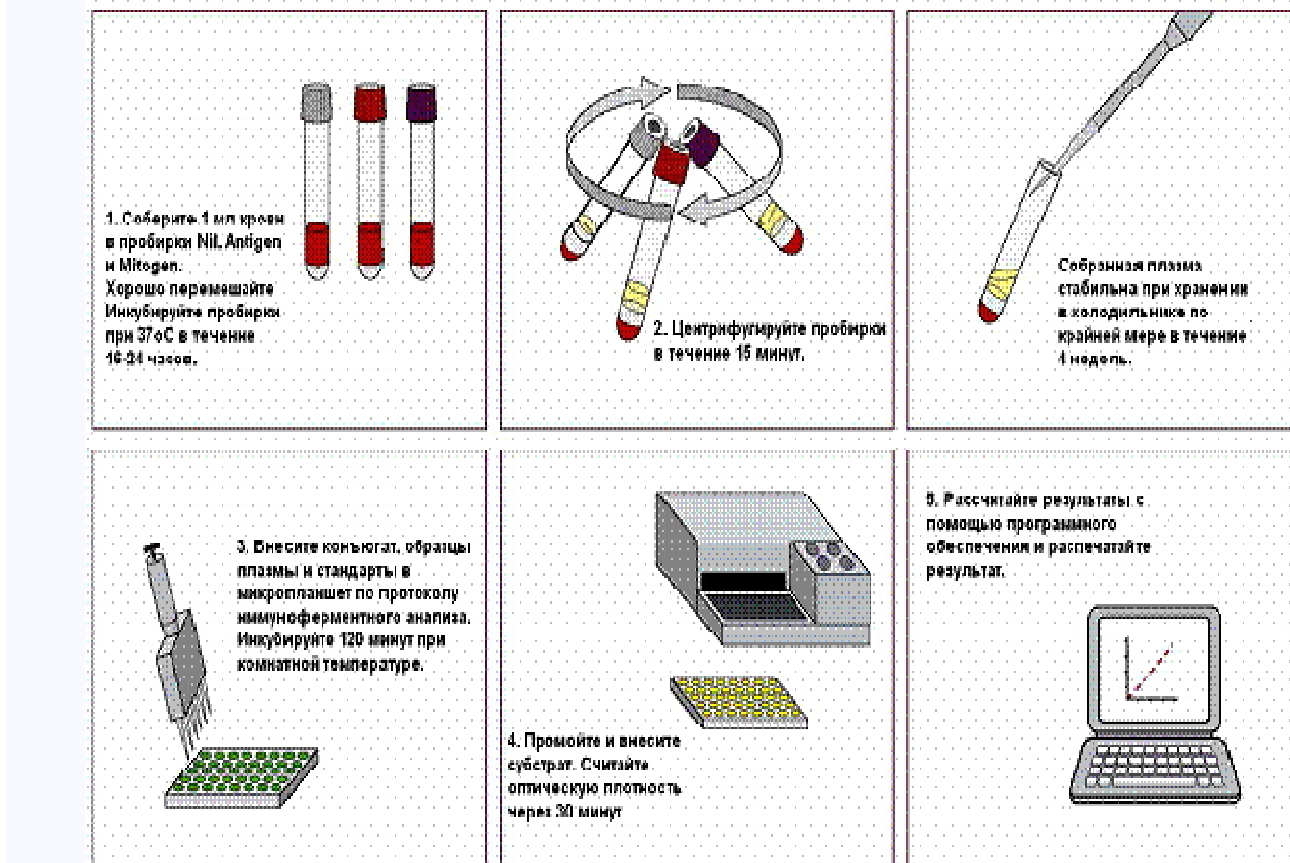


Рис.7. Количественное определение IFN-γ методом *Quantiferon®-TB Gold IT*

Тест считается положительным в отношении реакции IFN-γ, если значение IFN-γ в пробирке с антигеном туберкулина значительно превышает значение IFN-γ (в МЕ/мл) в нулевой контрольной пробирке. В случае использования пробирки с митогеном проба плазмы, стимулированная митогеном, является положительным контролем IFN-γ для каждой из тестируемых проб. Незначительная реакция на митоген (< 0,5 МЕ/мл) считается сомнительным результатом, если проба крови показывает негативную реакцию на антиген туберкулина.

Такая картина может наблюдаться при недостаточном количестве лимфоцитов, их низкой активности вследствие ненадлежащего обращения с пробами, ненадлежащего наполнения или встряхивания пробирок, или если лимфоциты пациента не в состоянии вырабатывать

IFN- γ . Нулевая проба охватывает коррекцию неспецифических фоновых реакций, эффектов гетерофильных антител, а также неспецифического IFN- γ в пробе крови. Значение IFN- γ нулевой пробирки отнимается от значения IFN- γ пробирки с антигеном туберкулина и пробирки с митогеном (в случае использования таковой).

Преимущества теста:

- тест *in vitro*;
- простая процедура проведения анализа;
- нет необходимости в приобретении специального дорогостоящего оборудования и дополнительных реагентов, необходимо только оборудование для проведения стандартного ИФА;
- противопоказаний к проведению теста нет (нетоксичен, безвреден, не обладает сенсibiliзирующими свойствами);
- необходимо только одно посещение врача;
- объективный ответ – «Да» или «Нет». Отсутствует вариабельность в интерпретации результатов между различными специалистами;
- продолжительность метода 27—29 часов.

В 2009 г. тест QuantiFERON® был включен в национальные руководства и рекомендации 17 стран мира. В России тест QuantiFERON®-TB Gold IT (*in vitro*) и Диаскинтест (*in vivo*) продемонстрировали высокую чувствительность (88,5 и 89,3 % соответственно) на фоне высокой степени согласованности результатов между собой (совпадение в 94,3 % случаев).

Однако существуют и проблемы диагностики латентного туберкулеза методом QuantiFERON®-TB Gold IT. При скрининге на туберкулез тест часто оказывается отрицательным в определенных контингентах лиц:

- ВИЧ-инфицированных;
- пациентов с лекарственной иммуносупрессией;
- детей младшего возраста и пожилых.

Более чувствительным методом является диагностическая система идентификации интерферон- γ -образующих Т-клеток – T-SPOT.TB (рис. 8).

Это упрощенный вариант метода Elispot, разработанный доктором Ajit Lalvani (Великобритания). Система T-SPOT.TB произведена в соответствии с международной системой качества (ISO13485:2003, GMP) и включает в себя: диагностический набор и необходимое оборудование (центрифуга, инкубатор, микроскоп).



Рис. 8. Набор реагентов *in-vitro* T-SPOT.TB

Преимущества метода:

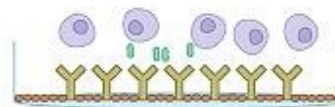
- в отличие от ИФА с помощью метода Elispot исследуются живые клетки, а не биологические жидкости;
- T-SPOT.TB оценивает реактивность антигенспецифических Т-клеток, т.е. специфичных к МБТ. Выявляется практически каждая Т-клетка, вследствие этого даже у пациентов с выраженной иммуносупрессией данный тест может выявлять Т-клетки, реагирующие с антигенами МБТ. Elispot способен выявлять одну цитокин-продуцирующую клетку из 300 000 клеток популяции;
- T-SPOT.TB выявляет все типы Т-клеток – в данном случае выявляются и CD4 и CD8 типы Т-клеток, таким образом, если популяция одного типа клеток у индивидуума истощена, положительный ответ может быть выявлен по ответу другого;
- объективный и быстрый анализ количества цитокин-продуцирующих клеток (spots – точки) и относительного количества цитокина на клетку (spot size – размер точки).

Схематично метод T-SPOT.TB представлен на рисунке 9.

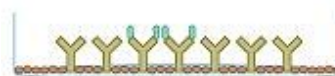
1. Выделение первичных антител. На дне лунок микропланшетов находятся первичные антитела к IFN- γ . Выделенные из периферической крови монуклеарные лейкоциты помещаются в микропланшет.



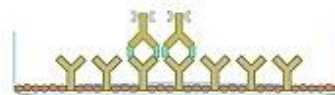
2. Инкубирование клеток в лунках с антигеном, митогеном.



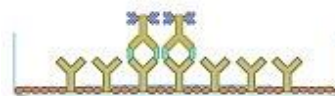
3. Отмывка планшета, в ходе которой удаляются не связавшиеся с антигеном антитела.



4. В лунки вносят вторичные биотинилированные вторичные антицитокининовые антитела.



5. Добавляется стрептавидинпероксидаза с целью ферментативной метки.



6. Во время второй отмывки планшета удаляется не связавшийся конъюгат, затем добавляется специальный реагент, способный изменять окраску в присутствии фермента, с формированием окрашенных точек.



7. Анализ производится с помощью светового микроскопа или с помощью специализированного прибора Immunospot® Series I Analyzer (CTL Analyzers LLC). Подсчитывается количество мононуклеаров в периферической крови. Изменение интенсивности окраски напрямую зависит от выработки IFN- γ клеткой.

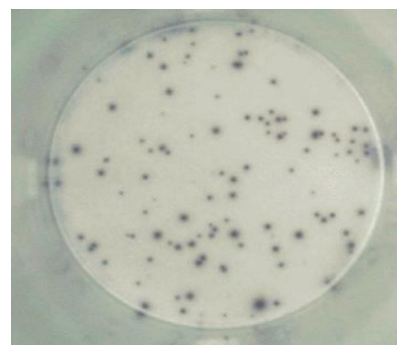


Рис. 8. Методика постановки реакции T-SPOT.TB (с использованием *Elispot*)

Таким образом, на основании исследований, проведенных, в том числе и в РФ (НИИФП, г. Санкт-Петербург), выявлены неоспоримые преимущества применения метода T-SPOT.TB:

- при диагностике на ранних стадиях туберкулеза, как у маленьких детей, так и у взрослых (от 5 дней после момента инфицирования) как легочной, так и внелегочной форм туберкулеза;
- высокая чувствительность теста позволят выявлять заболевание у пациентов с иммуносупрессией (в том числе ВИЧ-инфицированных);
- результаты не будут зависеть от вакцинации БЦЖ и контакта с нетуберкулезными микобактериями.

Опираясь на рекомендации разработчиков диагностикума с помощью теста, невозможно дифференцировать латентную туберкулёзную инфекцию от активного туберкулёза. Поэтому тест не имеет прямого диагностического значения в регионах с высоким уровнем инфицированности. Однако в нашей стране его можно применять для дифференцирования туберкулёзной инфекции у детей от поствакцинальной аллергии, а также для оценки уровня специфического иммунитета в процессе лечения.

Необходимо помнить, что данные тесты, производимые *in vitro*, являются иммунологическим аналогом внутрикожной пробы с препаратом диаскинтест *in vivo*.

Глава 10

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

Лучевые методы диагностики туберкулеза имеют широчайшее применение во фтизиатрии, поскольку именно они в подавляющем большинстве случаев позволяют говорить о морфологических проявлениях туберкулезной инфекции.

К лучевым методам исследования относятся:

- флюорография (в том числе цифровая);
- рентгеноскопия и рентгенография (с использованием как традиционной пленочной методики, так и цифровых методов регистрации изображения);
- различные виды томографии, в том числе компьютерная;
- рентгеноконтрастные методы;
- радиоизотопное исследование;
- ультразвуковое исследование.

Флюорография (ФГ) – способ рентгенологического исследования, при котором рентгеновское изображение фотографируется с флуоресцирующего экрана на фотоплёнку. Главными достоинствами ФГ являются экономичность и высокая пропускная способность. ФГ экономичнее рентгенографии в 70 раз, пропускная способность флюорографического кабинета в 10 раз больше таковой рентгеновского кабинета.

Основной целью ФГ является проведение профилактических обследований населения для раннего выявления туберкулёза и других лёгочных заболеваний. Целесообразно проведение профилактических осмотров подростков и взрослых по месту учебы или работы.

Принцип прохождения флюорографии – территориальный (по месту прописки и жительства). Составление плана массовых ФГ-обследований осуществляется в городах областного подчинения главными врачами территориальных поликлиник, медсанчасти, заведующими рентгенологическими отделениями этих учреждений, главными врачами городских противотуберкулёзных диспансеров и городских органов санэпиднадзора. В сельских районах план составляется заместителем главного врача района по организационно-методической работе совместно с заведующим рентгенологическим отделением ЦРБ, главным врачом районной СЭС и главным врачом районного противотуберкулёзного диспансера.

На всё население с 15-летнего возраста заводится флюорографическая картотека, в которой регистрируются результаты обследования. В результате изучения флюорографической плёнки у 2—5 % людей обнаруживаются отклонения от нормы. При этом целесообразно хранение флюорографических кадров вместе с флюорографическими картами. Если при флюорографическом обследовании выявляются изменения, рентгенолог сопоставляет рентгенологические данные, полученные при текущем обследовании с архивными данными. Если при сравнении флюорограмм за несколько лет динамика процесса не отмечена, то дальнейшее обследование этих лиц не проводится. Если же изменения появились впервые либо отмечается динамика рентгенологических изменений, то эти лица приглашаются для дальнейшего обследования, где им проводят клинорентгенолабораторное дообследование, а при необходимости для уточнения диагноза их направляют в специализированное учреждение (противотуберкулёзный, онкологический диспансер и др.). В течение 10—14 дней необходимо добиться 100 % явки пациентов на дообследование общей участковой сетью.

Рентгеноскопия относится к функциональным методам исследования, так как позволяет изучать легкие, сердце, диафрагму и органы средостения во время дыхания. Многоосевое просвечивание и глубокое дыхание позволяют отличать очаговые тени от теней осевой проекции сосудов. При рентгеноскопии лучше всего видны верхушки легких, для чего применяют положение обследования по Флейшнеру¹. При проведении рентгеноскопии составляется общее впечатление о строении грудной клетки, прозрачности легочных полей и ориентировочной локализации патологического процесса.

Недостатками метода рентгеноскопии являются худшая по сравнению с рентгенограммами разрешающая способность, недостаточная четкость и структурность получаемого изображения, отсутствие объективной документации после исследования, достаточно высокая лучевая нагрузка на пациента и врача даже при использовании аппаратуры с электронно-оптическим преобразователем.

При наличии патологических изменений проводят обзорное рентгенографическое исследование органов грудной клетки в прямой и одной из боковой (в зависимости от локализации очага) проекциях,

¹ Для этого следует поставить обследуемого спиной к экрану, наклонить вперед, а его голову откинуть назад.

а для детальной оценки структуры патологических изменений – томографию.

Рентгенография применяется для углубленной диагностики изменений, выявленных при флюорографическом обследовании, диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза у детей, а также для наблюдения за динамикой туберкулезного процесса у больных туберкулезом. Объем и кратность рентгенологического обследования у детей из различных групп диспансерного учета отражены в Приложении 7 приказа МЗ РФ № 109.

Рентгенологическое обследование начинается с обзорной рентгенографии грудной клетки в прямой проекции, которая в большинстве случаев дает однозначный ответ о наличии или отсутствии очаговых и инфильтративных изменений в легочной ткани, признаков увеличения внутригрудных лимфатических узлов. При подозрении на наличие патологических изменений рекомендуются рентгенография органов грудной клетки в боковой проекции и томографическое исследование с продольным размазыванием через средостение. Томографическое обследование используется в тех случаях, когда необходимо подробно изучить структуру того или иного образования. Объем и кратность применения этой методики определяется врачом-рентгенологом.

При наличии возможности у детей старше 3 лет обзорную рентгенографию органов грудной клетки целесообразно проводить с помощью цифровых рентгеновских установок. При проведении рентгенографии и томографии органов грудной клетки у детей до 10-летнего возраста целесообразно использовать фиксирующие приспособления. При томографическом обследовании детей желательное использование симультанной кассеты.

В условиях противотуберкулезных диспансеров широко применяются все современные методы рентгенодиагностики. Несмотря на появление новых методик, классическая рентгенография органов грудной клетки – не только метод превентивного выявления туберкулеза, диагностики специфического поражения, определения его локализации, формы и фазы заболевания, но и способ дифференциальной диагностики туберкулеза с заболеваниями органов дыхания другой этиологии, наблюдения за динамикой процесса, эффективностью проводимого лечения.

Особенности клинической структуры туберкулеза у детей накладывают отпечаток и на рентгенологические методики, применяемые для выявления туберкулеза у лиц данной возрастной категории. Наиболее распространенной формой внутригрудного туберкулеза у детей (особенно у детей, вакцинированных БЦЖ) является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, встречающийся приблизительно в 80 % случаев. Таким образом, особое внимание при проведении рентгенологического обследования этим детям следует уделить органам средостения.

Не всегда на обзорной рентгенограмме ребенка видны увеличенные внутригрудные лимфатические узлы, особенно в начальной фазе воспаления (из-за глубокого расположения, наложения плотных костных структур, а также перекреста сосудов из разных отделов легких). До недавнего времени большое значение при диагностике изменений во внутригрудных лимфатических узлах имела томография. Это обусловлено, прежде всего, тем, что данная методика обладает большими диагностическими возможностями, позволяя в 80—85 % случаев разрешить трудности, возникающие при постановке диагноза и, наконец, доступностью и необременительностью исполнения, что особенно ценно в детской практике (Александрова А. В., Дмитриева Л. И., 1977). С помощью томографии можно получить более полное представление о состоянии внутригрудных лимфатических узлов, изучить их структуру, контуры, локализацию, распространенность процесса и т. д. Диагностика малых форм первичного туберкулеза в фазе кальцинации у детей с локализацией изменений в лимфатических узлах боталлова протока практически была возможна только при послойном исследовании средостения. Даже выраженные изменения в передних подгруппах бронхопульмональных лимфоузлов не обнаруживались на рентгенограмме грудной клетки.

Пределы диагностических возможностей традиционной рентгенографии ограничены лишь выраженными формами туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов преимущественно корневой локализации. Для выявления малых форм туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и поражения медиастинальных лимфатических узлов используют косвенные рентгенологические признаки:

- снижение структуры тени корня;
- двойной контур срединной тени и обогащения легочного рисунка в прикорневой зоне на ограниченном участке.

Размер внутригрудных лимфатических узлов в норме не превышает 10 мм. Эта величина условна, поскольку размер пораженных специфическим процессом внутригрудных лимфатических узлов может быть и меньшим. Нередко за увеличенные внутригрудные лимфатические узлы принимают крупные кровеносные сосуды, особенно часто – левую легочную артерию, устье среднедолевой артерии, верхние легочные вены.

Внедрение во фтизиопедиатрическую практику *компьютерной томографии* (КТ) предоставило принципиально новые возможности для изучения структур средостения, и прежде всего лимфатических узлов. Метод обладает рядом преимуществ перед обычным рентгенологическим исследованием:

- КТ имеет высокую чувствительность, что позволяет дифференцировать отдельные органы и ткани друг от друга по плотности в пределах 0,5—2 %; на обычных рентгенограммах этот показатель составляет 10—20 %;

- в отличие от обычной томографии, где на так называемом трансмиссионном изображении органа (обычный рентгеновский снимок) суммарно переданы все структуры, оказавшиеся на пути лучей, КТ позволяет получить изображение органов и патологических очагов только в плоскости исследуемого среза, что дает четкое изображение без наложения выше- и нижележащих образований;

- КТ дает возможность получить точную количественную информацию о размерах и плотности отдельных органов, тканей и патологических образований, что позволяет делать важные выводы относительно характера поражения;

- позволяет судить не только о состоянии изучаемого органа, но и о взаимоотношении патологического процесса с окружающими органами и тканями;

- позволяет получить топограммы, т. е. продольное изображение исследуемой области наподобие рентгеновского снимка путем перемещения большого вдоль неподвижной трубки. Топограммы используются для установления протяженности патологического очага и определения количества срезов.

