

## Туберкулинодиагностика

Библиография Туберкулинодиагностика [Электронный ресурс] / Мишин В.Ю. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970423387.html>

Авторы Мишин В.Ю.

Издательство ГЭОТАР-Медиа

Год издания 2013

Прототип Электронное издание на основе: Туберкулинодиагностика: учебное пособие. Мишин В.Ю. 2013. - 136 с. (Серия "Библиотека врача-специалиста") - ISBN 978-5-9704-2338-7.

## Оглавление

Туберкулинодиагностика.....	1
ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ .....	2
ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА.....	6
ГЛАВА 2 ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ .....	6
ГЛАВА 3 МОРФОЛОГИЯ ПЕРВИЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА .....	10
ГЛАВА 4 ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ.....	14
ГЛАВА 5 МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ .....	32
5.1. ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИ ОБРАЩЕНИИ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ.....	32
5.2. ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ.....	33
5.3. ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА В УСЛОВИЯХ УЧРЕЖДЕНИЯ ОБЩЕЙ ЛЕЧЕБНОЙ СЕТИ .....	35
ГЛАВА 6 ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА .....	38
6.1. РАЗВИТИЕ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКИ .....	39
6.2. МАССОВАЯ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА .....	44
ГЛАВА 7 СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ .....	69
7.1. ИСТОРИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА.....	70
7.2. ЗНАЧЕНИЕ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ .....	78
ГЛАВА 8 ПРЕВЕНТИВНОЕ (ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ) ЛЕЧЕНИЕ.....	112
ГЛАВА 9 САНИТАРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА .....	118

## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

**АКДС** - анатоксин коклюшно-дифтерийно-столбнячный

**АТК** - альттуберкулин Коха

**БЦЖ** - бацилла Кальметта-Жерена;

**ВИЧ** - вирус иммунодефицита человека

**ВГЛУ** - внутрирядные лимфатические узлы

**ГЗТ** - гиперчувствительность замедленного типа

**ГКП** - градуированная кожная проба;

**ИА** - инфекционная аллергия;

**МБТ** - микобактерии туберкулеза;

**ПВА** - поствакцинальная аллергия;

**ПМ** - проба Манту;

**ПМ с 2 ТЕ** - реакция Манту с 2 туберкулиновыми единицами ППД-Л; **ППД-Л** - очищенный белковый дериват Линниковой **РНГА** - реакция непрямой гемагглютинации

**РПТИ** - ранний период первичной туберкулезной инфекции («вираж»); **СОЭ** - скорость оседания эритроцитов **ТЕ** - туберкулиновые единицы **УЗИ** - ультразвуковое исследование

## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

### ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**А** - амикацин **К** - канамицин **Сар** - капреомицин

**Fg** - препараты из группы фторхинолонов **Cs** - циклосерин

**РПТИ** - ранний период туберкулезной инфекции

**H** - изониазид

**B** - рифампицин

**Z** - пиразинамид

**E** - этамбутол

**S** - стрептомицин

**Pt** - протионамид

**P-AS** - ПАСК

**Rb** - рифабутин

## **ВВЕДЕНИЕ**

Распад СССР привел к резкому изменению социально-экономической ситуации и быстрому ухудшению уровня жизни населения практически во всех бывших республиках. Эти изменения привели к не менее стремительному ухудшению эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Значительные слои населения мигрировали из регионов с высокой заболеваемостью туберкулезом в среднюю полосу России. Заболеваемость в среде мигрантов выросла катастрофически и практически не контролировалась. Профилактические мероприятия по борьбе с туберкулезом в ряде «горячих точек» не только среди взрослых, но и среди детей практически не осуществлялись. Больные туберкулезом, как правило, либо не лечились, либо получали некачественное лечение, пополняя ряды распространяющих лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза. До последнего времени прирост показателя заболеваемости составлял ежегодно не менее 10%. Справедливости ради следует отметить, что в 90-е годы был отмечен, правда, не столь драматический, рост заболеваемости туберкулезом во всем мире, включая высокоразвитые страны. Прогноз о ликвидации туберкулеза на земном шаре или в отдельных странах к концу XX века, высказанный экспертами ВОЗ в 60-х годах, не оправдался. По данным ВОЗ, в мире ежегодно отмечается 8 млн новых случаев заболевания туберкулезом и около 3 млн человек умирает от этой инфекции. По предварительным расчетам, заболеваемость будет увеличиваться, особенно в тех странах,

где забывают, что туберкулез - не только инфекционная, но и социальная болезнь. Треть населения планеты уже инфицирована микобактериями туберкулеза, однако в течение жизни заболеет не более 5-10% из числа инфицированных, так как естественная резистентность при этой инфекции играет значительную роль, поэтому социально-экономические условия жизни также важны.

Говоря о туберкулезе, нельзя не учитывать и тот факт, что в последнее десятилетие проявления туберкулеза у взрослого населения значительно изменились. По данным ряда авторов, более чем у половины больных наблюдается острое течение с гектической температурой, выраженными изменениями в периферической крови. Участились случаи осложнения туберкулеза легких. Резко возросли массивность бактериовыделения и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к основным противотуберкулезным препаратам. Все это приводит к снижению эффективности лечения и инвалидизации больных. Существенно увеличился риск рецидива заболевания - число больных с реактивизацией туберкулезного процесса возросло и составляет 8,2 на 100 тыс. населения.

Вследствие несвоевременного выявления туберкулеза у взрослых повысился риск заражения детей. Инфицированность детей, проживающих совместно с больными, в 2 раза выше, чем у детей из здорового окружения. Начиная с 1990 г. отмечен также рост заболеваемости детей: их заболеваемость в очагах увеличилась в России более чем в 3 раза (с 0,16 до 0,56%), превышая общую заболеваемость детей в 50 раз. Среди заболевших туберкулезом детей, контактирующих с больными в семье, отмечается значительное число детей раннего возраста с диссеминированными формами туберкулеза. В структуре впервые заболевших детей в России преобладает туберкулез органов дыхания (78%). Основной формой является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. У детей частота бактериовыделения при патологии органов дыхания составила 3,0%. На этом фоне у подростков тенденция к распространению туберкулезного процесса приближалась к таковой у взрослых с преимущественным поражением легочной ткани в виде инфильтративных его форм с бактериовыделением в 80% случаев.

Первостепенное значение для борьбы с туберкулезом у детей имеют профилактика и раннее выявление заболевания. Сразу же после постановки диагноза необходимо своевременно начинать лечение, основу которого составляет антибактериальная терапия.

К настоящему времени фтизиатрами страны накоплен значительный опыт работы по профилактике, своевременному выявлению и лечению туберкулеза. В монографиях и научных статьях с достаточной полнотой отражены успехи борьбы с туберкулезом среди взрослого населения. В то же время известно, что первая встреча с туберкулезной инфекцией, заканчивающаяся инфицированием, а в ряде случаев и заболеванием, происходит в детском и подростковом возрасте, поэтому основные меры профилактики туберкулеза должны осуществляться в этих возрастных группах.

Более чем 50-летнее проведение специфической профилактики туберкулеза обусловило значительные изменения его клинического течения у детей и подростков, что повлияло на патоморфоз заболевания. Поражение лимфатической системы, выраженные бронхоадениты наблюдались как в доантибактериальный период, так и в первые годы антибактериального лечения. Вследствие различных причин, однако, лимфатическая система не могла служить барьером и задерживать

распространение инфекции, наступало поражение легких и других органов.

Распространение процесса в легких, развивающиеся осложнения становились ведущими в картине заболевания. Теперь в условиях систематического проведения противотуберкулезной вакцинации, повышения общей сопротивляемости организма детей ярче выявляется защитная роль лимфатической системы, инфекция в которой длительно задерживается; в одних случаях не развиваются локальные формы заболевания, в других - наблюдается различная степень поражения лимфатических узлов, при этом в последние годы все чаще встречаются «малые» формы бронхоаденитов. Несмотря на большие успехи, остается ряд нерешенных вопросов в проблеме детского туберкулеза. В частности, еще значителен процент необратимых остаточных изменений, затрудняющих полное излечение больного. На этом фоне уменьшение в 70-80-е годы прошлого столетия распространенности туберкулеза среди населения и прежде всего среди детей и подростков привело к снижению настороженности по отношению к этой инфекции среди врачей, в особенности среди молодых специалистов.

Все вышеизложенное обуславливает необходимость издания настоящего руководства, цель которого - противотуберкулезная помощь детям в современных социально-экономических условиях. В настоящем издании, предназначенном для студентов, врачей-педиатров, фтизиатров и пульмонологов, изложены основные вопросы профилактики, диагностики, клинических проявлений и лечения туберкулеза у детей и подростков. При

этом учитывали научные разработки по данным проблемам ученых - детских фтизиатров страны, что отражено в монографиях и руководствах по туберкулезу за предыдущие годы в сопоставлении с особенностями современного туберкулеза у детей.

## ГЛАВА 1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

**Туберкулез** - хроническое инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза, при котором поражаются различные органы и ткани.

Туберкулез как заболевание известен с древних времен. Отчетливые следы костного туберкулеза найдены на скелете человека, жившего в каменном веке. Аналогичные изменения обнаруживались в мумифицированных трупах египтян (2000-3000 лет до н.э.). Задолго до открытия возбудителей инфекционных заболеваний предполагалось, что туберкулез - заразная болезнь. В своде законов Вавилонии (2000 лет до н.э.) было закреплено право на развод с женой, больной, судя по симптомам, легочным туберкулезом. Основные клинические проявления туберкулеза - кашель, мокрота, кровохарканье, истощение - описаны Гиппократом, Галеном, Авиценной.

**Фтизиатрия** - наука о туберкулезе (от греческого *phthisis* - истощение). Французский анатом Сильвий употребил слово «бугорок» (*tuberculum*) при описании поражений легких чахоткой. Первая монография о туберкулезе написана в 1689 г. Мортоном. В 1882 г. немецкий бактериолог Роберт Кох открыл возбудителя туберкулеза, который был назван бациллой Коха (БК). В 1890 г. Кохом впервые получен туберкулин. В 1919 г. французские ученые Кальметт и Герен создали вакцинный штамм BCG для противотуберкулезной вакцинации людей, а в 1921 году вакцинировали первого ребенка. В 1944 г. в США бактериолог Ваксман создал первый противотуберкулезный препарат - стрептомицин, за что получил в 1952 г. Нобелевскую премию. С 1954 г. в лечении туберкулеза стали применять другие противотуберкулезные препараты.

## ГЛАВА 2 ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Возбудителем туберкулеза является микобактерия туберкулеза. Хотя «чахотка» как заболевание была известна еще в глубокой древности, длительное время продолжалась упорная борьба мнений различных ученых по поводу этиологии заболевания, прежде чем был открыт возбудитель туберкулеза.

Инфекционный характер заболевания был экспериментально доказан задолго до открытия возбудителя болезни. Французский ученый Вильмен в 1865 г. заразил кроликов

туберкулезом при подкожном введении им тканей пораженных органов и при вдыхании распыленной мокроты больных туберкулезом.

В 1882 г. Роберту Коху удалось обнаружить в туберкулезных очагах палочку при окраске препарата метиленовым синим и получить чистую культуру возбудителя. Учеными установлено, что микобактерии туберкулеза обладают большой устойчивостью к воздействию любых физических, химических и биологических агентов. Попав в благоприятные для своего развития условия, микобактерии туберкулеза могут долго сохранять жизнеспособность и вирулентность. Они переносят длительное охлаждение и высушивание. В сухом виде, при пониженной температуре, в темноте, в канализационных водах микобактерии туберкулеза живут около 300 дней. В трупах остаются живыми до 160 дней, а под влиянием солнечного света погибают всего за 6-8 ч.

Размножается туберкулезная палочка путем постоянного поперечного деления или распада на зерна. По данным Ю.К. Вейсфейлера, микобактерия туберкулеза размножается простым поперечным делением в благоприятных условиях, в остальных случаях - путем распада на зерна. Так, из старых кальцинированных очагов М.Б. Ариел выделил зернистые и кислотоустойчивые формы, а в стенке каверны (наиболее активного туберкулезного очага) этот автор наблюдал размножение путем простого поперечного деления.

В процессе своего развития туберкулезные микобактерии под влиянием окружающей среды могут изменять свои морфологические свойства.

На основе современных данных создано учение о возбудителе туберкулеза, что значительно расширило и во многом изменило представление о его роли в патогенезе болезни. Возбудитель туберкулеза

по современной классификации относится к порядку *Actinomycetales*, семейству *Mycobacteriaceae*, роду *Mycobacterium*. Отмечено существование разнообразных морфологических форм микобактерий туберкулеза и большой диапазон изменчивости их биологических свойств. На основании различия биологических свойств, особенно патогенности для человека и разных видов животных, дифференцировано 4 вида возбудителя туберкулеза: *M. tuberculosis*, *M. bovis* - высокопатогенные для человека; *M. avium* вызывает заболевания у птиц и белых мышей; *M. microti* (Oxford vole strain) - возбудитель туберкулеза полевых мышей.

*M. tuberculosis* и *M. bovis* могут вызывать заболевание как человека, так и многих видов животных: крупного рогатого скота, коз, овец, лошадей, кошек, собак и др. Особенностью этих микобактерий является и тот факт, что больные животные могут заражать человека и наоборот.

Туберкулез органов дыхания у детей чаще обусловлен видом *M. tuberculosis*. Инфицирование детей микобактериями бычьего вида происходит в основном при употреблении в пищу сырого молока от больных животных.

Заболевание развивается в результате сложного взаимодействия микробного фактора и макроорганизма в определенных социальных и экологических условиях. При развитии туберкулеза особенно велико значение социальных факторов. При определенных условиях возбудитель проникает в организм ребенка различными путями. Входными воротами инфекции чаще бывают слизистая оболочка рта, миндалины, реже другие органы. Соответственно этому первичный очаг воспаления имеет различную локализацию. Возможно и внутриутробное заражение туберкулезом при специфическом поражении плаценты при распространенном туберкулезе у беременных или в момент родов при заглатывании инфицированных околоплодных вод. Кожа представляет собой наиболее трудно поддающийся туберкулезной инфекции орган. Микобактерии могут проникать в лимфатические пути лишь через поврежденные участки кожи. Такие случаи заражения описаны у медицинских работников при вскрытии умерших от туберкулеза людей. Инфицирование микобактериями возможно при использовании плохо стерилизованных инструментов (инокулированный первичный туберкулез). В 1955 г. Р. Раданов изучил в Пловдиве (Болгария) состояние здоровья 11 таких детей после внутримышечного введения им пенициллина с

использованием некачественно простерилизованных многоразовых шприцев, которыми ранее вводили противотуберкулезную вакцину. В 1985 г. новорожденные (21 ребенок) в роддоме г. Оренбурга были заражены туберкулезом при введении иммуноглобулина шприцами, которые использовали для инъекций ребенку с врожденным туберкулезом. У большинства детей через 3-4 нед. после введения лекарства на ягодиче в месте укола развился инфильтрат с поражением региональных паховых лимфатических узлов по типу типичного первичного туберкулезного комплекса. У части детей наблюдалась лимфогематогенная диссеминация вплоть до развития милиарного туберкулеза.

**Общепризнано, что туберкулезные микобактерии попадают в организм ребенка четырьмя различными путями:**

- **аэрогенным** - через дыхательные пути;
- **алиментарным** - через органы пищеварения;
- **смешанным** - косвенный аэролимфатический путь через верхние дыхательные пути;
- **кожным** - через поврежденную кожу.

При этом место развития первичного очага воспаления зависит от пути проникновения инфекции. Сначала туберкулезная инфекция манифестируется как общее заболевание, а позднее, в зависимости от наиболее благоприятных для развития туберкулезных микобактерий условий и от состояния организма в целом, проявляется анатомическими изменениями со стороны того или иного органа.

Первичное заражение чаще всего сопровождается возникновением очага во внутригрудных лимфатических узлах и легких. Микобактерии вызывают развитие очага некроза, вокруг которого появляется воспалительный процесс: миграция лейкоцитов, скопление эпителиоидных клеток, гигантских клеток Пирогова-Лангханса и лимфоцитов. Так образуется эпителиоидный бугорок с некротическим центром. По периферии этого специфического участка возникает зона неспецифического воспаления. Обратное развитие туберкулезного бугорка может сопровождаться полным рассасыванием, однако часто наблюдаются фиброзная трансформация и кальцинация. Такой исход не является полным заживлением, так как в кальцинатах нередко содержатся живые микобактерии туберкулеза. При неблагоприятных условиях, особенно в случаях неравномерной кальцинации, очаг может стать источником обострения болезни.

Неспецифические или параспецифические тканевые процессы характеризуются диффузной и узелковой макрофагальной реакцией, гистиоцитарно-лимфоцитарной инфильтрацией, неспецифическими васкулитами, фибриноидным некрозом, наблюдающимися в легких и лимфатических узлах, в сердце, почках, печени, эндокринных железах, синовиальных оболочках, в нервной системе и приводят к развитию склероза.

Уже на ранних фазах первичного туберкулеза поражается нейроэндокринная система, что ведет к глубоким функциональным сдвигам, усугубляющим дезорганизацию физиологических процессов организма. Возникновение вторичного (после первичного) туберкулеза возможно как в результате суперинфицирования (экзогенный путь), так и реактивации старых очагов - остатков первичного туберкулеза (эндогенный путь). Вопрос об эндогенном и экзогенном пути распространения вторичного туберкулеза не может быть решен однозначно. В отдельных случаях оба пути имеют определенное значение в возникновении заболевания. При повторном экзогенном заражении создаются условия для обострения и прогрессирования туберкулезного процесса. При массивном реинфицировании возможны диссеминация микобактерий и образование множественных очагов в легких и других органах.

### ГЛАВА 3 МОРФОЛОГИЯ ПЕРВИЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Морфологическим выражением первичного туберкулеза является первичный туберкулезный комплекс, состоящий из трех компонентов:

- очага поражения в органе - первичного очага;
- туберкулезного воспаления отводящих лимфатических сосудов - лимфангита;
- туберкулезного воспаления регионарных лимфатических узлов - лимфаденита.

При аэрогенном заражении в легких первичный туберкулезный очаг (аффект) возникает субплеврально в наиболее хорошо аэрируемых сегментах чаще правого легкого - III, VIII, IX, X (особенно часто в III сегменте). Он представлен фокусом экссудативного воспаления, причем экссудат быстро подвергается некрозу. Образуется очаг казеозной пневмонии, окруженный зоной перифокального воспаления. Размеры аффекта различны: иногда это альвеолит, едва различимый микроскопически, но чаще воспаление охватывает ацинус или дольку, реже - сегмент и в очень редких случаях - всю долю. Постоянно наблюдается вовлечение в воспалительный процесс плевры с развитием фибринозного или серозно-фибринозного плеврита.

Очень быстро специфический воспалительный процесс распространяется на прилежащие к первичному очагу лимфатические сосуды - развивается туберкулезный лимфангит. Он представлен лимфостазом и формированием по ходу лимфатических сосудов в

периваскулярной отечной ткани туберкулезных бугорков. Образуется как бы дорожка от первичного очага к прикорневым лимфатическим узлам.

При алиментарном заражении первичный туберкулезный комплекс развивается в кишечнике и также состоит из трех компонентов. В лимфоидной ткани нижнего отдела тощей и слепой кишки формируются туберкулезные бугорки с некрозом и последующим образованием в слизистой оболочке язвы, которая и рассматривается как первичный аффект. Далее возникает туберкулезный лимфангит с появлением бугорков по ходу лимфатических сосудов и казеозный лимфаденит регионарных к первичному аффекту лимфатических узлов.

Возможны три варианта течения первичного туберкулеза: затухание первичного туберкулеза и заживление очагов первичного комплекса (схема 1а);

- прогрессирование первичного туберкулеза с генерализацией процесса (схема 1б);
- хроническое течение (хронически текущий первичный туберкулез).

### **Варианты течения первичного туберкулеза**

Схема 1а

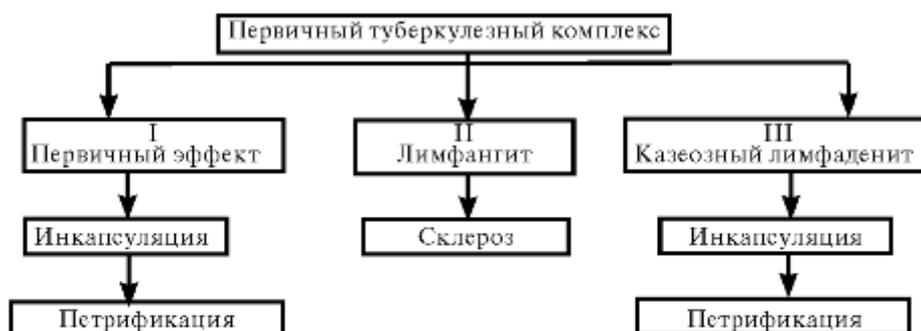


Схема 1б



Достижения

теоретического и методического характера в иммунологии позволили исследователям достаточно полно охарактеризовать системные и локальные изменения иммунологической реактивности при туберкулезном процессе.

Первичное инфицирование туберкулезом вызывает иммунологическую перестройку - организм становится чувствительным к туберкулину, развивается туберкулиновая гиперчувствительность замедленного типа - IV тип иммунологической реакции по Джеллу и Кумбсу. В настоящее время признано, что повышенная чувствительность замедленного типа - основной компонент клеточного иммунного ответа - ведущий фактор иммунных механизмов при туберкулезе.

Исход встречи микобактерий туберкулеза и макроорганизма определяется массивностью инфицирования, вирулентностью инфекта, а также состоянием иммунной системы

организма, его естественной резистентности. При первичном инфицировании в большинстве случаев происходят подавление роста микобактерий и их разрушение.

Скорость элиминации микобактерий зависит от миграции макрофагов в место инфицирования и состояния бактерицидных систем фагоцитов, к которым относят ферменты, реактивные оксигены и нитрогены. В экспериментальных исследованиях было показано, что устойчивость микобактерий к реактивным нитрогенам (RNI) коррелирует с вирулентностью штамма. Темпы развития и последующего угасания макрофагальной реакции при инфицировании микобактериями зависят от пути попадания или введения инфекта.

При аэрозольном введении микобактерий было отмечено, что уже через 120 ч. инфект в свободной форме не выявлялся. В первые 4-24 ч после ингаляции микобактерии фагоцитировались альвеолярными макрофагами, причем фагоцитирующие клетки составляли 2% от всего количества макрофагов в этот период и менее 1% в последующие сроки наблюдения.

При локальном первичном инфицировании в течение первой недели 50% микобактерий туберкулеза содержалось в макрофагах, в более поздние сроки микобактерии находились в основном в некротических массах, окруженных макрофагами без типичных форм инфекта. Значительно отличаются темп и характер элиминации микобактерий при повторном инфицировании - большинство бактерий быстро разрушается и только 3% макрофагов содержит фагоцитированные микробы в течение первой недели после заражения.

Различают несколько этапов элиминации микобактерий после заражения:

- первый - общее количество живых и погибших микобактерий снижается;
- второй - существенное увеличение числа микобактерий до пиковых величин (в экспериментальных условиях 30 дней после заражения);
- третий - уменьшение числа микобактерий и персистенции их (в экспериментальных условиях до 8 мес наблюдения).

Наличие персистирующих форм микобактерий в организме в течение длительного времени свидетельствует о недостаточности механизмов иммунной защиты.

Микобактерия туберкулеза является факультативным внутриклеточным паразитом и в организме в основном находится в фагосоме макрофагов. Сложность антигенной структуры микобактерий (определено свыше 100 антигенных структур) и изменение ее состава на протяжении жизненного цикла позволяют микобактериям эффективно приспосабливаться к сосуществованию с клетками иммунной системы организмахозяина, длительному пребыванию в организме со сменой фаз вне- и внутриклеточного паразитирования. Микобактерии не только приспосабливаются к сосуществованию с клетками иммунной системы, но и оказывают на нее отрицательное воздействие. Установлено, что микобактерии туберкулеза вырабатывают фермент, ингибирующий слияние фагосомы с лизосомами. Выявлена способность микобактерий редуцировать экспрессию антигенов 1-го и 2-го классов HLA-системы, снижать адгезивные и пролиферативные свойства клеточных элементов.

Клинический период первичной туберкулезной инфекции занимает 6-12 мес от момента заражения туберкулезом, в это время наиболее высок риск развития заболевания. Различают обычно бессимптомный преаллергический период - время от проникновения микобактерий туберкулеза в организм ребенка до появления положительной туберкулиновой реакции, составляющий в среднем 6-8 нед, а также «вираж» туберкулиновых реакций - переход отрицательной реакции в положительную.

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.

#### **ГЛАВА 4 ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

Туберкулез у детей характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием строго специфичных симптомов, что создает значительные трудности в диагностике. Нет ни одного клинического признака, который был бы характерен только для туберкулеза. Часто у детей начальные проявления туберкулезной инфекции выражаются только в изменении поведения, в общих симптомах интоксикации, поэтому основным условием своевременной и правильной диагностики является комплексное обследование.

**Тщательно собранный анамнез.** Выясняются все факторы, способствующие развитию болезни:

- наличие и характер источника заражения (длительность контакта, наличие бактериовыделения, лечится ли больной туберкулезом);
- наличие, кратность и эффективность вакцинаций против туберкулеза;
- динамика ежегодных туберкулиновых реакций (по данным РМ с 2 ТЕ);
- наличие сопутствующих заболеваний (хронические заболевания органов дыхания, мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта, психоневрологическая патология, аллергические заболевания, сахарный диабет);
- социальный, миграционный анамнез (социально дезадаптированные дети и подростки, лица без определенного места жительства, беженцы, переселенцы).

**Объективный осмотр.** У детей и подростков выявляют:

- *симптомы интоксикации* (бледность, сухость кожных покровов, периорбитальный цианоз, снижение тургора и эластичности тканей, снижение аппетита, снижение массы тела, отставание в физическом развитии, гипертрихоз конечностей и спины и др.);
- *параспецифические реакции* (микрополилимфадения, блефариты, аллергические кератоконъюнктивиты, нерезко выраженная гепатоспленомегалия, систолический шум в области сердца функционального характера, узловатая эритема и т.д.);
- *локальные признаки поражения органов и систем* (органов дыхания, мочевыделительной системы, центральной нервной системы, поражение периферических лимфатических узлов, кожи, костной системы).

Все возможные симптомы заболевания можно объединить в два ведущих клинических синдрома:

- синдром общих нарушений (интоксикационный синдром);
- легочный синдром.

**Синдром общих нарушений** включает астеноневротические реакции (слабость, утомляемость, раздражительность, нарушение сна, снижение успеваемости в школе, уменьшение аппетита, снижение массы тела, малая субфебрильная температура и т.д.), функциональные нарушения различных органов и систем (боли в животе, сердце, ногах, головная боль, тошнота, появление тахикардии, систолического шума, изменения АД и т.д.) и параспецифические аллергические реакции (кератоконъюнктивит, блефарит, фликтена, узловатая эритема, полисерозиты).

**Легочный синдром** включает наличие у больного ряда так называемых «грудных» жалоб, основными из которых являются кашель, кровохарканье, одышка, боли в грудной клетке при дыхании.

Обязательный клинический минимум, проводимый в условиях противотуберкулезного учреждения, - это комплекс мероприятий по диагностике проявлений туберкулезной инфекции и дифференциальной диагностике туберкулеза с другими заболеваниями. Он включает следующие этапы:

- 1) обследование и накопление информации;
- 2) анализ информации на достоверность, информативность, специфичность;
- 4) построение диагностического симптомокомплекса;
- 5) предположительный диагноз;
- 6) дифференциальная диагностика;
- 7) клинический диагноз;
- 8) проверка правильности клинического диагноза.

Этап обследования и накопления информации включает анамнез, жалобы, физикальное обследование, лучевые (рентгенологические и ультразвуковые), лабораторные и бактериологические (микроскопия и посев мокроты, промывных вод желудка и мочи на МБТ) методы обследования.

Показания к обследованию на туберкулез детей и подростков, обратившихся за медицинской помощью:

- субфебрилитет неясной этиологии в течение 4 нед и более;
- немотивированный кашель;
- кровохарканье;
- одышка и боли в грудной клетке при дыхании;
- появление параспецифических аллергических реакций;
- затяжные пневмонии и экссудативные плевриты (более 4 нед);
- воспаление периферических лимфатических узлов (лимфадениты);
- неэффективное лечение хронических соматических заболеваний органов дыхания, почек и др.

**Семiotика туберкулеза.** При сборе анамнеза необходимо выяснить все факторы, способствующие заражению и развитию болезни. При этом особое внимание врачи-педиатры общей практики должны уделять инфицированным МБТ детям и подросткам с факторами, повышающими риск заболевания туберкулезом:

- 1) часто (6 раз и более в году) болеющим ОРЗ (грипп, парагрипп, аденовирусная, риновирусная, РС-инфекция);
- 2) детям с хроническими, часто рецидивирующими заболеваниями различных отделов респираторного тракта (хронический ринофарингит, синусит, хронический тонзиллит, хронические бронхиты и пневмонии);
- 3) детям и подросткам, имеющим другие хронические неспецифические заболевания, в том числе сахарный диабет;
- 4) детям и подросткам, получающим лечение кортикостероидными гормонами.

Наиболее существенно повышает риск инфицирования и заболевания туберкулезом сочетание двух и более описанных выше факторов риска.

При наличии в анамнезе контакта с больным туберкулезом следует уточнить его длительность, характер и наличие бактериовыделения. При наличии бактериовыделения

следует также уточнить чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам. В связи с появлением большого числа мигрантов из стран ближнего зарубежья с высоким уровнем болезненности туберкулезом рекомендуется уточнять место проживания обследуемого, возможность контакта с больными или необследованными людьми. Большое значение имеет контакт ребенка с необследованными взрослыми, вернувшимися из мест лишения свободы. Необходимо уточнять жилищно-бытовые условия проживания ребенка или подростка, бюджет семьи, качество и регулярность питания, наличие вредных привычек у родителей.

При анализе жалоб обследуемого необходимо особое внимание обращать на замедление динамики физического развития ребенка, нарушение аппетита, потерю или замедление прибавки массы тела, изменение поведения (плаксивость, капризность), потливость, наличие субфебрилитета, одышку, слабость, «летучие» боли в суставах, кашель с отделением слизистой или белесой мокроты.

Поводом для обращения к врачам общей лечебной сети являются чаще всего только изменения в поведении ребенка, признаки туберкулезной интоксикации.

Интоксикационный синдром сопутствует всем активным формам туберкулезного процесса (фаза инфильтрации). Особенно резко он выражен при туберкулезном экссудативном плеврите, активном диссеминированном процессе (милиарном туберкулезе). Общие симптомы специфической интоксикации в виде симптомов нейровегетативной дистонии и нейроэндокринных дисфункций наблюдаются в различной степени выраженности при всех формах первичного туберкулеза. Это выражается в нарушении терморегуляции: малый субфебрилитет длительностью от нескольких недель до 3-4 месяцев, раздражительность (плаксивость, обидчивость) без видимой причины, быстрая утомляемость, снижение внимания и памяти и как следствие - снижение успеваемости в школе. У девочек могут отмечаться нарушения менструального цикла.

**Температурная реакция** у детей и подростков при различных формах туберкулезной инфекции отличается выраженной изменчивостью в силу возрастных особенностей нейроэндокринной и центральной нервной систем. У детей с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, первичным туберкулезным комплексом неосложненного течения и туберкулезной интоксикацией температура в основном субфебрильная с подъемами в вечерние часы и после физической нагрузки. У детей с

активными формами первичного туберкулеза субфебрилитет может отмечаться только 2-3 раза в неделю в вечернее время. Гектический характер температурной кривой характерен для казеозных процессов, при нагноении экссудата. Постоянная фебрильная температура тела наблюдается при туберкулезном менингите, экссудативном плеврите, милиарном туберкулезе. Следует отметить, что высокая температура тела, как правило, хорошо переносится детьми в отличие от лихорадки и интоксикационного синдрома нетуберкулезного генеза. Это служит важным дифференциально-диагностическим признаком.

Кашель с отделением мокроты отмечается лишь при прогрессирующих, запущенных формах активного туберкулезного процесса, сначала он появляется преимущественно по утрам, далее, по мере развития эндо- и перибронхитов, становится малопродуктивным, навязчивым. Дети раннего возраста мокроту обычно проглатывают. При значительном увеличении бронхопульмональных и бифуркационных лимфатических узлов у маленьких детей (туморозная форма) наблюдаются так называемые «симптомы сдавления»: звонкий битональный кашель, навязчивый коклюшеподобный кашель с металлическим оттенком, экспираторный стридор (резкий шумный выдох при неизменном вдохе).

Симптомокомплекс одышки при туберкулезе выявляется обычно при обширных или осложненных легочных процессах (милиарный туберкулез, экссудативный плеврит) и связан либо с рефлекторным раздражением нервных окончаний в легких и плевре, либо с токсическим воздействием на дыхательный центр. При развитии экссудативного плеврита одышка сочетается с постоянным вынужденным положением на больном боку. При переключении ребенка на другой бок одышка резко усиливается. Острые боли в грудной клетке, усиливающиеся при вдохе, характерны для поражения туберкулезным процессом париетальной плевры с развитием экссудативных или сухих плевритов. При поражении диафрагмальной плевры боли иррадируют в область живота.

В задачу педиатра общей лечебной сети при обращении к ним с определенными жалобами детей из групп риска по развитию туберкулеза входит проведение дифференциальной диагностики специфической туберкулезной интоксикации с интоксикационным синдромом при таких часто встречающихся в детском и подростковом возрасте заболеваниях, как хронический тонзиллит, синусит; ревматизм; гепатохолецистопатии; заболевания мочеполовой системы; гипертиреоз; глистные инвазии. Для исключения каждой из вышеперечисленных патологий при необходимости проводят консультации

соответствующих узких специалистов; учитывают данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

**Физикальное обследование** начинают с определения физического развития ребенка, телосложения. При туберкулезе могут изменяться специфические антропометрические индексы (Эрисмана, Чулицкой и др.), наблюдается истончение длинных трубчатых костей, уменьшение мышечного и подкожно-жирового слоев. При осмотре можно выявить отставание пораженной стороны при участии в акте дыхания, мраморность и бледность кожных покровов и слизистых оболочек периорбитальный цианоз и цианоз носогубного треугольника, выраженность подкожной венозной сети, параспецифические изменения в виде кератоконъюнктивитов, фликтен, умеренной гиперемии слизистых оболочек зева и носа, обострений ринофарингитов. Часто при активной туберкулезной инфекции на коже в симметричных областях голеней, на бедрах, реже на других участках появляется узловатая эритема - багрово-красные умеренно болезненные пятна (инфильтраты).

При туберкулезе ВГЛУ обнаруживают расширенные венозные сосуды, идущие пучком от места прикрепления II ребра к груди по направлению к плечевому суставу (признак Виндергофера), а также сеть расширенных капилляров сзади в межлопаточном пространстве на уровне нижних шейных и верхних грудных позвонков (признак Франка).

При наличии кашля следует обратить внимание на его характер - для туберкулеза характерно сухое покашливание с выделением небольшого количества мокроты; при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов может быть битональный кашель<sup>1</sup>, реже - коклюшеподобный; при деструктивных формах туберкулеза отмечается кровохарканье.

При пальпации отмечают тургор мягких тканей, увеличение периферических лимфатических узлов, печени<sup>2</sup> и селезенки, напряжение и болезненность при пальпации *m. sternocleidomastoideus* на пораженной стороне (симптом Поттенджера), ригидность и болезненность мышц плечевого пояса (симптом Штернберга).

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).

Стетоакустическая картина при туберкулезе отличается полиморфизмом проявлений, стертостью и малосимптомностью; требует от врача внимания и опыта.

<sup>1</sup> При этом 1-й тон грубый, низкий, переходит во 2-й высокий тон.

<sup>2</sup> В норме у детей первого года жизни печень выступает на 2-2,5 см из-под правого подреберья по *l. mediaclavicularis*, а затем не пальпируется. С 7-летнего возраста в спокойном положении нижний край не пальпируется, а по срединной линии не должен выходить за верхнюю треть расстояния от пупка до мечевидного отростка.

Особо тщательно необходимо проводить аускультацию в области подмышечных впадин, межлопаточных и паравертебральных отделах. При туберкулезе легких дыхание часто ослаблено вследствие нарушения дренирующей функции бронхов, возникновения ателектазов, затруднения проведения дыхательных шумов при экссудативном плеврите, пневмотораксе; при возникновении плевральных наслоений. Туберкулез легких приводит к локальному поражению мелких бронхов (чаще в верхних отделах) вследствие лимфогенной диссеминации по ходу лимфатических сосудов перибронхиальной ткани, при котором выслушиваются сухие свистящие хрипы. Разлитые свистящие хрипы иногда сопровождают диссеминированные формы туберкулеза. Влажные средне- и крупнопузырчатые хрипы возникают в бронхах и кавернах при прохождении через них потока воздуха; они выслушиваются чаще на вдохе и носят незвучный, ограниченный характер. Влажные хрипы при туберкулезе, как правило, сопровождают процесс деструкции (распада) легочной ткани. При массивной инфильтрации, уплотнении легочной ткани (инфильтративный туберкулез, казеозная пневмония, цирротический туберкулез), а также над кавернами определяется патологическое бронхиальное дыхание. В больших кавернах с гладкими напряженными стенками, частично заполненными экссудатом, бронхиальное дыхание может принимать характер амфорического.

Для диагностики увеличения ВГЛУ используют аускультативные феномены:

1) симптом д'Эспина: начало выслушивания бронхофонии (произнесение резких согласных звуков) ниже VII шейного или I грудного (у старших детей и подростков) позвонка;

2) 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 сдавливанием увеличенными ВГЛУ плечеголовных вен).

При заполнении альвеол экссудатом (легочный аффект при первичном туберкулезном комплексе, очаговый туберкулез и др.) бронхиальное дыхание и крепитация выслушиваются узким пучком над очагом поражения. Кашель в начальном периоде первичного туберкулеза или совсем отсутствует, или наблюдается очень редко. Он может быть обусловлен воспалительными изменениями в бронхах и плевре, скоплением

слизи и гноя в дыхательных путях, сдавливанием бронхов увеличенными лимфатическими узлами средостения, параспецифическими непостоянными участками инфильтрации в легких («бронхиты начального периода») при туберкулезной интоксикации. Со стороны сердечнососудистой системы выявляются приглушение сердечных тонов, тахикардия, аритмия, колебания артериального давления со склонностью к гипотонии, систолический шум на верхушке.

**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 -  $6-10 \cdot 10^9/\text{л}$ ; 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 затяжном 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.

**Туберкулинодиагностика** подразделяется на массовую и индивидуальную.

*Массовую* туберкулинодиагностику проводят с помощью пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, она предназначена для:

1) выявления группы риска по заболеванию туберкулезом (первичное инфицирование МБТ, нарастание чувствительности к туберкулину и гиперергическая чувствительность к туберкулину);

2) отбора контингентов для иммунизации вакциной БЦЖ;

3) определения уровня инфицированности МБТ детского населения. *Массовая* туберкулинодиагностика осуществляется учреждениями

общей лечебной сети; методика ее проведения изложена в приложении 4 Приказа МЗ РФ ? 109.

*Индивидуальная* (клиническая) туберкулинодиагностика может проводиться только по назначению фтизиатра в детских соматических стационарах, противотуберкулезных диспансерах, консультативно-диагностических центрах, туберкулезных стационарах и санаториях. Ее цели:

1) уточнение степени активности туберкулезной инфекции и целесообразности назначения химиопрофилактики;

2) определение активности туберкулезного процесса;

3) определение локализации туберкулезного процесса;

4) оценка эффективности проведенного противотуберкулезного лечения.

*Показаниями* для клинической туберкулинодиагностики являются:

- хронические заболевания различных органов и систем с торпидным, волнообразным течением;
- неэффективность традиционных методов лечения и наличие дополнительных факторов риска по инфицированию МБТ и заболеванию туберкулезом (контакт с больным туберкулезом, отсутствие вакцинации против туберкулеза, социальные факторы риска и т.д.).

Для индивидуальной диагностики используют пробу Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина в стандартном разведении, накожную градуированную пробу, 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 (глава 6).

***Микробиологические методы диагностики туберкулеза.*** Обнаружение МБТ при исследовании патологического материала является «золотым стандартом» в диагностике туберкулеза. У детей, больных туберкулезом, верифицировать диагноз на бактериологическом уровне удается только в 5-10% случаев, у подростков - в 50%.

В связи с этим для микробиологического исследования используют любой патологический материал: мокроту, промывные воды

желудка и бронхов, мочу, экссудат, биоптаты (пунктаты), цереброспинальную жидкость.

К обязательным методам микробиологической диагностики туберкулеза относятся бактериоскопия и культуральные методы (посевы). Дополнительными методами являются определение микобактерий (микроскопия, посев), биопробы, типирование и идентификация микобактерий. Проведение культуральных и дополнительных бактериологических методов исследования возможно только в туберкулезных учреждениях или диагностических центрах

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

- сбор материала производить до начала химиотерапии рано утром сразу после подъема пациента; при исследовании мокроты желательно собрать не менее 3 проб утренней мокроты в течение 3 последовательных дней, что существенно повышает результативность исследования, 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 белесоватые 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 ч 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.

***Гистологические и цитологические 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 оболочки бронхов, а также пунктаты лимфатических узлов, цереброспинальная жидкость, плевральный или перикардальный экссудат при вовлечении в патологический процесс соответствующих органов и тканей. Эти исследования проводят как в стационарах общей лечебной сети, так и в специализированных туберкулезных учреждениях.

***Иммунологические (ИФА) и молекулярно-генетические (ПЦР)*** методы диагностики туберкулеза являются дополнительными и применяются с целью верификации диагноза у больных с неустановленным бактериовыделением.

Положительные результаты иммунологических и молекулярно-генетических исследований служат основанием для углубленного обследования на туберкулез. Результаты этих исследований могут быть использованы в качестве диагностических критериев только у лиц с клинико-рентгенологическими признаками туберкулеза. Данные исследования проводят только в высококвалифицированных специализированных учреждениях (институты, диагностические центры).

При внелегочных формах заболевания микобактерии могут поражать практически любой орган, поэтому для исследования пригоден самый разнообразный материал: различные тканевые жидкости (цереброспинальная, плевральная, перикардальная, синовиальная, асцитическая, кровь, гной), пунктаты костного мозга, резецированные ткани того или иного органа, полученные при биопсии или оперативных вмешательствах, гнойно-

некротические массы, грануляции, соскобы синовиальных оболочек, лимфатические узлы или пунктаты их содержимого.

К **лучевым методам исследования**, применяемым для диагностики туберкулеза в условиях противотуберкулезного учреждения, относятся:

- 1) флюорография (в том числе цифровая);
- 2) рентгеноскопия и рентгенография (с использованием как традиционной пленочной методики, так и цифровых методов регистрации изображения);
- 3) томография (в том числе, компьютерная);
- 4) ультразвуковое исследование.

*Флюорографическое* обследование целесообразно для проведения профилактических осмотров подростков и взрослых по месту учебы или работы. 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 проводят. Если же изменения появились впервые либо отмечается динамика рентгенологических изменений, этих лиц приглашают для дальнейшего обследования.

*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 Флейшнеру<sup>1</sup>.

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

При проведении рентгеноскопии составляют общее впечатление о строении грудной клетки, прозрачности легочных полей и ориентировочной локализации патологического процесса.

При наличии патологических изменений проводят обзорное рентгенографическое исследование органов грудной клетки в прямой и одной из боковой (в зависимости от локализации очага) проекциях, а для детальной оценки структуры патологических изменений - томографию.

*Рентгенографию* применяют 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. Дозовые нагрузки при проведении рентгенологического обследования с помощью традиционной пленочной методики и цифровой рентгеновской установки «Сибирь 1М» представлены в приложении 2. Томографическое обследование используют в тех случаях, когда необходимо подробно изучить структуру того или иного образования. Объем и кратность применения этой методики определяет врач-рентгенолог.

Рентгенологическое обследование начинают 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.

Если возможно, у детей старше 3-х 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 желательно использование симультанной кассеты.

При рентгенологическом обследовании детей из «групп риска» по заболеванию туберкулезом обращают внимание на следующее.

1. *Легочный фон* - наличие очаговых и инфильтративных затемнений. Множественные мелко- и среднеочаговые тени характерны

для милиарного и диссеминированного туберкулеза легких<sup>1</sup>. У детей раннего возраста при милиарном туберкулезе легких нередко встречаются множественные средне- и крупноочаговые тени с нечеткими контурами. Инфильтративные затемнения с нечеткими контурами и дорожкой к расширенному корню легкого встречаются при первичном туберкулезном комплексе. Инфильтративно-ателектатические изменения треугольной формы протяженностью от одного сегмента до доли легкого, обращенные вершиной к расширенному малоструктурному корню легкого встречаются при осложненном бронхолегочным поражением течении туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов<sup>2</sup>. Округлые тени с четкими контурами и дорожкой к корню легкого, а также кальцинаты в легочной ткани встречаются у детей, перенесших первичный туберкулезный комплекс, однако требуют дифференциальной диагностики с другими заболеваниями (эхинококкоз, гамартохондрома и др.). Большое подспорье в дифференциальной диагностике оказывает анамнез, особенно динамика туберкулиновых проб, поскольку для формирования туберкулем и кальцинатов в легочной ткани необходимо достаточно длительное время, превышающее по продолжительности течения РППТИ.

2. *Легочный рисунок* - обогащение и деформация легочного рисунка по сосудисто-бронхиальному типу совместно с аускультативной симптоматикой бронхита часто встречается при бронхитах и заставляет проверять принадлежность инфильтративных изменений и нарушение структуры корней легких к туберкулезным. При наличии клиничко-рентгенологических симптомов бронхита рекомендуется повторять рентгенологическое обследование после завершения течения бронхита. В то же время обогащение легочного рисунка в среднемедиальных отделах легочных полей нередко встречается при инфильтративном туберкулезном бронхоадените. Грозным признаком является исчезновение легочного рисунка при наличии в анамнезе контакта

1 У детей грудного возраста часто принимают обычный для этого возраста легочный рисунок за диссеминацию. При анализе рентгенограммы у таких детей следует учитывать, что на жестком снимке приводящая и отводящая ножки сосудов, расположенных в ортоградной проекции, могут быть невидны, поэтому при подозрении на диссеминацию следует сделать рентгенограмму органов грудной клетки в прямой проекции более мягкими лучами.

2 В ряде случаев за тень бронхолегочного поражения принимают вилочковую железу. Чтобы отдифференцировать тень вилочковой железы от тени бронхолегочного поражения

рекомендуется сделать рентгенограмму органов грудной клетки в косой проекции. При этом вилочковая железа смещается и открывает для обзора ранее закрытые ей участки легочной ткани.

с большим туберкулезом и выраженной интоксикацией или явлениях менингизма - в этом случае необходимо думать о наличии диссеминированного туберкулеза легких у обследуемого. Локальное разрежение легочного рисунка при увеличенных внутригрудных лимфатических узлах может указывать на вздутие соответствующего участка легкого<sup>1</sup>.

*3. Корни легких и их структура.* При оценке корней легких необходимо обратить внимание на следующие моменты.

- Корень правого легкого на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции располагается чуть ниже корня левого легкого; это связано с тем, что левая ветвь легочной артерии перекидывается через левый главный бронх, а тени ветвей правой легочной артерии накладываются на просвет правого верхнедолевого бронха. На рентгенограмме в прямой проекции верхняя граница корней легких проецируется по нижнему краю тела IV грудного позвонка<sup>2</sup>. Изменение положений корней легких может быть связано с ателектатическими или фиброзными изменениями в легочной ткани.
- Наружный контур корня правого легкого ровный, без бугристых образований. Наличие дополнительных образований в наружном контуре корня правого легкого встречается при увеличении внутригрудных лимфатических узлов.
- Сосуды корня левого легкого могут иметь рассыпной (чаще) и магистральный (реже) варианты ветвления. При магистральном варианте отхождения сегментарных сосудов наружный контур корня левого легкого также должен быть ровным.
- Соотношение нижней ветви правой легочной артерии и просвета промежуточного бронха составляет 1-1. Локальное сужение просвета промежуточного и нижнедолевого бронхов является косвенным симптомом увеличения внутригрудных лимфатических узлов.
- Справа прослеживаются просветы верхнедолевого, промежуточного и нижнедолевого бронхов, тетрафуркация. Изредка удается проследить просвет среднедолевого бронха, устья бронхов верхней доли. В средней части промежуточного бронха изредка можно

наблюдать округлое или овальное кольцевидное образование - просвет бронха VI сегмента. Наличие локальных сужений бронха косвенно указывает

<sup>1</sup> В норме имеется некоторое разрежение легочного рисунка в нижнемедиальных отделах левого легочного поля. Это связано с динамической нерезкостью, возникающей из-за близости сокращающейся сердечной мышцы.

<sup>2</sup> У новорожденных детей и детей первых месяцев жизни - по нижнему краю III грудного позвонка.

на обтурацию его просвета инородным телом или внутригрудными лимфатическими узлами.

- Слева прослеживаются: левый главный бронх, верхне- и нижнедолевые бронхи, верхне- и переднезональный бронхи, реже - устья сегментарных бронхов верхней доли. Наличие локальных сужений бронха косвенно указывает на обтурацию его просвета инородным телом или внутригрудными лимфатическими узлами. «Нависание» стенки левого главного бронха встречается при увеличении внутригрудных лимфатических узлов трахеобронхиальной группы слева.

- Наличие плотных включений - кальцинатов в корнях легких указывает на перенесенный туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, хотя при левостороннем парааортально расположении кальцинатов необходимо проведение дифференциального диагноза с кальцинатом связки боталлова протока.

4. При анализе состояния плевры необходимо обратить внимание на следующее:

- тонкая полоска плевры горизонтальной междолевой щели на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки может прослеживаться и при отсутствии внутригрудной патологии, однако подчеркнутость этой полоски в совокупности с остальными клиническими и рентгенологическими данными может свидетельствовать о затруднении лимфооттока при увеличении внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной группы;

- полоска плевры, проходящая от верхнего края правого легочного поля к корню легкого, может свидетельствовать о наличии добавочной доли непарной вены, при этом непарная вена проходит косо и имеет большие размеры;

- длительно текущий плеврит при отсутствии клинических признаков пневмонии нередко имеет туберкулезную природу. При наличии плеврита целесообразно дополнять рентгенологическое обследование рентгенограммой в латеропозиции.

Значительное вздутие легкого может привести к образованию пневмоторакса. При этом рентгенологически видны часть плевральной полости с содержащимся в ней воздухом без легочного рисунка и медиально смещенная граница легкого.

5. Тень средостения представлена тенями сердца, крупных сосудов и вилочковой железы. При анализе тени средостения у детей из «групп риска» по заболеванию туберкулезом следует обращать внимание на бифуркацию трахеи, которая обычно расположена на уровне IV груд-

ного позвонка и имеет угол от 50° до 120°. Увеличение бифуркационного угла может косвенно указывать на увеличение бифуркационных внутригрудных лимфатических узлов. Необходимо также обращать внимание на кальцинаты в составе тени средостения. При наличии выпота в плевральной полости или пневмотораксе тень средостения смещается в здоровую сторону. Смещение тени средостения отмечается также при нарушении проходимости крупных бронхов. При ложном вентиляционном механизме в результате вздутия пораженной стороны средостение смещается в здоровую сторону. При этом может образоваться парамедиастинальная грыжа, при которой вздутое пораженное легкое в верхнем средостении пролабирует в здоровую сторону. При наличии гиповентиляции, ателектаза или фиброзных изменений средостение смещается в пораженную сторону.

Ультразвуковое исследование применяют для диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза внелегочной локализации - туберкулеза мезентериальных лимфатических узлов, органов брюшной полости, почек и других органов. Исследования показали также эффективность УЗИ при наблюдении за течением туберкулеза периферических лимфатических узлов, плевры, костей и суставов.

## ГЛАВА 5 МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

### 5.1. ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИ ОБРАЩЕНИИ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ

При обращении за медицинской помощью туберкулез выявляется у 40-60% *детей старшего возраста и подростков*, 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 детей госпитализируют в специализированное детское туберкулезное отделение.

В настоящее время *дети старшего возраста и 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 болеющих обследуют 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 физиотерапевтического лечения;
- перед назначением кортикостероидной терапии, в случае ее длительного применения рекомендуется изониазид по 10 мг/кг в сутки, в течение не менее 3 мес, проводятся РМ с 2 ТЕ 4 раза в год.

## **5.2. ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ**

**1. Массовую туберкулинодиагностику** проводят 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 мес, начиная с 6-месячного возраста до получения прививки.

**2. Флюорографию** осуществляют подросткам, учащимся (в школах, высших и средних специальных учебных заведениях), работающим, неорганизованным. Обследование проводят по месту работы или учебы; для работающих - на мелких предприятиях, неорганизованным - в поликлиниках и ПТД:

- подросткам (от 15 до 17 лет) проводят ежегодно; в дальнейшем по схеме обследования взрослого населения: 1 раз в 2 года, декретированным контингентам 1 раз в 6 мес (1 - лица, работающие в учреждениях, где воспитываются, обучаются или лечатся дети и подростки до 18 лет; 2 - работники молочных кухонь, предприятий общественного питания и торговли; 3 - парикмахеры, банщики, работники городского транспорта, такси, проводники вагонов, самолетов, библиотекари, домашние работницы, няни, плавсостав на судах морского и речного флота, лица, изготавливающие и продающие детские игрушки). При обнаружении туберкулеза у декретированных контингентов им запрещается работать по этим специальностям;

- проводят подросткам, прибывшим в учебные заведения из других регионов России и стран СНГ (если флюорография не была предоставлена или с момента ее проведения прошло более 6 мес);

- до рождения ребенка в первые 6 мес беременности флюорографию проводят всем лицам, которые будут проживать с ребенком в одной квартире.

3. Бактериологически обследуют детей и подростков, имеющих: хронические заболевания органов дыхания (исследуют мокроту); хронические заболевания мочевыделительной системы (исследуют мочу); ликвор при менингитах (исследуют цереброспинальную жидкость на МБТ, фибриновую пленку).

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

- состоящие в бытовом (семейном, родственном) контакте;

- проживающие в одной квартире;

- на одной лестничной клетке;

- на территории туберкулезного учреждения;

- в семьях животноводов, где имеются больные туберкулезом сельскохозяйственные животные или лица, работающие на неблагополучных по туберкулезу фермах.

### **5.3. ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА В УСЛОВИЯХ УЧРЕЖДЕНИЯ ОБЩЕЙ ЛЕЧЕБНОЙ СЕТИ**

В учреждениях общей лечебной сети проводят первичную дифференциальную диагностику туберкулеза с заболеваниями нетуберкулезной этиологии. Для этого выполняются следующие исследования:

- сбор анамнеза чувствительности к туберкулину за предыдущие годы и сведений об иммунизации вакциной БЦЖ;
- проведение индивидуальной туберкулинодиагностики (проба

Манту с 2 ТЕ ППД-Л);

- консультация фтизиатра;
- по рекомендации фтизиатра - проведение клинической туберкулинодиагностики, бронхологического, рентгенологического исследований и др.

### **5.4. ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА В УСЛОВИЯХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ДИСПАНСЕРА**

Противотуберкулезный диспансер является специализированным учреждением здравоохранения, организующим и осуществляющим противотуберкулезную помощь населению в административном округе. Одна из задач противотуберкулезного диспансера - организация первичного клинического обследования детей и подростков из групп риска по заболеванию туберкулезом (0, IV и VI группы диспансерного учета). В обязательный диагностический минимум обследования, проводимый в условиях противотуберкулезного диспансера, входят:

- сбор анамнеза и физикальное обследование детей и подростков из «групп риска» по заболеванию туберкулезом;
- клинические анализы крови и мочи;
- индивидуальная туберкулинодиагностика;
- лабораторная диагностика (общеклинические анализы крови и мочи);

- бактериологическая диагностика (люминесцентная микроскопия и посев мочи, мокроты или мазка из зева на МБТ трехкратно);
- рентгеномографическое исследование.

Наблюдение за детьми из групп риска и больных туберкулезом осуществляется у педиатра в условиях детской поликлиники и у фтизиопедиатра противотуберкулезного диспансера по месту жительства.

## 5.5. ГРУППЫ РИСКА ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ПЕДИАТРИЧЕСКОМ УЧАСТКЕ

### **Задачи педиатра:**

- выявление факторов риска по заболеванию туберкулезом;
- изучение характера чувствительности к туберкулину по данным

РМ с 2 ТЕ:

- изучение уровня РМ с 2 ТЕ;
- изучение динамики РМ с 2 ТЕ (см. главу 6).

### **Факторы риска, способствующие развитию туберкулезного процесса у детей и подростков.**

*Эпидемиологический (специфический):*

- контакт с больными туберкулезом людьми (тесный семейный, квартирный, случайный контакт);
- контакт с больными туберкулезом животными. *Медико-биологический (специфический):*
- неэффективная вакцинация БЦЖ (эффективность вакцинации БЦЖ оценивают по размеру поствакцинального знака: при вакцинальном рубчике менее 4 мм или отсутствии такового иммунная защищенность расценивалась как недостаточная).

*Медико-биологический (неспецифический):*

- гиперергическая чувствительность к туберкулину (по данным

РМ с 2 ТЕ);

- сопутствующие хронические заболевания (инфекции мочевыводящих путей, хронический бронхит, рецидивирующий обструктивный бронхит, бронхиальная астма, аллергические дерматиты, хронический гепатит, сахарный диабет, анемии, психоневрологическая патология,);
- частые ОРВИ в анамнезе, так называемая группа часто болеющих детей.

*Возрастно-половой (неспецифический):*

- младший возраст (от 0 до 3 лет);
- препубертатный и подростковый возраст (от 13 до 17 лет);
- в подростковом возрасте чаще болеют девочки. *Социальный (неспецифический):*
- алкоголизм родителей, наркомания у родителей;
- пребывание родителей в местах лишения свободы, безработица родителей;
- беспризорность детей и подростков, попадание детей в детские приюты, детские дома, социальные центры и т.д., лишение родителей родительских прав;
- многодетность, неполная семья;
- мигранты.

**Показания для направления к фтизиатру:**

- дети и подростки в раннем периоде первичного туберкулезного инфицирования («вираж») независимо от уровня РМ с 2 ТЕ и от наличия факторов риска по заболеванию туберкулезом;
- дети и подростки с гиперергическими РМ с 2 ТЕ независимо от наличия факторов риска по заболеванию туберкулезом;

- дети и подростки с нарастанием размеров папулы РМ с 2 ТЕ на 6 мм и более независимо от уровня РМ с 2 ТЕ и от наличия факторов риска по заболеванию туберкулезом;
- дети и подростки с постепенным нарастанием чувствительности к туберкулину в течение нескольких лет с образованием средней интенсивности и выраженных РМ с 2 ТЕ независимо от наличия факторов риска по заболеванию туберкулезом;
- дети и подростки с монотонной чувствительностью к туберкулину при наличии средней интенсивности и выраженных РМ с 2 ТЕ, при наличии двух и более факторов риска по заболеванию туберкулезом;
- дети и подростки из социальных групп риска, имеющие выраженную реакцию на туберкулин (папула 15 мм и более).