Диагностика с помощью КТ основана на прямых рентгенологических симптомах, т. е. определении точной локализации, формы, размеров отдельных органов и патологических очагов, и, что особенно существенно, на показателях их плотности.

Компьютерные томографы пятого поколения позволяют оценивать состояние легочной паренхимы на уровне дольковых и внутридольковых структур, а спиральная КТ дает трехмерное объемное изображение органа, приближенное к его реальной морфофункциональной характеристике.

Данные КТ используют для диагностической пункции; она с успехом применяется не только для выявления патологических изменений, но и для оценки эффективности лечения. С помощью КТ не всегда удается установить природу патологического образования, однако совокупность КТ-признаков и данных других инструментальных методов в сочетании с клинической картиной дает возможность более точно судить о характере образования.

Компьютерная томография перед обычной томографией имеет ряд преимуществ, обусловленных более высокой разрешающей способностью, отсутствием суммационного тканевого эффекта и возможностью визуализировать патологические изменения в плохо доступных или недоступных для обычной рентгеномографии зонах средостения (становятся доступными визуализации лимфатические узлы, скрытые тенями сердца, позвоночного столба и крупных сосудов).

Уникальной способностью рентгеновской КТ является возможность визуализации всех анатомических групп лимфатических узлов. При туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов изолированное поражение лимфатических узлов корня легкого без вовлечения в патологический процесс узлов средостения наблюдается крайне редко. При обычном рентгенологическом исследовании изменения в средостении могут быть не видны. Однако при использовании КТ и именно увеличение средостенных лимфатических узлов является наиболее ценным диагностическим признаком.

Таким образом, традиционное рентгенологическое обследование позволяет выявить лишь часть «малых» форм внутригрудного туберкулеза. Значительная часть лимфатических узлов средостения недоступна для наблюдения этим методом обследования. КТ является перспективным методом обследования, позволяющим выявить или уточнить диагноз «малой» формы туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов.

При недостаточно ясной картине применяют контрастно усиленную компьютерную томографию. При этом контрастное вещество

накапливается в капсуле пораженных узлов, в то время как плотность казеозно-некротических масс не изменяется. Увеличение плотности капсулы считается важнейшим дифференциально-диагностическим признаком туберкулезной лимфаденопатии. Крайне редко такая реакция на введение контрастного вещества может наблюдаться при саркоидозе, метастазах мелкоклеточного рака легкого, лимфомах.

С другой стороны, вследствие того, что в последние годы отмечен значительный рост остroteкущих пневмонических форм туберкулеза органов дыхания, отличающихся неблагоприятным течением и прогнозом, высока актуальность дифференциальной диагностики туберкулеза органов дыхания с атипичными, осложненными и затяжными пневмониями, хроническими заболеваниями нижних отделов респираторного тракта. Около 30—50 % больных туберкулезом подростков до установления диагноза лечатся как больные пневмонией. Компьютерная рентгеновская томография позволяет выявить ряд патогномоничных КТ-синдромов в определении структурных изменений паренхимы легких, бронхов и сосудов легких, позволяющих дифференцировать различные формы пневмоний и туберкулез органов дыхания.

Итак, только лучевые методы исследования позволяют выявить локальные проявления туберкулезной инфекции, наиболее информативным из них является КТ.

Ультразвуковое исследование применяется для диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза внелегочной локализации – туберкулеза мезентериальных лимфатических узлов, органов брюшной полости, почек и других органов. При этом современные методы УЗИ с применением цветового доплеровского картирования, энергетической доплерографии, импульсно-волновой доплерографии оценивают также кровоток и гемодинамику.

УЗИ показали эффективность при наблюдении за течением туберкулеза плевры, костей и суставов, периферических лимфатических узлов. Что касается последнего, то УЗИ периферических лимфатических узлов проводится поверхностным высокочастотным датчиком в положении больного лёжа или сидя поочередно с обеих сторон продольными и поперечными сканами. Определяются следующие параметры:

– локализация узлов, их расположение относительно кивательной мышцы;

- линейные размеры и количество;
- форма и контуры;
- структура (эхогенность, однородность, наличие дополнительных включений);
- наличие абсцессов и свищевых ходов, их протяжённость;
- выраженность и толщина капсулы лимфатических узлов, наличие границ между ними.

УЗИ также 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;
- динамическая оценка количества и уточнение границ плеврального выпота в процессе лечения.

Глава 11

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Морфологические методы исследования проводят у больных с клинико-рентгенологическим синдромом, характерным для туберкулеза, при отсутствии бактериологического подтверждения диагноза. Для исследования могут быть использованы любые биоптаты: лимфатических узлов, кожи, мягких тканей, легких, плевры, слизистой бронхов, а также пунктаты лимфатических узлов, спинномозговая жидкость, плевральный или перикардальный экссудат при вовлечении в патологический процесс соответствующих органов и тканей. Эти исследования могут проводиться как в стационарах общей лечебной сети, так и в специализированных туберкулезных учреждениях.

Туберкулезный лимфаденит. Лимфатические узлы при туберкулезном лимфадените различной величины чаще расположены пакетами, могут быть соединены между собой и с окружающей клетчаткой и кожей. Иногда образуются свищи. По данным (Н. А. Шмелев, Е. Д. Тимашева), полученным в результате клинико-цитологических исследований, различают 5 стадий туберкулезного лимфаденита.

1. *Гиперпластическая стадия.* Характерными морфологическими признаками являются выраженная в различной степени гиперплазия лимфаденоидной ткани, присутствие ретикулярных клеток, ретикулогистиоцитарных и лимфоидно-ретикулярных элементов, синусовых клеток и наличие элементов лимфоидных бугорков.

2. *Продуктивная стадия.* Характерно образование анатомических элементов туберкулезной гранулемы. На фоне гиперплазии лимфаденоидной и ретикулярной тканей специфично присутствие эпителиоидных и гигантских клеток Пирогова–Лангханса, а иногда и участков казеозного некроза. Эпителиоидные клетки имеют диаметр 16–18 мкм. Они неправильной, округлой или несколько вытянутой формы. Ядро овальное, хроматин имеет ажурную сетчатую структуру. Часто в ядрах содержится по одному маленькому ядрышку. Цитоплазма окружает ядро относительно широким ободком, без четких границ, а нередко едва заметна. Окрашивается в голубовато-дымчатый цвет.

Клетки Пирогова–Лангханса значительных размеров (80–90 мкм и более) имеют характерное кольцевидное расположение ядер по периферии клетки. Часто в окрашенных препаратах из-за нарушения целостности клетки обнаруживается только беспорядочное групповое расположение ядер. Клетки эндотелия синусов встречаются в небольшом количестве. Форма их круглая или неправильная, структура ядра мелкозернистая, рыхлая, в его петлях могут отмечаться нуклеолы. Цитоплазма клетки окрашивается в синий цвет. Иногда имеются азурофильные зерна, разбросанные по всей цитоплазме.

3. *Творожистая (казеозная) стадия.* Пунктат макроскопически имеет вид крупинок. При микроскопическом исследовании он имеет вид аморфной массы, состоящей из мельчайших крупинок, нитей или неправильных глыб, окрашенных в темно-фиолетовый цвет. Нередко среди детрита могут располагаться сохранившиеся и разрушенные лимфоциты. Творожисто-измененный узел может подвергаться обызвествлению. В этих случаях на фоне детрита отмечаются различной величины и формы кристаллы фосфатов. Для подтверждения диагноза необходимо найти эпителиоидные клетки или клетки Пирогова–Лангханса. В небольшом проценте случаев в казеозном пунктате можно встретить МБТ, поэтому необходимо произвести окраску мазков по Циль-Нильсену.

4. *Индуративная стадия.* В этот период лимфатические узлы на ощупь очень плотные, иногда «хрящевой» консистенции, безболезненны. Прокол лимфатического узла производится с некоторым затруднением. Пунктат очень скудный. Характерными признаками этой стадии являются наличие небольшого количества нейтрофилов и зрелых лимфоцитов, среди которых обнаруживаются элементы рубцовой ткани (фиброциты и фибробласты), отсутствие макрофагальной реакции и наличие больших участков казеозного некроза. Заключение о туберкулезном характере процесса следует давать лишь при наличии в препарате эпителиоидных или гигантских клеток Пирогова–Лангханса.

5. *Фиброзная стадия.* Эпителиоидные бугорки в процессе обратного развития. Эпителиоидные клетки вытягиваются и превращаются в волокнистую субстанцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу за последние годы в РФ среди взрослого населения заметно улучшилась: снизилась смертность от туберкулеза, уменьшился показатель заболеваемости и распространенности. Это явилось следствием тех организационных мероприятий, которые начались в нашей стране в начале 2000-х гг. и последовательно продолжают до настоящего времени. Противотуберкулезные мероприятия были поддержаны Минздравом России, органами законодательной и исполнительной власти субъектов РФ. Было обеспечено финансирование противотуберкулезных мероприятий благодаря плановым выделениям федеральных средств и средств субъектов РФ, а также привлечение внебюджетных грантовых, чаще всего международных, средств. Большую роль в снижении уровня заболеваемости туберкулезом сыграло повышение уровня жизни населения. Несмотря на это, показатель заболеваемости туберкулезом в РФ в целом и во многих регионах России превышает эпидемический порог, определенный экспертами ВОЗ как 50 новых случаев заболевания в пересчете на 100 тысяч населения. Вместе с этим ежегодно не менее чем у 1500 детей выявляют впервые остаточные посттуберкулезные изменения, что характеризует не только напряженность эпидемиологической обстановки, но и отражает низкое качество мероприятий по раннему выявлению туберкулеза. Среди всех впервые выявленных больных туберкулезом детей каждый пятый заболевший – из групп риска. Повышение качества диагностики этого грозного заболевания, выявление процесса на ранних стадиях, хорошо поддающихся лечению, – задача врачей всех специальностей.

Ранняя диагностика туберкулеза у детей и подростков, которая осуществляется как при массовой, так и при индивидуальной туберкулинодиагностике базируется на использовании различных модификаций туберкулиновых проб. При этом раннее выявление туберкулеза у детей и подростков, диагностика локальных поражений, а также вопросы дифференциальной диагностики истинной инфекционной и других видов аллергий, определения активности туберкулезного процесса решаются совместно фтизиатром и педиатром.

Для этого порой необходимо проводить комплекс лечебно-диагностических мероприятий с исключением влияния на туберкулиновую чувствительность иных факторов (сопутствующая патология, применение профилактических прививок, инсоляция и т.д.).

Сегодня качество диагностики туберкулеза не только у детей, но и у взрослых, несомненно, поднялось на новый уровень благодаря созданию новых диагностических тестов, осуществляемых *in vivo* и *in vitro*: диаскинтест, QuantiFERON®-TB Gold. Препараты позволяют выявлять проявления латентной туберкулезной инфекции, качественно проводить дифференциальную диагностику туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний, что позволит упростить решение многих диагностических и профилактических задач в современной фтизиатрии и в педиатрии.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Дайте определение туберкулину.
2. Кто создал туберкулин? Перечислите виды туберкулина.
3. Что содержится в туберкулине? Какие биохимические компоненты в него включены?
4. Какая из составляющих туберкулина определяет его антигенную нагрузку?
5. Назовите виды туберкулинодиагностики, их цели и организацию проведения.
6. Какие туберкулиновые пробы используются для массовой туберкулинодиагностики?
7. Перечислите задачи массовой туберкулинодиагностики.
8. Перечислите морфологические стадии образования папулы.
9. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л: техника выполнения, оценка результатов и их интерпретация.
10. Дайте определение понятия «вираж туберкулиновых проб».
11. Перечислите факторы, повышающие чувствительность к туберкулину при постановке пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л.
12. Перечислите факторы, снижающие чувствительность к туберкулину при постановке пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л.
13. Что такое анергия к туберкулину, и в каких случаях при постановке пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л она возникает?
14. В каких учреждениях проводится индивидуальная туберкулинодиагностика?
15. Перечислите задачи индивидуальной туберкулинодиагностики.
16. Назовите виды туберкулиновых проб, применяемых при проведении индивидуальной туберкулинодиагностики.
17. С какой целью проводится градуированная кожная проба Гринчара-Карпиловского?
18. Какой туберкулин используется в градуированной кожной пробе Гринчара-Карпиловского? Методика и оценка результатов градуированной кожной пробы в модификации Шмелева.
19. Критерии дифференциальной диагностики поствакцинальной и постинфекционной аллергии у детей по результатам туберкулинодиагностики.
20. Назовите цели проведения пробы Коха. В какие сроки проводится оценка результатов при пробе Коха?

21. Какой туберкулин используется при проведении подкожной пробы Коха?
22. Как осуществляется выбор дозы туберкулина для проведения пробы Коха?
23. Перечислите виды ответных реакций на пробу Коха.
24. Что представляет собой препарат диаскинтест?
25. Цель проведения пробы с препаратом диаскинтест?
26. В чем состоят отличия препарата диаскинтест от туберкулина?
27. Кому показано проведение пробы с препаратом диаскинтест?
28. Противопоказания для постановки пробы с препаратом диаскинтест?
29. Техника постановки пробы с препаратом диаскинтест?
30. Как оценивают пробу с препаратом диаскинтест?
31. Как интерпретируют результат пробы с препаратом диаскинтест?
32. У кого наблюдают отрицательный результат пробы с препаратом диаскинтест?
33. У кого наблюдают сомнительный результат пробы с препаратом диаскинтест?
34. У кого наблюдают положительный результат пробы с препаратом диаскинтест?
35. Тактика диспансерного наблюдения детей из VI группы учета с отрицательным результатом пробы с препаратом диаскинтест?
36. Тактика диспансерного наблюдения детей из VI группы учета с сомнительным результатом пробы с препаратом диаскинтест?
37. Тактика диспансерного наблюдения детей из VI группы учета с положительным результатом пробы с препаратом диаскинтест?
38. Тактика диспансерного наблюдения детей из III А группы учета с отрицательным результатом пробы с препаратом диаскинтест?
39. Тактика диспансерного наблюдения детей из III А группы учета с сомнительным результатом пробы с препаратом диаскинтест?
40. Тактика диспансерного наблюдения детей из III А группы учета с положительным результатом пробы с препаратом диаскинтест?
41. Основные жалобы при туберкулезе у детей и подростков.
42. Данные анамнеза, физикального обследования при туберкулезе у детей и подростков.
43. Выявление микобактерий туберкулеза в патологическом материале, методика взятия материала у детей.
44. Методы лабораторной диагностики туберкулеза.

45. Молекулярно-диагностические методы определения МБТ: этапы выделения ДНК, преимущества использования в диагностике туберкулеза.
46. Методы определения лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам.
47. Данные исследования крови и мочи при туберкулезе.
48. Рентгенологическая диагностика туберкулеза, особенности лучевой диагностики у детей у детей.
49. Гистологическая верификация туберкулеза. Типы морфологических реакций, возникающих при туберкулезном воспалении.
50. Перечислите и опишите цели и задачи новых диагностических тестов *in vitro*, позволяющих определить туберкулез.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ТУБЕРКУЛИН СОДЕРЖИТ

- 1) живые ослабленные МБТ
- 2) взвесь культуры МБТ
- 3) L-формы возбудителя туберкулеза
- 4) все антигенные компоненты МБТ
- 5) отдельные антигенные компоненты возбудителя туберкулеза
- 6) убитые *Mycobacterium bovis*
- 7) антитела к МБТ

2. ВЫЯВИТЬ СПЕЦИФИЧЕСКУЮ АЛЛЕРГИЮ К МБТ ПОЗВОЛЯЕТ

- 1) общий анализ крови
- 2) рентгенография легких
- 3) микроскопическое исследование бронхиального содержимого
- 4) фибробронхоскопия
- 5) туберкулинодиагностика

3. ВНУТРИКОЖНОЕ ВВЕДЕНИЕ ТУБЕРКУЛИНА У НЕИНФИЦИРОВАННОГО МБТ ЧЕЛОВЕКА

- 1) может привести к заболеванию туберкулезом
- 2) вызывает формирование в месте введения папулы
- 3) позволяет выявить положительную (первичную) анергию

4. ВНУТРИКОЖНОЕ ВВЕДЕНИЕ ТУБЕРКУЛИНА У ИНФИЦИРОВАННОГО МБТ ЧЕЛОВЕКА

- 1) вызывает формирование в месте введения папулы
- 2) позволяет выявить МБТ
- 3) может привести к заболеванию туберкулезом
- 4) вызывает формирование в месте введения участка гиперпигментации

5. ПРОБУ МАНТУ ОБЫЧНО ПРИМЕНЯЮТ С ЦЕЛЬЮ

- 1) уточнения локализации туберкулезного поражения
- 2) проведения массовой туберкулинодиагностики

- 3) подтверждения наличия деструкции в зоне туберкулезного поражения
- 4) определения биологического вида возбудителя туберкулеза
- 5) подтверждения биологической трансформации МБТ в L-формы

6. ПРИ ПРОБЕ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л ГИПЕРЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ НА ТУБЕРКУЛИН У ВЗРОСЛЫХ ПРОЯВЛЯЕТСЯ ПАПУЛОЙ РАЗМЕРОМ НЕ МЕНЕЕ

- 1) 7 мм
- 2) 12 мм
- 3) 15 мм
- 4) 17 мм
- 5) 21 мм

7. ПРИ ПРОБЕ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л ГИПЕРЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ НА ТУБЕРКУЛИН У ДЕТЕЙ ПРОЯВЛЯЕТСЯ ПАПУЛОЙ РАЗМЕРОМ НЕ МЕНЕЕ

- 1) 7 мм
- 2) 12 мм
- 3) 15 мм
- 4) 17 мм
- 5) 21 мм

8. РЕЗУЛЬТАТ ВНУТРИКОЖНОЙ ТУБЕРКУЛИНОВОЙ ПРОБЫ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л ОЦЕНИВАЮТ ЧЕРЕЗ

- 1) 12 ч
- 2) 16 ч
- 3) 24 ч
- 4) 72 ч
- 5) 96 ч

9. У ВПЕРВЫЕ ИНФИЦИРОВАННОГО МБТ РЕБЕНКА ПОСЛЕ ПРОБЫ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л НА МЕСТЕ ПАПУЛЫ В ДАЛЬНЕЙШЕМ НЕ РЕДКО ФОРМИРУЕТСЯ

- 1) звездчатый белесоватый рубчик
- 2) линейный белесоватый рубчик
- 3) участок депигментации
- 4) лимфангит
- 5) участок гиперпигментации

10. ПРИ ЕЖЕГОДНОЙ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКИ ПЕРЕХОД ПОСТВАКЦИНАЛЬНОЙ АЛЛЕРГИИ В ИНФЕКЦИОННУЮ РЕГИСТРИРУЕТСЯ ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ ПАПУЛЫ НА

- 1) 2-3 мм
- 2) 6 мм и более
- 3) 10 мм
- 4) 17 мм

11. ПОСТВАКЦИНАЛЬНАЯ АЛЛЕРГИЯ МАЛОВЕРОЯТНА, ЕСЛИ РАЗМЕРЫ ПАПУЛЫ ПРИ ПРОБЕ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л

- 1) 5 мм
- 2) 7 мм
- 3) 9 мм
- 4) 11 мм
- 5) более 12 мм

12. ВИРАЖОМ ТУБЕРКУЛИНОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НАЗЫВАЮТ