**Сведения, необходимые при направлении детей и подростков к фтизиатру:**

- дата вакцинации и ревакцинации БЦЖ;
- ежегодные РМ с 2 ТЕ с рождения до момента направления к фтизиатру;
- наличие, давность контакта с больными туберкулезом;
- результаты флюорографического обследования окружения ребенка;
- перенесенные острые, хронические, аллергические заболевания;
- предыдущие обследования у фтизиатра;
- результаты клинико-лабораторного обследования (общий анализ крови и мочи);
- заключение соответствующих специалистов при наличии сопутствующих заболеваний;
- социальный анамнез ребенка или подростка (условия проживания, материальное обеспечение, миграционный анамнез).

**ГЛАВА 6 ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА**

Туберкулинодиагностика - совокупность диагностических тестов для определения специфической сенсибилизации организма к МБТ с использованием туберкулина. Со

времени создания туберкулина по сегодняшний день туберкулинодиагностика не утратила своего значения и остается важным методом обследования детей, подростков и лиц молодого возраста. При встрече с микобактериями (инфицирование или вакцинация БЦЖ) организм отвечает определенной иммунологической реакцией и становится чувствительным к последующему введению антигенов из микобактерий, т.е. сенсibilизированным к ним. Эта чувствительность, которая носит замедленный характер, т.е. специфическая реакция проявляется спустя определенное время (24-72 ч), получила название *гиперчувствительность замедленного типа* (ГЗТ). Туберкулин обладает высокой специфичностью, действуя даже в очень больших разведениях. Внутривенное введение туберкулина человеку, организм которого предварительно сенсibilизирован как путем спонтанного инфицирования, так и в результате вакцинации БЦЖ, вызывает ответную специфическую реакцию, имеющую диагностическое значение.

Туберкулин - это препарат, полученный из культуральных фильтратов или микробных тел МБТ. Туберкулин является неполным антигеном - гаптеном, т. е. при введении он не сенсibilизирует организм человека, а только вызывает специфическую ответную реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Возникновение специфической реакции на туберкулин возможно лишь при условии предварительной сенсibilизации организма микобактериями.

## 6.1. РАЗВИТИЕ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКИ

Впервые туберкулин был получен Кохом более 100 лет назад из 6-8- недельных культур МБТ человеческого и бычьего видов, выращенных на мясопептонном бульоне с добавлением глицерина, убитых нагреванием паром в течение 1 ч, освобожденных путем фильтрации от микробных тел и стуженных при температуре 90 °С до  $1/10$  первоначального объема. Этот препарат назван *старым туберкулином Коха* (*Alt Tuberculin Koch*), или *альттуберкулином Коха* - АТК. Существенным недостатком АТК являлось наличие в его составе наряду со специфическими актив-

ными веществами - продуктами жизнедеятельности МБТ балластных веществ (белковых компонентов мясопептонной питательной среды, на которой выращивались МБТ).

Балластные белковые вещества способны вызывать неспецифическую реакцию организма, затрудняющую диагностику, поэтому в дальнейшем многие фирмы по производству туберкулина заменили мясной бульон на синтетическую питательную среду. Такой туберкулин получил название от *old tuberculin* - старый туберкулин. В настоящее время

АТК и ОТ находят ограниченное применение в мире, а в нашей стране не производятся и не применяются.

В 30-х годах прошлого столетия впервые был создан более очищенный препарат, освобожденный от балластных веществ. Из полученного в 1939 г. F. Seibert и S. Glenn очищенного туберкулина PPD (*Purified protein derivate* - очищенный белковый дериват) приготовлен международный стандарт очищенного туберкулина, который существует и успешно используется до настоящего времени, т.е. почти 70 лет. В ампуле с высушенным из замороженного состояния международным стандартом содержится 5000 TU (*tuberculin units*). За международную туберкулиновую единицу принято такое количество туберкулина, которое у 80-90% спонтанно инфицированных МБТ лиц выявляет чувствительность к туберкулину, т. е. вызывает положительную реакцию ГЗТ.

Для получения туберкулина PPD белок из культуральных фильтратов микобактерий туберкулеза, предварительно убитых нагреванием, сконцентрированных и очищенных ультрафильтрацией или суперцентрифугированием, выделяют с помощью сульфата аммония с последующим диализом и (или) трихлоруксусной кислоты. Использовались и другие методы высаливания или осаждения белка, но они не получили широкого распространения. 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 РРД его не менее 80%), полисахариды, липиды, нуклеиновые кислоты. Состав туберкулина, включая его антигенный спектр и специфичность, зависит от используемых штаммов и питательной среды, сроков выращи-

вания 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. Биологическую активность туберкулина, которую обеспечивает туберкулопротеин, измеряют в туберкулиновых единицах (ТЕ) и стандартизуют относительно отраслевого стандартного образца - национального стандарта. 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.

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-полу-фабрикат стандартизован, специфическую активность каждой сделанной из него серии очищенного туберкулина в свою очередь контролируют относительно национального стандарта.

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 (по 2 ТЕ в 0,1 мл). Это готовый к употреблению туберкулин. Препарат представляет собой прозрачную бесцветную жидкость, содержит твин-80 в качестве стабилизатора (полиоксиэтиленовое производное моноолеиновокислого сорбитана - поверхностно-активное вещество, предотвращающее адсорбцию туберкулина стеклом и обеспечивающее стабилизацию биологической активности препарата) и фенол в качестве консерванта. Срок годности препарата - 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 накожно, внутрикожно и подкожно. Путь введения зависит от вида туберкулиновой пробы. 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). Реакция начинает развиваться через 6-8 ч после введения туберкулина в виде различной выраженности воспалительного инфильтрата, клеточную основу которого составляют лимфоциты, моноциты, макрофаги, эпителиоидные и гигантские клетки. Пусковым механизмом реакции ГЗТ является взаимодействие антигена (туберкулина) с рецепторами на поверхности лимфоцитов-эффекторов, в результате чего выделяются медиаторы клеточного иммунитета, которые вовлекают макрофаги в процесс разрушения антигена. Часть клеток погибает, выделяя протеолитические ферменты, оказывающие повреждающее действие на ткани. Другие клетки скапливаются вокруг очагов специфического поражения. 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 ч, когда ее неспецифический компонент сводится до минимума, а специфический достигает максимума.

Интенсивность туберкулиновой реакции зависит от многих факторов (специфической сенсibilизации организма, его реактивности и т.д.). У практически здоровых детей, инфицированных МБТ, туберкулиновые реакции обычно менее выражены, чем у больных активными формами туберкулеза. У больных туберкулезом детей чувствительность к туберкулину более высокая, чем у больных туберкулезом взрослых. При тяжелых формах туберкулеза (менингит, милиарный туберкулез, казеозная пневмония) часто отмечается низкая чувствительность к туберкулину вследствие выраженного угнетения реактивности организма. Некоторым формам туберкулеза (туберкулез глаз, кожи), наоборот, чаще сопутствует высокая чувствительность к туберкулину.

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 может 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.

Туберкулинодиагностику подразделяют на массовую и индивидуальную.

## **6.2. МАССОВАЯ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА**

Массовая туберкулинодиагностика применяется для массового обследования населения на туберкулез. Задачи массовой туберкулинодиагностики:

- выявление больных туберкулезом детей и подростков;
- выявление лиц, входящих в группы риска заболевания туберкулезом, для последующего наблюдения у фтизиатра, при необходимости - для проведения профилактического лечения (лица, впервые инфицированные МБТ - «вираж» туберкулиновых проб, лица с нарастанием туберкулиновых проб, лица с гиперергическими туберкулиновыми пробами, лица с туберкулиновыми пробами, длительно находящимися на умеренном и высоком уровне);
- отбор детей и подростков для проведения ревакцинации БЦЖ;
- определение эпидемиологических показателей по туберкулезу (инфицированность населения МБТ, ежегодный риск инфицирования МБТ).

Для проведения массовой туберкулинодиагностики используют только одну туберкулиновую пробу - Манту с 2 туберкулиновыми единицами.

**Пробу Манту с 2 туберкулиновыми единицами** проводят всем детям и подросткам, вакцинированным БЦЖ, независимо от предыдущего результата раз в год. Первую пробу Манту ребенок должен получить в 12-месячном возрасте. Детям, не вакцинированным БЦЖ, пробу Манту проводят с 6-месячного возраста раз в полгода до получения ребенком прививки БЦЖ, в дальнейшем - по общепринятой методике раз в год.

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.

Для массовой туберкулинодиагностики применяют только очищенный туберкулин в стандартном разведении. 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 и иглой, которыми затем

осуществляют постановку пробы Манту. В шприц 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 аллергизации организма вакцинированных. Ампула с туберкулином после вскрытия годна к применению не более 2 ч, 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. При правильной технике в коже образуется папула в виде «лимонной корочки» диаметром не менее 7-9 мм в беловатого цвета, которая вскоре исчезает.

Пробу Манту по назначению врача производит специально обученная медицинская сестра. Ответную реакцию учитывают через 72 ч, ее оценивает врач или обученная медицинская сестра. Результаты заносят в учетные формы: ? 063/у (карта прививок), ? 026/у (медицинская карта ребенка), ? 112/у (история развития ребенка). При этом отмечают предприятие-изготовитель, номер серии, срок годности туберкулина, дату проведения пробы, введение препарата в правое или левое предплечье, результат пробы - размер инфильтрата (папулы) в миллиметрах; при отсутствии инфильтрата указывают размер гиперемии, если она имеется.

При правильной организации ежегодно туберкулинодиагностикой должно быть охвачено 90-95% детского и подросткового населения административной территории. В организованных коллективах массовую туберкулинодиагностику проводят в учреждениях либо специально обученным медицинским персоналом, либо бригадным методом, который является предпочтительным. При бригадном методе формируются бригады - 2 медсестры и врач. Формирование бригад возлагают на детские поликлиники.

Неорганизованным детям пробу Манту проводят в условиях детской поликлиники. В

сельской местности туберкулинодиагностику осуществляют районные сельские участковые больницы и фельдшерско-акушерские пункты. Методическое руководство туберкулинодиагностикой осуществляет врач-педиатр противотуберкулезного диспансера (кабинета). При отсутствии противотуберкулезного диспансера (кабинета) работу выполняет заведующий

общей поликлиническим отделением по детству (районный педиатр) совместно с участковым врачом-фтизиатром.

*Противопоказания к проведению ПМ с 2 ТЕ:*

- 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 в стадии обострения, идиосинкразия с выраженными кожными проявлениями в период обострения;
- не допускается проведение туберкулиновых проб в детских коллективах, где имеется карантин по детским инфекциям;
- пробу Манту не ставят в течение месяца после проведения других профилактических прививок (АКДС, прививки против кори и т. д.).

Пробу Манту проводят через 1 мес после исчезновения клинических симптомов или сразу после снятия карантина.

С целью выявления противопоказаний врач (медицинская сестра) перед постановкой пробы изучает медицинскую документацию, опрашивает и осматривает подвергаемых пробе лиц.

*Оценка результатов внутрикожной пробы Манту.* Результат оценивают через 72 ч. Прозрачной линейкой измеряют диаметр папулы (гиперемии) в миллиметрах, линейку располагают перпендикулярно по отношению к оси предплечья. Для правильной трактовки результатов обязательны не только визуальная оценка реакции, но и пальпация места введения туберкулина, так как при слабовыраженной папуле (мало возвышающейся 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 могут быть расценены следующим образом:

- отрицательная реакция - полное отсутствие инфильтрата (папулы) и гиперемии, допускается уколочная реакция 0-1 мм;
- 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 везикулонекротические реакции, наличие лимфангита, отсевов независимо от размера папулы.

Исследования, проведенные различными авторами, подтверждают необходимость изучения реакций на пробу Манту с 2 ТЕ в динамике по результатам ежегодной массовой туберкулинодиагностики. В нашей стране 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 очищенного туберкулина в стандартном разведении становятся положительными - развивается так называемая поствакцинальная аллергия (ПВА). Появление положительной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ в результате спонтанного инфицирования организма МБТ расценивается как инфекционная аллергия (ИА). Дифференциальная диагностика между поствакцинальной и инфекционной аллергией нередко бывает достаточно трудной. 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.

Положительные результаты на пробу Манту с 2 ТЕ расценивают как поствакцинальную аллергию в следующих случаях:

- отмечается связь положительных и сомнительных реакций на 2 ТЕ 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): папула до 7 мм соответствует рубчикам на БЦЖ до 9 мм, а до 11 мм - рубчикам более 9 мм;
- наибольшие размеры реакции на пробу Манту выявляют в первые 2 года после вакцинации или ревакцинации БЦЖ, в последующие 5-7 лет поствакцинальная чувствительность к туберкулину угасает.

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

- переход отрицательной реакции на 2 ТЕ туберкулина в положительную, не связанный с вакцинацией или ревакцинацией БЦЖ; нарастание размеров папулы на 6 мм и более после предыдущей поствакцинальной аллергии - ранний период первичной туберкулезной инфекции - «вираж»;
- резкое усиление чувствительности к туберкулину (на 6 мм и более) в течение года (у туберкулиноположительных детей и подростков после предыдущей инфекционной аллергии);

- постепенное, в течение нескольких лет, усиление чувствительности к туберкулину с образованием реакций на 2 ТЕ 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;
- угасание чувствительности к туберкулину после предшествующей инфекционной аллергии (как правило, у детей и подростков, наблюдавшихся ранее у фтизиопедиатра и получивших полноценный курс профилактического лечения).

Изучение результатов туберкулинодиагностики, проводимой детям и подросткам, показало зависимость интенсивности ответных реакций на 2 ТЕ ППД-Л от многих факторов, что также необходимо учитывать при обследовании пациентов.

Известно, что интенсивность реакции на 2 ТЕ зависит от частоты и кратности ревакцинаций против туберкулеза. Каждая последующая ревакцинация влечет за собой нарастание чувствительности к туберкулину. В свою очередь уменьшение частоты ревакцинаций БЦЖ приводит к уменьшению числа положительных результатов на пробу Манту в 2 раза, гиперергических - в 7 раз. Таким образом, отмена ревакцинаций помогает выявить истинный уровень инфицированности детей и подростков МБТ, что в свою очередь позволяет провести полноценный охват ревакцинацией БЦЖ подростков в необходимые сроки. Возможно, что в эпидемиологически благоприятных услови-

ях целесообразно проводить только одну ревакцинацию - в 14 лет, а в эпидемиологически неблагоприятных условиях две - в 7 и в 14 лет. Показано, что средний размер папулы на 2 ТЕ при «вираже» составил  $12,3 \pm 2,6$  мм. По данным Е.Б. Меве (1982), у невакцинированных здоровых детей размер папулы на 2 ТЕ ППД-Л не превышает 10 мм.

На интенсивность реакций ГЗТ на 2 ТЕ влияет целый ряд факторов. Многими авторами подтверждалась 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; грудное вскармливание свыше 11 мес. также влечет за собой высокие реакции на 2 ТЕ (возможно, это связано с низким содержанием железа в молоке).

Глистные инвазии, пищевая аллергия, острые заболевания органов дыхания повышают чувствительность к туберкулину. 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.

В условиях экзогенной суперинфекции, при гипертиреозах, аллергии, вирусном гепатите, гриппе, ожирении, сопутствующих инфекционных заболеваниях, хронических очагах инфекции, на фоне введения некоторых белковых препаратов, приеме тиреоидина туберкулиновые реакции усиливаются.

Изучение чувствительности к туберкулину у детей раннего и дошкольного возраста показало уменьшение частоты отрицательных реакций у детей в возрасте 3 и 7 лет. Эти периоды совпадают с проведением детям вакцинаций против детских инфекций (АКДС, АКДС-М, АДС-М, противокоревая, противопаротитная вакцины). Усиление чувствительности к туберкулину наблюдается при постановке пробы Манту с 2 ТЕ в сроки от 1 дня до 10 мес после проведения вышеназванных вакцинаций. Ранее отрицательные реакции становятся сомнительными и положительными, а через 1-2 года они вновь становятся отрицательными, поэтому проведение туберкулинодиагностики планируют либо до проведения профилактических прививок против детских инфекций, либо не ранее чем через 1 мес после прививок. При постановке пробы Манту до профилактических прививок против детских инфекций их можно проводить в день учета реакции на пробу Манту, если размеры ответных реакций на туберкулин не требуют вмешательства специалистов.

Многие авторы чаще выявляли высокую чувствительность к туберкулину у детей и подростков из контакта с больными туберкулезом взрослыми.

Оценка результатов туберкулиновых проб может быть затруднена в районах со значительным распространением слабой чувствительности к туберкулину, вызванной атипичными микобактериями. Механизм кожных туберкулиновых реакций одинаков при инфицировании различными типами микобактерий, но различия в антигенной структуре последних обуславливают разную степень выраженности кожных реакций при использовании различных антигенов. При проведении дифференцированного теста с препаратами из различных видов нетуберкулезных (атипичных) микобактерий, наиболее

выраженные реакции вызывает «туберкулин», приготовленный из того типа микобактерий, которыми инфицирован организм. Такие «туберкулины» принято называть сенситинами.

Установлено, что отечественный субштамм БЦЖ, из которого готовят прививочный препарат, имеет в своем составе специфические антигены, что сделало возможным получение из него более специфичного туберкулина (ППД-БЦЖ). Этот препарат оказался более специфичным в отношении вакцинированных лиц, чем очищенный туберкулин ППД-Л из вирулентных штаммов МБТ. Например, у детей, обследованных через 3,5-6 лет после иммунизации вакциной БЦЖ, удельный вес сомнительных и положительных реакций на ППД-БЦЖ был на 35,3% больше, чем на ППД-Л. Таким образом, первой ревакцинации против туберкулеза подлежало на 30% детей меньше. Однако преимущество туберкулина ППД-БЦЖ для отбора контингентов на вторую ревакцинацию было незначительным, так как с возрастом дети чаще встречаются с вирулентными микобактериями и сенсibiliзируются их антигенами. В настоящее время выявлен целый ряд антигенов у вирулентных микобактерий туберкулеза, которые отсутствуют в вакцинном штамме. Отечественные исследователи предложили новый препарат - диаскинтест аллерген туберкулезный рекомбинантный, созданный на основе белков ESAT-6 и СБР-10, присутствующих только в вирулентных микобактериях туберкулеза. Диаскинтест не вызывает ответных реакций ГЗТ у вакцинированных морских свинок, а животные, зараженные вирулентными штаммами микобактерий туберкулеза человеческого или бычьего видов, реагируют на его внутрикожное введение так же как на туберкулин ППД-Л. В настоящее время проводят клиническое изучение диаскинтеста.

Ряд авторов считает, что повторение туберкулиновых проб у вакцинированных БЦЖ детей приводит к усилению чувствительности к туберкулину, т.е. при условии массовой вакцинации БЦЖ и ежегодной постановки проб Манту практически все дети оказываются сенсibiliзированными туберкулином. Однако это не соответствует действительности, так как туберкулин не обладает сенсibiliзирующими свойствами, а так называемый *booster effect* предыдущей постановки туберкулиновой пробы на последующую проявляется при коротком интервале между пробами. Поэтому повторение туберкулиновой пробы (особенно при отрицательных реакциях) при необходимости осуществляют, как правило, не ранее, чем через 1-2 мес.

Отрицательная реакция на туберкулин носит название *туберкулиновой анергии*. Возможна *первичная анергия* - отсутствие реакции на туберкулин у неинфицированных лиц и *вторичная анергия*, развивающаяся у инфицированных лиц. Вторичная анергия в свою очередь может быть *положительной*, представляя собой вариант биологического излечения от туберкулезной инфекции или состояние иммуноанергии, наблюдаемой, например, в случае «латентного микробизма», и *отрицательной*, которая развивается при тяжелых формах туберкулеза. В работах многих авторов указывается на возможность появления отрицательной анергии при неблагоприятном течении заболевания, что может затруднять диагностику.

Имеются сообщения, что у 3,4% детей и подростков, больных туберкулезом, на фоне туберкулиновой анергии выявлялись тяжелые формы туберкулеза, а у детей раннего возраста из контакта с больными туберкулезом взрослыми в 14% случаев заболевание туберкулезом сопровождалось туберкулиновой анергией.

Вторичная анергия также встречается при лимфогранулематозе, саркоидозе, многих острых инфекционных заболеваниях (корь, краснуха, мононуклеоз, коклюш, скарлатина, тиф и др.), при авитаминозах, кахексии, новообразованиях.

При проведении массовой туберкулинодиагностики нередко выявляются гиперергические реакции. Большинство авторов показано, что наличие гиперергической чувствительности к туберкулину наиболее часто связано с развитием локальных форм туберкулеза. Известно, что при наличии туберкулиновой гиперергии риск заболевания туберкулезом в несколько раз выше, чем при наличии нормергических реакций на туберкулиновые пробы. У 75% детей и подростков с гиперергическими реакциями на туберкулиновые пробы выявляются малые формы внутригрудного туберкулеза. У 27% детей и под-

ростков, больных активными формами туберкулеза, также отмечены гиперергические реакции на 2 ТЕ туберкулина. Гиперергические и высокие реакции на 2 ТЕ отмечены также у детей и подростков из групп социального риска по заболеванию туберкулезом.

Среди взрослых с гиперергическими реакциями на пробу Манту с 2 ТЕ выявлены остаточные туберкулезные изменения в 86% случаев, тогда как среди обследованных с нормергическими реакциями такие изменения отмечены в 14% случаев, а с отрицательными реакциями - в 4% случаев.

Таким образом, дети, инфицированные МБТ, дети и подростки из контакта с больными туберкулезом взрослыми, имеющие гиперергические реакции на 2 ТЕ, подростки с гиперергической чувствительностью к туберкулину по результатам массовой туберкулинодиагностики являются группой, наиболее угрожаемой по заболеванию туберкулезом, и требуют наиболее тщательного обследования у фтизиатра.

В ряде случаев развитие у детей гиперергии к туберкулину может быть связано с другими факторами. Так, ревакцинация против туберкулеза и последующее инфицирование микобактериями туберкулеза приводят к усилению чувствительности к туберкулину, возрастает частота гиперергических реакций на 2 ТЕ.

Кроме того, гиперчувствительность к туберкулину может быть связана с влиянием на организм различных параспецифических факторов, усиливающих сенсibilизацию инфицированного организма применение у детей пенициллина, норсульфазола, стрептомицина, наличие профессиональных вредностей, аллергозов, острых и хронических воспалительных неспецифических заболеваний могут привести к развитию гиперергической чувствительности к туберкулину.

Особенно тщательный подход к обследованию детей и подростков с гиперергическими реакциями на очищенный туберкулин в стандартном разведении необходим в случае наличия у пациентов аллергодерматозов.

У лиц с гиперергическими реакциями на туберкулин (больные активным туберкулезом, неспецифическими заболеваниями и практически здоровые люди) наблюдали количественные и функциональные нарушения в Т- и В-системах лимфоцитов, выраженные клеточные и гуморальные реакции на туберкулин и значительную сенсibilизацию 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.

В современных условиях многими авторами отмечается выраженное снижение чувствительности к туберкулину как у практически здоровых инфицированных лиц, так и

у больных туберкулезом. В прошлые годы для первичного туберкулеза считалась характерной высокая чувствительность к туберкулину, у большинства больных отмечались гиперергические реакции. Однако в те годы для массовой туберкулинодиагностики использовали 5 ТЕ очищенного туберкулина. С 1970 г. с переходом на пробу Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина в стандартном разведении при массовой туберкулинодиагностике снизилась частота гиперергических реакций и увеличилась частота слабых реакций.

Многие исследователи связывали снижение чувствительности к туберкулину также с возросшей резистентностью организма, благоприятными изменениями эпидемиологической обстановки, уменьшением в условиях антибактериальной терапии массивности и вирулентности инфекции, частоты суперинфекции, патоморфозом туберкулеза, проявившимся, в частности, в благоприятных исходах первичного инфицирования, не сопровождающегося развитием обширных казеозных поражений легких и лимфатических узлов, служивших в прошлом источником гиперсенсibilизации. В настоящее время, однако, эпидемиологическая ситуация по туберкулезу значительно ухудшилась.

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 ПМ с 2 ТЕ, дети и подростки, имеющие ПВА;
- дети и подростки, инфицированные МБТ.

Для раннего выявления туберкулеза и своевременной его профилактики важно в результате систематической постановки внутрикожных проб с 2 ТЕ зарегистрировать момент первичного инфицирования организма МБТ. Это не вызывает затруднений при переходе отрицательных реакций на 2 ТЕ в положительные, что не связано с вакцинацией или ревакцинацией БЦЖ, - так называемый *«вираж» туберкулиновых проб*. Такие дети и подростки должны

быть направлены к фтизиатру для своевременного обследования и проведения профилактического лечения. До введения в медицинскую практику профилактического лечения дети с «виражом» представляли собой наиболее угрожаемую группу по

заболеванию туберкулезом. Основная часть туберкулеза у детей и подростков выявлялась в периоде «виража» - в раннем периоде первичного туберкулезного инфицирования (в течение года с момента первичного инфицирования организма МБТ).

Многие авторы изучали возможность профилактики заболевания, было доказано, что проведение профилактического специфического лечения в течение 3 мес (химиопрофилактика) в раннем периоде первичного инфицирования предотвращает развитие локальных форм туберкулеза. В результате широкого применения профилактического лечения число детей и подростков, заболевших в раннем периоде первичного инфицирования, значительно уменьшилось. На сегодняшний день доля туберкулеза у детей и подростков, выявленного в периоде «виража», составляет от 15 до 43%. Имеются данные о развитии туберкулеза у детей и подростков из новых групп риска: это группа детей и подростков, давно (2 года и более) инфицированных микобактериями туберкулеза, и группы детей с усиливающейся чувствительностью к туберкулину (за год на 6 мм и более). Усиление чувствительности к туберкулину у давно инфицированных сопровождается возникновением заболевания в 70% случаев. Было предложено лечить таких детей и подростков также профилактически в течение 3 мес.

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. Эти пациенты также подлежат консультации фтизиатра с углубленным обследованием на туберкулез и решением вопроса о назначении профилактического 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*. У 36% детей и подростков, у которых реакции на туберкулин 2 ТЕ в течение 3 лет и более находились на одном уровне без тенденции к нарастанию или угасанию,

был выявлен туберкулез. У всех этих пациентов имелись факторы риска развития туберкулеза. Эти данные явились основанием для того, чтобы дети и подростки с монотонными реакциями на туберкулин в сочетании с двумя и более факторами риска

развития туберкулеза также подлежали консультации фтизиатра с углубленным обследованием на туберкулез.

При оценке результатов массовой туберкулинодиагностики для правильной интерпретации чувствительности к туберкулину к каждому пациенту необходим индивидуальный подход с учетом всех данных анамнеза, объективного осмотра, данных лабораторного и инструментального обследования. Первая положительная реакция на туберкулин у 2-3-летнего ребенка может быть проявлением поствакцинальной аллергии. Избежать случаев гипо- и гипердиагностики при решении вопроса о необходимости наблюдения в противотуберкулезном диспансере позволяет объективная оценка состояния ребенка, эпидемиологический анамнез, а также динамическое наблюдение за ребенком в «нулевой» группе диспансерного учета с повторной туберкулинодиагностикой через 3 мес. Осмотр этих детей проводят в учреждениях общей лечебной сети.

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 «нулевой» 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 мес. Снижение чувствительности к туберкулину после неспецифического лечения свидетельствует о неспецифическом характере аллергии. Детям с частыми клиническими проявлениями неспецифической аллергии пробу Манту с 2 ТЕ рекомендуется ставить на фоне приема десенсибилизирующих средств в течение 7 дней (5 дней до постановки пробы и 2 дня после нее). 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.

Таким образом, в настоящее время массовая туберкулинодиагностика по-прежнему является единственным методом, позволяющим достаточно просто и в короткие сроки обследовать все детское население на туберкулез. Но в силу объективных трудностей (нередкое наложение ИА на ПВА, влияние различных факторов на результаты пробы Манту, снижение интенсивности туберкулиновых реакций как у инфицированных МБТ, так и у больных туберкулезом в последнее время) эффективность массовой туберкулинодиагностики оказывается недостаточной. По данным различных авторов, от 36 до 79% случаев туберкулеза у детей и подростков выявляют при помощи туберкулинодиагностики.

Исследования показали, что более половины случаев туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов обнаруживается поздно, в фазе начинающегося уплотнения. Заболевание совпало с ранним периодом первичного инфицирования МБТ в 15,1% случаев, сопровождалось гиперергическими реакциями в 27,2% случаев, выявлено на фоне нарастающей чувствительности к туберкулину в 18,1% случаев, на фоне монотонных реакций - в 36,2% случаев. Таким образом, среди заболевших туберкулезом преобладали давно инфицированные МБТ пациенты (в течение 3 лет и более) - с нарастающими и монотонными реакциями (54,3%). Треть больных составили дети и подростки, у которых наблюдение за кожной ГЗТ в динамике показало сохранение чувствительности к туберкулину на одном уровне без тенденции к нарастанию или угасанию. Данный характер реакций на 2 ТЕ объясняется наложением инфекционной аллергии на поствакцинальную, в результате которого возникают объективные трудности в своевременном выявлении туберкулеза. Эта группа детей и подростков существенно отличалась от больных с иным характером чувствительности к туберкулину. Заболевание реже выявлялось при помощи туберкулинодиагностики (33,3 и 63,1%,  $p < 0,01$ ), преобладало выявление туберкулеза при обследовании по контакту с больными туберкулезом взрослыми (40,6 и 15,6%,  $p < 0,001$ ). В подростковом возрасте выявить заболевание у таких пациентов помогала флюорография (72,2%). У давно инфицированных МБТ (при нарастающих и монотонных реакциях) заболевание чаще выявлялось поздно - в фазе начинающегося уплотнения (55,3%), в связи с чем в исходах туберкулеза орга-

нов дыхания у этих больных преобладало формирование остаточных изменений (62,6%) над полным рассасыванием (37,4%). Средний размер папулы в ответ на пробу Манту с 2 ТЕ у больных туберкулезом на момент выявления заболевания составил  $12,8 \pm 0,37$  мм.

Изучение чувствительности к туберкулину по результатам ежегодной туберкулинодиагностики в динамике у детей и подростков школьного возраста, инфицированных МБТ, показало наличие угасающих реакций на 2 ТЕ в 44,2%, монотонных - в 30,1%, «виража» - в 7,0%, нарастающих - в 18,5% случаев и гиперергических - в 0,2% случаев. В целом у детей и подростков, инфицированных МБТ, преобладала низкая чувствительность к туберкулину со средним размером папулы  $8,0 \pm 0,18$  мм.

Второй 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 классы средней школы) и 14 лет (8-9 классы). Ревакцинацию проводят неинфицированным ранее МБТ, клинически здоровым лицам с отрицательной реакцией на пробу Манту.

Третьей задачей массовой туберкулинодиагностики является определение эпидемиологических показателей по туберкулезу. Инфицированность МБТ чаще устанавливается ретроспективно при сопоставлении туберкулиновых реакций на протяжении ряда лет с учетом сроков вакцинации и ревакцинаций БЦЖ.

### 6.3. ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА

Индивидуальная туберкулинодиагностика используется для проведения индивидуальных обследований. *Целями индивидуальной туберкулинодиагностики являются:*

- дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии (ГЗТ);
- диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза и других заболеваний;
- определение «порога» индивидуальной чувствительности к туберкулину;
- определение активности туберкулезного процесса;
- оценка эффективности лечения.

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 туберкулезный очищенный в стандартном разведении), так и сухой очищенный туберкулин (аллерген туберкулезный очищенный сухой). Очищенный туберкулин в стандартном разведении можно использовать в противотуберкулезных учреждениях, детских поликлиниках, соматических и инфекционных стационарах. Сухой очищенный туберкулин разрешается использовать только в противотуберкулезных учреждениях (противотуберкулезный диспансер, туберкулезный стационар и санаторий).

**Накожные туберкулиновые пробы** (пластырная, мазевая) в настоящее время имеют больше историческое значение, применяются редко, чаще для диагностики туберкулеза кожи или в случаях, когда по каким-то причинам невозможно использование более распространенных кожных и внутрикожных туберкулиновых проб.

**Проба Пирке** также применяется редко. Представляет собой накожное использование сухого очищенного туберкулина, разведенного до содержания 100 000 ТЕ в 1 мл. Через каплю этого раствора туберкулина, нанесенную на кожу, проводят скарификацию кожи. Результат оценивают через 48 ч.

#### **Градуированная кожная проба Гринчара и Карпиловского (ГКП)**

представляет собой накожную туберкулиновую пробу со 100%, 25%, 5% и 1% туберкулином.

*Методика постановки ГКП.* 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 (проба заменяет накожную градуированную пробу с АТК, который содержал 90 000-100 000 ТЕ в 1 мл) 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.

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 каждого раствора туберкулина и для контроля используют отдельные маркированные пипетки. Кожу предплечья натягивают снизу левой рукой, затем 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.

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 ГКП.* Оценивают ГКП по Н.А. Шмелеву через 48 ч. Различают следующие реакции на ГКП:

- анергическая реакция - отсутствие ответа на все растворы туберкулина;
- неспецифическая реакция - небольшое покраснение на месте аппликации 100% туберкулина (встречается крайне редко);
- нормергическая реакция - умеренная чувствительность на большие концентрации туберкулина, отсутствие реакции на 1% и на 5% туберкулин. Реакция на 25% туберкулин также может отсутствовать;

- гиперергическая реакция - ответные реакции наблюдаются на все концентрации туберкулина, размеры инфильтратов увеличиваются по мере увеличения концентрации туберкулина, возможны везикуло-некротические изменения, лимфангит, отсевы;
- уравнительная реакция - примерно одинаковые размеры инфильтрата на все концентрации туберкулина, большие концентрации туберкулина не вызывают адекватного ответа;
- парадоксальная реакция - меньшая интенсивность реакции на большие концентрации туберкулина, более интенсивные реакции на малые концентрации туберкулина.

Уравнительные и парадоксальные реакции еще называют неадекватными реакциями на ГКП. Некоторые авторы неадекватные реакции на ГКП относят к гиперергическим реакциям.

ГКП имеет дифференциально-диагностическое значение при выяснении характера туберкулиновой аллергии. Поствакцинальная ГЗТ характеризуется нормергическими адекватными реакциями, тогда как при инфекционной аллергии реакция на ГКП может иметь гиперергический, уравнительный или парадоксальный характер. В раннем периоде первичного инфицирования МБТ («вираж»), протекающем с функциональными изменениями, наблюдаются парадоксальные уравнительные реакции.

У практически здоровых детей, благоприятно перенесших первичную туберкулезную инфекцию, ГКП также бывает нормергической адекватной.

Большое значение ГКП имеет для дифференциальной диагностики туберкулеза и других заболеваний, для определения активности туберкулезного процесса. У больных активным туберкулезом чаще встречаются гиперергические, уравнительные и парадоксальные реакции. Тяжелому течению туберкулеза могут сопутствовать анергические реакции.

Имеются данные о диагностике начальных маловыраженных проявлений туберкулезной инфекции у детей.

По нашим данным, гиперергические и неадекватные реакции на ГКП наблюдались у 33,9% детей и подростков, больных активным туберкулезом.

Нормализация чувствительности к туберкулину по данным ГКП (переход из гиперергических в нормергические, из неадекватных в адекватные, из анергических в положительные нормергические) у больных туберкулезом на фоне антибактериального лечения свидетельствует о нормализации реактивности организма и является одним из показателей эффективности терапии.

**Внутрикожные туберкулиновые пробы.** *Проба Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина в стандартном разведении* 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 2 раза в год в условиях общей лечебной сети* (Приказ МЗ РФ ? 109 от 21 марта 2003 г.):

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

При проведении индивидуальной туберкулинодиагностики используют определение **порога чувствительности к туберкулину** - наименьшую концентрацию туберкулина, на которую организм отвечает положительной реакцией. Для определения порога чувствительности к туберкулину используют **внутрикожную пробу Манту с различными разведениями сухого очищенного туберкулина**.

У детей с подозрением на специфическое поражение глаз во избежание очаговой реакции целесообразно начинать туберкулинодиагностику с постановки накожных или внутрикожных проб с 0,01 и 0,1 ТЕ.

### **Внутрикожная проба с различными разведениями туберкулина.**

Исходный раствор туберкулина готовят, смешивая ампулу сухого очищенного туберкулина ППД-Л (50 000 ТЕ) с ампулой растворителя,

получают основное разведение туберкулина - 50 000 ТЕ в 1 мл. Препарат должен растворяться в течение 1 мин, быть прозрачным и бесцветным.

Первое разведение туберкулина готовят, добавив в ампулу с основным разведением 4 мл растворителя - карбонизированного 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, добавляя к 1 мл предыдущего разведения 9 мл растворителя. Таким образом, разведения туберкулина соответствуют следующим дозам туберкулина в 0,1 мл раствора: первое разведение - 1000 ТЕ, 2-е - 100 ТЕ, 3-е - 10 ТЕ, 4-е - 1 ТЕ, 5-е - 0,1 ТЕ, 6-е - 0,01 ТЕ, 7-е - 0,001 ТЕ, 8-е - 0,0001 ТЕ.

Пробы Манту с различными разведениями туберкулина проводят так же, как пробу с 2 ТЕ. Для каждого обследуемого и для каждого разведения используют отдельный шприц и иглу. На одном предплечье ставят пробу Манту с двумя разведениями туберкулина на расстоянии 6-7 см друг от друга. Одновременно можно поставить на другом предплечье третью с еще одним разведением туберкулина.

*Оценка результатов проб с различными разведениями туберкулина.* Оценивают пробу через 72 ч. 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.

Титрование (определение порога чувствительности к туберкулину) завершается при достижении положительной реакции на наименьшее разведение туберкулина.

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.

Таким образом, положительная реакция на 5-е и более разведение туберкулина имеет важное значение при дифференциальной диагностике туберкулеза с другими заболеваниями, а также при определении активности туберкулезного процесса. При этом должна учитываться 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.

В ряде случаев возникает необходимость доводить титрование до высоких доз туберкулина - 10 и 100 ТЕ (3-е и 2-е разведения соответственно). Отрицательная реакция на 100 ТЕ у подавляющего большинства пациентов с вероятностью 97-98% позволяет отвергнуть диагноз туберкулеза либо исключить инфекционный характер аллергии.

Рядом авторов описаны лишь отдельные случаи, когда туберкулез, подтвержденный гистологически или бактериологически, протекал на фоне отрицательных реакций на 100

ТЕ. У некоторых из указанных больных это невозможно было объяснить тяжестью состояния, анергия сохранялась и после клинического излечения.

По нашим данным (2003), у детей и подростков, больных активным туберкулезом, в 76,3% случаев выявлялись пороговые реакции на 5-7 разведение туберкулина.

У подавляющего большинства больных и инфицированных лиц при постановке накожных и внутрикожных туберкулиновых проб выявляется лишь местная реакция на туберкулин. В единичных случаях на пробу Манту с 2 ТЕ отмечаются общие реакции. Такие пациенты подлежат тщательному клинико-рентгенологическому обследованию. Еще реже наблюдаются очаговые реакции.

**Подкожная туберкулиновая проба Коха** представляет собой подкожное введение туберкулина.

*Методика постановки пробы Коха.* В отношении дозы для проведения пробы Коха единого мнения нет. В детской практике пробу Коха чаще начинают с 20 ТЕ. Для этого подкожно вводят 1 мл очищенного туберкулина в стандартном разведении или 0,2 мл третьего разведения сухого очищенного туберкулина без учета предварительного исследования порога чувствительности к туберкулину.

Рядом авторов первая доза 20 ТЕ для пробы Коха рекомендуется при нормергическом характере пробы Манту с 2 ТЕ и отрицательной или слабоположительной реакции на 100% туберкулин ГКП. При отрицательной реакции на пробу Коха с 20 ТЕ дозу увеличивают до 50 ТЕ, а затем до 100 ТЕ. У детей с гиперергическими реакциями на пробу Манту с 2 ТЕ пробу Коха начинают с введения 10 ТЕ.

Рекомендуется предварительно определять порог чувствительности к туберкулину при помощи проб Манту с различными разведениями туберкулина; в зависимости от порога чувствительности использовать надпороговые, пороговые и подпороговые дозы туберкулина для пробы Коха. С дифференциально-диагностической целью следует применять надпороговые дозы, например при 4-м пороговом разведении туберкулина подкожно вводят 20-50 ТЕ (0,2-0,5 мл 3-го разведения туберкулина). Для определения активности малых форм туберкулеза применяют пороговые дозы, т.е. подкожно вводят дозу туберкулина в 2-4 раза больше установленной при определении внутрикожного титра. Для суждения о динамике функциональных изменений во время лечения

используют подпороговые дозы туберкулина - подкожно вводят 0,2-0,4 мл туберкулина в разведении в 10 раз меньше порогового.

*Оценка результатов пробы Коха.* В ответ на пробу Коха развиваются реакции - местная, общая и очаговая. Местная реакция развивается на месте введения туберкулина. Реакция расценивается как положительная при размере инфильтрата 15-20 мм. Без общей и очаговой реакции она малоинформативна.

Очаговая реакция представляет собой изменения после введения туберкулина в очаге туберкулезного поражения. Наряду с клинико-рентгенологическими признаками целесообразно исследовать мокроту, промывные воды бронхов до и после введения туберкулина. Положительная очаговая реакция (нарастание клинических симптомов, усиление перифокального воспаления при рентгенологическом исследовании, появление бактериовыделения) имеет важное значение как при дифференциальной диагностике туберкулеза с другими заболеваниями, так и при определении активности туберкулезного процесса.

Общая реакция проявляется в общем ухудшении состояния организма. Температурную реакцию считают положительной, если температуры тела повышается на 0,5 °С по сравнению с максимальной до подкожного введения туберкулина (термометрию целесообразно проводить через 3 ч 6 раз в сутки в течение 7 дней: 2 дня до пробы и 5 дней на фоне пробы), у подавляющего большинства больных повышение температуры наблюдается на 2-е сутки, хотя возможно более позднее повышение - на 4-5 сутки.

При проведении пробы Коха целесообразно определять различные другие тесты: показатели гемограммы, протеинограммы, сывороточные иммуноглобулины и др.

Спустя 30 мин или 1 ч после подкожного введения туберкулина уменьшается абсолютное число эозинофилов (проба Ф.А. Михайлова), через 24-48 ч увеличивается СОЭ на 5 мм/ч, количество палочкоядерных нейтрофилов на 6% и более, уменьшается содержание лимфоцитов на 10% и тромбоцитов - на 20% и более (проба Н.Н. Боброва).

Через 24-48 ч после подкожного введения туберкулина уменьшается альбуминоглобулиновый коэффициент за счет снижения содержания альбуминов и увеличения  $\alpha 1$ -,  $\alpha 2$ - и  $\gamma$ -глобулинов (белково-туберкулиновая проба А.Е. Рабухина и Р.А. Иоффе). Эта

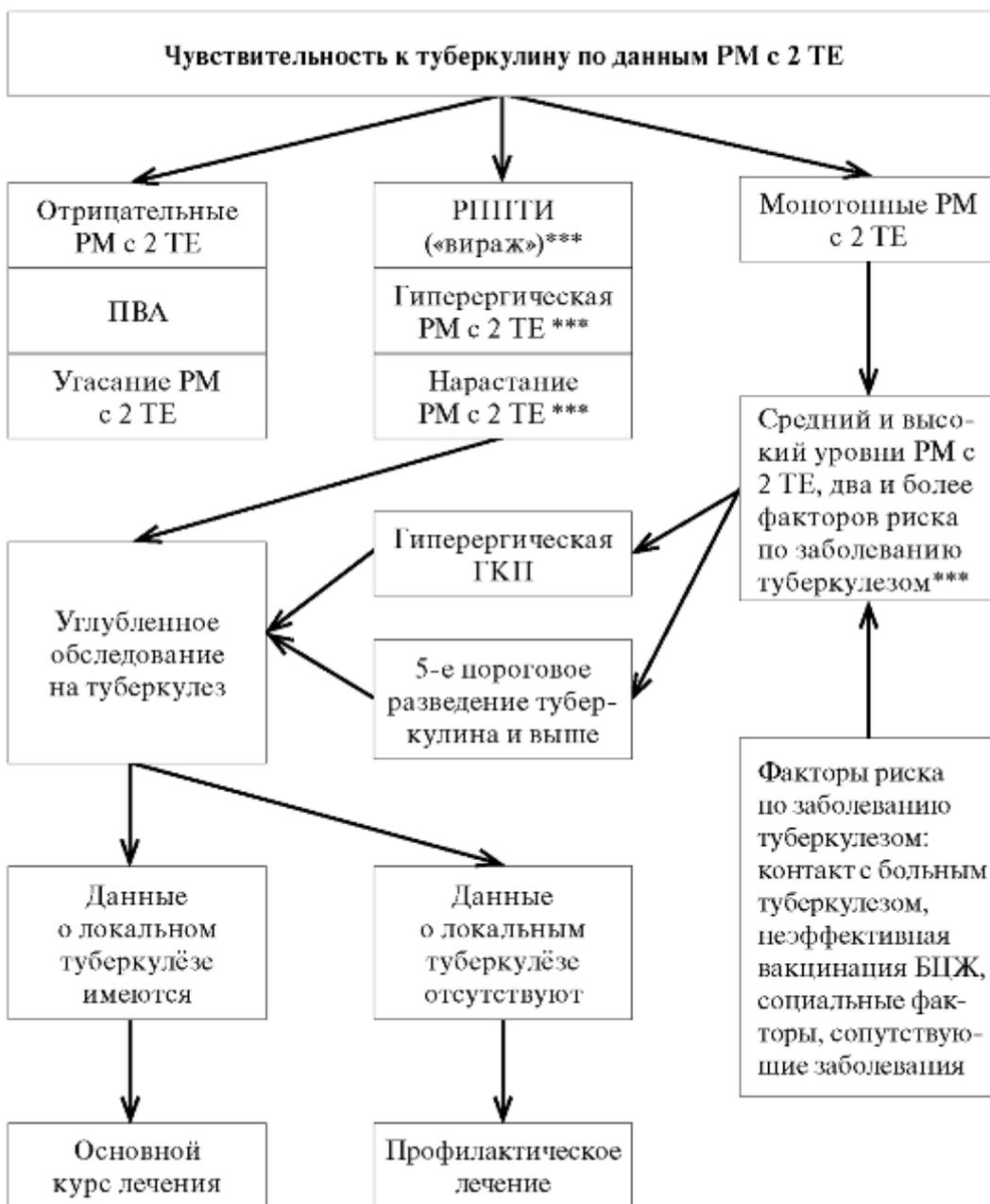
проба считается положительной при изменении показателей не менее чем на 10% от исходного уровня.

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.

По опубликованным данным, среди туберкулино-провокационных тестов, позволяющих обнаружить скрытую активность туберкулеза, высокоинформативными являются такие клеточные и гуморальные реакции, как РТБЛ, РТМЛ, показатели повреждаемости нейтрофилов, розеткообразования.

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 в комплексе с клинко-рентгенологическими данными, позволило предложить алгоритм наблюдения за детьми и подростками в зависимости от характера чувствительности к туберкулину, от наличия факторов риска заболевания туберкулезом (схема 2).

**Схема 2.** Алгоритм этапов наблюдения за детьми и подростками при различной чувствительности к туберкулину



Примечание:

\*\*\*Показания для консультации фтизиатра.

Кроме туберкулинов, применяемых *in vivo*, имеются также препараты, применяемые *in vitro*, для изготовления которых используют туберкулины или различные антигены микобактерий.

Для выявления антител к МБТ выпускается *диагностикум эритроцитарный туберкулезный антигенный сухой* - бараньи эритроциты, сенсibilизированные фосфатидным антигеном МБТ. Препарат представляет собой пористую массу или порошок красновато-коричневого цвета. Диагностикум предназначен для проведения реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) с целью выявления специфических антител к

антигенам МБТ. Данный иммунологический тест применяют для определения активности туберкулезного процесса и для контроля за эффективностью лечения. Для определения антител к МБТ в сыворотке крови больных предназначена также иммуноферментная тест-система - набор ингредиентов для проведения иммуноферментного анализа (ИФА) на твердофазном носителе, на котором фиксированы туберкулин или антигены из микобактерий. ИФА используют для лабораторного подтверждения диагноза туберкулеза различной локализации, оценки эффективности лечения, решения вопроса о назначении специфической иммунокоррекции. Чувствительность иммуноферментного анализа при туберкулезе невысока, она составляет 50-70%, специфичность - менее 90%, что ограничивает его применение и не позволяет использовать тест-систему для скрининга туберкулезной инфекции.

Для детекции микобактерий используют ПЦР тест-системы, в основе которых лежит полимеразная цепная реакция: она произойдет в том случае, если в специально обработанном исследуемом материале имеется ДНК микобактерий.

## **ГЛАВА 7 СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Вакцинация, направленная на формирование искусственного иммунитета к различным инфекционным заболеваниям, стала самым массовым профилактическим мероприятием медицины XX в. В зависимости от вирулентности микроорганизмов, роли иммунной системы в патогенезе вызываемых ими инфекционных заболеваний и, наконец, специфичности в одних случаях вакцинация предотвращает возникновение заболевания (оспа, столбняк, полиомиелит), в других - преимущественно влияет на его течение. Главным критерием при определении методики массовой иммунизации против какого-либо заболевания является ее биологическая целесообразность в конкретных эпидемиологических условиях. Чем меньше специфическая эффективность вакцины, тем большее значение придается отрицательным последствиям ее применения (осложнениям). В результате улучшение эпидемиологической ситуации закономерно приводит к пересмотру тактики вакцинации. Яркое тому подтверждение - история вакцинопрофилактики туберкулеза и современное отношение к иммунизации вакциной БЦЖ в различных странах.

## 7.1. ИСТОРИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

В конце XIX столетия Роберту Коху удалось выделить палочковидный микроб и доказать, что этот микроб является возбудителем страшной болезни - туберкулеза. В отличие от других микробов эта палочка, названная в честь первооткрывателя палочкой Коха (сейчас ее принято называть микобактерия туберкулеза), требует для своего роста в лабораторных условиях специальных питательных сред и длительного времени - месяц и более. В организме человека микобактерии развиваются также очень медленно, поэтому между заражением и проявлением болезни проходит достаточно длительный срок. Это нередко приводит к тому, что источник заражения, если это не семейный контакт, трудно установить. Роберт Кох показал, что

если животных заразить очень маленьким количеством ослабленных микобактерий туберкулеза, болезнь может не развиваться или наступит самоизлечение, однако все его попытки создать вакцину против туберкулеза не привели к желаемому результату. Эту задачу решили в начале XX столетия французские исследователи Кальметт и Герен. Поняв, что вакцина из убитых микобактерий практически неэффективна, эти ученые в 1908 г. взяли выделенные от больной туберкулезом телки микобактерии туберкулеза бычьего вида и в течение 13 долгих лет снижали их вирулентность, т.е. степень патогенности - способности вызывать заболевание. В итоге они получили микобактерии, которые при введении животным в дозе, в тысячи раз превышающей заражающую дозу, не только не вызвали развитие туберкулеза, но и защищали от заболевания в ответ на последующее введение заражающей дозы микобактерий туберкулеза человеческого вида. Полученный аттенуированный, утративший способность вызывать заболевание штамм микобактерий был назван в честь его родителей BCG - аббревиатура *Bacillus Calmette-Guerin*, т.е. Бацилла Кальметта-Герена (в русской аббревиатуре БЦЖ). В 1921 г. вакциной БЦЖ был привит первый ребенок - новорожденная девочка из семьи больных туберкулезом. Прививку девочка получила энтерально в 3 приема по 2 мг на прием на 3-й, 4-й и 7-й день жизни. Вакцинация не вызвала никаких осложнений, и девочка, несмотря на тесный контакт с бактериовыделителем, осталась совершенно здоровой. Этот успех был подтвержден при вакцинации нескольких десятков, а затем и сотен детей, так как вскоре начали прививать всех детей из групп риска. Кальметт сообщил, что из 969 вакцинированных БЦЖ детей из самого тесного внутрисемейного контакта с туберкулезом в период с 1921 по 1927 г. умерло от этого заболевания и неспецифических заболеваний 3,9% детей. В то же время среди невакцинированных только от туберкулеза умерло 32,6% детей.

А. Кальметт писал: *«Для того чтобы вызвать у свободных от туберкулеза субъектов то особенное состояние устойчивости к реинфекциям, которое характеризует противотуберкулезный иммунитет, необходимо с самого раннего возраста, даже тотчас после рождения, насытить их лимфатические органы небольшим количеством бацилл, возможно, менее вирулентных, но живых, ибо мертвые бациллы и бациллярные экстракты не обладают никакими защитными свойствами. По-видимому, в этом то и заключается трудно преодолимое препятствие, послужившее камнем преткновения для стольких исследователей».*

О значении, которое придавалось вакцинопрофилактике, свидетельствует тот факт, что эта проблема обсуждалась в Гигиеническом комитете Лиги Наций в 1928 г. и на Международной конференции по туберкулезу в 1930 г. в г. Осло. Обе авторитетные инстанции подтвердили безвредность вакцины и рекомендовали ее для самого широкого применения в мире с целью предупреждения туберкулеза.

В дальнейшем судьба противотуберкулезной вакцины складывалась непросто: были сторонники, но были и те, которые выступали против внедрения в практику вакцинации БЦЖ. Так, многих специалистов насторожили работы, которые опубликовал Реггей (1929 г., США), утверждавший, что БЦЖ может диссоциировать на S- и R-формы, первая из которых вирулентна для морских свинок. В последующем Реггей и Kraus пересмотрели свои позиции.

В 1930 г. вакцинация БЦЖ подверглась жестокому испытанию: в Любеке среди 252 новорожденных, вакцинированных против туберкулеза, большая их группа заболела, и 76 детей умерли от туберкулеза. «Любекская трагедия» вновь заставила звучать голоса скептиков, породила в умах врачей вполне понятную тревогу, однако как выяснилось, причиной катастрофы послужила небрежность сотрудников лаборатории Deicke в Любеке, в результате чего произошло загрязнение вакцины туберкулезной культурой человеческого вида. Проведенное расследование отвело от вакцины БЦЖ порочащую тень.

В 1925 г. профессор Л.А. Тарасевич привез культуру БЦЖ из Франции в Москву, где была создана специальная комиссия. Изучение нового штамма микобактерий в СССР проводили в трех институтах: в Государственном контрольном институте вакцин и сывороток под руководством Л.А. Тарасевича и А.И. Тогуновой, Московском институте

инфекционных болезней им. И.И. Мечникова и Харьковском санитарно-биологическом институте.

Первой и самой важной задачей, решение которой определяло возможность и целесообразность применения нового препарата, явилось изучение безвредности и биологической активности полученной культуры. Обширные данные, полученные при изучении этого вопроса, подтвердили, что БЦЖ в отличие от микобактерий туберкулеза не обладает токсическим действием на культуры тканей, а при вскрытии вакцинированных животных ни в одном случае не было обнаружено генерализованного туберкулеза даже при введении культу-

ры БЦЖ в дозе 100 мг. В то же время Л.А. Тарасевич (1926), и А.И. Тогунова (1932), показали, что вакцина БЦЖ в больших дозах может вызвать образование специфических, преимущественно эпителиоидно-фиброзных, бугорков, что связано с наличием так называемой остаточной вирулентности штамма БЦЖ. Авторы, однако, подчеркивали доброкачественный характер этих изменений.

Остаточная вирулентность позволяет микобактериям вегетировать в организме человека главным образом в лимфатической системе, вызывая ограниченные специфические морфологические изменения с последующим их рассасыванием и формированием противотуберкулезного иммунитета.

К этому времени была подтверждена невозможность усиления, т.е. реверсии, вирулентности штамма БЦЖ.

Как и в других государствах, в СССР вначале вакцину применяли в жидком виде энтерально - через рот. Однако срок годности жидкой вакцины составлял всего 2 нед, так как количество живых клеток в ней к этому сроку значительно снижалось. Такой короткий срок был недостаточным для успешного применения вакцины БЦЖ в нашей большой стране, да и холодильников для ее хранения практически не было. Срок годности жидкой вакцины был увеличен до 2 мес, а с годами метод введения вакцины через рот был заменен накожным методом. Отечественные исследователи в 1944 г. первыми в мире получили сухую вакцину БЦЖ, жизнеспособность которой сохранялась более года, и внедрили метод ее производства в практику. Это дало возможность с 1948 г. ввести в стране массовую вакцинацию и ревакцинацию против туберкулеза, а с 1962 г. повсеместно перейти на более эффективный внутрикожный метод введения препарата.

В 1948 г. S. Rosenthal на 1-м Международном Конгрессе по вакцинации БЦЖ в Париже предложил, чтобы все лаборатории мира применяли для производства вакцины стандартный высушенный из замороженного состояния парижский штамм БЦЖ. С этого времени началось участие ВОЗ в контроле качества вакцины БЦЖ. Система контроля качества вакцины БЦЖ периодически подвергается пересмотру под эгидой ВОЗ, совершенствуются методы ее производства.

В большинстве стран, производящих вакцину БЦЖ, применяют свой штамм БЦЖ, используют свою технологию изготовления препарата. В ВОЗ зарегистрировано 16 дочерних штаммов (так

называемых субштаммов) БЦЖ. Наиболее распространено восемь из них: французский, датский, шведский, бразильский штамм «Моро», японский, российский, американский, чехословацкий. Все они - дочерние штаммы VCG, полученного Кальметом и Гереном. Эти субштаммы значительно различаются между собой по морфологии, характеристике роста, сенсibiliзирующей активности, антигенному составу, остаточной вирулентности и иммуногенности. Это связано с тем, что в каждой стране имелись свои питательные среды для их выращивания, в которых использовались свои продукты, например мясные, так как в те годы еще не были разработаны синтетические питательные среды.

Несмотря на несомненные успехи в борьбе с туберкулезом, достигнутые благодаря прогрессу вакцинации, химиотерапии, а также огромное количество экспериментальных и клинических научных исследований в этой области, до настоящего времени ряд аспектов данной проблемы все еще не решен. Надо полагать, что резкий скачок в деле противотуберкулезной вакцинации может произойти в том случае, если удастся окончательно понять сущность иммунологических реакций, играющих роль в противотуберкулезной защите, и научиться целенаправленно на них воздействовать.

Недостаток знаний об иммунологических изменениях в организме человека, вызываемых БЦЖ, и некоторые сомнения в ее эффективности вызывают большие дискуссии ученых разных стран.

Многие авторы поднимают вопрос об эффективности вакцины и определении иммунного ответа человеческого организма на БЦЖ.