- 1) появление впервые положительной туберкулиновой пробы после ранее негативной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в течение года
- 2) выявление положительной реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л после вакцинации
- 3) переход положительной реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л в гиперергическую
- 4) переход сомнительной реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л в положительную

13. ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ НА ТУБЕРКУЛИН ВЫЗВАНА

- 1) инфицированием МБТ
- 2) развитием туберкулеза
- 3) вакцинацией БЦЖ

14. ПРОБА МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л ВЫЗЫВАЕТ ТУБЕРКУЛЕЗ

- 1) да
- 2) нет
- 3) в зависимости от определенных обстоятельств

15. ИНТЕНСИВНОСТЬ ТУБЕРКУЛИНОВОЙ РЕАКЦИИ ЗАВИСИТ

- 1) от вирулентности МБТ
- 2) от возраста пациента

- 3) от пола пациента
- 4) от степени сенсibilизации организма МБТ

16. ОСЛАБИТЬ ИНТЕНСИВНОСТЬ РЕАКЦИИ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л МОЖЕТ

- 1) 2-3-дневный приём средних доз гормонов
- 2) приём аспирина
- 3) общая кахексия и снижение тургора кожи
- 4) длительное применение глюкокортикоидов
- 5) использование нестандартных шприцов

17. МАССОВАЯ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА ПРОВОДИТСЯ С ЦЕЛЬЮ

- 1) дифференциальной диагностики заболеваний лёгких
- 2) своевременного выявления инфицированности и заболеваемости туберкулёзом у детей и подростков
- 3) своевременного выявления заболевания туберкулёзом у взрослых
- 4) изучения уровня инфицированности населения и отбора лиц на ревакцинацию БЦЖ
- 5) для определения гиперчувствительности замедленного типа у детей и подростков

18. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ РЕАКЦИИ МАНТУ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) старческий возраст
- 2) возраст до 1,5 лет
- 3) острые и обострения хронических заболеваний
- 4) заболевания кожи
- 5) аллергические заболевания
- 6) частые ОРЗ
- 7) эпилепсия

19. НАЛИЧИЕ ГИПЕРЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ПОДТВЕРЖДАЕТ ПОЯВЛЕНИЕ В МЕСТЕ ВВЕДЕНИЯ 2 ТЕ ППД-Л

- 1) папулы размером 12-15 мм
- 2) везикулы
- 3) гиперемии
- 4) «лимонной корочки»
- 5) кровоизлияния

20. ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ НА ТУБЕРКУЛИН У БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОБУСЛОВЛЕНА

- 1) положительной анергией
- 2) приемом противотуберкулезных препаратов
- 3) прекращением бактериовыделения
- 4) отрицательной анергией
- 5) закрытием полостей распада в легких

21. ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ НА ТУБЕРКУЛИН ЭТО

- 1) наличие инфильтрата размером 5 мм и более
- 2) наличие гиперемии размером 5 мм и более
- 3) наличие инфильтрата 2-4 мм

22. ПОСЛЕ ПОПАДАНИЯ В ОРГАНИЗМ МБТ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ПЕРЕСТРОЙКА И ПОЯВЛЕНИЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ НА ТУБЕРКУЛИН ПРОИСХОДИТ ЧЕРЕЗ

- 1) 72 часа
- 2) 2-4 недели
- 3) 12 месяцев

23. К ФТИЗИАТРУ ПОСЛЕ ПОСТАНОВКИ РЕАКЦИИ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л НАПРАВЛЯЮТ ДЕТЕЙ С

- 1) виражом туберкулиновой чувствительности
- 2) гиперергией
- 3) приростом папулы на 6 мм и более
- 4) диаметром папулы более 5 мм
- 5) негативной реакцией на 2 ТЕ ППД-Л

24. К ИНФИЦИРОВАННЫМ МБТ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРОБЫ МАНТУ С 2ТЕ ППД-Л ОТНОСЯТСЯ ЛИЦА, У КОТОРЫХ

- 1) стойко сохраняются реакции с инфильтратом 12 мм и более
- 2) отмечается усиление предыдущей сомнительной или положительной реакции на 6 мм и более в динамике
- 3) отмечается усиление положительной реакции менее чем на 6 мм, но с образованием инфильтрата, характерного для инфекционной аллергии
- 4) отмечается положительная проба Манту с 2ТЕ ППД-Л

25. ПРОБУ КОХА ИСПОЛЬЗУЮТ С ЦЕЛЬЮ

- 1) диагностики первичного инфицирования МБТ

- 2) выявления поствакцинальной аллергии
- 3) определения резистентности к туберкулезной инфекции
- 4) дифференциальной диагностики туберкулеза и других заболеваний
- 5) выявления положительной анергии к МБТ

26. СНИЖЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ТУБЕРКУЛИНУ БЫВАЕТ ПРИ РАЗВИТИИ

- 1) мононуклеоза
- 2) саркоидоза
- 3) хронического тонзиллита
- 4) сахарного диабета
- 5) тиреотоксикоза

27. ПОВЫШЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ТУБЕРКУЛИНУ БЫВАЕТ ПРИ РАЗВИТИИ

- 1) лимфогранулематоза
- 2) коклюша
- 3) хронического тонзиллита
- 4) злокачественного новообразования

28. ПРОБУ КОХА ОЦЕНИВАЮТ ПО

- 1) общей реакции
- 2) местной реакции
- 3) очаговой реакции
- 4) токсической реакции

29. ТЕСТЫ, ОСНОВАННЫЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИИ ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА В КРОВИ ПОЗВОЛЯЮТ

- 1) установить повышенную чувствительность замедленного типа к МБТ
- 2) диагностировать инфицирование МБТ
- 3) дифференцировать инфекционную аллергию от поствакцинальной
- 4) установить устойчивость МБТ к лекарствам
- 5) обнаружить L-формы МБТ

30. ПОСЛЕ ПРОБЫ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л РАЗМЕР ПАПУЛЫ ДИАМЕТРОМ 22 ММ ОТНОСИТСЯ К

- 1) гиперергической туберкулиновой реакции, которая свидетельствует об инфицировании или заболевании туберкулезом
- 2) гиперергической туберкулиновой реакции, которая может наблюдаться у лиц, имеющих условия, повышающие чувствительность организма к туберкулину
- 3) положительной туберкулиновой реакции, возникшей в условиях возможного иммунодефицита

31. РЕЗУЛЬТАТ ПРОБЫ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л РАЗМЕР ПАПУЛЫ ДИАМЕТРОМ 14 ММ С ВЕЗИКУЛОЙ ОТНОСИТСЯ К

- 1) гиперергической туберкулиновой реакции, которая свидетельствует об инфицировании или заболевании туберкулезом
- 2) положительной туберкулиновой реакции, которая свидетельствует об инфицировании МБТ
- 3) поствакциной аллергии к туберкулину

32. УМЕНЬШЕНИЕ РАЗМЕРОВ ПАПУЛЫ ПОСЛЕ ПРОБЫ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л ЧЕРЕЗ ГОД С 8 ММ ДО 5 ММ ОБУСЛОВЛЕНО

- 1) инфицированием МБТ
- 2) поствакциной аллергией
- 3) неспецифической реакцией

33. РЕЗУЛЬТАТ НА ПРОБУ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л ПАПУЛА 6 ММ ПОСЛЕ ПРОШЛОГОДНЕГО ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ОЦЕНИВАЕТСЯ КАК

- 1) положительная туберкулиновая реакция
- 2) вираж туберкулиновой чувствительности (первичное инфицирование МБТ)
- 3) поствакциная аллергия
- 4) сомнительная реакция

34. РЕЗУЛЬТАТ НА ПРОБУ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л ПАПУЛА 12 ММ С ВЕЗИКУЛОЙ В ЦЕНТРЕ И ЛИМФАНГОИТОМ ДО ЛОКТЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ

- 1) об инфицировании или заболевании туберкулезом и называется гиперергической. Ребенка следует направить к фтизиатру
- 2) о положительной реакции, необходимо направить ребенка к фтизиатру
- 3) об аллергической реакции на туберкулин, следует направить ребенка к аллергологу

4) об инфицировании МБТ, педиатру следует поставить диаскинтест

35. В СЛУЧАЕ УСТАНОВЛЕНИЯ ВИРАЖА ТУБЕРКУЛИНОВЫХ РЕАКЦИЙ ВРАЧ ОБЯЗАН

- 1) направить ребенка в противотуберкулезный диспансер с целью проведения клинического, лабораторного и рентгенологического обследования
- 2) на педиатрическом участке провести ОАК, ОАМ, диаскинтест
- 3) направить к фтизиатру, предварительно проведя клиническое обследование, включая КТ

36. УВЕЛИЧЕНИЕ РАЗМЕРОВ ПАПУЛЫ ПОСЛЕ ПРОБЫ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л ЧЕРЕЗ ГОД С 5 ММ ДО 18 ММ ОБУСЛОВЛЕНО

- 1) заболеванием туберкулезом, следует немедленно назначить соответствующее лечение
- 2) поствакциной аллергией, следует направить к педиатру, провести общеклинические обследования, диаскинтест
- 3) инфицированием или заболеванием туберкулезом, необходимо направить ребенка к фтизиатру на клиническое, лабораторное и рентгенологическое исследование

37. РЕЗУЛЬТАТ НА ПРОБУ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л ПАПУЛА 12 ММ ПОСЛЕ ПРОШЛОГОДНЕЙ 6 ММ ОЦЕНИВАЕТСЯ КАК

- 1) случай возникновения туберкулеза, необходимо сделать рентгенологическое обследование органов грудной клетки, консультация фтизиатра
- 2) поствакциная аллергия, следует провести консультацию педиатра
- 3) первичное инфицирование МБТ, необходима консультация фтизиатра, клиническое и рентгенологическое исследование органов грудной клетки, диаскинтест

38. РЕЗУЛЬТАТ НА ПРОБУ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л ПАПУЛА 9 ММ ПОСЛЕ ПРОШЛОГОДНЕЙ 7 ММ ТРАКТУЕТСЯ КАК

- 1) сомнительная туберкулиновая реакция, последующее наблюдение за ребенком на педиатрическом участке
- 2) положительная туберкулиновая реакция (вираж), консультация фтизиатра

3) положительная туберкулиновая реакция, проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л через год

39. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА НА МБТ ИМЕЕТ БОЛЬШОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ

- 1) поствакцинальной аллергии
- 2) природы патологического процесса
- 3) выража чувствительности к туберкулину
- 4) отрицательной анергии
- 5) положительной анергии

40. ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ МБТ В ДИАГНОСТИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ ЕГО НУЖНО ОКРАСИТЬ МЕТОДОМ

- 1) Грама
- 2) Бойля–Мариота
- 3) Ван–Гизона
- 4) Вельтмана
- 5) Циля–Нельсена

41. БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВИД МИКОБАКТЕРИЙ ПОЗВОЛЯЕТ УСТАНОВИТЬ

- 1) прямая микроскопия после окраски по Цилю–Нельсону
- 2) прямая микроскопия после окраски по Шпенглеру
- 3) прямая микроскопия после флотации
- 4) люминесцентная микроскопия
- 5) культуральное исследование

42. ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МБТ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ НЕОБХОДИМО ПОЛУЧИТЬ ЧИСТУЮ КУЛЬТУРУ МИКОБАКТЕРИЙ МЕТОДОМ

- 1) прямой микроскопии с окраской по Цилю-Нельсону
- 2) прямой микроскопии с окраской по Шпенглеру
- 3) прямой микроскопии после флотации
- 4) люминесцентной микроскопии
- 5) посева

43. БЫСТРЫМ СПОСОБОМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МБТ К ЛЕКАРСТВАМ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) люминесцентная микроскопия

- 2) ПЦР
- 3) иммуноферментный анализ
- 4) градуированная проба Гринчара-Карпиловского
- 5) тест TB-Spot
- 6) Bactec MGIT 960

44. 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

45. ПРОБА С ПРЕПАРАТОМ ДИАСКИНТЕСТ ПРОВОДИТСЯ

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

46. 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)быстроте получения результата теста

47. 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

48. ЦЕЛЮ ПОСТАНОВКИ ПРОБЫ С ПРЕПАРАТОМ ДИАСКИНТЕСТ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1)диагностика туберкулеза, оценка активности процесса и выявление лиц с высоким риском развития активного туберкулеза
- 2)отбор лиц для ревакцинации БЦЖ

- 3) дифференциальная диагностика туберкулеза
- 4) дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии
- 5) оценка эффективности противотуберкулезного лечения в комплексе с другими методами

49. СРОК ДОПУСТИМОГО ХРАНЕНИЯ ВСКРЫТОГО ФЛАКОНА С ПРЕПАРАТОМ ДИАСКИНТЕСТ

- 1) 3 дня
- 2) 1 час
- 3) 2 часа
- 4) 24 часа

50. ОЦЕНКУ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОБЫ С ДИАСКИНТЕСТОМ ПРОВОДЯТ ЧЕРЕЗ

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

51. 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
- 6) инфильтрата 21 мм и более

52. 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
- 6) инфильтрата 21 мм и более

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

- 1) «уколочной» реакции
- 2) гиперемии любого размера без инфильтрата
- 3) инфильтрат любого размера
- 4) инфильтрата 15 мм и более
- 5) инфильтрата 17 мм и более
- 6) инфильтрата 21 мм и более

54. РЕАКЦИЮ НА ПРЕПАРАТ ДИАСКИНТЕСТ СЛЕДУЕТ РАСЦЕННИВАТЬ 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 17 мм и более
- 6) инфильтрата 21 мм и более

55. У ВАКЦИНИРОВАННЫХ ВАКЦИНОЙ БЦЖ ДЕТЕЙ ОТВЕТНАЯ РЕАКЦИЯ НА ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТА ДИАСКИНТЕСТ ДОЛЖНА БЫТЬ

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

56. ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ НА ПРЕПАРАТ ДИАСКИНТЕСТ БУДЕТ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ

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

57. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ ДЛЯ ПОСТАНОВКИ ПРОБЫ С ПРЕПАРАТОМ ДИАСКИНТЕСТ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) острые и хронические (в период обострения) инфекционные заболевания, за исключением случаев подозрительных на туберкулез
- 2) соматические и другие заболевания в период обострения
- 3) распространенные кожные заболевания
- 4) аллергические состояния

- 5)эпилепсия
- 6)возраст ребенка до 12 мес

58. 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 14 дней после постановки пробы с Диаскинтестом
- 6)спустя 1 месяц после постановки пробы с препаратом Диаскинтест

59. ПРОБУ С ПРЕПАРАТОМ ДИАСКИНТЕСТ МОЖНО ПРОВОДИТЬ

- 1)сразу после постановки профилактической прививки
- 2)одновременно с профилактической прививкой
- 3)спустя 10 дней после постановки профилактической прививки
- 4)спустя 14 дней после постановки профилактической прививки
- 5)спустя 1 месяц после постановки профилактической прививки

60. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАКЦИЙ НА ПРОБУ МАНТУ С 2 ТЕ ППД-Л ПАПУЛА 18 ММ И ОТСУТСТВИЕ ПАПУЛЫ И ГИПЕРЕМИИ НА ПРЕПАРАТ ДИАСКИНТЕСТ ТРАКТУЮТСЯ КАК

- 1)сомнительная реакция, последующее наблюдение за ребенком на педиатрическом участке
- 2)первичное инфицирование МБТ (вираж), консультация фтизиатра
- 3)инфицирование МБТ, повторить диаскинтест через 3 месяца

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Мальчик, 5 лет, направлен в детское отделение противотуберкулезного диспансера из детского сада по результатам очередной туберкулинодиагностики. Вакцинирован на 4-е сутки жизни в родильном доме БЦЖ-М. Сформировался поверхностный рубец 3 мм. Динамика результатов проб Манту: 1 год – папула 4 мм, 2 года – папула 4 мм, 3 года – гиперемия 5 мм, 4 года – уколочная реакция 1 мм. На момент направления (5 лет) – папула 13 мм.

Жалоб не предъявляет. В объективном статусе: общее состояние удовлетворительное, кожа чистая, обычной окраски. Катаральных явлений верхних дыхательных путей нет. Размеры периферических лимфоузлов: единичные заднешейные, переднешейные – до 0,5—0,7 см в диаметре, тонзиллярные – 1 см, заушный слева – 0,5 см, эластической консистенции, безболезненные при пальпации, не спаяны с окружающей клетчаткой. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Печень, селезенка не увеличены.

Мать отмечает, что за последние 10—12 месяцев ребенок стал чаще болеть простудными заболеваниями, перенес лакунарную ангину, острый гнойный отит слева. В течение полугода состоит на «Д» учете у ЛОР-врача с диагнозом «хронический аденоидит».

Флюорографическое обследование родителей – полгода назад, без патологии. Мальчик дополнительно обследован: ОАК, ОАМ, кал на гельминтов, диаскинтест, рентгеномографическое обследование. В результате – диаскинтест папула 6 мм, в общеклинических анализах патологии не выявлено, на рентгенограмме легочные поля без очагово-инфильтративных изменений, корни структурны, срединная тень расположена обычно, синусы свободны. Томограмма через середину средостения – проходимость трахеи и главных бронхов сохранена, признаков увеличенных лимфоузлов и кальцинатов нет.

Задание:

- 1. Поставьте клинический диагноз.*
- 2. Дайте его обоснование.*
- 3. Дайте заключение о характере туберкулиновой чувствительности.*
- 4. Нуждается ли ребенок в диспансерном наблюдении, и по какой группе?*
- 5. Требуется ли проведение противотуберкулезного лечения?*

Задача № 2. Девочка, 4 лет, из здоровой семьи, материально обеспечены хорошо, жилищные условия хорошие. Летом ездила отдыхать к бабушке в деревню, в которой на ФАПе проходят лечение несколько больных активным туберкулезом. Вакцинирована в родильном доме на 3-и сутки жизни БЦЖ, рубчик 5 мм. Неорганизованная.

Динамика туберкулиновых проб: 1 год – папула 10 мм, 2 года – папула 3 мм, 3 года – папула 4 мм, 4 года – папула 15 мм, направлена к фтизиатру. Проведено обследование: диаскинтест – гиперемия 14 мм, обзорная рентгенограмма легких и томограммы через средостение – без патологии. В объективном статусе: общее состояние удовлетворительное. Симптомов интоксикации нет. Упитана удовлетворительно. Увеличение периферические лимфоузлы в 2 группах до 1—2 размера, без нарушения свойств. Дыхание везикулярное, чистое. Назначенная в противотуберкулезном диспансере химиопрофилактика не проведена из-за отказа родителей. Контроль диаскинтеста через 2 месяца – папула 15 мм. Контроль томограмм через середину средостения – на срезах 6—6,5 см определяется мелкий парааортальный лимфатический узел, размером 1,1 см, средней интенсивности, в других группах увеличенных внутригрудных лимфоузлов и кальцинатов нет. Контуры крупных бронхов четкие. Микроскопия по Цилю-Нельсону и посевы мокроты и мочи на МБТ отрицательные. Контроль туберкулиновых проб после 6 месяцев лечения: реакция Манту с 2 ТЕ – папула 13 мм, диаскинтест – отрицательный. Контроль рентгенологического обследования после 6 месяцев противотуберкулезного лечения: отмечается положительная динамика – парааортальный лимфоузел стал более интенсивный, в других группах увеличенных лимфоузлов и кальцинатов не определяется.