Как справедливо отметил Р. Smith в 1982 г. нет такого продукта микобактерий, который не давал бы защитного эффекта в руках хотя бы одного исследователя. А. Crowle (1966), анализируя результаты многочисленных исследований по иммунизации вакцинами из фракций микобактерий, пришел к заключению, что в составе туберкулезных микобактерий имеется четыре рода веществ:

- 1) иммуногенные защитные антигены;
- 2) неиммуногенные вещества, оказывающие адьювантное действие;
- 3) иммунологические инертные субстанции;
- 4) вещества, снижающие сопротивляемость, иначе «поощряющие инфекцию».

Поэтому в настоящее время принцип производства новых вакцин заключается в сохранении первых двух групп и удалении двух вторых.

К. Kaufmann в своем исследовании высказал мнение о необходимости выработки новой стратегии вакцинации против туберку-

леза путем создания нового поколения вакцин. Автор считает, что поскольку защита от туберкулеза в значительной мере осуществляется Т-лимфоцитами, то стратегия вакцинации должна преследовать цель стимуляции этих клеток. Новейшие экспериментальные модели на животных указали на то, что для успешной защиты от инфекции необходимы протекторные Т-лимфоциты, поскольку эти клетки участвуют в патогенезе туберкулеза. Автор приходит к выводу, что поиски должны идти в направлении создания рекомбинантной вакцины БЦЖ. В 90-х годах XX столетия распространение туберкулеза среди больных СПИДом побудило многих исследователей к разработке более эффективных вакцин. Было создано более 200 кандидатов на роль противотуберкулезной вакцины. Это были векторные, рекомбинантные ДНК вакцины, субъединичные антигены микобактерий с различными депо и др., однако ни одна из них не имела такого же уровня защитного действия, как вакцина БЦЖ. В нынешнем столетии только 4 вакцины-кандидата успешно преодолели первую фазу клинических испытаний - исследование безопасности и реактогенности и были допущены к следующей фазе - испытанию эффективности. Пятая вакцина-кандидат допущена к первой фазе клинических испытаний. В основном цель этих вакцин - бустер-эффект вакцинации БЦЖ, проведенной в период новорожденности.

До тех пор, пока ДНК-рекомбинантная или другая вакцина реализуется и будет испытана ее эффективность, пройдет, как полагают, 10-15 лет. В это время необходимо продолжение вакцинации обычной вакциной БЦЖ, которую следует совершенствовать. Работа в этом направлении включает усиление иммуногенности штамма при возможном снижении его остаточной вирулентности, стандартизацию соотношения живых и убитых клеток в дозе вакцины.

Как при работе с новыми вакцинами, так и при усовершенствовании вакцины БЦЖ исследователи постоянно сталкиваются с трудностью оценки эффективности вакцины в эксперименте, так как испытание одних и тех же штаммов или готовых вакцин в различных лабораториях дает неоднозначный ответ. Иными словами не удастся разработать достоверные тесты оценки, позволяющие прогнозировать индукцию иммунной резистентности вакцинируемых к инфицированию *M. tuberculosis* или их диссеминации.

В последние годы появились работы о конкурентном влиянии на иммунную систему вакцинируемых детей многочисленных

нетуберкулезных микобактерий - *M. avium*, *M. fortuitum* и др., имеющих общие и родственные антигены с микобактериями туберкулеза. Возможны как сочетанное воздействие, так и предшествующие вакцинации БЦЖ экспозиции иммунной системы ребенка к нетуберкулезным микобактериям. В результате этого иммунная система ребенка не в состоянии реагировать на БЦЖ, так как поверхностные антигены БЦЖ как бы заблокированы антигенами нетуберкулезных микобактерий.

Наибольшую дискуссию в литературе вызывает проблема защитной роли БЦЖ в заболевании туберкулезом. В зарубежной литературе спектр мнений о вакцинации БЦЖ имеет широкие границы - от сомнения в ее отдельных качествах до полного отрицания эффективности дальнейшего применения противотуберкулезной иммунизации.

Согласно данным исследований, эффективность применяемых в настоящее время вакцин составляет 60-90% в отношении защиты от генерализованных форм туберкулеза сроком до 15-20 лет. Публикуемые материалы, несмотря на различные подходы к оценке эффективности БЦЖ, отражают в основном тенденцию в развитых странах с низкой заболеваемостью туберкулезом - к отказу от массовой вакцинации и переходу на выборочную вакцинацию детей из групп повышенного риска заболевания туберкулезом,

т.е. иммигрантов, иностранных рабочих, лиц, прибывших из стран с высокой распространенностью туберкулезной инфекции. При этом большинство авторов доказывает большую защитную роль БЦЖ от генерализованных форм туберкулеза и отсутствие влияния иммунизации на распространенность инфекции, т.е. инфицированность микобактериями туберкулеза. Поэтому вакцинация наиболее показана детям раннего возраста в странах, эндемичных по туберкулезу. В этих случаях ВОЗ рекомендует вакцинировать новорожденных.

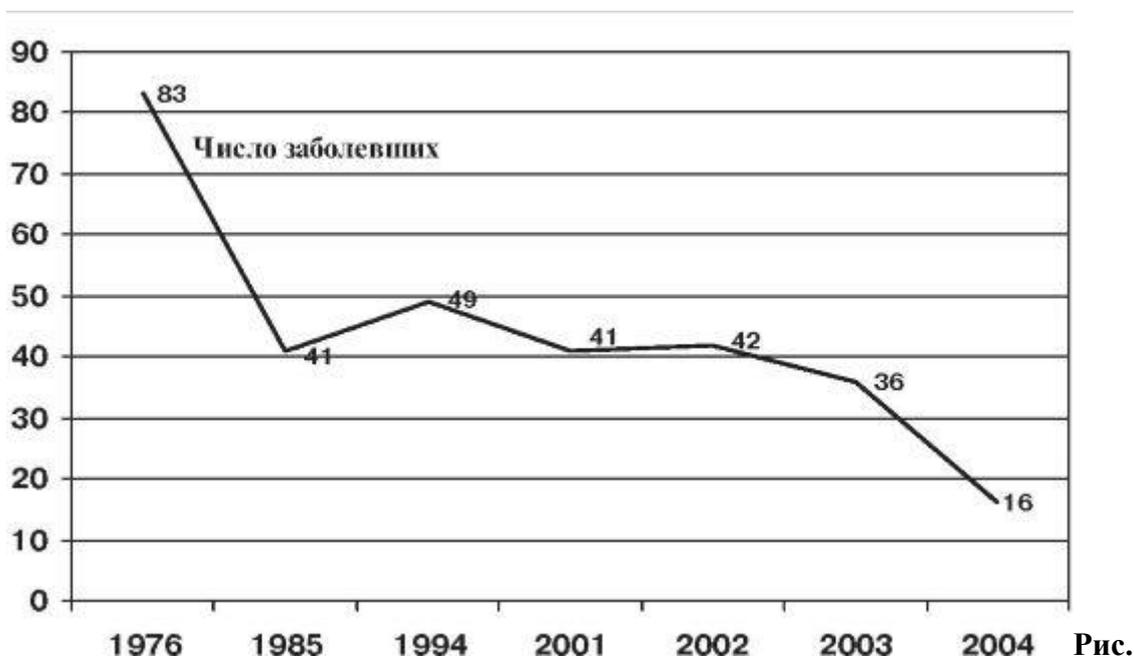
V. Springett, I. Sutherland (1990), проведя исследования о применении вакцины в Англии, отмечают, что важен вопрос не о целесообразности, а о сроках отмены вакцинации школьников, так как вследствие продолжающегося снижения заболеваемости туберкулезом на 9% в год абсолютные преимущества программы уменьшаются с той же скоростью, как и количество зарегистрированных случаев, в то время как недостатки вакцинации продолжают находиться на постоянном уровне.

Служба общественного здравоохранения США высказала мнение о том, что необходимо учитывать распространенность инфекции у детей в возрасте от 10 до 14 лет: если распространенность инфекции выше 5%, следует применять вакцинацию при рождении, при распространенности инфекции 2-5% следует вакцинировать детей при поступлении в школу, при распространенности инфекции ниже 2% - вакцинировать детей в возрасте от 12 до 14 лет.

Французские исследователи J. Grosset, V. Jarliev, H. Lescœur (1987), теоретически обосновали, что количество случаев туберкулеза, предотвращенного вакцинацией БЦЖ в группе, насчитывающей 100 000 человек, изменяется соответственно от 1200 до 120 и до 12, если риск инфицирования изменяется от 1% до 0,1% и до 0,01%, в то время как количество осложнений после БЦЖ остается постоянным - 100, как остаются постоянными и расходы на проведение вакцинации. Преимущества вакцинации преобладают над ее недостатками в случае, когда годовой риск инфицирования составляет 1%, в то время как преимущества и недостатки бывают равноценными, если годовой риск инфицирования составляет 0,1%, и, наконец, при снижении риска инфицирования до 0,01% ощутимо преобладают нежелательные последствия вакцинации.

Среди исследований, проведенных в нашей стране, в отличие от зарубежных авторов почти не встречаются факты, подвергающие сомнению эффективность

противотуберкулезных прививок. Все авторы свидетельствуют о высокой эффективности БЦЖ, снижающей заболеваемость среди привитых по сравнению с непривитыми. В настоящее время вакцинация БЦЖ продолжает оказывать свое положительное влияние на эпидемиологию туберкулеза. По-прежнему остаются актуальными повышение качества прививок и возможно больший охват ими населения. Поскольку раннее введение вакцины БЦЖ обеспечивает защиту от самых опасных клинических форм туберкулеза (в частности, от милиарного туберкулеза и туберкулезного менингита), считается, что усилия должны быть направлены на широкий охват прививками детей в раннем возрасте. Нами проанализированы данные за период с 1978 по 2004 г. о детях, у которых развился туберкулезный менингит. На рис. 1 четко видно снижение данной патологии (с 83 в 1978 г. до 16 зарегистрированных случаев в 2004 г.), что безусловно говорит в пользу противотуберкулезной вакцины.



#### 1. Регистр осложнений противотуберкулезной иммунизации ГСМТ (2006)

Ряд авторов, признавая профилактическое действие вакцинации БЦЖ, уточняет целесообразность ее применения в изменяющихся эпидемиологических условиях. Они считают, что при благоприятных эпидемиологических условиях и правильно поставленном выявлении «виража» с применением контролируемой химиопрофилактики в группах риска возможно увеличение интервалов между прививками БЦЖ.

Е.Ф. Чернушенко и соавт. (1991), экспериментально изучили иммунные реакции при 1-2-3-кратном введении вакцины БЦЖ и установили, что при вакцинации БЦЖ изменения в

иммунной системе носят волнообразный характер, различающийся при однократном и повторном введении. Так, однократная вакцинация сопровождается активацией местных иммунных реакций, увеличением содержания ц-АМФ, особенно ц-ГМФ, в лимфоцитах, снижением их соотношения, повышением активности ферментов, усилением цитотоксических реакций и приводит к увеличению продолжительности жизни после инфицирования вакцинированных животных вирулентными микобактериями туберкулеза. Повторное введение вакцины лишь незначительно усиливает выраженность указанных изменений. Трехкратная вакцинация либо не изменяет функциональную активность иммуноцитов и обменных

процессов в них, либо ведет к ее снижению, при этом происходит также уменьшение интенсивности противотуберкулезного иммунитета.

В.П. Сухановский (1996) выступал против вакцинации в период новорожденности, так как, по его мнению, ранняя вакцинация БЦЖ с целью возбуждения реакции повышенной чувствительности замедленного типа (ПЧЗТ) нарушает порядок становления основных патогенетических реакций (завершенный фагоцитоз - антителообразование - ПЧЗТ) и существенно снижает устойчивость грудного ребенка к воздействию различных микроорганизмов, не обеспечивая при этом и должной защиты от туберкулеза. Однако, по рекомендации ВОЗ, при неблагоприятной эпидемиологической обстановке по туберкулезу целесообразно вакцинировать ребенка как можно раньше, т.е. до его встречи с вирулентными или атипичными микобактериями туберкулеза. Существует мнение, что в противном случае вакцинация БЦЖ малоэффективна. Это было подтверждено в Индии, когда вакцинировали взрослых инфицированных людей и получили нулевой результат защитного действия БЦЖ.

## **7.2. ЗНАЧЕНИЕ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ**

В настоящее время вакцинация БЦЖ завоевала признание во многих странах мира. Она является обязательной в 64 странах и официально рекомендована в 118 странах и территориях. За последние 70 лет иммунизация против туберкулеза проведена сотням миллионов людей в большинстве стран мира. За это время накопился огромный фактический материал, позволяющий объективно определить меру влияния данного мероприятия на туберкулезную инфекцию. Конечно, в высокоразвитых странах, где заболеваемость туберкулезом невелика, вакцинируют только группы риска, например

эмигрантов из стран с высокой заболеваемостью туберкулезом в районах их плотного проживания или лиц, которые могут заразиться туберкулезом от больных. К сожалению, у нас в России другая ситуация.

Тот факт, что инфицированность населения достигает 85-90%, а заболеваемость туберкулезом исчисляется сотыми и тысячными долями процента, дает основание для признания микобактерий туберкулеза микробами со слабо выраженной патогенностью.

Организм, обладающий достаточной естественной резистентностью, в большинстве случаев в состоянии самостоятельно справиться

с туберкулезной инфекцией (независимо от наличия или отсутствия на момент инфицирования специфического иммунитета). Известно, однако, что доля инфекционного начала в первичных формах туберкулеза значительно выше, чем в его вторичных формах. К тому же проявления первичной туберкулезной инфекции в большинстве случаев совпадают с младшим детским возрастом, который, в частности, характеризуется сниженной общей сопротивляемостью к инфекционным воздействиям, недостаточной дифференцированностью нейрогуморальных механизмов, склонностью к генерализации патологического процесса.

Следовательно, с биологической точки зрения детский возраст является наиболее уязвимым для туберкулезной инфекции. Повышение специфической резистентности в этих условиях оказывается эффективным средством профилактики туберкулеза. В настоящее время не вызывает сомнений целесообразность вакцинации БЦЖ детей раннего возраста в странах с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу. В то же время эффективность использования противотуберкулезной иммунизации в старших возрастных группах зарубежными авторами оценивается весьма скептически.

С 1962 г. в нашей стране внедрена методика многократной иммунизации вакциной БЦЖ детей и подростков. Главным недостатком предложенной схемы было отсутствие биологического обоснования сроков и кратности ревакцинаций; так называемые «декретированные возраста» определялись эпидемиологической опасностью миграции детей в организованных коллективах (в 7 лет - при поступлении в школу; в 11-12 лет - при переходе из начальной школы в среднюю; в 17 лет - при окончании средней школы). Выраженная положительная динамика эпидемиологических показателей по детскому туберкулезу в 60-70 годы позволила отечественным авторам сделать выводы об

эффективности и обоснованности применяемых противотуберкулезных мероприятий, среди которых ревакцинации БЦЖ отводилось значительное место. В результате за прошедшие 30 лет не было ни одного эпидемиологического исследования, способного дать объективную оценку воздействия многократной иммунизации вакциной БЦЖ на эпидемиологию детского туберкулеза.

Материалы этого исследования подтверждают мнение зарубежных авторов, что противотуберкулезная вакцинация не может препятствовать (даже с общебиологических позиций) инфицированию туберкулезом. Однако существование системы многократных противотуберкулезных

прививок БЦЖ безусловно влияет на информированность фтизиатрической службы об уровне инфицированности. В течение первых 3 лет после ревакцинации практически любая положительная проба Манту расценивается как поствакцинальная аллергия (исключение составляют только выраженные и гиперергические реакции). В результате данные об инфицированности зависят в большей мере не от ее истинного уровня, а от охвата декретируемых возрастов противотуберкулезной иммунизацией. Увеличение интервалов между противотуберкулезными прививками способствовало нарастанию числа лиц с отрицательными реакциями на туберкулин при уменьшении сомнительной и положительной чувствительности к туберкулину. Следовательно, большинство сомнительных и положительных реакций на туберкулин в школьном возрасте обусловлены поствакцинальной аллергией; в этих условиях невозможно объективно судить об уровне инфицированности декретируемых контингентов. Реальный уровень инфицирования туберкулезом школьников значительно ниже, чем указываемый большинством авторов исследований, проводившихся в условиях трехкратной ревакцинации БЦЖ детей и подростков. Это заключение основывается на анализе динамики чувствительности к туберкулину у одних и тех же детей в течение пяти лет эксперимента. Следует отметить, что в странах, где уровень заболеваемости туберкулезом невысок, вакцинацию БЦЖ не проводят или проводят только в группах риска, так как считают, что более обоснованным своевременно определить по туберкулиновой пробе (Манту, Тайн-тесту или др.) момент инфицирования микобактериями и начать профилактическое лечение.

Одной из причин длительного сохранения схемы 3-кратной ревакцинации БЦЖ у нас в стране являлось широко распространенное мнение о влиянии данного мероприятия на

заболеваемость детей туберкулезом. Полученные в ходе нашего исследования данные позволяют утверждать, что в условиях удовлетворительной эпидемиологической ситуации полная или частичная отмена повторных прививок вакциной БЦЖ не вызвала роста заболеваемости туберкулезом детского населения. Анализ особенностей течения туберкулеза у детей и подростков позволил установить, что в школьном возрасте преобладают (в 80%) малые и неосложненные его формы. Следовательно, проведение ревакцинации в этом возрасте не может значительно улучшить клиническую структуру заболеваемости. Немногочисленные случаи торпидного течения туберкулеза, преимущественно у младших школьников, были обусловлены наличием кальцинатов в лимфатических узлах, что

свидетельствовало о возникновении заболевания еще в дошкольном возрасте.

Осложненное течение заболевания с склонностью к прогрессированию процесса отмечалось преимущественно в подростковом и раннем детском возрасте, что совпадает с мнением большинства авторов. Однако при многократной ревакцинации БЦЖ именно подростковый возраст оказывается контингентом, в котором проведение противотуберкулезной иммунизации искусственно сокращается: лишь единицы подростков подвергаются ревакцинации БЦЖ, у остальных этому препятствует наличие сомнительных и слабоположительных реакций на пробу Манту, отражающих наличие поствакцинальной аллергии после предыдущих иммунизаций.

Многочисленные исследования отечественных авторов и ежедневная практика фтизиопедиатров показывают, что одной из самых острых проблем организации противотуберкулезной помощи является несовместимость многократных ревакцинаций БЦЖ и активного выявления туберкулеза с помощью туберкулинодиагностики. Несмотря на разработанные в предыдущие годы рекомендации по определению этиологии чувствительности к туберкулину с помощью клинико-иммунологических методов исследования или организационных подходов, проблема эта теоретически и практически не решена. При многократной ревакцинации БЦЖ установить момент первичного инфицирования довольно сложно; сам факт инфицирования туберкулезом нередко констатируется при ретроспективной оценке чувствительности к туберкулину через 2-4 года после первичного инфицирования.

Одним из наиболее значимых отрицательных биологических воздействий многократной ревакцинации БЦЖ является гиперсенсibilизация организма детей. Известно, что

отрицательный результат пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л в большей степени может свидетельствовать об отсутствии инфицирования туберкулезом, нежели об отсутствии поствакцинальной аллергии. Даже через год после иммунизации БЦЖ проба Манту с 2 ТЕ может оказаться отрицательной; при этом использование других разведений туберкулина позволяет выявить поствакцинальную аллергию у большинства из этих детей.

Следовательно, ревакцинации БЦЖ могут подвергаться дети, имеющие поствакцинальную аллергию после предыдущей иммунизации вакциной БЦЖ.

Необоснованно частые повторные введения аллергена вызывают гиперсенсibiliзацию иммунной и нейроэндокринной системы, что не только небезразлично для организма в целом, но и вряд ли способствует повышению специфического иммунитета. Многократно проводимые в школьном возрасте ревак-

цинации БЦЖ последовательно могут увеличивать удельный вес лиц, положительно реагирующих на туберкулин.

Предрасположенность к туберкулезу в определенной степени обусловлена генетическими факторами. Это подтверждается разной чувствительностью к инфекции у отдельных расовых групп, исследованиями у близнецов, а также изучением локуса HLA.

Представляется вполне вероятным существование различий также и в реакциях на БЦЖ.

В ряде экспериментальных исследований эта гипотеза получила подтверждение.

Эксперименты на мышах позволили идентифицировать генетический локус на хромосоме 1, контролирующей резистентность к БЦЖ, а также к сальмонеллам и лейшманиям.

Особый интерес представляют данные о высокой степени синтении этого региона мышьиной хромосомы 1 с регионом хромосомы 2 у человека, позволяющей рассматривать его как копию этого гена.

В настоящее время этот мышьиный ген удалось клонировать, установить его последовательность и подтвердить его гомологичность с нижним эукариотным нитратным транспортером. Эти сведения могут иметь отношение к

результатам исследований Chan и соавт. (1992), продемонстрировавших способность макрофагов мыши, активированных 7-интерфероном или а-фактором некроза опухоли, продуцировать окись азота, которая оказывает токсическое воздействие на

вирулентные *M.tuberculosis*. Отмечена более высокая эффективность вакцинации БЦЖ у европеоидного населения Джорджии и Алабамы по сравнению с негритянским населением этих штатов.

Правда, при этом остались невыясненными и достоверность отмеченных различий, их связь именно с генетическими, а не иными факторами. В последнее время в Англии было проведено два исследования методами случай-контроль

по изучению эффективности вакцинации БЦЖ у иммигрантов из Азии. Цель их состояла в проверке гипотезы о генетических различиях, определивших плохие результаты. Результаты обоих исследований подтвердили более высокий протективный эффект вакцинации БЦЖ у проживающих в Англии выходцев из Азии по сравнению с жителями Чинглепуга.

Новые вопросы возникают в отношении вакцины БЦЖ у ВИЧ-инфицированных лиц. Описаны отдельные случаи диссеминированных БЦЖ-итов у детей, сведения о ВИЧ-инфицировании которых были получены уже после введения вакцины БЦЖ. У некоторых из этих детей были высеяны микобактерии бычьего типа. Правда, осталось неясным, относятся ли эти бактерии к БЦЖ или являются результатом инфицирования вирулентными *M. bovis* вне зависимости

от вакцинации. Успокаивающим следует считать тот факт, что случаи диссеминированных БЦЖ-итов наблюдаются редко, особенно с учетом очень большого числа детей, вакцинируемых БЦЖ ежегодно. Одним из объяснений возникновения этих осложнений может быть аттенуация штамма БЦЖ, однако наиболее вероятными представляются неправильный отбор и неверная трактовка осложнений, якобы связанных с вакциной БЦЖ. Последнее касается прежде всего стран Африки, где многие тысячи ВИЧ-инфицированных детей ежегодно вакцинируются БЦЖ. По материалам ряда исследований, введение вакцины БЦЖ не повышает частоту осложнений у ВИЧ-положительных детей по сравнению с ВИЧ-отрицательными. Эти наблюдения позволяют надеяться на существование временного промежутка, в течение которого возможна безопасная вакцинация БЦЖ у новорожденных, пока у них не развился иммунодефицит, существенно повышающий опасность возникновения диссеминированного БЦЖ-ита. В связи с этим согласно рекомендациям ВОЗ, вакцинация БЦЖ должна проводиться новорожденным, если у них отсутствуют явные признаки иммунодефицита. В то же время, генерализованная БЦЖ-инфекция исторически была болезнью младенцев, но случаи заболевания теперь встречаются у взрослых и более старших детей, коинфицированных ВИЧ. Случаи заболевания отмечались также после ревакцинации людей, у которых была анергия после первоначального применения вакцины БЦЖ. Генерализованная БЦЖ-инфекция после прививки живой вакциной рассматривается как следствие нарушения иммунитета у ребенка.

### 7.3. МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ПРИВИВКИ ПРОТИВ ТУБЕРКУЛЕЗА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ (АКТИВНАЯ СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА)

В России массовая вакцинация против туберкулеза новорожденных проводится двумя препаратами - вакциной туберкулезной (БЦЖ) и вакциной туберкулезной для щадящей первичной иммунизации (БЦЖ-М) - лиофилизатами с целью приготовления суспензий для внутрикожного введения.

Биологические и иммунологические свойства. Препараты вакцин БЦЖ и БЦЖ-М представляют собой живые микобактерии вакцинного штамма VCG-1, лиофилизированные в 1,5% растворе глютами-

ната натрия - пористая порошкообразная масса или таблетки белого или кремового цвета, гигроскопична. Вакцина БЦЖ-М - препарат с уменьшенным вдвое весовым содержанием микобактерий БЦЖ в прививочной дозе в основном за счет убитых клеток.

Живые микобактерии штамма VCG-1, размножаясь в организме привитого, приводят к развитию длительного специфического иммунитета к туберкулезу. Иммунитет, индуцированный вакциной БЦЖ, формируется примерно через 6 нед после иммунизации. Механизм защиты после прививки против туберкулеза заключается в ограничении гематогенного распространения бактерий из места первичной инфекции. Подавление гематогенного распространения возбудителей туберкулеза снижает риск развития заболевания и реактивации процесса. Главным критерием при определении методики массовой иммунизации является ее биологическая целесообразность в конкретных эпидемиологических условиях. Общеизвестно, что с биологической точки зрения детский возраст является наиболее уязвимым для туберкулезной инфекции, поэтому в настоящее время в странах с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу не вызывает сомнений целесообразность вакцинации против туберкулеза детей раннего возраста. Обе эти вакцины готовят из одного и того же посевного материала - *M. bovis* штамм *BCG-1 Russia*.

Отечественный субштамм БЦЖ (*BCG-1 Russia* или, как его еще называют в ряде публикаций, «Москва») занимает при высокой иммуногенности среднее положение по остаточной вирулентности среди других субштаммов. Это означает, что при высоких защитных свойствах приготовленная из отечественного субштамма вакцина обладает

невысокой реактогенностью, она должна вызывать не более 0,06% поствакцинальных лимфаденитов.

Качество туберкулезной вакцины (БЦЖ) зависит не только от используемого субштамма, но и от технологии ее изготовления. Живая вакцина БЦЖ состоит как из живых, так и из убитых клеток. Часть из них отмирает в процессе выращивания бактерий и изготовления препарата до высушивания, другая, более значительная, - в процессе лиофилизации. Если соотношение живых и убитых клеток в препарате высокое, то в случае применения меньших доз вакцины можно получить удовлетворительный результат и минимум нежелательных реакций. Это положение было взято за основу при разработке отечественной вакцины БЦЖ-М.

Одна ампула вакцины БЦЖ, запаянная под вакуумом, содержит 1,0 мг вакцины, что составляет 20 доз, или 0,5 мг вакцины, т.е. 10 доз. Прививочная доза содержит 0,05 мг препарата (500 000-1 500 000 жизнеспособных клеток) в 0,1 мл растворителя. Одна ампула вакцины БЦЖ-М, запаянная под вакуумом, содержит 0,5 мг вакцины, что составляет 20 доз, каждая по 0,025 мг препарата (50 0 0 00 - 75 0 0 00 жизнеспособных клеток, т.е. нижний лимит живых бактерий такой же, как и в прививочной дозе вакцины БЦЖ).

Основными тестами, по которым контролируют в нашей стране препараты вакцины БЦЖ и БЦЖ-М, являются.

1. *Специфическая безвредность.* Авирулентный российский штамм БЦЖ-1, как и другие субштаммы, обладает некоторой стабильной остаточной вирулентностью, достаточной для обеспечения размножения микобактерий БЦЖ в организме привитого. Однако проверка препарата по этому тесту является, с одной стороны, постоянным контролем за отсутствием тенденции к усилению вирулентности штамма, а с другой - мерой предотвращения случайного попадания на производство вирулентного штамма микобактерий.

2. *Отсутствие посторонней микрофлоры.* Технология производства вакцины БЦЖ не предусматривает использование консерванта, поэтому возможность контаминации препарата должна контролироваться особенно тщательно.

3. *Общее содержание бактерий.* Тест является важным показателем стандартности препарата, недостаточное количество бакмассы может привести к низкой напряженности

противотуберкулезного иммунитета, а увеличенное содержание бактерий - к нежелательным поствакцинальным осложнениям.

4. *Число жизнеспособных бактерий в препарате* (специфическая активность вакцины).

Снижение количества жизнеспособных особей в препарате приводит к нарушению соотношения числа живых и убитых бактерий, что в свою очередь приводит к недостаточному защитному эффекту вакцины. Увеличение числа жизнеспособных клеток может привести к повышенному количеству осложнений на введение вакцины.

5. *Дисперсность*. Вакцина БЦЖ после растворения имеет вид грубодисперсной суспензии, однако содержащий большое количество конгломератов бактерий, что может вызвать осложненную местную реакцию и лимфадениты у привитых, поэтому показатель дисперсности должен быть не ниже 1,5.

6. *Термостабильность*. Вакцина БЦЖ достаточно термостабильна. При хранении в термостате в течение 28 дней сохраняется не менее 30% жизнеспособных клеток БЦЖ. Этот тест позволяет подтвердить, что при условии правильного хранения препарата вакцина будет сохранять первоначальную жизнеспособность в течение всего срока годности, указанного на этикетке.

7. *Растворимость*. При добавлении в ампулу растворителя в течение 1 мин вакцина должна раствориться.

8. *Наличие вакуума*. Вакцина находится в ампуле под вакуумом. Согласно инструкции по применению препарата персонал, проводящий вакцинацию, обязан проверить целостность ампулы и состояние таблетки и уметь правильно ее вскрывать.