Задание:

1. *Сформулируйте клинический диагноз.*
2. *Дайте обоснование диагноза.*
3. *Дайте заключение характера туберкулиновой чувствительности.*
4. *Когда и где могло произойти заражение МБТ?*
5. *Определите группу диспансерного наблюдения и его длительность.*
6. *Какой режим противотуберкулезного лечения был использован?*
7. *Определите место проведения противотуберкулезного лечения.*

Задача № 3. Девочка, 7 лет, направлена к фтизиатру из школы с нарастанием туберкулиновой чувствительности. Туберкулезный кон-

такт не установлен, но вероятен, так как в соседнем доме проживает взрослый больной туберкулезом. Флюорографическое обследование родителей – без патологии. Из анамнеза: из малообеспеченной семьи, проживает в полублагоустроенной квартире, 4 человека в 1 комнате, из них 2 взрослых. Комната сырая, горячее водоснабжение отсутствует. Девочка из группы часто болеющих детей, ОРЗ до 8—10 раз в год, из них 3—4 раза в год в тяжелой форме (стационарное лечение). В 5 и 6 лет перенесла острую внебольничную пневмонию.

В объективном статусе: общее состояние удовлетворительное. Окраска кожных покровов бледная, выраженный периорбитальный цианоз, в зеве спокойно. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо, распределена равномерно. 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. Аппетит снижен.

Привита БЦЖ-М в родильном доме, рубчик 5 мм. Динамика туберкулиновых проб: 1 год – папула 3 мм, 2 года – папула 17 мм, 3 года – папула 12 мм, 4 года – папула 6 мм, 5 лет – гиперемия 8 мм, 6 лет – гиперемия 5 мм, 7 лет – папула 11 мм, вокруг яркая гиперемия до 20 мм. Диаскинтест в 7 лет папула 14 мм, пышная, багровая. ОАК – эритроциты $3,5 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 104 г/л, лейкоциты – $7,8 \cdot 10^9/л$, СОЭ 14 мм/ч, эозинофилы 2 %, палочкоядерные 3 %, сегментоядерные лейкоциты 29 %, моноциты 6 %, лимфоциты 60 %. ОАМ, кал на яйца гельминтов – без патологии. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки – легочные поля без очагово-инфильтративных изменений, синусы свободны, сердце, диафрагма – без особенностей. На томограммах через середину средостения виден парааортальный мелкий (0,6 мм) лимфоузел, средней интенсивности, в области бронхопульмональных лимфоузлов слева участки уплотнения, нижнедолевой бронх на всех срезах не просматривается.

Задание:

- 1. Сформулируйте клинический диагноз.*
- 2. Дайте его обоснование.*
- 3. Определите группу диспансерного наблюдения и его длительность.*
- 4. Назначьте дополнительное обследование.*
- 5. Назначьте лечение и место его проведения.*

Задача № 4. Девочка, 4 лет, обследована у фтизиатра по контакту с дедушкой, 76 лет, у которого выставлен диагноз: инфильтративный ту-

беркулез S1-2 левого легкого, фаза распада и обсеменения МБТ (+). При этом бактериовыделение микроскопией «+», посевы «++», чувствительность МБТ к ПТП сохранена. Контакт гостевой, но тесный – дед ежедневно ухаживал за внучкой, пока родители на работе. Неорганизованная. Семья материально обеспечена удовлетворительно, жилищные условия хорошие. ОРЗ болеет 2–3 раза за год, хронических заболеваний нет. Аллергологический анамнез не отягощен. Привита БЦЖ в родильном доме, рубец 3 мм, поверхностный. Динамика туберкулиновых проб: 1 год – папула 5 мм, 2 года – папула 7 мм, 3 года – папула 6 мм, 4 года – папула 9 мм. В противотуберкулезном диспансере: реакция Манту с 2ТЕ – папула 15 мм интенсивная, диаскинтест – папула 10 мм. В ОАК, ОАМ без патологических изменений.

Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки – легочные поля без очагово-инфильтративных изменений, корни перекрыты тенью сердца, синусы свободны. Увеличенных внутригрудных лимфоузлов и кальцинатов не видно, но томограммы не совсем хорошего качества из-за динамической нерезкости. Посевы мочи на МБТ трехкратно отрицательные. Назначено превентивное лечение на 3 месяца: изониазид, пиразинамид, витамин В₆ по весу, гепатопротекторы. По окончании курса превентивного лечения реакция Манту – папула 19 мм с везикуло-некрозом, диаскинтест – папула 17 мм, пышная, яркая. Мать отметила, что девочка стала чаще болеть, ежемесячно эпизоды ОРЗ или ОРВИ, однократно острая кишечная инфекция, фолликулярная ангина. Ухудшился аппетит. На УЗИ органов брюшной полости: мезентериальные лимфоузлы не визуализируются. На обзорной рентгенограмме и томограмме через середину средостения: легочные поля без очагово-инфильтративных изменений, легочной рисунок выражен обычно, левый корень несколько расширен, на срезах 5,5–6,0 см слева нижнедолевой бронх извитой, участки уплотнения в проекции бронхопульмональной и паратрахеальной групп лимфоузлов.

Задание:

- 1. Сформулируйте клинический диагноз.*
- 2. Обоснуйте диагноз.*
- 3. Дайте интерпретацию туберкулиновой чувствительности.*
- 4. Определите группу диспансерного наблюдения и его длительность.*
- 5. Назначьте дополнительное обследование.*
- 6. Назначьте лечение и место его проведения.*

Задача № 5. Мальчик, 9 лет, направлен к фтизиатру из школы. Учащийся 3-го класса. Жалоб не предъявляет. Занимается плаванием. Appetit сохранен. ОРЗ 2—3 раза за год. На диспансерном учете в детской поликлинике не состоит. Вакцинация БЦЖ-М на 5-е сутки жизни, рубец 2 мм, ревакцинирован в 7 лет, рубец 6 мм. Динамика туберкулиновых проб: 1 год – папула 5 мм, 2 года – папула 8 мм, 3 года – гиперемия 7 мм, 4 года – гиперемия 7 мм, 5, 6, 7 лет – отрицательные. В 8 лет – папула 11 мм, в 9 лет – папула 14 мм. В объективном статусе без патологических изменений. В ОАК: эритроциты $4,7 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 142 г/л, лейкоциты $7,2 \cdot 10^9/л$, СОЭ 6 мм/ч, эозинофилы 11 %, палочкоядерные лейкоциты – 3 %, сегментоядерные лейкоциты – 46 %, моноциты – 8 %, лимфоциты – 32 %. ОАМ – без патологических изменений. Кал на яйца гельминтов – обнаружены цисты лямблий. В противотуберкулезном диспансере мальчику проведен диаскинтест – отрицательный и проба Гринчара-Карпиловского – 100 % – папула 8 мм, 25 % – отрицательно, 5 % – отрицательно, 1 % – отрицательно.

Задание:

- 1. Сформулируйте диагноз.*
- 2. Обоснуйте диагноз и дайте заключение о характере туберкулиновой чувствительности.*
- 3. Какие необходимые мероприятия нужно провести дополнительно?*
- 4. Определите дальнейшую тактику фтизиатра.*

Задача № 6. Мальчик, 8 лет, обследуется по контакту с отцом, больным туберкулезом. Из анамнеза: ребенок из полной семьи, проживает в двухкомнатной квартире, 3 взрослых, 2 детей. Дом деревянный, на двух хозяев, неблагоустроенный. ОРЗ 3—4 раза в год, хронических заболеваний нет, аллергии не отмечают. В последний год дважды перенес конъюнктивит. Бабушка, мать прошли ФГ обследование – без патологических изменений. В объективном статусе: рослый, избыточно упитан. Кожа и видимые слизистые чистые. Симптомов интоксикации нет. Appetit сохранен. Периферические лимфоузлы в 3 группах, до 2-го размера, без нарушения свойств. По внутренним органам без патологических изменений. БЦЖ привит в роддоме, рубчик отсутствует.

Положительные реакции Манту с 5 лет, нормергические, от 1 года до 4 лет реакции Манту с 2 ТЕ ежегодно отрицательные. Последняя туберкулинодиагностика 7 месяцев назад, папула 6 мм. У отца –

инfiltrативный двусторонний туберкулез легких, в фазе распада, МБТ (+), посевы в работе. Контакт тесный, отцу проводится лечение в дневном стационаре туберкулезного диспансера.

Во время прохождения обследования у ребенка выявлено: ДСТ – папула 7 мм, реакция Манту с 2 ТЕ – папула 14 мм. ОАК, ОАМ – патологических изменений не найдено; на обзорной рентгенограмме ОГК – легочные поля без очагово-инfiltrативных изменений, легочной рисунок в хвостовых отделах корней несколько усилен, корни структурны, сердце, диафрагма – без особенностей. На томографических срезах через середину средостения (3 среза) увеличенные лимфоузлы и кальцинаты не определяются.

Задание:

- 1. Сформулируйте диагноз.*
- 2. Обоснуйте диагноз и дайте заключение о характере туберкулиновой чувствительности.*
- 3. Определите группу ДУ и длительность диспансерного наблюдения, его кратность.*
- 4. Назначьте полноценное обследование.*
- 5. Определите дальнейшую тактику наблюдения/лечения ребенка.*

Задача № 7. Мальчик, 7 месяцев, находился в тесном контакте с больной матерью, которая выявлена по обращению с диагнозом диссеминированный туберкулез легких в фазе распада, МБТ(+) по МСК (+++). Женщина злоупотребляет алкоголем, в прошлом употребляла инъекционные наркотики. Проживают в деревянном полублагоустроенном доме, 3 взрослых, 2 детей. Ребенок от 4-й беременности, 2-е роды, родился в срок 39—40 недель, вес 2820 граммов, в состоянии гипоксии с признаками задержки внутриутробного развития. Привит БЦЖ-М в роддоме, свежий формирующийся рубец 4 мм. Вскармливание искусственное. На момент первичного осмотра: ребенок отставал в физическом и нервно-психическом развитии. Вес 4 кг 660 граммов, не сидел, не переворачивался. Отсутствовал «комплекс оживления». Кожные покровы бледные, при беспокойстве выраженная мраморность кожи, цианоз носогубного треугольника. Подкожно-жировой слой развит слабо. Тургор тканей снижен. Периферические лимфоузлы пальпировались в 6 группах, размером с горошину, плотно эластичные, безболезненные, не спаяны с окружающими тканями. Дыхание шумное, стридорозное, крик слабый. С жадностью сосал смесь, но высасывал за одно кормление 60 мл, утомлялся, во время

сосания наблюдался цианоз носогубного треугольника. Дыхание пуэрильное. Тоны сердца ритмичные, тахикардия. Умеренное увеличение печени, селезенки. Были проведены туберкулиновые пробы: реакция Манту с 2 ТЕ – отрицательно, ДСТ – отрицательно. В ОАК гемоглобин 92 г/л, эритроциты $3,0 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты – $6,2 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 22 мм/ч. ОАМ без патологических изменений. На рентгенотомографическом исследовании патологии не выявлено. Ребенок был изолирован в детскую туберкулезную больницу. В процессе дальнейшего обследования в стационаре в течение 3-х месяцев других неспецифических заболеваний, которые могли бы быть причинами длительной интоксикации, выявлено не было.

Задание:

1. Сформулируйте клинический диагноз и укажите группу ДУ.
2. Дайте обоснование диагноза.
3. Чем объясняется отрицательная реакция туберкулиновых проб?
4. С какими заболеваниями необходимо провести дифференциальную диагностику?
5. Назначьте лечение.

Задача № 8. Девочка, 14 лет, направлена из школы после проведения пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Туберкулезный контакт не установлен, материально-бытовые условия удовлетворительные. Симптомы интоксикации отсутствуют. В объективном статусе без патологических изменений. Наблюдается у ЛОР-врача с диагнозом «хронический тонзиллит». Менархе в 13 лет. БЦЖ привита на 4-е сутки жизни. Рубчик 8 мм. Динамика туберкулиновых проб: 1 год – папула 10 мм, 2 года – папула 12 мм, 3 года – папула 7 мм, 4 года – гиперемия 8 мм, 5 лет – гиперемия 10 мм, 6 лет – гиперемия 6 мм, 7 лет – папула 13 мм, 8, 9 лет – папула 12 мм, 10 лет – папула 14 мм, 11, 12, 13 лет – папула 14 мм, 14 лет – папула 15 мм, везикуло-некротическая. Ранее была обследована у фтизиатра в 7 лет по выражению туберкулиновых проб, профилактическое лечение не проводилось. В общем анализе крови, общем анализе мочи – без патологических изменений, яйца глистов не найдены, рентгенотомографическое обследование – патологии не выявлено.

Задание:

1. Сформулируйте диагноз.
2. Дайте его обоснование.

- 3. Какое исследование необходимо провести для решения вопроса о назначении химиопрофилактики?*
- 4. Дайте заключение о характере туберкулиновой чувствительности.*
- 5. Показана ли ей ревакцинация БЦЖ, которая проводится в 14 лет?*

Задача № 9. Девочка, 8 месяцев, поступила в соматический стационар с жалобами на повышение температуры тела, кашель, снижение аппетита, вялость, капризность. Ребенок из гостевого контакта с больными туберкулезом родственниками – дяди, тетя, дедушка (контакт с 6 родственниками), которые проживают в одном населенном пункте с родителями девочки. Родилась недоношенная (32—33 недели беременности), вес 1980 граммов, БЦЖ не привита – медицинский отвод. После рождения переведена в отделение патологий новорожденных, выписана в 1,5 месяца с весом 2600 граммов с рекомендациями допривить ребенка в поликлинике по месту жительства. Однако в поликлинике ребенка не привили. Проживает в селе, дом деревянный, неблагоустроенный. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л – папула 16 мм. Диаскинтест – папула 9 мм. Общее состояние средней степени тяжести за счет симптомов интоксикации: вялость, снижение аппетита, повышение температуры тела до 38 °С, бледность кожи, особенно лица. При осмотре одышка до 54 дыхательных движений в минуту, периоральный цианоз при беспокойстве. В ОАК лейкоцитоз до $11 \cdot 10^9$ /л, преимущественно за счет нейтрофилов, ускорение СОЭ до 15 мм/ч, снижение гемоглобина 107 г/л. На обзорной рентгенограмме легочной рисунок усилен, больше справа, верхняя доля справа затемнена, несколько уменьшена в объеме; правый корень расширен, не структурен. На томографических срезах через середину средостения увеличение паратрахеальных и бронхопульмональных лимфоузлов справа до 1,1 см. При микроскопии мокроты МБТ не найдены, посевы мокроты на МБТ, посев промывных вод желудка – в работе.

Задание:

- 1. Сформулируйте диагноз.*
- 2. Дайте его обоснование.*
- 3. С какими заболеваниями необходимо провести дифференциальную диагностику?*
- 4. Назначьте лечение.*
- 5. Определите группу диспансерного учета.*

Задача № 10. Мальчик, 1,5 года, прибыл в Россию из Казахстана на ПМЖ 2 месяца назад. Родители оформляют документы в детский сад. Родился в срок. Вакцинирован БЦЖ (производство Япония) на 1-е сутки жизни, одновременно в первые сутки вакцинирован против гепатита В. До 1 года рос и развивался хорошо. Прививочный рубец 5 мм. Динамика туберкулиновых проб: в 1 год – папула 17 мм. Со слов матери, в Казахстане проходил обследование у фтизиатра в 1 год по поводу гиперергической реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Данных обследования нет. В объективном статусе: ребенок активный, подвижный. Состояние удовлетворительное. Кожа и видимые слизистые чистые. Подкожно-жировой слой развит хорошо, распределен равномерно. Периферические лимфоузлы пальпируются (заднешейные, тонзиллярные), мелкие, без нарушения свойств. Слева пальпируется подмышечный лимфоузел, до 2 см, плотноэластической консистенции, безболезненный, не спаян с окружающей клетчаткой. Дыхание пуэрильное, чистое. Тоны сердца громкие, ритмичные. Печень, селезенка не увеличены. Проведено обследование: реакция Мантус 2 ТЕ ППД-Л – папула 19 мм, диаскинтест – отрицательный. В ОАК, ОАМ – без патологических изменений. УЗИ подмышечной области: слева визуализируется подмышечный лимфоузел, единичный, размером 1,5 на 2,2 см, в центре участок пониженной эхогенности. Справа изменений не обнаружено. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки с захватом левой подмышечной области виден плотный лимфоузел, овальной формы, размером до 2 см.

Задание:

1. Сформулируйте клинический диагноз.
2. Дайте его обоснование.
3. Определите группу диспансерного учета.
4. Назначьте лечение.
5. Определите тактику дальнейшего наблюдения, возможные мероприятия и отдаленный прогноз.
6. Какой метод исследования поможет верифицировать диагноз со 100 % достоверностью?

Задача № 11. Пациентка Т., 10 лет. Привита вакциной БЦЖ в роддоме, ревакцинирована вакциной БЦЖ в возрасте 7 лет. На левом плече 2 рубца размерами 4 и 5 мм. Данные туберкулиновых проб: 1 год – папула 12 мм; 2 года – папула 10 мм; 3 года – гиперемия 10 мм; с 4 до 7 лет – отрицательная; 8 лет – папула 10 мм, 9 лет – папула 5

мм; 10 лет – папула 12 мм. Выполнены общие анализы крови и мочи – без патологических изменений, кал на гельминтов – отрицательный. Рентгенография органов грудной клетки – без патологических изменений. Поставлена проба с препаратом диаскинтест, результат сомнительный.

Задание:

- 1. Оцените результаты ежегодной туберкулинодиагностики.*
- 2. Правильно ли обследована пациентка?*
- 3. Какое состояние следует диагностировать у пациентки в настоящее время?*
- 4. Врачебная тактика.*

Задача № 12. Пациент А., 1 год. Вакцинирован БЦЖ в роддоме, на левом плече имеется рубчик размером 5 мм. Из анамнеза: страдает atopическим дерматитом. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л на правом предплечье – 16 мм папула. Ребенок проконсультирован фтизиатром в условиях детской поликлиники, на фоне назначения антигистаминных препаратов поставлена проба с препаратом диаскинтест, результат – отрицательный.

Задание:

- 1. Поставьте диагноз и сделайте его обоснование.*
- 2. Дальнейшая врачебная тактика.*

Задача № 13. Пациентка Г., 6 лет. Вакцинация БЦЖ в роддоме, рубец 3 мм. Результаты ежегодной туберкулинодиагностики: 1 год – папула 10 мм, 2 года – папула 5 мм, 3 года – гиперемия 5 мм, 4 года – отрицательная, 5 лет – отрицательная, 6 лет – папула 10 мм. Направлена на обследование в ПТД по поводу впервые положительной реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Ранее в ПТД не направлялась. Общие анализы крови и мочи без патологии. Рентгенография органов грудной клетки без патологических изменений. Результат пробы с препаратом диаскинтест – папула 10 мм.

Задание:

- 1. Проанализируйте результаты туберкулинодиагностики и диаскинтеста.*
- 2. Сделайте заключение о наличии туберкулеза на сегодняшний день.*
- 3. Дальнейшая врачебная тактика.*

Задача № 14. Пациент Б., 14 лет. Привит вакциной БЦЖ в роддоме, ревакцинирован вакциной БЦЖ в возрасте 7 лет. На левом плече 2 рубца размерами 7 и 5 мм. Данные туберкулиновых проб до 13-летнего возраста утеряны. Результат пробы Манту с 2 ТЕ: 13 лет – папула 10 мм; 14 лет – папула 16 мм. Выполнены общие анализы крови и мочи – без патологических изменений. Поставлена проба с препаратом диаскинтест, результат – папула 7 мм. Рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов без патологических изменений.