В нашей стране вакцины БЦЖ и БЦЖ-М производят предприятия «Медгамал» НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф. Гамалея (Москва) и ФГУП «Микроген» «филиал «Аллерген» (Ставрополь). Каждая серия препарата на производстве проходит контроль по всем вышеуказанным тестам. На предприятиях существуют отделы биотехнологического контроля, которые также проверяют каждую серию вакцины и дают разрешение на ее выпуск. В последние годы с учетом того, что туберкулезная вакцина является препаратом календаря прививок и предназначена для новорожденных детей, каждую серию вакцин по отдельным тестам контролирует также Национальный орган контроля - ФГУН ГИСК им. Л.А.

Тарасевича, в котором выборочно около 10% серий проверяют по всем тестам. Все вышеизложенное обеспечивает высокое качество отечественных вакцин БЦЖ и БЦЖ-М.

**Форма выпуска.** В ампулах, содержащих 0,5 или 1,0 мг препарата БЦЖ (10 или 20 доз соответственно) и 0,5 мг препарата БЦЖ-М (20 доз), в комплекте с растворителем (0,9% раствором натрия хлорида) по 1,0 или 2,0 мл в ампуле для вакцины БЦЖ соответственно и 2,0 мл в ампуле для вакцины БЦЖ-М.

В одной коробке содержится 5 ампул вакцины БЦЖ или БЦЖ-М и 5 ампул 0,9% раствора натрия хлорида (5 комплектов).

**Условия хранения и транспортирования.** Препарат следует хранить при температуре не выше +8 С. Срок годности вакцин БЦЖ - 2 года и БЦЖ-М - 1 год. Транспортировка всеми видами транспорта при температуре не выше +8 С.

#### 7.3.1 Техника проведения прививки

Прививки против туберкулеза должен проводить специально обученный медицинский персонал родильного дома, отделения

выхаживания недоношенных, детской поликлиники и фельдшерско-акушерского пункта.

**Первичную вакцинацию** осуществляют здоровым доношенным новорожденным детям на 3-7 день жизни.

**Ревакцинации** подлежат дети в возрасте 7 и 14 лет, с отрицательной реакцией на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л.

Первую ревакцинацию детей (вакцинированных при рождении) проводят в возрасте 6-7 лет (учащиеся 1-х классов); вторую ревакцинацию детей производят в возрасте 14-15 лет (учащиеся 9-х классов и подростки средних специальных учебных заведений на первом году обучения).

Вакцинацию новорожденных выполняют в утренние часы в специально отведенной комнате после осмотра детей педиатром. Проведение прививок на дому запрещается. В поликлиниках отбор детей, подлежащих прививкам, предварительно проводит врач (фельдшер) с обязательной термометрией в день прививки, с учетом медицинских

противопоказаний и данных анамнеза, с обязательным клиническим исследованием крови и мочи. Во избежание контаминации недопустимо совмещение в один день прививки против туберкулеза с другими парентеральными манипуляциями, включая забор крови на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз. При несоблюдении требований, предъявляемых к проведению вакцинации, риск поствакцинальных осложнений увеличивается.

Дети, которым не была проведена вакцинация в первые дни жизни, делают прививки в течение первых 2-х мес в детской поликлинике или в другом профилактическом учреждении без предварительной туберкулинодиагностики. Детям старше 2-месячного возраста перед иммунизацией необходима предварительная постановка пробы Манту с 2ТЕ очищенного туберкулина в стандартном разведении. Прививки делают детям с отрицательной реакцией на туберкулин. Реакцию считают отрицательной при полном отсутствии инфильтрата (гиперемии) или при наличии уколочной реакции (1мм). Интервал между пробой Манту и иммунизацией должен быть не менее 3 дней (день учета реакции на пробу Манту) и не более 2 нед. Другие профилактические прививки могут быть выполнены с интервалом не менее 1 мес до или после прививки против туберкулеза. Вакцину БЦЖ применяют внутрикожно в дозе 0,05 мг в 0,1 мл растворителя, вакцину БЦЖ-М - в дозе 0,025 мг в 0,1 мл растворителя. Ампулы с вакциной перед вскрытием тщательно просматривают.

Препарат не подлежит применению:

- при отсутствии этикетки или при неправильно заполненной этикетке на ампуле;
- при истекшем сроке годности;
- при наличии трещин и насечек на ампуле;
- при изменении физических свойств (сморщивание таблетки, изменение цвета и т.д.);
- при наличии посторонних включений или неразбивающихся хлопьев в разведенном препарате.

Сухую вакцину разводят непосредственно перед употреблением стерильным 0,9% раствором натрия хлорида, приложенным к вакцине. Растворитель должен быть прозрачным, бесцветным и не иметь посторонних примесей.

Поскольку вакцина в ампуле находится под вакуумом, то сначала, обтерев спиртом шейку и головку ампулы, надпиливают и осторожно, с помощью пинцета, отламывают место запайки (головку). Только после этого можно надпиливать и отламывать шейку ампулы, завернув надпиленный конец в стерильную марлевую салфетку.

В ампулу с вакциной переносят стерильным шприцем с длинной иглой необходимое количество 0,9% раствора натрия хлорида. Вакцина должна полностью раствориться в течение 1 мин после 2-3-кратного встряхивания. Не допускается выпадение осадка или образование хлопьев, не разбивающихся при встряхивании. Разведенную вакцину необходимо предохранять от действия солнечного и дневного света (цилиндр из черной бумаги) и употреблять сразу после разведения. Для иммунизации у каждого ребенка применяют отдельный одноразовый стерильный шприц вместимостью 1,0 мл с плотно пригнанными поршнями и тонкими иглами (N0415) с коротким срезом. Перед каждым набором вакцину обязательно тщательно перемешивают с помощью шприца 2-3 раза.

Для одной прививки стерильным шприцем набирают 0,2 мл (2 дозы) разведенной вакцины, затем выпускают через иглу в ватный тампон 0,1 мл вакцины, чтобы вытеснить воздух и подвести поршень шприца под нужную градуировку - 0,1 мл недопустимо выпускать вакцину в воздух или защитный колпачок иглы, так как это приводит к контаминации окружающей среды и рук вакцинатора живыми микобактериями. Одним шприцем вакцина может быть введена только одному ребенку.

Вакцину вводят строго внутривенно на границе верхней и средней трети наружной поверхности левого плеча после предварительной обработки кожи 70% спиртом. Иглу вводят срезом вверх в поверхностный слой

кожи. Сначала вводят незначительное количество вакцины, чтобы убедиться, что игла вошла точно внутривенно, а затем - всю дозу препарата (всего 0,1 мл). Введение препарата под кожу недопустимо, так как при этом формируется холодный абсцесс. При правильной технике введения должна образоваться папула беловатого цвета не менее 7-8 мм, исчезающая обычно через 15-20 мин. Запрещают наложение повязки и обработку места введения вакцины йодом и другими дезинфицирующими растворами.

В комнате для прививок проводится разведение и хранение вакцины в холодильнике (под замком). Лица, не имеющие отношения к иммунизации БЦЖ и БЦЖ-М, в прививочную комнату не допускаются. Запрещается применять шприцы и иглы с истекшим сроком

годности и безигольные инъекторы. После каждой инъекции шприц с иглой и ватные тампоны замачивают в дезинфицирующем растворе (5% хлорамин), после чего централизованно уничтожается.

В исключительных случаях разведенная вакцина может быть использована при строгом соблюдении стерильности и защиты от действия солнечного и дневного света в течение 2 ч. Неиспользованную вакцину уничтожают кипячением или погружением в дезинфицирующий раствор (5% раствор хлорамина). Запрещается применение для других целей инструментов, предназначенных для проведения прививок против туберкулеза.

Реакция на введение вакцины. На месте внутрикожного введения вакцины БЦЖ и БЦЖ-М развивается специфическая реакция в виде инфильтрата диаметром 5-10 мм с небольшим узелком в центре и с образованием корочки по типу оспенной, в ряде случаев отмечается пустуляция. Иногда в центре инфильтрата появляется небольшой некроз с незначительным серозным отделяемым.

У новорожденных нормальная прививочная реакция появляется через 4-6 нед. У ревакцинированных местная прививочная реакция развивается через 1-2 нед. Место реакции следует предохранять от механического раздражения, особенно во время водных процедур. Не следует накладывать повязки или обрабатывать место реакции, о чем родители должны быть предупреждены. Реакция подвергается обратному развитию в течение 2-3 мес, иногда и в более длительные сроки. У 90-95% привитых на месте прививки должен образоваться поверхностный рубчик диаметром до 10 мм. Наблюдение за привитыми детьми проводят врачи и медицинские сестры общей лечебной сети, которые через 1, 3 и 12 мес после иммунизации должны проверить прививочную реакцию с регистрацией размера и характера местной реакции:

- папула,
- пустула с образованием корочки (с отделяемым или без него),
- рубчик,
- пигментация и т.п.

Противопоказания к вакцинации БЦЖ и БЦЖ-М. К введению БЦЖ-М - масса тела при рождении менее 2000 г. К введению БЦЖ.

I. *Недоношенность*. Масса тела при рождении менее 2500 г.

II. *Острые заболевания*.

1. Внутриутробная инфекция.
2. Гнойно-септические заболевания.
3. Гемолитическая болезнь новорожденных, среднетяжелой и тяжелой формы.
4. Тяжелые поражения нервной системы с выраженной неврологической симптоматикой.
5. Генерализованные кожные поражения.

III. Первичное иммунодефицитное состояние, злокачественные новообразования.

IV. Генерализованная БЦЖ-инфекция, выявленная у других детей в семье.

V. ВИЧ-инфекция:

- а) у ребенка с клиническими проявлениями вторичных заболеваний;
- б) у матери новорожденного, если она не получала во время беременности антиретровирусную терапию.

Детям, освобожденным от прививок в родильном доме, проводят щадящую вакцинацию препаратом БЦЖ-М через 1-6 мес после выздоровления. При назначении иммунодепрессантов и лучевой терапии прививку проводят через 12 мес после окончания лечения.

Вакциной БЦЖ-М прививают:

- в родильном доме - недоношенных новорожденных с массой тела 2000-2500 г, при восстановлении первоначальной массы тела - за день перед выпиской на дом;
- в отделениях выхаживания недоношенных новорожденных лечебных стационаров (второй этап выхаживания) - детей с массой тела 2300 г и более - перед выпиской из стационара домой;

- в детских поликлиниках - детей, не получивших прививку в родильном доме по медицинским противопоказаниям и подлежащих вакцинации в связи со снятием противопоказаний;

- на территориях с удовлетворительной эпидемиологической ситуа-

цией по туберкулезу - всех новорожденных, на территориях с заболеваемостью туберкулезом до 80 на 100 000 по решению местных органов здравоохранения - всех новорожденных.

### Противопоказания к ревакцинации детей и подростков

Нозологическая форма	Допустимость прививок
1. Инфицированные туберкулезом или туберкулез в прошлом	Противопоказаны
2. Положительная или сомнительная реакция Манту с 2 ТЕ ШД-Л	Противопоказаны
3. Осложненные реакции на предыдущее введение вакцины БЦЖ или БЦЖ-М (келоидные рубцы, лимфадениты и др.)	Противопоказаны
4. Острые заболевания (инфекционные и неинфекционные), включая период не ранее месяца реконвалесценции, хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации (ремиссии)	Прививки проводят
5. Аллергические болезни (кожные и респираторные) в стадии обострения или достижения ремиссии по заключению специалистов	После выздоровления
6. Злокачественные болезни крови и новообразования	Противопоказаны
7. Иммунодефицитные состояния. Лечение иммунодепрессантами	По заключению специалиста после иммунологического исследования
8. Беременность (все сроки)	Противопоказаны

При

контакте с инфекционными больными в семье, детском учреждении и т.д. прививки проводят по окончании срока карантина.

Лица, временно освобожденные от прививок, должны быть взяты под наблюдение и учет и привиты после полного выздоровления или снятия противопоказаний. В случае необходимости проводят соответствующие клинико-лабораторные обследования. В

каждом отдельном случае, который не содержится в настоящем перечне, иммунизацию против туберкулеза проводят по разрешению соответствующего врача-специалиста.

#### 7.4. ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ И РЕВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ТУБЕРКУЛЕЗА

##### 7.4.1. Частота и причины возникновения

Противотуберкулезная вакцина - препарат из живых аттенуированных бактерий БЦЖ, поэтому избежать поствакцинальных осложнений не удастся. Осложнения при вакцинации БЦЖ известны давно и по существу сопутствуют ей с начала ее массового применения.

До 1962 г. применялась пероральная, а затем накожная вакцина БЦЖ; в качестве осложнений описывались шейные лимфадениты, причем эти осложнения носили распространенный характер и встречались в довоенные годы у значительного числа детей в различных городах СССР. Позже в качестве осложнений пероральной вакцины БЦЖ были описаны грануляционные отиты. Переход на накожный, а затем на внутрикожный метод введения вакцины изменил структуру поствакцинальных осложнений.

По классификации, предложенной Международным Союзом по борьбе с туберкулезом (ВОЗ, 1984), осложнения, возникающие при вакцинации БЦЖ подразделяют на 4 категории:

- 1-я категория: локальные поражения (подкожные инфильтраты, холодные абсцессы, язвы) и регионарные лимфадениты;
- 2-я категория: персистирующая и диссеминированная БЦЖ инфекция без летального исхода (волчанка, оститы);
- 3-я категория: диссеминированная БЦЖ-инфекция, генерализованное поражение с летальным исходом, которое отмечается при врожденном иммунодефиците;
- 4-я категория: пост-БЦЖ-синдром (узловатая эритема, кольцевидная гранулема, сыпи).

В последние годы широко обсуждается проблема отрицательного действия вакцины из-за возможного возникновения поствакцинальных осложнений. Исследование, проведенное в

в 6 странах Европы, выявило широкие различия в риске возникновения осложнений после введения вакцины в разных странах - от очень низкого (0,001%) в Румынии и Германии до очень высокого (0,62-1,72%) в Венгрии и Югославии. В нашей стране частота регистрируемых осложнений намного ниже, чем в других европейских странах, что связано с качеством вакцины, а также с недостаточной диагностикой этого заболевания, так как дети с осложнениями после введения вакцины не всегда попадают на прием к фтизиатру. Вопросы клинического наблюдения

и лечения поствакцинальных осложнений решают врачи общей клинической сети, как педиатры, так и хирурги.

Осложнения диагностируются у детей в различные сроки от момента введения туберкулезной вакцины. В первые 6 мес после прививки диагностируются 68,7% осложнений, в срок от 6 до 12 мес - 11,6%, через год и позже после прививки - 19,7%.

Таким образом, в условиях тяжелой эпидемической ситуации по туберкулезу дети с осложнениями после иммунизации туберкулезной вакциной вызывают особую тревогу, поэтому при проведении комплекса организационных действий по своевременному выявлению заболевания, последующему лечению и диспансерному наблюдению за детьми с данной патологией важно соблюдать этапность врачебных мероприятий со стороны как педиатров, так и фтизиатров.

Алгоритм действия врача включает следующие этапы обследования ребенка после введения ему противотуберкулезной вакцины.

При осмотре педиатром в условиях детской поликлиники необходимо помнить, что каждый ребенок, привитый внутрикожно туберкулезной вакциной, до заживления местной прививочной реакции осматривается педиатром в возрасте 1, 3 и 6 мес. При осмотре педиатр обращает внимание на место введения вакцины и состояние регионарных (шейных, подмышечных, над- и подключичных) лимфатических узлов. Значительное - свыше 10 мм, изъязвление на месте введения вакцины, увеличение свыше 10 мм одного из указанных периферических лимфатических узлов или длительное, свыше 6 мес, незаживление местной прививочной реакции - являются показанием для направления ребенка на консультацию к детскому фтизиатру.

Согласно приказу МЗ РФ от 22 ноября 1995 г. №324 и указанию МЗ РФ от 6 июня 1994 г. N 13-01/13-20 при Российском НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ (ныне НИИ ФП ММА имени И.М. Сеченова) создан Республиканский центр по осложнениям противотуберкулезной вакцинации. Все случаи осложнений после прививки вакциной БЦЖ у детей и подростков Российской Федерации регистрируются и анализируются в данном центре. Так, в 1995 г. в России зарегистрировано 442 случая осложнений после прививки против туберкулеза, в 1996 г. - 496, из них 369 детей привито в 1995 г. Из 369 осложнений после вакцинации и ревакцинации БЦЖ на различных территориях России 54,5% составляли лимфадениты, 27,9% - холодные абсцессы, 7,3% - инфильтраты, 8,1% - язвы, 1,9% -

келоидные рубцы, 0,3% - оститы. В структуре осложнений, развившихся после вакцинации в поликлинике и после ревакцинации, чаще отмечались холодные абсцессы (50,8 и 33,0% соответственно), а после вакцинации в родильном доме - лимфадениты (71,4%).

Наиболее часто осложнения встречались у детей раннего возраста. Показатель частоты поствакцинальных осложнений составил 21,1 на 100 тыс. привитых (0,021%) в 1995 г. Большую группу составили дети с осложнениями после вакцинации - 30,7 (0,031%), а после ревакцинации - 10,9 (0,011%). Показатели частоты осложнений по структуре среди всех привитых выглядели следующим образом: лимфадениты - 11,5(0,01%), холодные абсцессы - 5,9(0,06%), язвы - 1,7 (0,002%), инфильтраты - 1,5 (0,002%), келоидные рубцы - 0,4 (0,0004%), оститы - 0,06 (0,00006%).

Анализ показателей частоты осложнений после вакцинации и ревакцинации БЦЖ как в целом по России, так и в регионах свидетельствует о важности оценки состояния вакцинопрофилактики для обоснования мероприятий по снижению поствакцинальной патологии. Изучение этих показателей на всех территориях выявило резкое их различие между территориями, как среди вакцинированных и ревакцинированных, так и по видам осложнений. Это объясняется прежде всего уровнем организации противотуберкулезной службы по вакцинопрофилактике на каждой территории (подготовка кадров, проводящих прививку против туберкулеза, контроль за ее проведением). Кроме того, число осложнений растет по мере улучшения их регистрации.

По литературным данным, возникновение лимфаденитов зависит от качества вакцины, ее дозы, возраста вакцинируемого и техники внутрикожного введения вакцины. Холодные абсцессы, как правило, являются результатом нарушения техники введения вакцины, когда препарат попадает под кожу, однако нельзя полностью отрицать и влияние качества вакцины на возникновение этого осложнения. При несвоевременном обнаружении холодного абсцесса он вскрывается самопроизвольно и на его месте образуется язва, поэтому данное осложнение обусловлено теми же причинами, что и предыдущее. Инфильтраты формируются при бурно протекающей местной прививочной реакции. Келоидные рубцы являются следствием реактивности организма привитого, в их возникновении большую роль играют нарушение техники введения и выбор места введения вакцины. При появлении осложнений

в виде остита имеет значение активное выявление, штамм БЦЖ, технология приготовления вакцины. Диссеминированная БЦЖинфекция как осложнение на вакцинацию связана с иммунодефицитом прививаемого и является чрезвычайно редким осложнением.

Таким образом общепризнано, что причинами возникновения поствакцинальных осложнений являются: биологические свойства штамма БЦЖ, количество жизнеспособных единиц в прививочной дозе, нарушения техники введения вакцины, неправильный отбор детей на вакцинацию, возраст ребенка, измененная реактивность детей, сопутствующая патология и т.д.

В России анализ всех причин осложнений после прививки против туберкулеза у детей позволил получить более полную и новую информацию. Так, осложнения чаще встречались при использовании вакцин БЦЖ, риск возникновения осложнений снижался в 2 раза при применении вакцины БЦЖ-М. Факторами риска в возникновении осложнений после прививки против туберкулеза являлись сопутствующая патология у ребенка (42,3%) и нарушение техники внутрикожного введения вакцины (37,8%). У детей с осложнениями, развившимися после вакцинации в поликлинике, в 77,3% случаях отмечена сопутствующая патология до прививки и в момент развития местной прививочной реакции, а у детей с осложнениями, развившимися после ревакцинации, в 67,1% случаев выявлено нарушение техники внутрикожного введения вакцины. Дети с сопутствующей патологией до прививки и в момент развития местной прививочной реакции нами

отнесены к группе риска развития поствакцинальных осложнений, в связи с этим их необходимо вакцинировать препаратом для щадящей иммунизации - вакциной БЦЖ-М.

Таким образом, чрезвычайно актуальным в настоящее время представляется работа с медицинским персоналом по улучшению техники внутрикожного введения вакцины и контролю за проведением вакцинопрофилактики. Необходимо более широко использовать для вакцинации в родильном доме, а также в отделениях выхаживания недоношенных новорожденных лечебных стационаров и в детских поликлиниках вакцину БЦЖ-М.

#### 7.4.2. Клинические проявления

В России анализ основных клинических признаков и характера течения всех выявленных осложнений у детей показал, что в основ-

ном все они развивались в виде воспалительных изменений на месте прививочной реакции или в регионарных лимфатических узлах. Осложнения в виде келоидных рубцов возникли в результате патологического заживления местной прививочной реакции. Тяжелые осложнения, вызванные БЦЖ, крайне редки и риск их гораздо ниже.

Осложнения воспалительного характера проявляются, как правило, в период развития местной прививочной реакции. Значительно реже они возникают в более отдаленные сроки - через 1-2 года, крайне редко через 3-4 года после вакцинации. В целях своевременного выявления осложнения педиатр информирует мать о нормальной реакции на введение вакцины. Ребенка, получившего вакцину, до заживления местной прививочной реакции периодически осматривает участковый педиатр.

**Лимфадениты.** Из осложнений воспалительного характера чаще поражаются лимфатические узлы аксиллярной (подмышечной) области, выявляемые в основном у детей раннего возраста. Подмышечные лимфадениты - наиболее тяжелый вид осложнения. Их появление различно по времени, чаще они возникают в период развития местной прививочной реакции - от 1 до 4 мес с момента введения вакцины. Возможно и более позднее увеличение и нагноение лимфатических узлов. Заболевание начинается постепенно. Мать, купая ребенка, обращает внимание на увеличение лимфатического узла в левой подмышечной области, иногда в надплечной или подключичной областях. Постепенно лимфатический узел продолжает увеличиваться. Ко времени обращения к врачу узел достигает размера фасоли или лесного ореха. Консистенция пораженного лимфатического

узла вначале мягкая, эластическая, позже - плотная. Пальпация лимфатического узла безболезненна, кожа над ним не изменена или слегка розоватого цвета, местно температура нормальная. Эти признаки позволяют врачу, особенно при поздно возникшем осложнении, правильно определить этиологию заболевания.

Чем меньше ребенок, тем быстрее развиваются клинические проявления, через 1-2 мес размер лимфатического узла достигает величины грецкого ореха. При отсутствии лечения в центре узла наблюдается размягчение, быстро приводящее к тотальной казеизации лимфатического узла, прорыву казеозных масс, образованию свища с умеренным или обильным гнойным отделяемым. Как правило, даже при свищевых формах, особенно в первый месяц заболевания, жалобы у ребенка отсутствуют, позже при отсутствии лечения возможно раз-

витие симптомов интоксикации (субфебрильная температура, нарушение аппетита, вялость, раздражительность, плохая прибавка массы тела, анемия, увеличение печени). При назначении лечения быстро, уже через 2-2,5 нед, жалобы исчезают.

Для исключения ошибок в диагностике, несмотря на характерную клиническую картину поствакцинального лимфаденита, используют лабораторные методы исследования. В центре, т.е. в месте наиболее выраженного размягчения лимфатического узла, проводят пункцию, извлекают его содержимое. Приготовленные мазки необходимы для цитологического и бактериоскопического методов исследования. Кроме того, пунктат в стерильной пробирке исследуют бактериологически (посев на неспецифическую флору и микобактерии туберкулеза).

При цитологическом исследовании пунктата в поле зрения определяются лейкоциты, разрушенные нейтрофилы и глыбки казеоза. Последние подтверждают правильность диагноза. Эпителиоидные клетки встречаются редко. Бактериоскопическое исследование мазка методом люминесцентной микроскопии нередко обнаруживает в поле зрения немногочисленные кислотоупорные микобактерии (БЦЖ). Посев на неспецифическую флору через 5-6 дней дает отрицательный результат. Посев на МБТ через 2-3 мес сопровождается ростом микобактерий, при типировании подтверждается их принадлежность к БЦЖ.

**Инфильтрат** формируется в месте введения вакцины с нагноением в центре или его отсутствием; размер инфильтрата от 15 до 30 мм. Крайне редко отмечаются инфильтраты большего размера. Появление инфильтрата может сочетаться с реакцией регионарных лимфатических узлов, которые увеличиваются до 10 мм, консистенция их мягкоэластическая. При благоприятном течении через 2 нед от начала лечения реакция лимфатических узлов стихает и они либо перестают определяться, либо уменьшаются до I-II размеров. Постановка диагноза не вызывает затруднений, так как возникают инфильтраты в течение первого или второго месяца после прививки.

**Холодный абсцесс** (скрофулодерма) - опухолевидное образование, кожа над которым не изменена или имеет бледно-розовое окрашивание, температура местно не повышена, пальпация безболезненна, в центре определяется флюктуация (размягчение). Холодный абсцесс нередко сочетается с реакцией подмышечных лимфатических узлов слева, которые увеличиваются до 10 мм, становятся тестоватой консистенции. Наряду с клиническими проявлениями правильность диагно-

за подтверждается лабораторными методами исследования пунктата, который получают из места наибольшего размягчения абсцесса.

По нашим данным, у детей с осложнениями после вакцинации в родильном доме лимфадениты зарегистрированы в 77,1% случаев, а холодные абсцессы - в 19,1%. У детей же с осложнениями после вакцинации в поликлинике холодные абсцессы наблюдали в 63% случаев, а лимфадениты - в 37%. Таким образом, осложнения в виде холодных абсцессов у детей, привитых в поликлинике, по сравнению с вакцинированными в роддомах встречаются в 3,3 раза чаще. Говоря о холодных абсцессах, мы подразумеваем нарушение техники введения вакцины, что свидетельствует о более низкой подготовке медперсонала в поликлиниках.

В случае несвоевременного диагностирования холодного абсцесса, он самопроизвольно вскрывается, и на его месте образуется язва.

**Язва** как вид осложнения характеризуется значительными размерами - от 10 до 20-30 мм в диаметре, края ее подрыты, инфильтрация вокруг выражена слабо, что отличает ее от инфильтрата с изъязвлением в центре, дно покрыто обильным гнойным отделяемым. И в этом случае диагностика не вызывает затруднений. Исследования по приведенной выше схеме подтверждают связь возникновения язвы с введением вакцины. Посев содержимого

язвы на неспецифическую флору часто дает отрицательный результат, также подтверждающий этиологию заболевания.

**Келоидный рубец** (от греч. *keleis* - опухоль и *eidōs* - вид, сходство). По своим морфологическим и гистохимическим свойствам келоидный рубец после БЦЖ ничем не отличается от келоидной ткани, возникшей самопроизвольно или по другим причинам, чаще после травмы. Ведущей клеточной формой в соединительной ткани келоидных рубцов являются функционально активные фибробласты с хорошо развитым гранулярным эндоплазматическим ретикуломом и пластинчатым комплексом. Причины развития келоидной ткани вообще и на месте постпрививочного рубца в частности до настоящего времени не известны, однако имеется ряд факторов, предрасполагающих к их возникновению. К ним относятся период препубертатного и пубертатного развития ребенка, наследственная предрасположенность (недостаточная состоятельность развития соединительной ткани), травма, длительно не заживающая местная прививочная реакция. Нельзя исключить и влияние самой вакцины БЦЖ, повторно вводимой при ревакцинациях.

Как правило, келоидные рубцы наблюдаются у детей школьного возраста после ревакцинации и крайне редко - после первич-

ной вакцинации. Келоидный рубец представляет собой опухолевидное образование различной величины, возвышающееся над уровнем кожи, имеет плотную, иногда хрящевидную консистенцию. Основной признак - наличие капилляров в толще келоида, которые хорошо видны при его осмотре. Форма рубца округлая, эллипсоидная, иногда звездчатая. Поверхность рубца гладкая (глянцевидная). Окраска различная - от бледно-розовой, интенсивно розовой с синюшным оттенком до коричневатой. При диагностике келоидных рубцов их следует дифференцировать от гипертрофических рубцов. Последние почти не возвышаются над уровнем кожи, белого или слегка розоватого цвета, поверхность их неровная, в толще никогда не определяется сеть капилляров.

Кроме того, правильной диагностике помогает динамика развития: келоидный рубец, как правило, медленно, но непрерывно увеличивается, сопровождаясь зудом в его окружении. Гипертрофический рубец не вызывает зуда и постепенно рассасывается. В процессе наблюдения врачу следует выяснить характер рубца - растущий это или нерастущий келоидный рубец, так как в 2-5% случаях рост келоидов прекращается самостоятельно.

Размер этих рубцов не превышает 10 мм в диаметре. Ответ на этот вопрос может дать только наблюдение за ребенком и подростком в течение 2 лет после ревакцинации БЦЖ. При диагностировании нерастущего келоидного рубца, пациент не ранее чем через 2 года от момента выявления снимается с диспансерного учета. Рост келоидов медленный. За год рубец увеличивается на 2-5 мм. Постепенно появляется чувство зуда в его области. Чем дольше существует келоидный рубец, своевременно не диагностированный, тем сильнее выражено чувство зуда. В дальнейшем к зуду присоединяются неприятные болевые ощущения, распространяющиеся на плечо.

**БЦЖ-оститы.** Хромота и нежелание ходить являются наиболее ранними проявлениями болезни. Острое начало связано с прорывом бессимптомного костного очага в полость сустава. При поражении сустава определяются припухлость, сглаженность контуров, локальное повышение кожной температуры без гиперемии - «белая опухоль» с ригидностью и атрофией мышц конечности, нарастающая локальная болезненность при пальпации и осевой нагрузке, ограничение объема движений, может быть выпот в полость сустава (определяется по наличию флюктуации, баллотированию надколенника, вынужденному положению конечности), нарушение походки. При далеко зашедшем поражении наблюдается контрактура суставов, натечные абсцессы, свищи. Ухудшается общее состояние, отмечается умеренное повышение температуры тела.

Ткань и кость как органы у ребенка отличаются высокой биологической активностью, а также имеют свои особенности архитектоники костных балок, костных сосудов с характерной для детей максимальной васкуляризацией костных пластинок, с «концевым» характером эпифизарных сосудов, особым богатством костного мозга миелоидными элементами. Все это определяет преимущественную локализацию костных поражений в эпиметафизарных отделах костей, большую протяженность разрушения, а также неизбежную деформацию кости, наступающую, как правило, по эпифизарным хрящевым зонам, - эпифизеолиты.

При подозрении на БЦЖ-остит дополнительно получают обзорные рентгенограммы пораженного отдела в двух проекциях или проводят компьютерное томографическое исследование, что позволяет выявить характерные признаки патологии, регионарный остеопороз, атрофию кости, очаги деструкции в эпиметафизарных отделах длинных

трубчатых костей с тенями плотных включений, секвестров, контактную деструкцию суставных поверхностей, сужение суставной щели, уплотнение теней мягких тканей суставов. Необходимо также провести рентгенографическое обследование всех членов семьи, включая не только мать и отца пациента, но и бабушек, дедушек и прочих родственников, контактировавших с ребенком).

Диагностика БЦЖ-оститов до настоящего времени остается сложной прежде всего из-за особенностей течения болезни и трудности лабораторного подтверждения возбудителя, идентификация которых требует исследований, доступных не всем лабораториям и не всегда дающих положительный ответ. Это обусловлено не только техническим обеспечением лабораторных исследований, но и свойствами микобактерий, активность которых снижается под действием ранее принимаемых противотуберкулезных препаратов.

Быстрый и весьма простой метод видовой идентификации был разработан А. Telenti и соавт. С помощью ПЦР амплифицируют фрагмент гена, кодирующего белок теплового шока 65 кД, общий для большинства микобактериальных видов, размером 439 нуклеотидных пар. Затем этот фрагмент подвергают обработке с помощью двух рестрикционных фрагментов - Bste II и Hae III. При электрофорезе в геле 4% агарозы наблюдается характерный набор полос, исходя из результатов рестрикции двумя фрагментами. Получают

фрагменты ДНК микобактерий размерами (нуклеотидных пар). С помощью ПЦР может быть проведена видовая идентификация, в том числе идентификация штамма *M. bovis BCG*. Для этого анализируют наличие или отсутствие некоторых генов в геномных областях RD<sub>1</sub>, RD<sub>9</sub> и RD<sub>10</sub>. RD<sub>1</sub> отсутствует в *M. bovis* (BCG), но присутствует в вирулентных штаммах *M. bovis*. Применение ПЦР с использованием 3 -праймерной системы, позволяющей определить отсутствующий в *M. bovis* BCG участок ДНК, открыло возможность дифференцирования культуры *M. bovis* BCG от *M. tuberculosis* и *M. bovis*. При этом амплификат лизированный в тритоне X100 культуры *M. bovis* BCG демонстрирует в стандартном агарозном геле электрофорезе фрагмент ДНК около 200 нуклеотидных пар, тогда как другие виды микобактерий туберкулезного комплекса - фрагмент около 150 нуклеотидных пар.

Интересна методика определения ДНК-микробиочипов. Данная технология была предложена компанией Affimetrix (США). В этой системе проводят аналогичную ПЦР-амплификацию вариабельной области 16БгРНК с образованием ампликонов, меченных флюоресцеином, и последующей гибридизацией с ДНК-зондами (олигонуклеотидами) при высокой плотности их фиксации в микроучастках. Анализ регистрируется сканированием флюоресцирующих участков. Была продемонстрирована идентификация 54 видов микобактерий, в том числе и *M. bovis BCG*. Однако даже при таких новейших методиках выделить возбудителя - по-прежнему задача не из легких.

По данным многолетних исследований, проведенных в разных странах мира (Швеция, Чехия, Финляндия, Чили), частота костных осложнений вакцинации БЦЖ значительно колеблется - от 3,2 до 36,9 на 100 тыс. вакцинированных. Сводная статистика свидетельствует о том, что частота БЦЖ-оститов тем выше, чем более совершенны в них системы национального учета осложнений вакцинации, уровень профилактической работы, а также свойства применяемой вакцины.

Так, по данным литературы, в 1971 г. в Швеции из 27 больных БЦЖ-оститами только у 4 (14,8%) диагноз был подтвержден бактериологически. В Финляндии - средняя частота бактериологического подтверждения БЦЖ - оститов за 1960-1988 г. составила 56%, а за 1976-1979 гг. - 67%. В Санкт-Петербурге частота бактериологического подтверждения диагноза БЦЖ-остита с учетом результатов методов посева и ПЦР составляет 30%. Так как же поставить диагноз БЦЖ-остит?

Разработаны критерии, на основании которых возможна постановка этого диагноза:

- 1) наличие факта вакцинации БЦЖ на первом году жизни, возраст ребенка до 2 лет (включительно);
- 2) отсутствие контакта с туберкулезным больным;
- 3) несоответствие обширной деструкции кости при рентгенографическом обследовании и спокойного малосимптомного течения процесса;
- 4) отсутствие локального процесса в легких и других органах при обследовании;
- 5) наличие хотя бы одного из следующих признаков:

- выделение бактериального штамма БЦЖ из костного очага;
- выявление кислотоустойчивых микобактерий в мазках из костного очага;
- гистологическое подтверждение туберкулезного поражения кости.

Совокупность всех этих критериев дает основание ставить диагноз БЦЖ-остита.

Следует отметить, что у детей раннего возраста происходит быстрое нарастание деструктивных изменений в костной ткани, следовательно, важно как можно скорее госпитализировать ребенка в специализированное учреждение для проведения оперативного лечения. Ранняя диагностика заболевания требует от педиатров общей лечебной сети знания этой патологии. Дети с опухолевидными образованиями и деструктивными изменениями в костной ткани, подтвержденными рентгенографически, в обязательном порядке должны консультироваться детским фтизиатром, онкологом и другими специалистами.

Чаще<sup>1</sup> всего у детей поражаются трубчатые кости.

Беспокоит тот факт, что по-прежнему встречаются БЦЖ-оститы с поражением костей стопы. При расследовании этих случаев отмечены грубые нарушения инструкции по применению препарата, а именно - проведение других манипуляций в день вакцинации БЦЖ (в частности, забор крови на фенилкетонурию).

**Генерализованные БЦЖ-иты.** Это самое тяжелое осложнение вакцинации БЦЖ, возникающее у новорожденных с иммунодефицитными состояниями.

<sup>1</sup>. Локализация костных осложнений весьма разнообразна: встречаются поражения грудины, ребер, наиболее часто поражаются трубчатые кости.

Зарубежные авторы приводят частоту генерализованного БЦЖ-ита - 0,06-1,56 на 1 млн привитых. Это редкие поствакцинальные осложнения, которые связаны с диссеминацией и генерализацией БЦЖ-инфекции и сопровождаются поражением различных групп лимфатических узлов, кожи, костно-суставной системы, протекают по типу тяжелого общего заболевания с полиморфной клинической симптоматикой, обусловленной туберкулезным поражением различных органов и систем. На вскрытии обнаруживают милиарные бугорки и очаги казеозного некроза, из которых удается выделить микобактерии вакцинного штамма БЦЖ, а также гнойные очаги в печени и других

органах. Доказано, что подобные осложнения встречаются у детей с иммунодефицитными состояниями. Так, по данным Н.Н. Вундцеттель, Л.В. Пичугиной при иммунологическом обследовании 9 детей с генерализованной БЦЖ-инфекцией выявлены следующие нарушения: хроническая гранулематозная болезнь - 7 детей, гипер-IgM-синдром - у 1 ребенка и тотальная комбинированная иммунологическая недостаточность - у 1 ребенка.

## 7.5. ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

Лечение поствакцинальных осложнений (за исключением генерализованных) рекомендуется проводить амбулаторно под наблюдением фтизиопедиатра.

Госпитализация ребенка как в туберкулезный, так и в общесоматический стационар нежелательна. При отсутствии детского фтизиатра (ребенок из села или из района, где нет специалиста) ребенок может быть госпитализирован желательнее в бокс при общесоматическом стационаре.

Независимо от выявленного вида осложнения врачу необходимо назначить противотуберкулезные антибактериальные препараты. Однако количество препаратов, их доза, сочетание, длительность приема могут быть индивидуальными и зависеть от выраженности осложнения, возраста ребенка, переносимости препаратов.

Все дети с осложнениями после прививки против туберкулеза наблюдаются в диспансере по V группе учета.

**Лечение лимфаденитов.** Детям с лимфаденитами несвищевой (закрытой) формы назначают два противотуберкулезных препарата: изониазид - 15-20 мг/кг в сутки (чем меньше ребенок, тем выше доза изониазида) и рифампицин - 10 мг/кг в сутки; витамин В<sub>6</sub> через 30 мин после приема изониазида в дозах, соответствующих возрасту,

поливитамины. Суточную дозу стрептомицина вводят в одной инъекции внутримышечно, изониазид распределяют на два (или три - при больших дозах) приема внутрь до еды, рифампицин - в один прием за 40 мин до еды.

При свищевой форме лимфаденита у ребенка используют три противотуберкулезных препарата: стрептомицин - 20 мг/кг в сутки, изониазид - 15-20 мг/кг в сутки и рифампицин - 10 мг/кг в сутки; витамин В<sub>6</sub> через 30 мин после приема изониазида в дозах, соответствующих возрасту, поливитамины. Суточную дозу стрептомицина вводят в одной

инъекции внутримышечно, изониазид распределяют на два или три (при больших дозах) приема внутрь до еды, рифампицин - в один прием за 40 мин до еды. У детей до 3 лет суточную дозу изониазида увеличивают до 20 мг/кг в сутки. Причем 15 мг/кг дают внутрь, а 5 мг/кг - в виде 10% раствора изониазида, которым обкалывают лимфатический узел. Дозу изониазида вводят в одной инъекции. Обкалывание выполняют через день. Всего на один курс назначают 10 инъекций. При свищевой форме лимфаденита с большим количеством гноя последний эвакуируют шприцем до введения изониазида. Если продолжается скопление гноя в лимфатическом узле, через 2 нед курс инъекций повторяют. Кроме того, на 5-7 дней могут быть использованы компрессы с раствором, приготовленным из 0,45 мг рифампицина, 15 мл димексида и 85 мл дистиллированной воды. Длительное применение компрессов, особенно у детей раннего возраста, может сопровождаться мацерацией кожи вокруг участка поражения.

Через 1,5-2 мес от начала лечения при выраженной положительной динамике процесса, а именно - уменьшении лимфатического узла, явлений инфильтрации, гнойвыделения стрептомицин отменяют и в дальнейшем продолжают терапию двумя вышеназванными препаратами в указанных дозировках до полного излечения.

При отсутствии улучшения через 3 мес от начала лечения необходимо решить вопрос об оперативном вмешательстве - удалении казеозно-измененных лимфатических узлов. Операция должна проходить на фоне интенсивной терапии тремя противотуберкулезными препаратами (стрептомицин, изониазид и рифампицин). После операции в течение одного месяца ребенок продолжает получать три препарата. Затем стрептомицин отменяют и продолжают лечение двумя препаратами до полного заживления послеоперационной раны. При множественном поражении нескольких групп лимфатических узлов, над- и подключичных, аксиллярных вопрос о хирургическом вмешательстве

для исключения диссеминации процесса решается только после положительной динамики.

Противопоказанием к назначению стрептомицина является изменение со стороны слухового аппарата. Изониазид дети и подростки переносят хорошо. В редких случаях он вызывает аллергическую реакцию в виде сыпи на коже лица, рук, иногда туловища. Тогда изониазид заменяют фтивазидом в суточной дозе 40 мг/кг. При назначении рифампицина отмечают реакции со стороны печени в виде повышения трансаминаз, тошноты, рвоты,

поэтому необходимо раз в месяц детям, принимающим противотуберкулезные препараты, проводить биохимическое исследование крови. Рифампицин детям до 3 лет можно назначать в свечах, при этом дозу препарата увеличивают. При непереносимости этого препарата можно заменить его протионамидом 12,5 мг/кг в сутки или этамбутолом 25 мг/кг в сутки. Перед приемом протионамида принимают висмут в той же дозе. Этамбутол назначают детям только после осмотра окулистом при отсутствии патологии со стороны глаз. Окулист должен осматривать ребенка ежемесячно в процессе приема данного препарата.

Течение лимфаденитов длительное. Интеркуррентные, особенно инфекционные заболевания могут вызвать обострение даже на фоне лечения. В 50% случаев наступает полное рассасывание лимфатических узлов в 40-45% лимфатические узлы уменьшаются до размера и в 8-9% случаев наряду с уплотнением узлов наблюдается частичная их кальцинация.

Сформировавшийся крупный (свыше 10 мм), кальцинат подлежит удалению, так как у маленьких детей могут развиваться симптомы интоксикации. За месяц до хирургического вмешательства назначают два препарата - изониазид по 15 мг/кг в сутки и рифампицин по 10 мг/кг в сутки. Во время операции в рану вводят стрептомицин 20 мг/кг и затем в течение одного месяца ребенок должен получать три противотуберкулезных препарата, т.е. присоединяют инъекции стрептомицина. После отмены стрептомицина ребенок продолжает получать два препарата до полного заживления раны в течение не менее 1,5-2 месяцев.

***Лечение инфильтратов с изъязвлением в центре.*** При инфильтратах больших размеров от 20 до 30 мм назначают на один месяц три противотуберкулезных препарата: стрептомицин - 20 мг/кг в сутки, изониазид - 15 мг/кг в сутки, рифампицин - 10 мг/кг в сутки; витамин В<sub>6</sub> в сутки через 30 мин после приема изониазида в дозах, соответствующих возрасту. В дальнейшем оставляют два препарата до полного рассасывания инфильтрата.

Длительность течения этого вида осложнения - от 2 до 3-х мес в зависимости от их проявления. Исход - полное рассасывание с образованием рубца различной выраженности.

С целью диагностики или лечения пунктирование инфильтратов противопоказано.

**Лечение холодных абсцессов.** При небольших абсцессах (до 20 мм в диаметре) в центре, т.е. в месте наиболее выраженной флюктуации, производят пункцию с эвакуацией его содержимого и последующим введением через эту же иглу стрептомицина - 20 мг/кг в сутки. При крупных абсцессах (свыше 20 мм) в центре скальпелем делают надрез - 3-4 мм. После отхождения гноя на место поражения для снятия явлений экссудации накладывают повязку с гипертоническим раствором, меняя ее каждый день. Через неделю заметно уменьшается гнойное отделяемое, и компрессы отменяют. Крупные абсцессы (свыше 20 мм) лечат в течение 15-30 дней тремя противотуберкулезными препаратами: стрептомицин - 20 мг/кг в сутки, изониазид - 15 мг/кг в сутки, рифампицин - 10 мг/кг в сутки. Через месяц наступает уменьшение его размеров за счет рассасывания; стрептомицин отменяют, и ребенок продолжает получать два препарата до полного излечения. Течение холодного абсцесса - 2-4 мес, исход - рассасывание с остающимся рубцом, размер которого зависит от размера участка поражения.

**Лечение язв.** Назначают два противотуберкулезных препарата - изониазид - 15 мг/кг в сутки и рифампицин - 10 мг/кг в сутки. При разрастании на дне язвы грануляций рекомендуется использовать местное лечение. Два раза в день дно язвы присыпают порошком изониазида, доза которого определяется величиной язвы - от 0,1 до 0,3 г. За 3 часа до сна язву необходимо покрыть гидрокортизоновой мазью. Для более длительного сохранения мази на область плеча накладывают марлевый валик (язва должна быть в его центре), который прибинтовывается к плечу. При соскальзывании валика его необходимо вновь хорошо зафиксировать. Течение процесса обусловлено размером язвы. При небольших (до 20 мм) язвах уже через 1,5-2 мес наступают рассасывание и рубцевание. При крупных язвах разрастающиеся грануляции тормозят явления репарации, и процесс протекает длительно, до 4 мес. Заживление язвы сопровождается развитием грубого гипертрофического рубца.

**Лечение келоидных рубцов.** В основе лечения лежит рассасывающая терапия, которая является чаще полиативной. Радикальные методы лечения отсутствуют. Особо следует подчеркнуть, что при любых (по размеру и состоянию активности) обнаруженных келоидных рубцах категорически противопоказано их хирургическое удаление, так как последнее через 3 мес после вмешательства ведет к бурному, ничем не останавливаемому росту келоида. Не рекомендуется использовать и криотерапию, которая также вызывает

травму рубца. Показанием к назначению рассасывающей терапии является активность рубца, которая проявляется в постепенном увеличении его размеров, плотности, чувства зуда и покалывания в области рубца, иногда иррадиирующих болей в левое плечо. Кроме того, звездчатая, неправильная его форма всегда свидетельствует об активности рубца.

Существует два метода воздействия на келоидные рубцы. Первый - внутримышечное введение (ежедневно) небольших доз пирогенала с последующим обкалыванием рубца (через день) гидрокортизоном и лидазой. Схема введения пирогенала: 1-й день - 50 минимальных пирогенных доз в/м в ягодичную мышцу; 2-й день - 50 доз; 3-й день - 70 доз, 4-й день - 70 доз; 5-й день - 100 доз; 6-й день - 100 доз; 7-й день - 120 доз, 8-й день - 120 доз, 9-й день - 150 доз, 10-й день - 150 доз и так до 30 дней детям до 14 лет. Подросткам на 10-й день вводят 200 м.п.д. и так до 30 дней.

Пирогенал повышает проницаемость сосудов и основного вещества соединительной ткани, способствуя некоторому рассасыванию келоидного рубца. Лечение проводят в период полного здоровья ребенка. До начала введения пирогенала исследуют кровь и мочу пациента, измеряют артериальное давление. В основном дети и подростки хорошо переносят лечение.

Очень редко пирогенал вызывает подъем температуры тела до субфебрильных, а иногда и фебрильных цифр. В таких случаях прежде всего необходимо исключить интеркуррентные заболевания (ОРЗ, ангину или другие, в основном инфекционные). При подъеме температуры тела в связи с введением пирогенала последний отменяют на 2-3 дня, затем вновь продолжают инъекции с дозы, на которой остановились, прервав лечение. Полная непереносимость пирогенала является противопоказанием для его введения. После окончания лечения пирогеналом следует 3-недельный перерыв, затем - лечение лидазой и гидрокортизоном. Обкалывания проводят через

день по схеме: обкалывание вокруг келоидного рубца в 2 инъекции, под рубец; 1-й день - 64 ед. лидазы и гидрокортизон - 1 см (25 мг), 3-й день - 64 ед. лидазы; 5-й день - 64 ед. лидазы; 7-й день - 64 ед. лидазы и гидрокортизон - 1 см (25 мг); 9-й день - 64 ед. лидазы; 11-й день - 64 ед. лидазы; 13-й день - 64 ед. лидазы и гидрокортизон - 1 см (25 мг); 15-й день - 64 ед. лидазы; 17-й день - 64 ед. лидазы; 19-й день - 64 ед. лидазы и гидрокортизон - 1 см (25 мг). Противопоказанием к лечению лидазой является непереносимость, которая сопровождается появлением болезненного плотного инфильтрата различной величины в

месте введения лидазы. На появившийся инфильтрат накладывается тепловой компресс, через 1-2 дня инфильтрат рассасывается. В таких случаях обкалывание (4 раза) проводят только гидрокортизоном.

Нередко используются нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак), а также мази «Медерма», «Контрактубекс» в комплексе с физиотерапевтическим воздействием.

При небольших (до 20 мм) рубцах и нерезко выраженной его активности (редкий зуд, отсутствие покалывания в его области, неплотная консистенция, бледное окрашивание) достаточно провести один курс лечения, однако обязательно длительное наблюдение.

Через полгода или год в зависимости от интенсивности роста при продолжающемся увеличении рубца рекомендуется использовать другой метод - ультразвуковое воздействие на келоид с последующим электрофорезом тиосульфата натрия.

Схема лечения: фонофорез гидрокортизона (состав мази - эмульсия гидрокортизона 25,0 мл, ланолин и вазелин по 25,0 мг) на область келоидного рубца по лабильной методике. Интенсивность УЗ от 0,2 до 0,8 Вт/см, продолжительность от 3 мин с постепенным увеличением времени до 10 мин. Сразу после окончания ультразвукового воздействия ежедневно применяют электрофорез 5% раствора тиосульфата натрия. Электродную прокладку, смоченную раствором тиосульфата натрия, накладывают на рубец и соединяют с отрицательным полюсом. Вторую прокладку располагают в области этого же плеча на 5-8 см ниже. Плотность тока 0,03 - 0,08 мА/см. Время воздействия 10-15 мин. Таким образом, пациент в один и тот же день получает лечение УЗ и электрофорезом. Всего проводят по 15 процедур УЗ и электрофореза на курс.

Тиосульфат натрия обладает противовоспалительным, антиаллергическим действием и в то же время является антиоксидан-

том - соединением, способным тормозить перекисное окисление липидов, которому принадлежит ведущая роль в формировании зрелой соединительной ткани. Фонофорез гидрокортизона (УЗ) с последующим электрофорезом тиосульфата натрия способствует некоторому рассасыванию, размягчению келоидных рубцов и препятствует дальнейшему росту рубца. Электрофорез проводят в присутствии медицинской сестры для предотвращения возможного (при более длительном воздействии, чем указано) ожога

кожи. Врач должен внимательно следить за состоянием келоидного рубца. В случае появления экскориаии на рубце после электрофореза необходимо сделать перерыв в лечении на 1-4 дня, затем продолжить процедуры.

Дети и подростки хорошо переносят лечение. Побочные реакции отсутствуют. До приема процедур измеряют артериальное давление. Противопоказания к использованию фоно- и электрофореза практически отсутствуют. Исключением, как и при первом методе, являются инфекционные заболевания, нарушения по тем или иным причинам общего состояния ребенка, не связанного с келоидным рубцом. При крупных (свыше 20 мм) келоидных рубцах бывает недостаточно проведения одного или двух курсов терапии, поэтому каждые полгода в течение 2-4 лет пациентам повторяют курсы лечения, чередуя первый метод со вторым до остановки роста рубца или значительном его замедлении. При увеличении рубца за год на 2-4 мм и снижении его активности можно повторно использовать метод ультразвукового воздействия в сочетании с электрофорезом.

Особого внимания врача требуют дети и подростки, у которых ранее, несмотря на абсолютные противопоказания, келоидные рубцы были удалены. В этих случаях рубцы становятся крупными, иногда бугристыми, неправильной формы, высоко поднимающиеся над уровнем кожи, очень плотные с выраженным чувством зуда в области рубца и болями, иррадиирующими в плечо. Больных из-за интенсивности зуда беспокоит бессонница. Таким больным рекомендуется проводить 5-10 курсов лечения, причем 5 курсов - чередуя один метод лечения с другим. Эффект от лечения достигается медленно и выражается в уменьшении или прекращении зуда, болей, снижении интенсивности окрашивания рубца. При достижении хотя бы небольшого положительного результата далее при повторных курсах используют только метод ультразвукового воздействия

в сочетании с электрофорезом, сократив время между повторными курсами до 3-х мес.

Цель терапии считается достигнутой в случае прекращения роста рубца. Случаи полного рассасывания келоидного рубца весьма редки.

*Лечение оститов и генерализованных БЦЖ-итов* проводят 3-4 противотуберкулезными препаратами. Детям с оститами назначают терапию в соответствии с общепринятыми методами лечения костного туберкулеза. Показано оперативное лечение в ранние сроки, так как у детей до 3 лет быстро нарастает деструкция кости. Противотуберкулезную

терапию начинают от момента постановки диагноза; в среднем она составляет 10-12 мес непрерывного курса от даты оперативного лечения. При антибактериальной терапии обязательно показаны остеотропные препараты, гепатопротекторы, при необходимости железосодержащие. Рекомендован массаж, местно - электрофорез с тубазидом, а также с кальцием, фосфором; ЛФК, санаторно-курортная реабилитация (санаторий «Кирицы» Рязанской области).

Детям с генерализованным поражением органов БЦЖ-этиологии необходимо проводить иммунологическое обследование для уточнения характера иммунодефицита (хроническая гранулематозная болезнь и пр.) с последующим наблюдением у иммунолога. Противотуберкулезную терапию проводят 4 препаратами в комплексе с препаратами, необходимыми для лечения основного заболевания.

Детям с БЦЖ-оститами и генерализованными БЦЖ-итами после проведенного основного курса химиотерапии показано сезонное противорецидивное лечение двумя противотуберкулезными препаратами (изониазид, рифампицин).

## ГЛАВА 8 ПРЕВЕНТИВНОЕ (ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ) ЛЕЧЕНИЕ

Превентивное лечение в целях предупреждения туберкулеза назначает фтизиопедиатр. **Этот раздел работы должен быть приоритетным в работе фтизиопедиатрической службы.** Профилактическое лечение проводят детям и подросткам, впервые инфицированным МБТ («вираж», ранний период латентной туберкулезной инфекции), а также из групп повышенного риска по заболеванию туберкулезом.

При установленном «вираже» ребенка направляют к фтизиатру, у которого ребенок наблюдается в течение года. После раннего периода первичной туберкулезной инфекции ребенок остается инфицированным МБТ (при отсутствии факторов риска по заболеванию туберкулезом и при условии проведения своевременной химиопрофилактики) либо развивается локальный туберкулез в различные сроки после первичного инфицирования (в зависимости от массивности и вирулентности МБТ, от состояния макроорганизма).

Организацию превентивного лечения осуществляют дифференцированно в зависимости от факторов риска по заболеванию. При наличии специфических факторов риска (отсутствие БЦЖ, контакт с больным туберкулезом) превентивное лечение проводят

обязательно в условиях стационара или санатория, в остальных случаях объем и место проведения профилактического лечения решают индивидуально.

*Первичная профилактика туберкулеза* - проведение лечения у неинфицированных детей и подростков, имеющих контакт с больным туберкулезом (IV группа ДУ у фтизиатра) - химиопрофилактика.

*Вторичная профилактика туберкулеза* - проведение превентивного лечения у инфицированных детей и подростков по результатам массовой туберкулинодиагностики (VI группа ДУ у фтизиатра).

## 8.1. ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

### **I. Дети и подростки, инфицированные МТБ.**

1. В раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (вираж туберкулиновых проб) без локальных изменений.
2. В раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (вираж туберкулиновых проб) с гиперергической реакцией на туберкулин.
3. С нарастанием чувствительности к туберкулину.
4. С гиперергической чувствительностью к туберкулину.
5. С монотонной чувствительностью к туберкулину в сочетании с факторами риска по заболеванию туберкулезом.

### **II. Дети и подростки из контакта с больными туберкулезом. *Подход к профилактическому лечению детей из групп риска по туберкулезу***

*должен быть индивидуальным с учетом эпидемиологических и социальных факторов риска.* При этом необходимо помнить, что химиопрофилактика одним противотуберкулезным препаратом (изониазид или фтивазид или метаизид в возрастных дозировках) в амбулаторных условиях может проводиться детям из IV, VI-A, VI-B групп только при отсутствии у них дополнительных (специфических или неспецифических) факторов риска по развитию заболевания. Контакт инфицированного ребенка с больным

туберкулезом и наличие других факторов риска являются наиболее угрожающими показателями, способствующими развитию туберкулеза. Превентивная терапия у таких детей должна проводиться двумя противотуберкулезными препаратами в условиях детских специализированных учреждений. При наличии у наблюдаемых пациентов аллергических заболеваний профилактическое лечение проводят на фоне десенсибилизирующей терапии.

Химиопрофилактику детям назначают на 3 мес, превентивное лечение проводят индивидуально в зависимости от факторов риска от 3 до 6 мес.

Контроль за эффективностью химиопрофилактики (превентивного лечения) осуществляют с учетом клинико-лабораторных показателей и туберкулинодиагностики. Снижение чувствительности к туберкулину, удовлетворительные клинико-лабораторные показатели и отсутствие заболевания свидетельствуют об эффективности проводимых профилактических мероприятий. Дальнейшее нарас-

тание чувствительности к туберкулину или отрицательная динамика клинико-лабораторных показателей требует более тщательного обследования ребенка на туберкулез.

## 8.2. МЕТОДИКА ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

После проведенного комплексного обследования у фтизиатра и установления этиологии чувствительности к туберкулину:

**1. Впервые инфицированным туберкулезом** (группа учета б-А), не имеющим факторов риска, с неизменными клинико-лабораторными и иммунологическими показателями, при умеренной реакции Манту 2ТЕ ППД-Л, пороге чувствительности к туберкулину на 5-разведение и меньше и положительной реакции на 2 разведения градуированной реакции Пирке профилактическое лечение получают одним антибактериальным препаратом группы ГИНК (изониазид или метаизид - 10 мг/кг; фтивазид - 20 мг/кг массы тела, раз в день утром в сочетании с пиридоксином), в интермиттирующем режиме в течение 6 мес. Место проведения - амбулаторно или в санатории.