Задание:

- 1. Оцените результаты туберкулинодиагностики и диаскинтеста.*
- 2. Какое состояние следует диагностировать у пациента в настоящее время?*
- 3. Врачебная тактика.*

Задача № 15. Ребенок Ж., 7 лет. Вакцинирован БЦЖ в роддоме, рубец – 7 мм. Решается вопрос о ревакцинации БЦЖ. Сведения о туберкулиновых пробах: 1 год – папула 12 мм, 2 года – папула 8 мм, 3 года – папула 5 мм, 4 года – гиперемия 5 мм, 5 лет – гиперемия 4 мм, в возрасте 6 лет проба Манту с 2 ТЕ не поставлена по причине отсутствия туберкулина в районе города. Ребенку поставили пробу с препаратом диаскинтест, результат – отрицательный.

Задание:

- 1. Оцените изменения туберкулиновой чувствительности у ребенка.*
- 2. Дальнейшая тактика педиатра.*
- 3. Показана ли ревакцинация?*

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	5	21	1	41	5
2	5	22	2	42	5
3	3	23	1, 2, 3	43	2, 6
4	1	24	1, 2, 3, 4	44	1
5	2	25	4	45	1
6	5	26	2	46	2
7	4	27	3	47	5
8	4	28	1, 2, 3	48	1, 3, 4, 5
9	5	29	2, 3	49	3
10	2	30	1, 2	50	1
11	5	31	1	51	1
12	1	32	2	52	2
13	1, 2, 3	33	2	53	3, 4, 5, 6
14	2	34	1	54	4, 5, 6
15	4	35	1	55	5
16	3, 4	36	3	56	1, 2, 4
17	2, 4	37	1, 3	57	1, 2, 3, 4, 5
18	3, 4, 5, 7	38	3	58	3
19	2	39	2	59	5
20	4	40	5	60	3

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

Задача №1.

1. Первичное инфицирование МБТ (вираж).
2. Диагноз поставлен на основании:
 - а) динамики туберкулиновых проб (впервые положительная реакция Манту, не связанная с вакцинацией БЦЖ, положительная реакция на диаскинтест);
 - б) данных объективного обследования (отсутствие симптомов интоксикации, жалоб и органических изменений, небольшое увеличение лимфоузлов шейных, тонзиллярных и заушной групп связано с наличием хронического аденоидита, перенесенных лакунарной ангины и гнойного отита);
 - в) данных анамнеза – учащение в последний год эпизодов ОРЗ, бактериальных инфекций;
 - г) данных параклинического обследования: отсутствие патологии в общеклинических анализах, рентгенологических данных, говорящих об отсутствии локальных изменений в легких и внутригрудных лимфоузлах.
3. Наличие сомнительной реакции на пробу Манту в первые 4 года жизни ребенка свидетельствует о наличии у него ПВА в ответ на введение БЦЖ-М в родильном доме. Появление в 5 лет положительной реакции Манту свидетельствует о первичном инфицировании МБТ (инфекционная аллергия).
4. Ребенка необходимо поставить на диспансерный учет по VI А группе и наблюдать в противотуберкулезном диспансере в течение года.
5. Назначить превентивное лечение двумя противотуберкулезными препаратами в течение 3—6 месяцев в зависимости от наличия факторов риска. В процессе диспансерного наблюдения необходим контроль диаскинтеста через 6 мес.

Задача №2

1. Туберкулез внутригрудных лимфоузлов парааортальной группы, фаза инфильтрации, МБТ (-) (малая форма).
2. Диагноз поставлен на основании:
 - а) динамики туберкулиновых проб (нарастание чувствительности к туберкулину от гиперемии до напряженной, нарастание диаскинтеста от гиперемии до гиперергического);

- б) данных объективного обследования: отсутствие симптомов интоксикации, жалоб, локальных изменений в легких;
- в) данных параклинического обследования: отсутствие изменений в ОАК, ОАМ, на томограммах через середину средостения увеличение парааортального лимфоузла средней интенсивности.
3. Наличие положительной нормергической реакции Манту в 1 год и ее угасание до сомнительной (гиперемии) в последующие годы свидетельствует о проявлении ПВА в ответ на введение вакцины БЦЖ в родильном доме. Появление положительной напряженной реакции Манту в 5 лет после летнего отдыха девочки в селе, где имеются больные туберкулезом бацилловыделители связано с инфицированием МБТ. Это подтверждается и появлением сомнительной реакции на диаскинтест и ее нарастанием в течение 2 месяцев до гиперергической.
4. Заражение вероятнее всего произошло во время летнего отдыха у бабушки в деревне, где получают амбулаторное лечение больные-бацилловыделители.
5. I Б группа диспансерного учета, длительность наблюдения 9 месяцев.
6. III режим противотуберкулезного лечения. Интенсивная фаза – 3 противотуберкулезных препарата (ПТП): изониазид 10 мг/кг, витамин В₆, рифампицин 10 мг/кг, пиразинамид 25 мг/кг на 2 месяца, затем фаза продолжения 2 ПТП – изониазид и рифампицин. Общая продолжительность основного курса лечения не менее 6 месяцев в стационаре (в детской туберкулезной больнице).

Задача №3.

1. Туберкулез внутригрудных лимфоузлов парааортальной и бронхопульмональной групп слева, фаза инфильтрации, МБТ (-) (инфильтративная форма). Сопутствующий: анемия I степени.
2. Диагноз поставлен на основании:
- а) динамики туберкулиновых проб (нарастание туберкулиновой чувствительности, положительный диаскинтест);
- б) данных анамнеза: девочка из медико-биологической группы риска (из группы часто болеющих детей, ОРЗ до 8—10 раз в год, из них 3—4 раза в год в тяжелой форме (стационарное лечение), в 5 и 6 лет перенесла острую внебольничную пневмонию) и социальной группы риска (из малообеспеченной семьи, проживает в полублагоустроенной квартире, 4 человек в 1 комнате, из них 2

взрослых, комната сырая, горячее водоснабжение отсутствует). Кроме того, имеет место быть эпидемиологический фактор риска (территориальный очаг туберкулеза) – больной туберкулезом сосед;

в) данных объективного осмотра: выраженные симптомы интоксикации (общее состояние удовлетворительное, кожа лица бледная, выраженный периорбитальный цианоз, снижение аппетита), пониженного питания, полилимфоаденопатия (увеличение периферических лимфоузлов в 5 группах, до 0,5—1,0 см в диаметре, мягкоэластичной консистенции, не спаяны с окружающей клетчаткой, пальпация безболезненна);

г) данных параклинического обследования: в ОАК снижение гемоглобина, эритроциты нижняя граница нормы, относительный лимфоцитоз, ускоренное СОЭ. На томограммах через средостение косвенные признаки увеличения внутригрудных лимфоузлов бронхопульмональной группы слева (нижнедолевой бронх не просматривается на всех трех срезах), а также имеются участки уплотнения в проекции бронхопульмональных лимфоузлов слева и парааортальных лимфоузлов слева.

3. I А группа диспансерного учета, наблюдение не более 24 месяцев.

4. Дополнительно в обследовании посевы мокроты и мочи на МБТ трехкратно, биохимический анализ крови, анализ крови на ВИЧ и маркеры вирусных гепатитов В, С, D. УЗИ органов брюшной полости и мезентериальных лимфоузлов.

5. I режим лечения, интенсивная фаза 4 противотуберкулезных препарата (изониазид 10 мг/кг, витамин В₆, рифампицин 10 мг/кг, этамбутол 20 мг/кг, пипразинамид 25 мг/кг) на 2 месяца, фаза продолжения 3 ПТП (изониазид, пипразинамид и этамбутол) не менее 6 месяцев. Проведение лечения в условиях круглосуточного стационара, посещение общей школы до окончания основного курса лечения запрещено.

Задача №4.

1. Туберкулез внутригрудных лимфоузлов паратрахеальной и бронхопульмональной групп слева, фаза уплотнения, МБТ (-) (инфильтративная форма).

2. Диагноз поставлен на основании:

а) динамики туберкулиновых проб (нарастание туберкулиновой чувствительности до напряженной, положительный диаскинтест,

- а также нарастание туберкулиновой чувствительности до гиперергической после проведения курса превентивного лечения);
- б) данных анамнеза: тесный гостевой контакт с бабушкой, МБТ(+), «маски туберкулеза» – девочка стала чаще болеть, ежемесячно эпизоды ОРЗ или ОРВИ, однократно острая кишечная инфекция, фолликулярная ангина;
 - в) данных объективного осмотра: проявление интоксикационного синдрома в виде снижения аппетита;
 - г) данных параклиники: на обзорной рентгенограмме и томограммах через середину средостения: легочные поля без очагово-инфильтративных изменений, легочный рисунок выражен обычно, левый корень несколько расширен, на срезах 5,5–6,0 см слева нижнедолевой бронх извитой, участки уплотнения в проекции бронхопульмональной и паратрахеальной групп лимфоузлов.
3. Положительные туберкулиновые пробы до 3 лет связаны с введением вакцины БЦЖ в родильном доме, свидетельствуют о наличии поствакцинальной аллергии. Момент перехода поствакцинальной аллергии в инфекционную достоверно точно определить невозможно, но нарастание туберкулиновой чувствительности при обращении к фтизиатру (после контакта с бактериовыделителем) свидетельствует о наличии инфекционной аллергии, что подтверждается положительной реакцией на диаскинтест.
4. I А группа диспансерного учета, наблюдение не более 24 месяцев.
5. Дополнительно назначаются посевы мокроты и мочи на МБТ трехкратно, биохимический анализ крови, анализ крови на ВИЧ и маркеры вирусных гепатитов В, С, D.
6. I режим лечения, интенсивная фаза 4 противотуберкулезных препарата (изониазид 10 мг/кг/сут, витамин В₆, рифампицин 10 мг/кг/сут, стрептомицин 15–20 мг/кг/сут, пиразинамид 25 мг/кг/сут) на 2 месяца, фаза продолжения 2 ПТП (изониазид, рифампицин) не менее 6 месяцев. Проведение лечения в условиях круглосуточного стационара.

Задача №5.

1. Поствакцинальная аллергия. Сопутствующий: лямблиоз.
2. Диагноз поставлен на основании данных анамнеза: ребенок вакцинирован БЦЖ в родильном доме, затем ревакцинирован в 7 лет, сформировался рубец 6 мм (ревакцинация проведена эффективно), данных динамики туберкулиновых проб: положительные реакции

Манту в первые годы связаны с вакцинацией БЦЖ и свидетельствуют о наличии ПВА с угасанием реакции. Положительная реакция Манту в 8 лет связана с эффективно проведенной ревакцинацией в 7 лет с формированием хорошего поствакцинального рубца 6 мм. Нарастание туберкулиновой чувствительности может быть связано как с наличием ПВА, так и с присоединением инфекционной аллергии.

3. С целью дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии проведена градуированная проба, результаты которой можно интерпретировать именно в пользу ПВА, так как ребенок положительно реагирует только на 100 % разведение туберкулина. Это подтверждает и отрицательный диаскинтест. Учитывая высокую аллергическую настроенность организма (эозинофилия 11 %) и обнаружение в кале цист лямблий, можно выставить диагноза ПВА, а нарастание туберкулиновой чувствительности, вероятно, носит неспецифический характер и связано с повышением аллергической настроенности организма на фоне заражения лямблиозом.
4. Необходимо более пристально собрать эпидемиологический анамнез и провести флюорографическое обследование всего взрослого окружения ребенка.
5. Необходимо поставить ребенка на диспансерное наблюдение по 0 А группе, срок наблюдения 3 месяца. За это время для уточнения характера туберкулиновой чувствительности необходимо провести дегельминтизацию и через 3 месяца повторить пробу Манту на фоне подготовки антигистаминными препаратами.

Задача №6.

1. Туберкулезный контакт МБТ (+). Инфицирование МБТ с нарастанием туберкулиновой чувствительности.
2. Диагноз поставлен на основании данных анамнеза: ребенок инфицирован МБТ с 5-летнего возраста, дополнительные медико-биологические факторы риска отсутствуют. На основании того, что ребенок в настоящее время проживает в семейном очаге туберкулеза, в тесном контакте с бацилловыделителем, в неудовлетворительных бытовых условиях, данных клинического осмотра: отсутствие симптомов интоксикации, органических изменений, данных параклинических методов обследования (отсутствие патологических изменений) и результатов рентгенотомографического обследования.

3. Отсутствие рубчика после вакцинации БЦЖ и отрицательные реакции Манту с 2 ТЕ в первые 4 года жизни свидетельствуют о неэффективно проведенной вакцинации. Инфицирование МБТ произошло, по-видимому, на 5-м году жизни, что отразилось в положительных реакциях Манту в 5 лет и в последующие годы. Положительная реакция на диаскинтест требует проведения полноценного обследования с целью исключения активного туберкулезного процесса.
4. IV А группа ДУ, продолжительность наблюдения составляет весь период наблюдения в активной группе учета взрослого больного и еще 1 год после перевода взрослого больного в неактивную группу (или 1 год после прекращения контакта с бактериовыделителем или 2 года в очаге смерти), кратность диспансерного наблюдения не реже 1 раза в 6 месяцев.
5. С целью исключения активного туберкулезного процесса необходимо провести посевы мочи и мокроты на МБТ, сделать УЗИ органов брюшной полости и мезентериальных лимфоузлов, консультация фтизиоокулиста, КТ органов грудной клетки. Перед назначением профилактического курса лечения необходимо провести биохимический анализ крови, анализ крови на маркеры к вирусным гепатитам В, С, и D.
6. Учитывая семейный очаг туберкулеза, лечение взрослого больного в условиях дневного стационара и неблагоприятные бытовые условия, необходимо, в первую очередь, разобщить контакт с обязательной госпитализацией ребенка в противотуберкулезный стационар или санаторий, где ему будет проведен курс превентивного лечения в течение 3 месяцев. Курс профилактического лечения проводят 2 ПТП в дозировке согласно весу ребенка – изониазид 10 мг/кг/сут, витамин В₆, пиразинамид 25 мг/кг/сут 3 мес. При этом в лечении необходимо учитывать чувствительность МБТ к ПТП у отца ребенка и проводить коррекцию схемы лечения с учетом выявленной устойчивости. Далее для решения вопроса о завершении или продлении курса лечения проводят повторно диаскинтест и в случае нарастания продлевают лечение до 6 мес. После чего продолжают наблюдение амбулаторно с кратностью диспансерного наблюдения не реже 1 раза в 6 мес. При этом при нарастании диаскинтеста необходимо повторно КТ-обследовать ребенка с целью выявления локального туберкулеза.

Задача №7.

1. Туберкулезная интоксикация. I А (-) группа диспансерного учета. Сопутствующие: анемия II степени, задержка физического развития.
2. Диагноз поставлен на основании тесного длительного контакта ребенка с больной матерью, наличия выраженных симптомов туберкулезной интоксикации; данных параклинических методов обследования – признаки анемии, ускоренное СОЭ, отсутствие локальных изменений на рентгеномографическом обследовании и отсутствия других заболеваний, способных вызвать длительную интоксикацию.
3. Отрицательная анергия.
4. Внутриутробные инфекции, бактериальные/вирусные инфекции.
5. Лечение по III режиму – 3 противотуберкулезных препарата по весу с учетом чувствительности МБТ у матери (при сохранении чувствительности МБТ – изониазид 10 мг/кг/сут, рифампицин 10 мг/кг/сут (при использовании ректальных свечей доза увеличивается в 1,5 раза), пиразинамид 25 мг/кг/сут, витамин В₆) интенсивная фаза 2 месяца, в фазе продолжения 2 ПТП (изониазид, рифампицин) не менее 4 месяцев. Лечение в стационаре. Симптоматическое и общеукрепляющее лечение. Лечение анемии.

Задача №8.

1. Инфицирование МБТ с гиперергической чувствительностью к туберкулину. Сопутствующий: хронический тонзиллит.
2. Учитывая отсутствие жалоб, клиники, наличие ежегодно положительных проб Манту с 7 лет свыше 12 мм, гиперергическую реакцию Манту с 2 ТЕ ППД-Л в 14 лет, отсутствие изменений в общеклинических анализах и на рентгеномографическом обследовании.
3. Необходимо провести диаскинтест. При положительном результате – проведение курса химиопрофилактики 2 ПТП (изониазид 10 мг/кг/сут, пиразинамид 25 мг/кг/сут, витамин В₆) 3 месяца.
4. Появление впервые положительной реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л у ребенка в год жизни, вакцинированного БЦЖ при рождении (наличие поствакцинального знака 8 мм), свидетельствует о поствакцинной аллергии. Снижение туберкулиновой чувствительности в последующие годы подтверждает наличие противотуберкулезного иммунитета. Нарастание туберкулиновой чувстви-

тельности у ребенка 7 лет (папула 13 мм) свидетельствует о первичном инфицировании МБТ. Ежегодные положительные пробы Манту свыше 12 мм, постепенно увеличивающиеся до 14 мм, свидетельствуют об инфицировании МБТ. Везикуло-некротическая проба независимо от размера папулы является гиперергической и подтверждает инфекционную аллергию.

5. Ревакцинация БЦЖ противопоказана.

Задача №9.

1. Туберкулез внутригрудных лимфоузлов паратрахеальной и бронхопульмональной групп справа, фаза инфильтрации, МБТ (-), осложненный бронхолегочным поражением верхней доли правого легкого. Осложнение: дыхательная недостаточность I—II степени. Сопутствующий: анемия I степени.
2. Диагноз поставлен на основании множественного контакта ребенка с больными туберкулезом родственниками, отсутствия вакцинации БЦЖ, впервые положительной реакции Манту в 8 месяцев и положительного диаскинтеста, а также выраженных симптомов туберкулезной интоксикации, данных клиники – кашель, повышение температуры тела до фебрильной. Результаты параклинических методов исследования (лейкоцитоз, ускоренное СОЭ) свидетельствуют о воспалительных изменениях в организме, на обзорной рентгенограмме и томограммах через середину средостения признаки увеличения внутригрудных лимфоузлов и ателектативно-воспалительные изменения в верхней доле правого легкого.
3. Пневмонии, внутриутробные инфекции.
4. Лечение в условиях стационара по I режиму, 4 препарата в интенсивную фазу, 3 месяца (изониазид 10—15 мг/кг/сут, рифампицин в свечах 15 мг/кг/сут, стрептомицин 20 мг/кг/сут, пиразинамид 25 мг/кг/сут, витамин В₆), затем рентгенологический контроль и повтор туберкулиновых проб для решения вопроса (принимает клиничко-экспертная комиссия) о завершении интенсивной фазы и перехода к фазе продолжения 3 ПТП (изониазид 10 мг/кг/сут, рифампицин в свечах 15 мг/кг/сут, пиразинамид 25 мг/кг/сут) 9 месяцев. Общий курс лечения не менее 12 месяцев.
5. I А группа диспансерного наблюдения, длительность наблюдения не более 24 месяцев.

Задача №10.

1. Поствакцинальный лимфаденит левой подмышечной области без свища.
2. Диагноз установлен на основании возраста ребенка (1,5 года), предшествующая вакцинация БЦЖ, которая была проведена с нарушением срока вакцинации (на 1-е сутки жизни), гиперергический характера реакции Манту с 1-го года жизни, отрицательный диаскинтест, данных УЗИ и рентгенологического исследования.
3. 3.V Б группа диспансерного наблюдения, срок наблюдения не менее 12 месяцев, в дальнейшем перевод в V В группу.
4. 4.Учитывая ограниченность поражения (один лимфоузел), без свища возможно назначение 2 ПТП сроком не менее чем на 6 месяцев (изониазид 10 мг/кг/сут, витамин В₆, рифампицин 10 мг/кг/сут, при использовании рифампицина в свечах доза увеличивается до 12—15 мг/кг/сут).
5. Динамическое наблюдение по УЗИ, в процессе лечения совместно с хирургом решить вопрос о необходимости хирургического лечения (удаление лимфоузла), наблюдение в V В группе не имеет срока. Прогноз благоприятный.
6. Биопсия лимфоузла с гистологическим исследованием и ПЦР диагностика биопсийного материала с типированием вида МБТ.

Задача №11.

1. У пациентки Т., 10 лет, с 1 года до 3 лет, а также в 8 и 9 лет отмечалась поствакцинальная аллергия, связанная с сенсibilизацией организма *Mycobacterium bovis* (БЦЖ). В настоящее время отмечается нарастание туберкулиновой чувствительности на 7 мм, которое, вероятно, свидетельствует о первичном инфицировании.
2. Да. При дообследовании признаков локального туберкулеза не выявлено. Сомнительная проба с препаратом диаскинтест свидетельствует о некоторой активности туберкулезной инфекции у девочки.
3. Первичное инфицирование МБТ. Пациентке показано наблюдение в противотуберкулезном диспансере по VI А группе диспансерного учета со всем комплексом необходимых профилактических мероприятий, включающих превентивное лечение.
4. При отсутствии дополнительных факторов риска назначается один противотуберкулезный препарат (изониазид) сроком на 3 месяца. Пробу с диаскинтестом повторяют через 6 месяцев.

Задача №12.

1. Учитывая вакцинацию БЦЖ в роддоме, размер рубчика 5 мм и отрицательный результат пробы с препаратом диаскинтест, у ребенка в возрасте 1 год имеет место поствакцинальная аллергия. Выраженный характер чувствительности к туберкулину при пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л свидетельствует о наслоении на специфическую сенсibilизацию в результате вакцинации парааллергии (в анамнезе атопический дерматит).
2. Ребенку показано наблюдение у педиатра. Ежегодная туберкулинодиагностика должна проводиться с подготовкой к пробе Манту (назначение антигистаминных препаратов).

Задача №13.

1. У пациентки в возрасте от 1 года до 3—4 лет имела место поствакцинальная аллергия, так как чувствительность к туберкулину носила убывающий характер, а к 4 годам – угасла. В возрасте 6 лет прежде отрицательная проба Манту переходит в положительную, таким образом можно говорить о выраже туберкулиновой чувствительности. Положительный характер пробы с препаратом диаскинтест говорит об активности туберкулезной инфекции, что диктует необходимость обследования с использованием лабораторных методов исследования, КТ органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов, ОАК, ОАМ.
2. При отсутствии данных за локальный туберкулез можно говорить о первичном инфицировании МБТ (вираж) и назначить превентивное лечение двумя противотуберкулезными препаратами в течение 3—6 месяцев в зависимости от наличия факторов риска.
3. Пробу с препаратом диаскинтест необходимо повторить по окончании лечения, а затем через 6 месяцев.

Задача №14.

1. Учитывая наличие на левом плече двух рубчиков БЦЖ, можно говорить, что до 7-летнего возраста пациент не был инфицирован МБТ. В настоящее время (14 лет) наблюдается нарастание туберкулиновой чувствительности на 6 мм. Положительный характер пробы с препаратом диаскинтест (7 мм папула) говорит об активности туберкулезной инфекции.
2. Отсутствие данных за локальный туберкулез при положительных реакциях на аллергены туберкулезные позволяют определить со-

стояние ребенка как инфицирование МБТ с нарастанием туберкулиновой чувствительности и назначить превентивное лечение двумя противотуберкулезными препаратами в течение 3—6 месяцев в зависимости от наличия факторов риска.

3. Пробу с препаратом диаскинтест необходимо повторить по окончании лечения, а затем через 6 мес.

Задача №15.

1. При оценке динамики туберкулиновых проб можно сделать заключение, что у ребенка в возрасте от 1 года до 5-летнего возраста имела место поствакцинальная аллергия, чувствительность к туберкулину носила убывающий характер. В возрасте 6 лет проба Манту ребенку не проведена.
2. Отрицательный результат пробы с диаскинтестом свидетельствует об отсутствии активной туберкулезной инфекции. По результатам пробы с диаскинтестом нельзя принимать решение о ревакцинации БЦЖ.
3. Решение о проведении ревакцинации БЦЖ может быть принято только после проведения и прочтения пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, в случае отрицательного результата на пробу Манту ребенку может быть введена вакцина БЦЖ сразу или в течение 14 дней от момента постановки пробы.

УКАЗАТЕЛЬ СОКРАЩЕНИЙ

CFP	– culture filtrate protein
ESAT	– early secreted antigenic target
IFN- γ	– интерферон гамма
IGRA	– interferon-gamma release assay
IL	– интерлейкин
RDI	– region of difference
АТК	– альттуберкулин Коха
БЦЖ	– бацилла Кальметта-Герена
ВГЛУ	– внутригрудные лимфатические узлы
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ГЗТ	– гиперчувствительность замедленного типа
ГКП	– Гринчара и Карпиловского проба
ДУ	– диспансерный учет
ИА	– инфекционная аллергия
ИФА	– иммуноферментный анализ
КТ	– компьютерная томография
ЛТИ	– латентная туберкулезная инфекция
МБТ	– микобактерии туберкулеза
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ПВА	– поствакцинальная аллергия
ППД-Л	– очищенный белковый дериват Линниковой
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РМ с 2 ТЕ	– реакция Манту с 2 туберкулиновыми единицами;
РМ	– реакция Манту
РППТИ	– ранний период первичной туберкулезной инфекции
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ТЕ	– туберкулиновые единицы
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФГ	– флюорография

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М.И. Перельман – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 512 с.
2. Богадельникова И., Перельман М.И. Фтизиатрия (+ CD-ROM).– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 448 с.
3. Диагностика, клиника, лечение туберкулеза у детей и подростков: Учебник для студ. пед. и леч. ф-тов / под ред. О.И. Король. – СПб., 2003. – 124 с.
4. Туберкулез у детей и подростков: учебное пособие / под ред. В. А. Аксеновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 272 с.
5. Туберкулинодиагностика / В.Ю. Мишин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 136 с.

Дополнительная:

1. Кошечкин, В. А. Туберкулез: учебное пособие для студентов медицинских вузов / В.А. Кошечкин, З.А. Иванова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
2. Выявление туберкулеза различных локализаций: методические рекомендации / А. К. Стрелис [и др.]. – Томск: Ветер, 2004. – 26 с.
3. Ранняя диагностика и специфическая профилактика туберкулеза у детей и подростков: методические рекомендации / О. В. Филинук, Л. Н. Буйнова, Е. В. Некрасов. – Томск: Ветер, 2004. – 34 с.
4. Фтизиопульмонология в вопросах и ответах: Учебное пособие для врачебных факультетов медицинских вузов / А.К. Стрелис, В. Ю. Мишин, Л. И. Мулик, А. А. Стрелис – Томск: Красное знамя, 2003. – 231 с.
5. Фтизиопульмонология: учебник для студентов медицинских вузов / В.Ю. Мишин [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 504 с.
6. Болезни органов дыхания: учебное пособие / под ред. Н.Р. Палеева. – М.: Медицина, 2000. – 728 с.
7. Кожная проба с препаратом Диаскинтест ® (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения) для идентификации туберкулезной инфекции: Пособие для врачей / Составители: Б.Л. Медников, Л.В. Слогоцкая. – М., 2009. – 22 с.
8. Приказ МЗ РФ № 855 от 29 октября 2009. Москва. О внесении изменений в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109. – М., 2009. – 5 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ОРГАНИЗАЦИЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ (СП 3.1.1295-03, Приказ МЗ РФ № 109)

1. В целях раннего выявления туберкулеза у детей туберкулинодиагностику проводят вакцинированным против туберкулеза детям с 12-месячного возраста и до достижения возраста 18 лет. Внутрикожную аллергическую пробу с туберкулином (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л) ставят 1 раз в год, независимо от результата предыдущих проб.

2. Детям, не вакцинированным против туберкулеза по медицинским противопоказаниям, пробу Манту ставят с 6-месячного возраста 2 раза в год до получения ребенком прививки БЦЖ-М вакциной.

3. Постановку пробы Манту осуществляют средние медицинские работники детских, подростковых, амбулаторно-поликлинических и оздоровительных организаций, имеющие справку-допуск.

4. Не допускается проведение пробы Манту на дому, а также в детских и подростковых коллективах в период карантина по инфекционным заболеваниям.

5. Постановку проб Манту целесообразно проводить до любых профилактических прививок (дифтерии, кори и т.д.). Интервал между профилактической прививкой, биологической диагностической пробой и пробой Манту должен быть не менее 1 месяца. В день постановки туберкулиновых проб проводят медицинский осмотр детей.

6. В течение 6 дней с момента постановки пробы Манту направляют на консультацию к фтизиатру в противотуберкулезный диспансер по месту жительства детей:

- с впервые положительной реакцией (папула 5 мм и более), не связанной с предыдущей иммунизацией против туберкулеза;
- со стойко (4 года) сохраняющейся реакцией с инфильтратом 12 мм и более;
- с нарастанием чувствительности к туберкулину у туберкулиноположительных детей – увеличение инфильтрата на 6 мм и более или увеличение менее чем на 6 мм, но с образованием инфильтрата размером 12 мм и более;
- с гиперреакцией на туберкулин – инфильтрат 17 мм и более или меньших размеров, но везикуло-некротического характера;
- из групп социального риска при выраженных пробах (папула 15 мм и выше).

7. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л 2 раза в год:

- медицинской группе риска;
- социальной группе риска (без медицинской документации) в течение 2 лет при поступлении в учреждение;
- детям, снятым с диспансерного учета по туберкулезу первые 3 года.

8. Детей, направленных на консультацию в противотуберкулезный диспансер, родители которых не представили в течение 1 месяца с момента постановки пробы Манту заключение фтизиатра об отсутствии заболевания туберкулезом, не рекомендуется допускать в детский коллектив.

9. Планирование, организацию, 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 туберкулинодиагностики, обеспечивают руководители медицинских организаций.

ОРГАНИЗАЦИЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПОДРОСТКОВ (СП 3.1.1295-03, Приказ МЗ РФ № 109)

1. В целях раннего выявления туберкулеза у подростков проводят:
 - плановую ежегодную туберкулинодиагностику;
 - профилактические медицинские (флюорографические) осмотры.
2. Пробу Манту проводят 1 раз в год всем подросткам в возрасте до 18 лет независимо от результата предыдущих проб.
3. В день постановки туберкулиновых проб проводят медицинский осмотр подростков.
4. Подросткам, посещающим школы, школы-интернаты, колледжи, гимназии, лицеи, средние специальные и высшие учебные заведения, а также работающим в крупных организациях, туберкулинодиагностику проводят в медицинских кабинетах медицинские работники данной организации, имеющие справку-допуск, а при их отсутствии – медицинские работники поликлиники, на территории обслуживания которой располагается организация.
5. Подросткам, не работающим и не посещающим учебные заведения, а также работающим в небольших организациях, пробу Манту ставят в поликлинике по месту жительства.
6. В течение 6 дней с момента постановки пробы Манту направляют на консультацию к фтизиатру в противотуберкулезный диспансер по месту жительства подростков:
 - а) с впервые положительной реакцией (папула 5 мм и более), не связанной с предыдущей иммунизацией против туберкулеза нарастанием чувствительности к туберкулину – увеличение инфильтрата на 6 мм и более;
 - с) с гиперреакцией на туберкулин – инфильтрат 17 мм и более или меньших размеров, но везикуло-некротического характера.
7. Подростков, направленных на консультацию в противотуберкулезный диспансер, не представивших руководителю организации в течение 1 месяца с момента постановки пробы Манту заключение фтизиатра об отсутствии заболевания туберкулезом, не рекомендуется допускать к работе (учебе).
8. Профилактический медицинский (флюорографический) осмотр подростков осуществляют в поликлинике по месту расположения учебного заведения, организации или в поликлинике по месту жительства.
9. Профилактический медицинский (флюорографический) осмотр проводят подросткам в возрасте 15 и 17 лет. При отсутствии данных о профилактических осмотрах в указанных возрастах флюорографический осмотр проводят во внеочередном порядке. Для Томской области ежегодно с 15 лет.
10. Подросткам, больным хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, сахарным диабетом, получающим кортикостероидную, лучевую и цитостатическую терапию, проводят профилактический медицинский осмотр с целью выявления туберкулеза 2 раза в год (чередую туберкулинодиагностику и флюорографическое обследование).

11. Подросткам, состоящим на диспансерном учете в наркологических и психиатрических учреждениях, а также ВИЧ-инфицированным проводят флюорографическое обследование 2 раза в год. Подросткам, снятым с диспансерного учета по туберкулезу, флюорографическое обследование 2 раза в год первые 3 года.

12. В течение 3 дней с момента выявления патологии подростка направляют в противотуберкулезный диспансер по месту жительства для завершения обследования.

13. Подростков с симптомами, указывающими на возможное заболевание туберкулезом (легочные заболевания затяжного течения, экссудативный плеврит, подострый и хронический лимфаденит, узловатая эритема, хронические заболевания мочевыводящих путей и др.), обследуют по диагностическому минимуму и по показаниям направляют на консультацию к фтизиатру.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ТУБЕРКУЛИНОВЫХ ПРОБ

(приложение № 4 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109
в редакции Приказа Минздравсоцразвития РФ от 29.10.2009 № 855)

I. ЦЕЛЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Туберкулинодиагностика – диагностический тест для определения специфической сенсибилизации организма к микобактериям туберкулеза (МБТ). Как специфический тест применяется при массовых обследованиях населения на туберкулез (массовая туберкулинодиагностика) и для индивидуальных обследований (индивидуальная туберкулинодиагностика).

1.1. Цели массовой туберкулинодиагностики: выявление лиц, впервые инфицированных МБТ («вираж» туберкулиновых проб); выявление лиц с гиперергическими и усиливающимися реакциями на туберкулин; отбор контингентов для противотуберкулезной прививки вакциной БЦЖ-М детей в возрасте 2 месяцев и старше, не получивших прививку в роддоме, и для ревакцинации вакциной БЦЖ; ранняя диагностика туберкулеза у детей и подростков; определение эпидемиологических показателей по туберкулезу (инфицированность населения МБТ, ежегодный риск инфицирования МБТ). При массовой туберкулинодиагностике применяют только единую внутрикожную туберкулиновую пробу Манту с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ) очищенного туберкулина в стандартном разведении (готовая форма).

1.2. Цели индивидуальной туберкулинодиагностики: дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии к туберкулину; диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза и других заболеваний; определение «порога» индивидуальной чувствительности к туберкулину; определение активности туберкулезного процесса; оценка эффективности противотуберкулезного лечения. При индивидуальной туберкулинодиагностике применяют, кроме пробы Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина в стандартном разведении, пробы Манту с различными дозами туберкулина, накожную градуированную пробу Пирке, пробу Коха, определение туберкулинового титра и др. Для проведения индивидуальной туберкулинодиагностики используют: очищенный туберкулин в стандартном разведении и сухой очищенный туберкулин.

II. ПРЕПАРАТЫ ТУБЕРКУЛИНА

Туберкулиновые препараты – препараты из антигенов МБТ или их культуральных фильтратов, обработанных различными способами. Допускается использование только зарегистрированных в Российской Федерации препаратов туберкулина. Туберкулиновые препараты используют для туберкулинодиагностики (очищенные туберкулины) и для выявления антител к МБТ (диагностическим эритроцитарный туберкулезный антигенный сухой и ИФА тест-системы).

2.1. Очищенный туберкулин (ППД) – *purified protein derivative (PPD)*

Изготавливают из смеси убитых нагреванием фильтратов культуры МБТ человеческого и бычьего видов, очищенных ультрафильтрацией, осажденных трихлоруксусной кислотой, обработанных этиловым спиртом и эфиром. Ис-

пользуют два вида очищенного туберкулина. Аллерген туберкулезный очищенный жидкий (очищенный туберкулин в стандартном разведении) – готовые к употреблению растворы туберкулина. Препарат представляет собой раствор очищенного туберкулина в фосфатном буфере с твином-80 в качестве стабилизатора и фенолом в качестве консерванта, бесцветная прозрачная жидкость. Препарат выпускают в ампулах в виде раствора, содержащего 2 ТЕ ППД-Л в 0,1 мл. Возможен выпуск 5 ТЕ, 10 ТЕ в 0,1 мл и других дозировок препарата. Срок годности – 1 год. Выпуск готовых к употреблению разведений ППД-Л (модификация Линниковой) позволяет использовать в стране для массовой туберкулинодиагностики стандартный по активности препарат и избежать ошибок при разведении туберкулина на местах его применения.

Аллерген туберкулезный очищенный сухой (сухой очищенный туберкулин) – это растворенный в фосфатном буфере с сахарозой лиофильно высушенный очищенный туберкулин. Препарат имеет вид сухой компактной массы или порошка белого (слегка сероватого или кремового) цвета, легко растворяющегося в прилагаемом растворителе – карболизированном изотоническом растворе натрия хлорида. Выпускается в ампулах, содержащих 50000 ТЕ. Срок годности – 5 лет. Сухой очищенный туберкулин используют для диагностики туберкулеза и туберкулинотерапии только в противотуберкулезных диспансерах и стационарах. Специфическая активность туберкулиновых препаратов устанавливается и контролируется относительно национального стандарта туберкулина ППД. В каждой коробке с туберкулинами имеется инструкция по применению препаратов с подробной их характеристикой. Ознакомление с этой инструкцией врача и медицинской сестры перед туберкулинодиагностикой обязательно.

2.2. Препараты для выявления антител к микобактериям туберкулеза

Диагностикум эритроцитарный туберкулезный антигенный сухой – бараньи эритроциты, сенсibilизированные фосфатидным антигеном МБТ, пористая масса или порошок красновато-коричневого цвета. Предназначен для выявления в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) специфических антител к антигенам МБТ. В клинике туберкулеза используют как иммунологический тест для определения активности процесса и эффективности лечения.

Тест-система иммуноферментная для определения антител к возбудителю туберкулеза. Представляет собой набор ингредиентов для проведения иммуноферментного анализа на твердофазном носителе. Предназначена для выявления антител к возбудителю туберкулеза в сыворотке крови больных. Используют для лабораторного подтверждения диагноза «туберкулез различной локализации», оценки эффективности лечения, назначения специфической иммунокоррекции. Чувствительность иммуноферментного анализа при туберкулезе 60–70 %, а специфичность – около 90 %, что не позволяет использовать тест-систему для скрининга туберкулезной инфекции.