Превентивное лечение - два антибактериальных препарата (изониазид - 10 мг/кг массы тела раз в день утром в сочетании с пиридоксином и этамбутол - 20 мг/кг массы тела или

пиразинамидом 25 мг/кг, раз в день) назначают детям с комплексом факторов риска, с измененными клинико-лабораторными и иммунологическими показателями реактивности организма. Чувствительность к туберкулину в реакции Манту с 2ТЕ ППД-Л - выраженная, гиперергическая, порог чувствительности на 6-разведение и больше, положительные реакции на 3-разведение и больше градуированной реакции Пирке. Лечение проводят в течение 6 мес в зависимости от динамики туберкулиновой чувствительности в интермиттирующем режиме. Место проведения - в стационаре или санатории.

**2. Нарастание чувствительности к туберкулину** (группа учета 6-В) у ранее инфицированных туберкулезом после проведения обследования в условиях ПТД (0 группа диспансерного учета) и санации очагов неспецифической инфекции при отсутствии факторов риска заболевания требует назначения профилактического лечения одним противотуберкулезным препаратом в течение 6 мес в интермиттирующем режиме амбулаторно или в санаторных условиях. При наличии комплекса факторов риска с измененными клинико-лабораторными и

иммунологическими показателями реактивности организма проводят превентивное лечение 2 антибактериальными препаратами (возможен интермиттирующий прием). Чувствительность к туберкулину в реакции Манту с 2ТЕ ППД-Л - выраженная, гиперергическая, порог чувствительности - на 6-разведение и больше, положительные реакции - на 3-разведение и больше градуированной реакции Пирке. Лечение проводят в течение 6 мес в зависимости от динамики туберкулиновой чувствительности. Место проведения - амбулаторно или в санатории.

**3. Гиперергическая чувствительность к туберкулину** (группа учета 6-Б) в случаях отсутствия факторов риска с неизменными клиниколабораторными и иммунологическими показателями требует назначения профилактического лечения одним противотуберкулезным препаратом в течение 3 мес амбулаторно или в условиях санатория в сочетании с антигистаминными препаратами. В случае снижения чувствительности к туберкулину до нормергической (за исключением первичного инфицирования - см. пп. 1 и 2) лечение можно прекратить. При сохранении гиперергической чувствительности к туберкулину лечение должно быть продолжено до 6 мес двумя противотуберкулезными препаратами с проведением углубленного рентгенотомографического обследования органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, анализа мочи на БК и др. по показаниям.

При наличии факторов риска заболевания с измененными клинико-лабораторными и иммунологическими показателями реактивности организма и гиперергической чувствительности с порогом чувствительности к туберкулину на 6-разведение и больше, положительных реакциях на 3-разведение и больше градуированной реакции Пирке, проводят превентивное лечение в течение 6 мес в зависимости от динамики туберкулиновой чувствительности (возможен интермиттирующий режим). Место проведения - стационар или санаторий.

**4. Дети и подростки в очагах туберкулеза** (4-я группа учета), неинфицированные туберкулезом и инфицированные более года без дополнительных медико-социальных факторов риска из семейных, родственных, квартирных контактов с бациллярными больными или животными, а также с бактериовыделителями, выявленными в детских и подростковых учреждениях, получают 3-месячный курс одним противотуберкулезным препаратом. По окончании курса лечения при сохранении отрицательной реакции на туберкулин (2 ТЕ ППД-Л) лица, не инфицированные туберкулезом, находятся

под наблюдением фтизиатра диспансера. Если выявляется «вираж» туберкулиновых проб или гиперергическая чувствительность к туберкулину, лечение должно быть продолжено до 6 мес двумя противотуберкулезными препаратами (с учетом лекарственной устойчивости выделяемых бактериовыделителем МБТ) с углубленным рентгеномографическим обследованием органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, анализа мочи на БК и др. по показаниям. Дети, инфицированные туберкулезом, но при сохранившейся низкой чувствительности к туберкулину после 3-месячного курса лечения находятся под наблюдением фтизиатра. При нарастании чувствительности к туберкулину в процессе наблюдения назначают повторный курс лечения двумя противотуберкулезными препаратами в течение 3 мес с проведением углубленного рентгеномографического обследования органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, анализа мочи на БК и др. по показаниям.

Дети и подростки с гиперергической реакцией на туберкулин или (и) «виражом» туберкулиновых проб, или с нарастанием чувствительности на туберкулин более 6 мм, находящиеся в контакте с больными туберкулезом, выделяющими МБТ, должны получать контролируемую превентивную терапию двумя противотуберкулезными препаратами с учетом лекарственной чувствительности микобактерий. При наличии дополнительных медико-социальных факторов риска - обязательно в санаторных условиях или в

стационаре, амбулаторно - только при отсутствии факторов риска заболевания активным туберкулезом.

Используемые препараты:

- **Изониазид (H)** - противотуберкулезный препарат, активен в отношении микобактерий туберкулеза;
- **Рифампицин (R)** - полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, активен в отношении микобактерий туберкулеза;
- **Пиразинамид (Z)** - пиразиновый аналог никотинамида, оказывает бактерицидное действие на микобактерии туберкулеза;
- **Этамбутол (E)** - противотуберкулезный препарат бактериостатического действия.

В процессе наблюдения за ребенком из группы риска по заболеванию туберкулезом в условиях ПТД необходимо помнить, что течение туберкулезной инфекции, а также длительное лечение детей противотуберкулезными препаратами способствует снижению защитных сил организма и приводит к увеличению соматической заболеваемости.

Повысить устойчивость организма и снизить риск заболеваемости

туберкулезом можно путем создания специфического иммунитета против наиболее часто встречаемых неспецифических заболеваний в этом возрасте.

Указанная цель решается способом, который заключается в том, что в организм ребенка во время проведения превентивной химиотерапии противотуберкулезными антибактериальными препаратами вводят иммуностимуляторы местного действия и осуществляют сезонную вакцинопрофилактику против гриппа и против пневмококковой инфекции в группе часто болеющих детей или при наличии других неспецифических факторов риска.

Фтизиатрам и педиатрам общей лечебной практики необходимо помнить, что проведение других профилактических прививок во время лечения латентной туберкулезной инфекции запрещено (табл. 1).

**Таблица 1.** Протокол профилактического лечения в группах детей, инфицированных МБТ

## Применяемые схемы превентивной химиотерапии

<b>Количество препаратов</b>		<b>Один антибактериальный препарат группы ГИНК Н</b>	<b>Два антибактериальных препарата HZ/HE/HR</b>	
<b>Длительность</b>		3 - 6 мес	3-6 мес	
<b>Место проведения</b>		Амбулаторно, санаторий	Санаторий, стационар	
<b>Факторы риска заболевания туберкулезом (медико-биологический, эпидемический, социальный)</b>		отсутствует или 1 фактор риска	Два и более	
<b>Характеристика процесса перед началом лечения</b>	Клинико-лабораторные показатели	N	Изменены	
	Иммунологические показатели	N	N или снижены	
	Чувствительность к туберкулину	Реакция Манту 2ТЕ	Слабая 5-9 мм, умеренная 10-14 мм	Выраженная 15-16 мм, гиперергическая 17 мм и более
		Градуированная реакция Манту	5-разведение и меньше	6-разведение и больше
	Градуированная кожная проба Пирке	на 2 разведения (100% и 25%)	на 3 разведения и больше (100%, 25%, 5%)	

## ГЛАВА 9 САНИТАРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Направлена на предупреждение инфицирования МБТ здоровых людей, организацию противотуберкулезных мероприятий. Основная задача санитарной профилактики - ограничить и по возможности сделать безопасным контакт больного туберкулезом с окружающими его здоровыми людьми в быту, на работе, в общественных местах.

**Очаг туберкулеза** - место пребывания источника МБТ вместе с окружающими его людьми и обстановкой в тех пределах пространства и времени, в которых возможно возникновение новых заражений и заболеваний.

*Территориальный очаг туберкулеза* - это квартира, в которой проживает больной, лестничная клетка, подъезд этого дома и группа близлежащих домов, объединенных общим двором.

Очаги туберкулеза имеют *пространственные границы* (жилище, место работы, учебы, воспитания, лечения; группы людей, с которыми больной общается постоянно или временно) и *временные границы* (весь период общения с источником МБТ и продолжительность инкубации у контактных).

**Источниками микобактерий туберкулеза** являются больные люди и животные, выделяющие во внешнюю среду возбудителей человеческого вида (антропонозный туберкулез) или бычьего вида (зоонозный туберкулез). Если заболевание вызвано нетуберкулезными микобактериями, его относят к микобактериозам.

По степени эпидемической опасности *источники* микобактерий туберкулеза неоднородны. Целесообразно выделять несколько категорий больных, в окружении которых должен проводиться комплекс противоэпидемических мероприятий.

Основную, наиболее опасную для окружающих и многочисленную категорию источников инфекции составляют больные активным туберкулезом органов дыхания, у которых выделение возбудителя установлено любым из обязательных при обследовании методов (бактериоскопия, посев).

Источниками инфекции являются и больные активным туберкулезом органов дыхания без установленного указанными методами бактериовыделения. Ввиду выделения незначительного количества микобактерий они опасны в основном для высоковосприимчивых детей, подростков и других лиц со сниженным иммунитетом.

Очаги туберкулеза формируют также больные внелегочными локализациями процесса, которые выделяют возбудителя через свищевые ходы, с мочой, испражнениями, выделениями из полости матки и влагалища и менструальной кровью. Эти больные представляют меньшую эпидемическую опасность для окружающих, чем больные туберкулезом органов дыхания.

Животные создают *особую* категорию источников микобактерий. Эпидемические очаги туберкулеза имеют пространственные и временные границы. В пространственные границы антропонозного очага входят жилище больного, место его работы, обучения, воспитания, лечения, а также коллективы и группы людей, с которыми он общается постоянно, периодически или временно. Очагом может оказаться квартира, дом, общежитие, учреждение социального обеспечения, детское учреждение, лечебно-профилактическое учреждение, подразделение предприятия, весь небольшой населенный пункт (деревня, поселок), если его жители тесно общаются между собой.

Опасность больного туберкулезом как источника инфекции и риск возникновения в очагах новых заболеваний зависят от следующих основных факторов:

- локализации процесса у больного, так как поражение органов дыхания формирует наиболее мощный аэрогенный механизм передачи возбудителя, сопровождающийся интенсивным обсеменением очага;
- массивности выделения больным микобактерий, их жизнеспособности, лекарственной устойчивости и вирулентности;
- качества выполнения больным и контактными противоэпидемического режима;
- наличия в окружении больного детей, подростков, беременных женщин и других лиц с повышенной восприимчивостью к туберкулезной инфекции;
- характера жилища (общежитие, коммунальная, отдельная квартира, индивидуальный дом, учреждение закрытого типа), определяющего возможность изоляции больного, теснота общения с контактными, их количество, а также уровня санитарно-коммунального благоустройства жилища (горячее и холодное водоснабжение и т.д.);
- социального статуса больного, влияющего на невыполнение режима терапии и противоэпидемического режима в очаге.

Конкретное сочетание указанных факторов и различный уровень их выраженности и определяют степень эпидемической опасности очага.

В различных коллективах и группах населения вследствие интенсивной миграции населения при значительном количестве невыявленных источников инфекции могут возникнуть групповые заболевания туберкулезом, то есть вспышки.

**Вспышкой** называется ограниченное по масштабам и времени возникновение группы этиологически однородных заболеваний, объединенных общими источниками, путями передачи и условиями заражения. Они могут возникать в детских коллективах, по месту работы, учебы, в учреждениях социального обеспечения, лечебно-профилактических учреждениях с продолжительным пребыванием больных (психиатрические и другие учреждения), в небольших относительно изолированных населенных пунктах, где имеются условия для частого и тесного общения людей. Очаги туберкулеза со вспышечным характером эпидемического процесса требуют особенно глубокого, комиссионного изучения специалистами фтизиатрической и противоэпидемической служб и разработки с участием администрации учреждения и администрации населенного пункта плана мероприятий по их локализации и ликвидации.

Если эпидемический процесс с групповыми заболеваниями туберкулезом принимает в границах очага затяжной характер, такой тип процесса относят к *эндемическому*. В этих случаях в населенном пункте или коллективе имеются устойчивые условия, способствующие развитию эпидемического процесса, поэтому требуется комиссионное обследование очага специалистами. В разработке и реализации плана противотуберкулезных мероприятий в подобных очагах, кроме фтизиатров и эпидемиологов, обязательно участвует администрация территории или учреждения

Очаги туберкулеза по своей эпидемиологической характеристике крайне неоднородны. В зависимости от риска возникновения новых заболеваний их следует разделить на 5 групп: очаги с наибольшим риском заражения туберкулеза, с меньшим риском, минимальным и потенциальным риском. Особое место среди них составляют очаги зоонозного типа.

К *первой группе* относят очаги, сформированные больными туберкулезом органов дыхания, у которых установлено выделение микобактерий туберкулеза (МБТ). В этих очагах сочетаются все или большая часть неблагоприятных факторов: проживают дети и подростки, имеют место грубые нарушения больным противоэпидемического режима, тяжелые

бытовые условия. Такие условия чаще всего встречаются в общежитиях, коммунальных квартирах, учреждениях закрытого типа, в которых невозможно выделить для больного отдельную комнату. Это социально отягощенные очаги. Среди них необходимо выделять «территориальные» очаги туберкулеза. Территориальный очаг туберкулеза - это квартира, в которой проживает больной туберкулезом органов дыхания с обильным бактериовыделением (МБТ определяются методом бактериоскопии мазка мокроты или дают сплошной рост при посеве на питательные среды), лестничная клетка и подъезд этого дома и группа близлежащих домов, объединенных общим двором.

Во *вторую группу* включают очаги, в которых проживают больные туберкулезом органов дыхания, выделяющие МБТ, но проживающие в отдельных квартирах без детей и подростков, где больной соблюдает санитарно-гигиенический режим. Это социально благополучные очаги.

К *третьей группе* относят очаги, где проживают больные активным туберкулезом органов дыхания без установленного при взятии на учет выделения МБТ, но проживающие с детьми и подростками. Эту группу очагов формируют также больные с внелегочными локализациями туберкулеза с выделением МБТ и без выделения МБТ с наличием язв и свищей.

*Четвертая группа* формируется из очагов, в которых у больных активным туберкулезом органов дыхания установлено прекращение выделения МБТ в результате лечения (условные бактериовыделители); проживающие здесь дети и подростки и не имеют отягощающих факторов. К этой же группе относят очаги, где больной, выделяющий МБТ, выбыл (умер). Это контрольная группа очагов.

*Пятую группу* составляют очаги зоонозного происхождения.

Принадлежность очага туберкулеза к той или иной группе определяет участковый фтизиатр при обязательном участии врача-эпидемиолога. Этот порядок сохраняется при переводе очага из одной эпидемиологической группы в другую в случае изменения в очаге условий, повышающих или понижающих риск заражения или заболевания. Целью противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулеза является предупреждение новых случаев инфицирования МБТ и заболеваний в окружении больного. Важным является также привитие больному таких навыков, которые снижают его опасность как

источника инфекции для окружающих не только в очаге по месту жительства, но и за его пределами.

**Работа в очагах.** В работе в очаге туберкулеза можно выделить 3 периода:

- 1) первичное обследование и проведение первичных мероприятий;
- 2) динамическое наблюдение за очагом;
- 3) подготовка к снятию с учета и исключение его из числа очагов туберкулеза.

Основную часть противоэпидемической работы в очагах осуществляет фтизиатрическая служба. В обязанности фтизиатрической службы по разделу работы в очагах входят:

- эпидемиологическое обследование очага, оценка риска заражения в очаге в соответствии с факторами риска (раздел 2 и приложение 1), разработка плана мероприятий, динамическое наблюдение за очагом; первичное обследование очага антропонозного туберкулеза целесообразно проводить со специалистом территориального центра госсанэпиднадзора, а очага зоонозного туберкулеза - специалистами фтизиатрической, санитарноэпидемиологической и ветеринарной служб;
- госпитализация и лечение больного;
- изоляция больного в пределах очага, если он не госпитализирован, и изоляция детей;
- заказ и организация заключительной дезинфекции, организация текущей дезинфекции и обучение ее методам больного и контактных;
- первичное обследование контактных;
- наблюдение за контактными и их динамическое обследование (проведение флюорографического обследования, проб манту, бактериологического обследования, общих клинических анализов);
- проведение профилактического лечения, ревакцинация БЦЖ неинфицированных контактных;

- работа с больным и контактными по обучению их здоровому образу жизни и гигиеническим навыкам;
- представление документов на улучшение жилищных условий в отдел учета и распределения жилой площади территориального управления административного района (города);
- определение условий, при которых очаг может быть снят с эпидемиологического учета;
- заполнение и динамическое ведение карты, отражающей характеристику очага и проводимых в нем мероприятий.

В небольших населенных пунктах, отдаленных от диспансера, эти мероприятия выполняют специалисты участковой амбулаторно-поликлинической сети при методической помощи фтизиатра диспансера и эпидемиолога центра госсанэпиднадзора.

Первичное посещение очага по месту жительства больного проводят участковый фтизиатр и эпидемиолог не позднее 3 дней от момента его регистрации. При этом уточняют место жительства, профессию больного, возможность его проживания по другим адресам; выявляют контакты в семье, квартире, с другими родственниками и лицами. Крайне важно уточнить сведения о месте работы (обучения), в том числе по совместительству (адрес, район и т.д.), где также формируется очаг. При посещении очага заполняют карту эпидемиологического обследования и наблюдения за туберкулезным очагом по единой форме для противотуберкулезных диспансеров и центров госсанэпиднадзора (приложение 2). В очаге детально оценивают условия быта, уровень санитарно-гигиенических навыков членов семьи и других контактных. Со всеми контактными проводят беседу о состоянии их здоровья, сроках и содержании их обследования, характере дальнейшего наблюдения, обсуждают план оздоровительных мероприятий. Детально рассматривают вопросы противоэпидемических мероприятий. Врач отвечает на все вопросы. Разрабатывают план оздоровления очага.

***Содержание обследования, бесед и рекомендаций должно обязательно отвечать требованиям медицинской этики. Это особенно важно при возвращении больного из стационара.***

В ходе первичного эпидемиологического обследования очага следует решить вопрос о максимально возможной изоляции больного в домашних условиях - выделить больному отдельную комнату или часть ее, отгороженную ширмой, кровать, вешалку, полотенце, посуду, белье.

Не позднее 3 дней после установления диагноза туберкулеза, подлежащего регистрации в центре госсанэпиднадзора, противотуберкулезный диспансер сообщает о больном по месту его работы или учебы, в детское дошкольное учреждение, школу, поликлинику, женскую консультацию, а также в районное жилищно-эксплуатационное управление для исключения вселения в квартиру больного новых жильцов или вселения в коммунальные квартиры больных туберкулезом. В поликлиниках и женских консультациях проводят обмен информацией о больных, маркировку историй болезни больных и лиц, находящихся в контакте с больным. Женские консультации сообщают в противоту-

беркулезные диспансеры информацию о беременных, состоящих на учете в ПТД, включая контактных с больными.

Детям, подросткам и взрослым, находящимся в контакте с бактериовыделителями, проводят профилактическое лечение. Дети и подростки, не инфицированные туберкулезом и инфицированные более года без дополнительных медико-социальных факторов риска из семейных, родственных, квартирных контактов с бациллярными больными или животными, а также с бактериовыделителями, выявленными в детских и подростковых учреждениях, получают 3-месячный курс одним противотуберкулезным препаратом. По окончании курса лечения, если сохраняется отрицательная реакция на туберкулин (2 ТЕ ППД-Л), дети могут быть выписаны под наблюдение диспансера. Если выявляется «вираж» туберкулиновых проб или гиперергическая чувствительность к туберкулину, лечение должно быть продолжено до 6 мес двумя противотуберкулезными препаратами (с учетом лекарственной устойчивости выделяемых бактериовыделителем МБТ) с проведением углубленного рентгено-томографического обследования органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, анализа мочи на БК и др. по показаниям. Дети и подростки с гиперергической реакцией на туберкулин или (и) «виражом» туберкулиновых проб, или с нарастанием чувствительности на туберкулин более 6 мм, находящиеся в контакте с больным туберкулезом, выделяющим МБТ, должны получать контролируемую превентивную терапию двумя противотуберкулезными препаратами с учетом лекарственной чувствительности микобактерий, при наличии дополнительных

медико-социальных факторов риска - в санаторных условиях или амбулаторно (при отсутствии факторов риска).

Новорожденному ребенку, мать которого больна активной формой туберкулеза, независимо от выделения МБТ при рождении делают прививку БЦЖ в родильном доме. При этом необходимо полностью изолировать ребенка от больной матери не менее чем на 8 нед, для чего новорожденного помещают в специализированное отделение выхаживания или (по показаниям) выписывают его домой к родственникам. Перед выпиской обследуют будущее окружение новорожденного и проводят дезинфекцию всех помещений. Мать на этот период госпитализируют для лечения. Ребенка переводят на искусственное вскармливание. Если новорожденный был в тесном контакте с больной матерью до введения вакцины БЦЖ (рождение ребенка вне медицинского учреждения и др.), вакцинация против туберкулеза не проводится. Ему назначают курс химиопрофилактики на 3 мес, и только

после этого при отрицательной реакции на туберкулиновую пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л прививают вакциной БЦЖ-М. Если туберкулез у матери новорожденного установлен позднее и не был известен тубдиспансеру, профилактическое лечение ребенку проводят независимо от сроков введения вакцины БЦЖ.

Контроль и выдачу лекарственных средств среди контактных осуществляет медицинский персонал детских учреждений и здравпунктов по месту работы или учебы контактных, для чего противотуберкулезный диспансер передает туда препараты и процедурные листы. В отношении неработающих взрослых лиц и детей, не посещающих детские учреждения, профилактические мероприятия обеспечивает противотуберкулезный диспансер.

В карте эпидемиологического обследования и наблюдения за очагом против фамилии контактного лица указывают название, дату начала и окончания курса и общее количество принятых противотуберкулезных препаратов.

При возникновении очагов с двумя и более случаями туберкулеза необходимо установить причину очаговости, взаимосвязь и очередность их возникновения, проанализировать сроки заболевания и сопоставить с изменениями в легких на рентгенограмме у каждого больного, определить их давность, изучить плотность популяции и чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам.

К контактными лицам следует относить всех тех, кто в течение 6 мес до выявления больного общался с ним, обязательно учитывают контактных, которые на момент выявления больного уже не работают или не посещают эти учреждения. Сведения о всех контактных передают в поликлинику и противотуберкулезный диспансер по месту жительства для привлечения к обследованию. Эту работу особенно тщательно проводят в родильных домах, отделениях для недоношенных и ослабленных детей, а также в домах ребенка. Проводимый комплекс противоэпидемических мероприятий включает: отстранение больного от работы, его лечение, проведение дезинфекционных мероприятий, обследование и наблюдение за контактными и проведение им превентивной терапии. В показанных случаях осуществляют ревакцинацию БЦЖ.

При установлении диагноза активного туберкулеза у больных, находящихся на лечении в соматических и психоневрологических стационарах, первичный комплекс противоэпидемических мероприятий осуществляется персоналом этих учреждений. Диагноз туберкулеза обязательно должен быть подтвержден и зарегистрирован фтизиатром.

Не позднее 3 дней фтизиатром и эпидемиологом проводят углубленное эпидемиологическое обследование.

Очаги туберкулеза, расположенные на территориях с небольшой плотностью населения, имеют свои специфические особенности, которые необходимо учитывать при обследовании очагов и их оздоровлении.

В современных социальных условиях наиболее пристального внимания требует определение границ очага. На территориях с низкой плотностью населения следует считать правоммерным введение таких понятий, как единый Поселковый или сельский очаг и единое эпидемиологическое пространство.

***Единый поселковый (сельский) очаг*** - это небольшой поселок, село или деревня, насчитывающие до 400-500 человек, имеющие единую социальную и коммунально-бытовую структуру, где проживает один или несколько больных туберкулезом на 100 жителей. В этих условиях больные тесно общаются в повседневной жизни с другими его жителями, в том числе с детьми.

Поселки, расположенные на значительном отдалении от других территориальных образований (сотни и тысячи километров), в силу нерегулярных транспортных связей оказавшиеся изолированными в эпидемиологическом плане, определяются как «изоляты». В них, даже при появлении одного бактериовыделителя, формируются контакты очень высокой плотности. В число контактных здесь должны входить все жители поселка, насчитывающие иногда более тысячи человек. Поселки (села)-изоляты часто встречаются на Крайнем Севере, что отражает специфику расселения его жителей, а также - на отдаленных территориях Сибири и Дальнего Востока. Подобные условия могут встречаться и на Европейской территории РФ в тех случаях, когда деревня удалена от крупных населенных пунктов.

Для сельских поселений Северо-Запада и Центра России характерен другой вариант: наличие большого числа мелких населенных пунктов (сел, деревень), расположенных на небольшом расстоянии друг от друга (2-3 км) и тесно связанных общностью производственной и бытовой сферы деятельности (магазины, почта, центральная усадьба колхоза, совхоза и т.д.). В этих случаях применяется понятие «единое эпидемиологическое пространство», которое должно быть полностью охвачено противоэпидемическими мероприятиями. Такие территории могут включать местные муниципальные образования, крупный совхоз, предприятие по переработке сельскохозяйственных продуктов, в ряде случаев - относящихся к отдельным районам.

В очагах туберкулеза зоонозного происхождения источником инфекции являются больные животные, из организма которых выделяются микобактерии с молоком, фекалиями и другими выделениями. При поражении коров возбудитель туберкулеза всегда выделяется с молоком.

Диагноз туберкулеза у животных ставят на основании комплексного метода диагностики - анализа эпизоотологических данных, клинических признаков и результатов аллергического (туберкулиновые пробы), серологического (РСК с туберкулезным антигеном), патологоанатомического, гистологического, бактериологического и биологического исследований. О всех случаях подтвержденного диагноза туберкулеза у животных ветеринарная служба сообщает в центры Госсанэпиднадзора.

При возникновении туберкулеза у животных хозяйство (ферму) объявляют неблагополучными, решением администрации района устанавливают карантин и

составляют план мероприятий по локализации болезни. План противоэпидемических мероприятий составляется комиссионно с обязательным участием специалистов центров Госсанэпиднадзора, фтизиатрической службы и утверждается администрацией района.

Результаты динамического наблюдения за очагом и проведения в нем необходимых противоэпидемических мероприятий фиксируют в дневнике наблюдения за очагом карты эпидемиологического обследования. Во всех случаях должны выполняться требования, предъявляемые к снятию больного с учета бактериовыделителей. Оно запускается после эффективного основного курса химиотерапии, но не ранее чем через 12 мес после прекращения бактериовыделения, доказанного не менее чем двумя последовательными отрицательными бактериоскопическими и культуральными исследованиями с промежутком 2-3 мес и заживлением полости распада, подтвержденного томографическим обследованием.

Задержка бактериовыделителей на эпидемиологическом учете на 6-12 мес сверх указанного срока необходима при наличии отягощающих факторов: неблагоприятные условия быта, алкоголизм, наркомания, психические заболевания у больного, наличие в очаге детей, подростков, беременных женщин, неудовлетворительное выполнение противоэпидемического режима.

Наблюдение за контактными осуществляют в течение всего срока выделения МБТ, а также в течение года после снятия бактериовыделителя с эпидемиологического учета или выезда в течение 2 лет после смерти больного. Эти требования касаются также больных, ранее не известных диспансеру, у которых деструктивный туберкулез обнаружен только на вскрытии.

Очаги в детских, учебных, лечебных учреждениях, на промышленных предприятиях и в других учреждениях снимают с учета через год после прекращения выделения МБТ, обоснованного как указано выше, при выполнении всех намеченных планом противоэпидемических мероприятий.

Лиц, находящихся в контакте с больными животными, наблюдают до оздоровления хозяйства от туберкулеза.

Лиц, находящихся в периодическом контакте с больным, выделяющим МБТ, обследуют не реже раза в 6 мес. При кратковременных и случайных контактах родственников

больного и других лиц обследуют после установления контакта, затем через 6 мес и год после прекращения контакта. Внеочередные обследования проводят по показаниям: ухудшении состояния здоровья после гриппа или в связи с другими заболеваниями.

Детей в возрасте до 3 лет из контакта с больными активным туберкулезом наблюдают до снятия с учета, детей старшего возраста и подростков - до перевода больного в III группу диспансерного учета. Наблюдению подлежат также дети из семей животноводов, работающих на неблагополучных по туберкулезу фермах.

Если у детей окончание наблюдения приходится на препубертатный возраст (12-13 лет), то срок наблюдения продлевают до 15-летнего возраста. Лиц, контактирующих с больными животными, наблюдают в течение года после полного оздоровления хозяйства от туберкулеза.

При наблюдении за Поселковым очагом все жители Поселка или нескольких мелких населенных пунктов (единое эпидемиологическое пространство), кроме текущего медицинского наблюдения, подлежат ежегодному обследованию: дети - двукратно с помощью туберкулинодиагностики; с 15-летнего возраста (при отсутствии противопоказаний) - методом флюорографии. Жителей, имеющих противопоказания к проведению регламентированного обследования или не прошедших его по другим причинам, а также относящихся к группам риска, обследуют дополнительными методами (бактериологическим, иммуноферментным). В течение не менее 2 лет все население такого очага подлежит ежегодной двукратной химиопрофилактике (по регламенту IV группы диспансерного учета).

При констатации в Поселке очага с групповыми заболеваниями туберкулезом поселок (или территория) остается под усиленным наблюдением на срок не менее 5 лет после ликвидации последнего случая заболевания.