III. ТЕХНИКА ПРОВЕДЕНИЯ ПРОБЫ МАНТУ ПРИ МАССОВОЙ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКЕ

Для проведения внутрикожной пробы Манту применяют однограммовые туберкулиновые шприцы разового использования с тонкими короткими иглами с коротким косым срезом. Запрещается применять шприцы и иглы с истекшим сроком годности, поэтому перед употреблением необходимо проверить дату их выпуска и срок годности. Использование инсулиновых шприцев для проведения туберкулинодиагностики запрещается. Забор туберкулина из ампулы: ампулу с препаратом тщательно протирают марлей, смоченной 70° этиловым спиртом, затем шейку ампулы подпиливают ножом для вскрытия ампул и отламывают. Извлечение туберкулина из ампулы производят шприцем, которым осуществляют пробу Манту, и иглой N 0845. Набирают 0,2 мл (т.е. две дозы) туберкулина, насаживают иглу туберкулинового шприца, выпускают раствор до метки 0,1 в стерильный ватный тампон. Ампулу после вскрытия сохраняют в асептических условиях не более 2 часов. Пробу Манту производят пациентам обязательно в положении сидя, так как у эмоционально лабильных лиц инъекция может стать причиной обморока. На внутренней поверхности средней трети предплечья участок кожи обрабатывают 70° этиловым спиртом, просушивают стерильной ватой. Тонкую иглу вводят срезом вверх в верхние слои натянутой кожи (внутрикожно) параллельно ее поверхности. После введения отверстия иглы в кожу из шприца вводят 0,1 мл раствора туберкулина, т.е. одну дозу. При правильной технике в коже образуется папула в виде «лимонной корочки» размером не менее 7–9 мм в диаметре беловатого цвета. Пробу Манту производит по назначению врача специально обученная медицинская сестра. Результаты туберкулиновой пробы оценивает врач или специально обученная медсестра, проводившая эту пробу.

IV. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОБЫ МАНТУ С 2 ТЕ

Результат пробы Манту оценивают через 72 часа путем измерения размера инфильтрата (папулы) в миллиметрах (мм). Линейкой с миллиметровыми делениями измеряют и регистрируют поперечный (по отношению к оси предплечья) размер инфильтрата. При отсутствии инфильтрата при учете реакции на пробу Манту измеряют и регистрируют гиперемии. При постановке пробы Манту реакцию считают: отрицательной – при полном отсутствии инфильтрата (папулы) или гиперемии или при наличии уколочной реакции (0 – 1 мм); сомнительной – при инфильтрате размером 2–4 мм или только гиперемии любого размера без инфильтрата; положительной – при наличии инфильтрата диаметром 5 мм и более. Слабоположительными считают реакции с размером инфильтрата 5–9 мм в диаметре, средней интенсивности – 10–14 мм, выраженными – 15–16 мм. Гиперергическими у детей и подростков считают реакции с диаметром инфильтрата 17 и более, у взрослых – 21 мм и более, а также везикуло-некротические реакции независимо от размера инфильтрата с лимфангоитом или без него; усиливающейся реакцией на туберкулин считают увеличение инфильтрата на 6 мм и более по сравнению с предыдущей реакцией.

V. МАССОВАЯ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

При массовой туберкулинодиагностике пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л применяют: а) для раннего выявления начальных и локальных форм туберкулеза у детей и подростков. С этой целью проводят наблюдение за динамикой послевакцинной аллергии и выявление первичного инфицирования («виража» туберкулиновых реакций), а также определяют гиперергические и усиливающиеся реакции у ранее инфицированных туберкулезом лиц; б) для отбора контингентов, подлежащих ревакцинации против туберкулеза, а также перед первичной вакцинацией детей в возрасте 2 месяца и более, не вакцинированных в роддоме; в) для определения инфицированности МБТ и риска первичного инфицирования. Правильная интерпретация реакции на пробу Манту с 2 ТЕ для своевременного выявления групп повышенного риска заболевания и определения инфицированности МБТ обеспечивают соблюдением точной техники проведения туберкулиновой пробы и оценки реакции на нее.

5.1. Организация массовой туберкулинодиагностики

В организованных коллективах массовая туберкулинодиагностика проводится специально обученным медицинским персоналом учреждения или бригадным методом, который является предпочтительным. При бригадном методе обследования детей и подростков формирование специальных бригад (2 медсестры и врач) для массовой туберкулинодиагностики среди организованных детей (детские ясли, сады, школы) и ревакцинации БЦЖ в декретированных возрастных группах школьников возлагают на детские поликлиники. Из имеющихся штатов поликлиник и детских учреждений главным врачом поликлиники выделяется медицинский персонал, а также утверждается график его работы в детских коллективах. Неорганизованным детям раннего и дошкольного возрастов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л ставят в детской поликлинике. В сельской местности туберкулинодиагностику производят районные сельские участковые больницы и фельдшерско-акушерские пункты. Методическое руководство проведением пробы Манту осуществляет врач-педиатр противотуберкулезного диспансера (кабинета). При отсутствии противотуберкулезного диспансера (кабинета) работу выполняет заведующий поликлиническим отделением по детству (районный педиатр) совместно с участковым врачом-фтизиатром. Здоровым детям и подросткам, инфицированным МБТ, а также с положительной (сомнительной) послевакцинной туберкулиновой чувствительностью и детям с отрицательной реакцией на туберкулин, но не подлежащим ревакцинации БЦЖ, все профилактические прививки можно производить непосредственно после оценки результатов пробы Манту. В случае установления «виража» туберкулиновых реакций, а также гиперергической или усиливающейся реакции на туберкулин, без функциональных и локальных проявлений туберкулеза у детей, профилактические прививки проводятся не раньше чем через 6 месяцев. Результаты пробы Манту у детей и подростков фиксируют в учетной форме N 063/у, в медицинской карте ребенка (форма N 026/у) и в истории развития ребенка (форма N 112/у).

При этом отмечают: а) предприятие-изготовитель туберкулина, номер серии, срок годности; б) дату проведения пробы; в) введение препарата в правое

или левое предплечье; г) результат пробы – в виде размера инфильтрата (папулы) в мм; при отсутствии инфильтрата указывают размер гиперемии. При поступлении ребенка в детский стационар, санаторий или санаторно-оздоровительное учреждение в историю развития, медицинскую карту ребенка (ф. № 112/у или ф. № 026/у) или в выписку из истории болезни обязательно переносят все данные о предыдущих внутрикожных туберкулиновых пробах. Сведения о профилактических прививках и результатах туберкулиновых проб (форма № 063/у) передают в подростковые кабинеты амбулаторно-поликлинических учреждений при достижении ребенком 15-летнего возраста, а также по месту учебы подростка – в средние специальные учебные заведения (ПТУ, техникумы, училища), в вуз. При правильной организации мероприятий по раннему выявлению туберкулеза ежегодно туберкулинодиагностикой должно охватываться 90–95 % детского и подросткового населения административной территории. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л безвредна как для здоровых детей и подростков, так и для лиц с различными соматическими заболеваниями. Однако перенесенные заболевания и предшествующие прививки могут влиять на чувствительность кожи ребенка к туберкулину, усиливая или ослабляя ее. Это затрудняет последующую интерпретацию динамики чувствительности к туберкулину и является основой при определении перечня противопоказаний.

Противопоказания для постановки туберкулиновых проб с 2 ТЕ в период массовой туберкулинодиагностики: кожные заболевания, острые и хронические инфекционные и соматические заболевания (в том числе эпилепсия) в период обострения; аллергические состояния, ревматизм в острой и подострой фазах, бронхиальная астма, идиосинкразии с выраженными кожными проявлениями в период обострения. С целью выявления противопоказаний врач (медицинская сестра) перед постановкой туберкулиновых проб проводит изучение медицинской документации, а также опрос и осмотр подвергаемых пробе лиц. Не допускается проведение пробы Манту в тех детских коллективах, где имеется карантин по детским инфекциям. Пробу Манту ставят через 1 месяц после исчезновения клинических симптомов или сразу после снятия карантина. Профилактические прививки также могут влиять на чувствительность к туберкулину. Исходя из этого туберкулинодиагностику необходимо планировать до проведения профилактических прививок против различных инфекций (АКДС, кори и т.д.). В случаях, если по тем или иным причинам пробу Манту производят не до, а после проведения различных профилактических прививок, туберкулинодиагностика должна осуществляться не ранее чем через 1 месяц после прививки.

5.2. Проведение и интерпретация пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей и подростков

С целью раннего выявления туберкулеза пробу Манту с 2 ТЕ ставят всем вакцинированным против туберкулеза детям с 12-месячного возраста и подросткам ежегодно независимо от предыдущего результата.

Детям, не привитым вакциной БЦЖ в период новорожденности, при сохранении медицинских противопоказаний пробу Манту ставят 2 раза в год,

начиная с 6-месячного возраста до получения ребенком прививки вакциной БЦЖ-М. Пробу Манту проводят на внутренней поверхности предплечья: правое и левое предплечья чередуют. Рекомендуются проведение туберкулиновой пробы осуществлять в одно и то же время года, преимущественно осенью. С целью установления первичного инфицирования при массовой туберкулинодиагностике необходимо направлять к фтизиатру следующих детей: с подозрением на «вираж» туберкулиновых проб; с усиливающейся чувствительностью к туберкулину; с гиперергической чувствительностью к туберкулину.

Дети, направляемые к фтизиатру, должны иметь при себе сведения: о вакцинации (ревакцинации БЦЖ); о результатах туберкулиновых проб по годам; о контакте с больным туберкулезом; о флюорографическом обследовании окружения ребенка; о перенесенных хронических и аллергических заболеваниях; о предыдущих обследованиях у фтизиатра; данные клинико-лабораторного обследования (общий анализ крови и мочи); заключение соответствующих специалистов при наличии сопутствующей патологии.

При решении врачом вопроса о том, связана ли положительная реакция на туберкулин у ребенка (подростка) с инфицированием МБТ или она отражает поствакцинную аллергию, следует учитывать: интенсивность положительной туберкулиновой реакции; количество полученных прививок БЦЖ; наличие и размер поствакцинных рубчиков; срок, прошедший после прививки; наличие или отсутствие контакта с больным туберкулезом; наличие клинических признаков заболевания. При интерпретации динамики чувствительности к туберкулину следует также учитывать, что на интенсивность реакций на пробу Манту может влиять ряд факторов, определяющих общую реактивность организма: наличие соматической патологии, общая аллергическая настроенность организма, фаза овариального цикла у девушек, индивидуальный характер чувствительности кожи, сбалансированность питания ребенка и пр. Выраженное воздействие на результаты массовой туберкулинодиагностики оказывают неблагоприятные экологические факторы: повышенный радиационный фон, наличие вредных выбросов химических производств и т.д. На результаты туберкулинодиагностики могут влиять различные нарушения в методике ее проведения: применение нестандартного и некачественного инструментария, погрешности в технике постановки и чтения результатов пробы Манту, нарушение режима транспортирования и хранения туберкулина. Инфицированными МБТ следует считать лиц, у которых при наличии достоверных данных о динамике чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л отмечают: впервые положительную реакцию (папула 5 мм и более), не связанную с иммунизацией вакциной БЦЖ («вираж»); стойко (на протяжении 4–5 лет) сохраняющуюся реакцию с инфильтратом 12 мм и более; резкое усиление чувствительности к туберкулину (на 6 мм и более) в течение одного года (у туберкулоположительных детей и подростков); постепенное, в течение нескольких лет, усиление чувствительности к туберкулину с образованием инфильтрата размерами 12 мм и более. Все дети (старше трех лет), у которых произошел пе-

реход ранее отрицательных туберкулиновых реакций в положительные, а также дети с усиливающейся чувствительностью к туберкулину при наличии контакта с больным туберкулезом, после исключения активного туберкулезного процесса, берутся на учет ПТД по VI группе. Первая положительная реакция на туберкулин у двух-трехлетнего ребенка может быть проявлением поствакцинальной аллергии. Избежать случаев гипо- или гипердиагностики при решении вопроса о необходимости наблюдения в противотуберкулезном диспансере позволит объективная оценка состояния ребенка, эпидемиологического анамнеза, а также динамическое наблюдение за ребенком в «0» группе с повторной туберкулинодиагностикой через 3 месяца. Осмотр данных детей проводят в учреждениях общей лечебной сети. Нарастание чувствительности к туберкулину (в т.ч. и гиперергические реакции) у детей и подростков с соматической патологией, бактериальной инфекцией, аллергическими, частыми простудными заболеваниями иногда связано не с инфицированием МБТ, а с влиянием перечисленных неспецифических факторов. При трудности интерпретации характера чувствительности к туберкулину дети также подлежат предварительному наблюдению в «0» группе диспансерного учета с обязательным проведением лечебно-профилактических мероприятий на педиатрическом участке (гипосенсибилизация, санация очагов инфекции, дегельминтизация, достижение периода ремиссии при хронических заболеваниях) под контролем детского фтизиатра. Повторное обследование в диспансере проводят через 1–3 месяца. Снижение после неспецифического лечения чувствительности к туберкулину свидетельствует о неспецифическом характере аллергии. Детям с частыми клиническими проявлениями неспецифической аллергии пробу Манту 2 ТЕ рекомендуется ставить на фоне приема десенсибилизирующих средств в течение 7 дней (5 дней до постановки и 2 дня после нее). Сохранение чувствительности к туберкулину на прежнем уровне либо ее дальнейшее нарастание, несмотря на лечебно-профилактические мероприятия, подтверждает инфекционный характер аллергии и требует последующего диспансерного наблюдения ребенка. Диагностические мероприятия при постановке ребенка на учет в диспансерную группу включают: туберкулинодиагностику (проба Манту с 2 ТЕ, кожная градуированная проба); рентгеномографическое обследование; общие клинические анализы крови и мочи. Целью ежегодного проведения пробы Манту заведомо инфицированным МБТ детям и подросткам является выявление лиц с гиперергическими реакциями или с резким усилением реакций меньшего размера, что указывает на риск развития локального туберкулеза. С целью отбора детей и подростков для ревакцинации БЦЖ пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л ставят в декретированных возрастных группах – 7 лет (0–1-й классы средней школы) и 14 лет (8–9-й классы).

Ревакцинацию проводят не инфицированным туберкулезом, клинически здоровым лицам с отрицательной реакцией на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л.

VI. ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА

Индивидуальная туберкулинодиагностика применяется для диагностики локального туберкулеза по клиническим показаниям, независимо от срока по-

становки предшествующей пробы. Противопоказаний, кроме индивидуальной непереносимости туберкулина, не имеется. Диагностическую туберкулиновую пробу с использованием очищенного туберкулина в стандартном разведении (2 ТЕ) можно проводить в противотуберкулезных диспансерах, детских поликлиниках, соматических и инфекционных стационарах. Диагностическую туберкулиновую пробу с использованием сухого очищенного туберкулина (Приложение № 1) можно проводить только в противотуберкулезных диспансерах, туберкулезных стационарах и санаториях.

6.1. Основные показания для проведения индивидуальной туберкулинодиагностики как диагностического теста

Индивидуальная туберкулинодиагностика как диагностический тест проводится в следующих случаях: при наличии хронических заболеваний различных органов и систем с торпидным, волнообразным течением, при неэффективности традиционных методов лечения и наличии дополнительных факторов риска по инфицированию МБТ и заболеванию туберкулезом (контакт с больным туберкулезом, отсутствие вакцинации против туберкулеза, социальные факторы риска и т.д.); для определения активности туберкулезного процесса; для определения локализации туберкулезного процесса; для оценки эффективности проведенного противотуберкулезного лечения.

Для индивидуальной диагностики используют пробу Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина в стандартном разведении, кожная градуированная проба, внутрикожные пробы Манту с различными разведениями сухого очищенного туберкулина, определение внутрикожного туберкулинового титра. Техника проведения данных методик диагностики отражена в инструкции по применению аллергена туберкулезного очищенного сухого.

6.2. Применение туберкулиновой пробы в группах риска заболевания туберкулезом

Дети, нуждающиеся в постановке туберкулиновой пробы с 2 ТЕ 2 раза в год в условиях общей лечебной сети: больные сахарным диабетом, язвенной болезнью, болезнями крови, системными заболеваниями, ВИЧ-инфицированные, получающие длительную гормональную терапию (более 1 месяца); с хроническими неспецифическими заболеваниями (пневмонией, бронхитом, тонзиллитом), субфебрилитетом неясной этиологии; не вакцинированные против туберкулеза, независимо от возраста ребенка.

В приютах, центрах временной изоляции несовершеннолетних правонарушителей, приемниках-распределителях и в других учреждениях для детей и подростков из социальных групп риска, не имеющих медицинской документации, туберкулиновую пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводят при поступлении ребенка в это учреждение и далее 2 раза в год в течение 2 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 туберкулиновую пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л прово-

дят, 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 15 мм и более), должны быть обследованы и наблюдаться в противотуберкулезных диспансерах (в VI Б группе).

VII. НАБОР ИНСТРУМЕНТАРИЯ И МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКИ

1. Бикс размером 18x14 см со стерильными ватными шариками.
2. Туберкулиновые шприцы одноразового использования с тонкими короткими иглами с коротким косым срезом.
3. Линейки миллиметровые длиной 100 мм из пластмассы.
4. Флакон емкостью 50 мл с нашатырным спиртом.
5. Флакон емкостью 50 мл с этиловым спиртом.
6. Иглы инъекционные N 0840 для извлечения туберкулина из флакона.
7. Пинцеты анатомические длиной 15 см.

VIII. СОСТАВЛЕНИЕ ПЛАНА ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКИ И РАСЧЕТ ПОТРЕБНОСТИ ОЧИЩЕННОГО ТУБЕРКУЛИНА В СТАНДАРТНОМ РАЗВЕДЕНИИ

Составление плана туберкулинодиагностики в зоне обслуживания амбулаторно-поликлинических учреждений осуществляют главные врачи учреждений при участии противотуберкулезных диспансеров. Сводный план, предусматривающий количество обследуемых детей, подростков и взрослых, как с целью ранней диагностики, так и отбора контингентов для ревакцинации БЦЖ по области, городу, району, составляет центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора совместно с главными педиатрами (терапевтами) и противотуберкулезными диспансерами. В плане туберкулинодиагностики по области, городу, району предусматривают: учет всех детей, подростков и взрослых, подлежащих ежегодной туберкулинодиагностике, с выделением возрастных групп, подлежащих ревакцинации; календарный план обследования контингентов; подготовку медицинского персонала для проведения туберкулинодиагностики; приобретение необходимого количества инструментария; расчет потребности в туберкулине. Потребность в очищенном туберкулине в стандартном разведении (2 ТЕ ППД-Л) исчисляют из расчета две дозы по 0,1 мл на каждого обследуемого. При этом необходимо учитывать, что в ампуле содержится 30 доз (3 мл), которые используют на постановку пробы 15 людям. 1 литр туберкулина содержит 10000 доз, которые используют для обследования 5000 человек.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ОЧИЩЕННОГО СУХОГО (СУХОГО ОЧИЩЕННОГО ТУБЕРКУЛИНА)

Сухой очищенный туберкулин представляет собой смесь фильтратов убитых нагреванием культур микобактерий туберкулеза (МБТ) человеческого и бычьего видов, очищенных ультрафильтрацией, осажденных трихлоруксусной кислотой, обработанных этиловым спиртом и эфиром для наркоза, растворенных в фосфатно-буферном растворе с сахарозой и лиофилизированных.

Препарат имеет вид сухой компактной массы или аморфного порошка серовато-белого цвета, легко растворяется в прилагаемом растворителе – карболизированном растворе натрия хлорида. Препарат выпускают в ампулах; 1 ампула содержит 50000 туберкулиновых единиц (ТЕ).

Биологические и иммунологические свойства. Действующее начало препарата аллерген – туберкулопротеин, вызывает при постановке кожных туберкулиновых проб у инфицированных или вакцинированных лиц специфическую реакцию гиперчувствительности замедленного типа в виде местной реакции – гиперемии и инфильтрата (папулы).

Назначение. Препарат предназначен для диагностики туберкулеза в условиях противотуберкулезного диспансера или специализированной клиники.

Способ применения и дозировка. Применяют для постановки внутрикожной пробы Манту с различными дозами туберкулина, для накожных и подкожных туберкулиновых проб (градуированная кожная проба, подкожная проба, определение туберкулинового подкожного и внутрикожного титра, эозинфильно-туберкулиновая проба, гемо-белково-туберкулиновая проба и другие). Туберкулиновые пробы проводят пациентам в положении сидя, так как у эмоционально лабильных людей инъекция может стать причиной обморока. Разведения сухого очищенного туберкулина готовят следующим образом: ампулу протирают марлей, смоченной 70° этиловым спиртом, затем шейку ампулы подпиливают ножом для вскрытия ампулы и отламывают. Аналогичным образом вскрывают ампулу с растворителем. Для внутрикожных проб сухой очищенный туберкулин разводят следующим образом: содержимое ампулы разводят 1 мл растворителя и получают таким образом основное разведение – 50000 ТЕ в 1 мл. 1-е разведение, соответствующее 1000 ТЕ в 0,1 мл, готовят, добавив в ампулу с основным разведением еще 4 мл растворителя – карболизированного раствора натрия хлорида (либо во флакон наливают 2 мл карболизированного изотонического раствора натрия хлорида и добавляют туда 0,5 мл основного разведения). Растворитель – карболизированный раствор натрия хлорида готовят в аптеке прибавлением к 100 мл стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида 0,25 г кристаллического фенола; растворитель стерилизуют в автоклаве.

Все последующие разведения готовят, разводя предыдущее в соотношении 1:10, тщательно их перемешивая. Например, 2-е разведение: к 1 мл 1-го разведения добавить 9 мл растворителя, что соответствует 100 ТЕ в 0,1 мл. Аналогичным образом из 2-го разведения готовят 3-е (10 ТЕ в 0,1 мл) и т.д. Для получения 2 ТЕ в 0,1 мл к 1 мл 3-го разведения туберкулина следует добавить 4 мл растворителя. Категорически запрещается готовить разведения сухого очищенного туберкулина без добавления 0,25 % фенола к 0,9 % раствору натрия хлорида. Разведения туберкулина сохраняют в асептических условиях не более 2 часов.

Туберкулиновые пробы с использованием сухого очищенного туберкулина ставят по назначению фтизиатра. Постановку и оценку туберкулиновых проб проводит врач или специально обученная медицинская сестра под наблюдением врача.

Внутрикожная проба Манту. Внутрикожную пробу Манту проводят строго асептически следующим образом: вскрывают ампулу и готовят соответствующее разведение, как описано выше. Одноразовым туберкулиновым шприцем со стерильной иглой N 845 набирают 0,2 мл туберкулина, затем на шприц надевают прилагаемую к нему стерильную иглу и в ватный тампон выпускают туберкулин вместе с пузырьками воздуха до метки 0,1 мл. Кожу средней трети внутренней поверхности предплечья обрабатывают 70° этиловым спиртом и просушивают стерильной ватой. Кожу фиксируют снизу левой рукой так, чтобы на внутренней поверхности она была натянута, и вводят строго внутрикожно 0,1 мл препарата. При этом образуется инфильтрат беловатого цвета (лимонная корочка) диаметром 8–10 мм. Для каждого обследуемого употребляют отдельный стерильный шприц и иглу. Определение туберкулинового внутрикожного титра. Сухой туберкулин в разведениях 1 ТЕ в 0,1 мл, 0,1 ТЕ в 0,1 мл и 0,01 ТЕ в 0,1 мл (готовят, как описано выше) вводят по методу Манту одновременно в одно предплечье. При отрицательных результатах пробу с более концентрированным туберкулином (3-е разведение) повторяют на другой руке не ранее чем через 96 часов. При отсутствии реакции на 3-е разведение туберкулина пробы со вторым и первым разведениями ставят последовательно через 36 часов каждое в разные предплечья. Титрование завершают по достижении положительной реакции на внутрикожную пробу (папула не менее 5 мм в диаметре), полученной на наименьшее разведение туберкулина.

Градуированная скарификационная накожная проба. Градуированную кожную пробу производят одновременно растворами сухого очищенного туберкулина 100 %, 25 %, 5 % и 1 %. Для приготовления 100 % туберкулина, содержащего 100000 ТЕ в 1,0 мл, 2 ампулы с препаратом вскрывают, как описано выше, содержимое ампул разводят последовательно в 1 мл растворителя. Для приготовления растворов 25 % туберкулина в стерильный флакон наливают 1,5 мл карболизированного растворителя и добавляют туда 0,5 мл 100 % раствора туберкулина. Для приготовления туберкулина 5 %-ной концентрации во флакон наливают 2 мл растворителя и добавляют туда 0,5 мл 25 % раствора туберкулина. Для получения 1 % концентрации во флакон с 2 мл растворителя добавляют 0,5 мл 5 % раствора туберкулина. Капли с приготовленным раствором туберкулина наносят пипетками на подготовленную (см. выше) кожу предплечья на расстоянии 2–3 см друг от друга. В верхней части предплечья наносят каплю 100 % раствора, а ниже – капли убывающей концентрации. Еще ниже в качестве контроля наносят каплю растворителя. Для каждого раствора используют отдельные маркированные пипетки. Кожу фиксируют, как при постановке внутрикожной пробы (см. выше). Затем оспопрививательным ланцетом нарушают целостность поверхностных слоев кожи в виде царапины длиной 5 мм, проведенной через каплю туберкулина в направлении продольной оси руки. Плоской стороной ланцета производят втирание туберкулина (2–3 раза). Скарификацию проводят сначала через каплю растворителя, затем последовательно через капли 1 %, 5 %, 25 % и 100 % растворов туберкулина. Скарифицированный участок кожи оставляют открытым на 5 минут для подсушивания

капель туберкулина. Для каждого обследуемого используют стерильный ланцет. Для определения туберкулинового подкожного титра, проведения подкожной пробы, для эозинофильно-туберкулиновой, гемо-белково-туберкулиновой и других проб сухой очищенный туберкулин и его разведения применяют по специальным методикам.

Учет результатов. Результаты накожной и внутрикожных туберкулиновых проб оценивают через 72 часа, измеряя прозрачной миллиметровой линейкой поперечный к оси руки диаметр инфильтрата (папулы). Зону гиперемии при этом не учитывают. При величине папулы от 0 до 1 мм реакцию считают отрицательной, от 2 до 4 мм – сомнительной, от 5 мм и более – положительной. У детей и подростков реакцию 17 мм и более, у взрослых 21 мм и более, а также везикуло-некротическую реакцию независимо от размера инфильтрата с лимфангоитом или без него считают гиперергической.

Реакция на внутрикожное и накожное введение туберкулина зависит от уровня специфической реактивности организма: а) в случае отсутствия состояния специфической реактивности местных и общих явлений не наблюдают – реакцию на туберкулин оценивают как отрицательную; б) при инфицировании МБТ или наличии поствакцинальной аллергии наблюдают местную реакцию в виде инфильтрата (папулы) и гиперемии. В некоторых случаях у лиц с высокой степенью гиперчувствительности замедленного типа к туберкулину местные реакции, наряду с большой папулой, могут сопровождаться лимфангоитами и лимфаденитами. Кроме того, иногда наблюдают общую реакцию: недомогание, головные боли, повышение температуры и т.д.

Противопоказания для постановки туберкулиновых проб. При дифференциальной диагностике туберкулеза и других заболеваний противопоказания к постановке пробы учитывают индивидуально. Нежелательно проводить туберкулинодиагностику с использованием сухого очищенного туберкулина в период обострения хронических аллергических заболеваний.

Форма выпуска. Препарат выпускают в ампулах вместимостью 5 мл; каждая ампула содержит 50000 ТЕ. К препарату прилагают растворитель – карболизированный раствор натрия хлорида (0,9 % раствор натрия хлорида с 0,25 % фенола), в ампулах вместимостью 1 мл. В 1 пачке (коробке) 5 ампул с сухим очищенным туберкулином, 5 ампул с растворителем, инструкция по применению препарата и нож для вскрытия ампул.

Условия хранения и транспортирования. Препарат хранят в закрытых, сухих, темных помещениях при температуре от 2 до 8 °С, транспортируют всеми видами крытого транспорта в условиях, исключающих замораживание и перегрев выше 25 °С.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО В СТАНДАРТНОМ РАЗВЕДЕНИИ (РАСТВОРА ДЛЯ ВНУТРИКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ)
(введено Приказом Минздравсоцразвития РФ от 29.10.2009 N 855)

Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (далее – препарат) представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT. Препарат содержит два связанных между собой антигена – CFP10 и ESAT6, присутствующие в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза, в том числе *M. tuberculosis* и *M. bovis*. Эти антигены отсутствуют в штаммах БЦЖ *M. bovis*, из которого готовятся вакцины туберкулезные – БЦЖ и БЦЖ-М. Одна доза (0,1 мл) препарата содержит: рекомбинантный белок CFP10—ESAT6 (0,2 мкг), фенол (0,25 мг) в качестве консерванта, полисорбат 80 (твин 80) в качестве стабилизатора, натрий фосфорно-кислый двузамещенный двуводный, натрия хлорид, калий фосфорно-кислый однозамещенный, воду для инъекций – до 0,1 мл.

Биологические и иммунологические свойства. Препарат предназначен для повышения качества диагностики туберкулезной инфекции. Действие препарата основано на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для микобактерий туберкулеза (далее – МБТ) антигены. Препарат не обладает сенсибилизирующим действием, не токсичен. При внутрикожном введении вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию гиперчувствительности замедленного типа (далее – ГЗТ).

По результатам проведенных исследований установлено, что чувствительность (частота положительных ответных реакций у лиц с активной туберкулезной инфекцией) внутрикожной пробы с препаратом сопоставима с чувствительностью туберкулиновой пробы, а его специфичность (частота отсутствия реакции на препарат у здоровых лиц) выше, чем у туберкулина, так как в отличие от туберкулина у вакцинированных БЦЖ, но не инфицированных МБТ лиц препарат не вызывает ответную реакцию ГЗТ. В связи с тем, что препарат не вызывает реакцию ГЗТ, связанную с вакцинацией БЦЖ, проба с препаратом не может быть использована вместо туберкулинового теста для отбора лиц на первичную вакцинацию и ревакцинацию БЦЖ. Препарат используется во всех возрастных группах с целью: 1) диагностики туберкулеза и оценки активности процесса; 2) дифференциальной диагностики туберкулеза; 3) дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии (гиперчувствительности замедленного типа); 4) наблюдения за эффективностью лечения в комплексе с другими методами.

Назначение. Для практического использования внутрикожную пробу с препаратом применяют в противотуберкулезных учреждениях или, при отсутствии таковых, по назначению врача-фтизиатра и при его методическом обеспечении. Для раннего выявления туберкулеза внутрикожную пробу с препара-

том проводят: лицам, направленным в противотуберкулезное учреждение для дообследования на наличие туберкулезного процесса; лицам, относящимся к группам высокого риска по заболеванию туберкулезом с учетом эпидемиологических, медицинских и социальных факторов риска; лицам, направленным к фтизиатру по результатам массовой туберкулинодиагностики.

Факторами высокого риска заболевания туберкулезом являются: 1) эпидемиологические (контакт с больным туберкулезом человеком или животным); 2) медико-биологические: сахарный диабет, язвенная болезнь, психоневрологическая патология, частые ОРВИ в анамнезе; хронические заболевания различных органов и систем при торпидном, волнообразном течении и неэффективности традиционных методов лечения; длительный прием (более месяца) цитостатических, глюкокортикоидных препаратов, иммунодепрессантов; ВИЧ-инфекция, перинатальный контакт у детей по ВИЧ-инфекции; 3) социальные: алкоголизм, наркомания, пребывание в местах лишения свободы, безработица; беспризорность детей и подростков, попадание детей в детские приюты, детские дома, социальные центры и т.д.; миграция.

Для дифференциальной диагностики туберкулеза и других заболеваний внутрикожную пробу с препаратом проводят в комплексе с клинико-лабораторным и рентгенологическим обследованием в условиях противотуберкулезного учреждения. Для наблюдения за пациентами, состоящими на учете у фтизиатра с различными проявлениями туберкулезной инфекции, в условиях противотуберкулезного учреждения (все контингенты ПТД) внутрикожную пробу с препаратом проводят при контрольном обследовании во всех группах диспансерного учета с интервалом 3–6 месяцев.

Способ применения и дозировка. Назначение и методическое руководство проведением пробы осуществляет врач-фтизиатр. Проба проводится детям, подросткам и взрослым специально обученной медицинской сестрой, имеющей допуск к проведению внутрикожных тестов. Препарат вводят строго внутрикожно. Для проведения пробы применяют только туберкулиновые шприцы и тонкие короткие иглы с косым срезом. Перед употреблением необходимо проверить дату их выпуска и срок годности. Запрещается применять шприцы, предназначенные для инъекций инсулина. Резиновую пробку флакона с препаратом обрабатывают 70 % этиловым спиртом. Для забора препарата из флакона используется тот же шприц, который будет использован для инъекции (СП 3.3.2342-08 от 03.03.2008). Если туберкулиновые шприцы имеют съемные иглы, пробку флакона прокалывают отдельной иглой для подкожных или внутримышечных инъекций, которую после каждого забора препарата в шприц оставляют в пробке, накрыв стерильной салфеткой. Туберкулиновым шприцем набирают 0,2 мл (две дозы) препарата и выпускают раствор до метки 0,1 мл в стерильный ватный тампон. Флакон с препаратом после вскрытия допускается хранить не более 2 часов в защищенном от света месте. Пробу проводят обследуемым в положении сидя. После обработки участка кожи на внутренней поверхности средней трети предплечья 70 % этиловым спиртом в верхние слои натянутой кожи, параллельно ее поверхности, вводят 0,1 мл препарата. При по-

становке пробы, как правило, в коже образуется папула в виде «лимонной корочки» беловатого цвета диаметром 7–10 мм. Если на одном предплечье ставилась проба с туберкулином, препарат вводят в другое предплечье.

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

Учет и интерпретация результатов. В учетных документах после постановки пробы с препаратом отмечают: а) название препарата; б) предприятие-изготовитель, номер серии, срок годности; в) дату проведения пробы; г) результат – реакция на пробу.

Результат пробы оценивает врач или обученная медсестра через 72 часа с момента ее проведения путем измерения поперечного (по отношению к оси предплечья) размера гиперемии и инфильтрата (папулы) в миллиметрах прозрачной линейкой. Гиперемию учитывают только в случае отсутствия инфильтрата. Ответная реакция на пробу считается: отрицательной – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии «уколочной реакции»; сомнительной – при наличии гиперемии без инфильтрата; положительной – при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.

Условно различают следующие ответные кожные реакции на препарат: слабо выраженная – при наличии инфильтрата размером до 5 мм; умеренно выраженная – при размере инфильтрата 5–9 мм; выраженная – при размере инфильтрата 10 мм и более; гиперергическая – при размере инфильтрата 15 мм и более, при везикуло-некротических изменениях и (или) лимфангите, лимфадените независимо от размера инфильтрата. В отличие от реакции ГЗТ кожные проявления неспецифической аллергии (в основном гиперемия) на препарат, как правило, наблюдаются сразу после постановки пробы и через 48–72 часа обычно исчезают.

Отрицательная реакция на пробу. Кожная ГЗТ к препарату, как правило, отсутствует: 1) у лиц, не инфицированных МБТ; 2) у лиц, ранее инфицированных МБТ с неактивной туберкулезной инфекцией; 3) у больных туберкулезом в период завершения инволюции туберкулезных изменений при отсутствии клинических, рентгеномографических, инструментальных и лабораторных признаков активности процесса; 4) у лиц, излечившихся от туберкулеза. Одновременно проба с препаратом может быть отрицательной у больных туберкулезом с выраженными иммунопатологическими нарушениями, обусловленными тяжелым течением туберкулезного процесса, у лиц на ранних стадиях инфицирования МБТ, на ранних стадиях туберкулезного процесса, у лиц, имеющих сопутствующие заболевания, сопровождающиеся иммунодефицитным состоянием.

В связи с этим при наличии характерных клинико-рентгенологических признаков туберкулеза отрицательная реакция на препарат не должна препятствовать проведению дальнейших мероприятий по диагностике туберкулезной инфекции. Лица с сомнительной и положительной реакцией на препарат подлежат обследованию на туберкулез. Лица старше 18 лет, у которых впервые

установлена сомнительная или положительная проба с препаратом, подлежат полному клинико-рентгенологическому обследованию в противотуберкулезном диспансере.

По итогам обследования, при отсутствии у указанной группы лиц признаков локального туберкулеза, им показано наблюдение у фтизиатра по «0» группе диспансерного учета с проведением лечебно-профилактических мероприятий (по показаниям). Детям и подросткам при наличии сомнительной или положительной реакции на препарат показано полное обследование на туберкулез с последующим лечением и наблюдением в соответствующей группе диспансерного учета. При отрицательном результате реакции на препарат лечение по поводу туберкулезной инфекции не показано. Повторная постановка пробы – через 2 месяца.

Противопоказания для постановки пробы: 1) острые и хронические (в период обострения) инфекционные заболевания, за исключением случаев, подозрительных на туберкулез; 2) соматические и др. заболевания в период обострения; 3) распространенные кожные заболевания; 4) аллергические состояния; 5) эпилепсия. В детских коллективах, где имеется карантин по детским инфекциям, проба проводится только после снятия карантина.

В случаях дифференциальной диагностики локального туберкулеза и других заболеваний, кроме индивидуальной непереносимости туберкулина, противопоказаний для постановки пробы с препаратом не имеется.

Побочное действие. У отдельных лиц, как и при проведении туберкулинодиагностики, могут наблюдаться кратковременные признаки общей неспецифической реакции: недомогание, головная боль, повышение температуры тела. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Здоровым лицам с отрицательным результатом пробы профилактические прививки (кроме БЦЖ) можно проводить непосредственно после оценки и учета результата пробы. Если профилактические прививки уже проведены, то пробу с препаратом осуществляют не ранее чем через 1 месяц после прививки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1. ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	6
Глава 2. ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ТУБЕРКУЛЕЗ	12
Глава 3. ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА	18
Глава 4. ИММУНОПАТОМОРФОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛИНОВОЙ РЕАКЦИИ .	24
Глава 5. МЕТОДЫ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ	28
Глава 6. ДИАСКИНТЕСТ	64
Глава 7. ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА	73
Глава 8. ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ	89
Глава 9. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДУКЦИИ ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА АНТИГЕНАМИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА (IGRA – Interferon-Gamma Release Assays)	92
Глава 10. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА	100
Глава 11. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ	112
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ	115
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ	128
ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ	Ошибка! Закладка не определена.
ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ... Ошибка! Закладка не определена.	
УКАЗАТЕЛЬ СОКРАЩЕНИЙ	151
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	152
ПРИЛОЖЕНИЕ	153

Учебное издание

**Ольга Владимировна Филинюк,
Ольга Валентиновна Колоколова,
Надежда Николаевна Кабанец**

ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Учебное пособие

Ответственный за выпуск Харитонов Е.М.
Технический редактор, оригинал-макет Забоенкова И.Г.
Корректор Зеленская И.А.
Редакционно-издательский отдел СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. 8(382-2) 51-41-53
факс. 8(382-2) 51-53-15
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Подписано в печать 03.12. 2013 г.
Формат 60x84 $\frac{1}{6}$. Бумага офсетная.
Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист. 10,87
Тираж 300 экз. Заказ № 291

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2