

Представлены новые подходы к способу выявления и диагностики туберкулеза и диспансерному наблюдению за лицами из групп риска по заболеванию туберкулезом, отличающиеся от существующих ранее методик использованием, в комплексе с общепринятыми методами, нового генноинженерного препарата ДИАСКИНТЕСТ® – аллержена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении, предназначенного для повышения качества идентификации туберкулезной инфекции.

Представлен алгоритм выявления и диагностики туберкулезной инфекции, формирования групп риска и последующего диспансерного наблюдения за пациентами с использованием внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®.

Методические рекомендации предназначены для врачей общей практики, педиатров, терапевтов, фтизиатров, организаторов здравоохранения.

Масштаб использования: лечебно-профилактические учреждения общей лечебной сети и противотуберкулезные учреждения в пределах Российской Федерации.

#### **Авторы:**

*В.А. Аксенова* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом туберкулеза у детей и подростков НИИФП Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

*Н.И. Клевно* – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела туберкулеза у детей и подростков НИИФП Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

*Л.А. Барышникова* – кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр Самарского противотуберкулезного диспансера.

*Д.А. Кудлай* – доктор медицинских наук, заместитель генерального директора по маркетингу и продвижению биотехнологических препаратов ОАО «Фармстандарт»

*Н.Ю. Николенко* – менеджер по биотехнологическому направлению ОАО «Фармстандарт»;

*А.А. Курилла* – заместитель директора по маркетингу ЗАО «Лекко».

**Организация-разработчик:** ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздравсоцразвития России, НИИ фтизиопульмонологии.

Методические рекомендации: «ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА И ТАКТИКА ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ЛИЦАМИ ИЗ ГРУПП РИСКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕКОМБИНАНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗНОГО АЛЛЕРГЕНА – ДИАСКИНТЕСТ® утверждены на заседании Ученого совета НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ имени И.М.Сеченова (протокол № 4 от 8 июня 2011года).

## РАЗДЕЛЫ ОПИСАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Введение.....	4
Показания к использованию методических рекомендаций.....	6
Материально-техническое обеспечение методических рекомендаций.....	6
Описание методических рекомендаций.....	7
Эффективность использования методических рекомендаций.....	17
Список литературы.....	19

## ВВЕДЕНИЕ

Анализ эпидемической ситуации по туберкулезу, начиная с 90-х годов XX века, свидетельствует о подъеме эндемии заболевания. Отмечается значительное увеличение заболеваемости как населения в целом, так и детей, особенно в группах риска. Число впервые инфицированных детей (с латентной туберкулезной инфекцией) за последнее десятилетие увеличилось более чем в два раза и составляет в ряде территорий России около 3% всего детского населения. Показатели заболеваемости туберкулезом в группах риска превышают общие показатели в 10 раз (заболеваемость в очагах туберкулеза взрослого населения в 2008г. составила 864,8 на 100тыс. контактов, детского – 541,0, соответственно). В связи с этим совершенствование мероприятий по раннему выявлению, диагностике и профилактике заболевания в наиболее рискованных группах населения является важной задачей фтизиатрии.

Выбор диагностических средств, позволяющих проводить массовые профилактические обследования населения на туберкулез, невелик. Согласно Федеральному закону № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 18 июня 2001 г., в Российской Федерации массовое ежегодное обследование населения для активного выявления туберкулеза проводится у взрослых методом флюорографии, у детей – с помощью туберкулинодиагностики.

Дообследование включает в себя использование различных методов – инструментальных, лабораторных, клинико-рентгенологических, часть из которых является дорогостоящими. К сожалению, в детском возрасте, в условиях массовой вакцинации против туберкулеза, возникают трудности дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии (реакция Манту с 2ТЕ положительная во всех случаях); среди детей старшего возраста, подростков и взрослых большинство лиц уже инфицировано МБТ и туберкулинодиагностика также не может быть использована для раннего выявления заболевания.

В Российской Федерации разработан и зарегистрирован новый препарат для аллергодиагностики туберкулеза – аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении 0,2 мкг в 0,1 мл, предназначенный для повышения качества диагностики туберкулезной инфекции. Метод основан на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для *M.tuberculosis* антигены. Посредством постановки внутрикожной пробы с препаратом выявляется аллергическая реакция замедленного типа (ГЗТ), которая развивается при туберкулезной инфекции. У лиц,

вакцинированных БЦЖ и не инфицированных микобактериями туберкулеза, реакция на внутрикожную пробу с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® отсутствует.

Доклинические и клинические испытания теста были проведены на базе ГУ «НИИ стандартизации и контроля биологических препаратов им. Л.А.Тарасевича», ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Росмедтехнологий», Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом, Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН. С целью внедрения данной диагностической методики в регионы Российской Федерации, под руководством НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова проведены постмаркетинговые исследования, с целью оптимизации идентификации туберкулезной инфекции в реальной практике с помощью внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (диагностическая ценность препарата). В исследование были включены дети и подростки, состоявшие на учете в противотуберкулезных диспансерах Самарской и Рязанской областей; дети, подростки и взрослые, находившиеся на диагностике и лечении в клинике НИИФП ММА им. И.М.Сеченова. Всего было детей и подростков 1313 человек, из них: 63 – с туберкулезом органов дыхания и 1250 – из групп риска. Проведенные исследования показали: иммунный ответ на введение препарата возникает только при инфицировании *M.tuberculosis*. Внутрикожная проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® превосходит пробу Манту с 2ТЕ по чувствительности на 13-15%, а по специфичности на 30-40%. Препарат безопасен, не вызывает нежелательных реакций. Вышеизложенное обосновывает включение внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® в клинический минимум обследования детского населения на туберкулез, формирование групп высокого риска по заболеванию туберкулезом и алгоритма диспансерного наблюдения, с учетом результатов внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (метода).

Предлагаемый к использованию на территории Российской Федерации новый метод с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – ДИАСКИНТЕСТ®, в отличие от существующих ранее, позволяет выявить истинное инфицирование МБТ, уточнить активность туберкулезной инфекции у инфицированных МБТ и лиц с остаточными посттуберкулезными проявлениями, дифференцированно подходить к формированию групп риска по туберкулезу и назначению лечения противотуберкулезными препаратами.

Предложен алгоритм выявления и диагностики туберкулеза на всех этапах оказания медицинской помощи, диспансерного наблюдения в противотуберкулезных учреждениях.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Комплексное обследование лиц из групп риска по заболеванию туберкулезом с использованием внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® показано с целью:

- диагностики туберкулеза и оценки активности туберкулезного процесса;
- дифференциальной диагностики туберкулеза с нетуберкулезными заболеваниями;
- дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии (гиперчувствительности замедленного типа);
- наблюдения за эффективностью лечения в комплексе с другими методами.

## **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА**

### **Абсолютные:**

- индивидуальная непереносимость туберкулина

### **Относительные:**

- Острые и хронические (в период обострения) инфекционные заболевания, за исключением случаев, подозрительных на туберкулез;
- Соматические и другие заболевания в период обострения;
- Распространенные кожные заболевания;
- Аллергические состояния (период обострения);
- Эпилепсия.
- В детских коллективах, где имеется карантин по детским инфекциям, проба проводится только после снятия карантина.

## МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА

Стандартное клиничко-лабораторное оборудование, материалы и приспособления, используемые в процедурных кабинетах противотуберкулезных и общих лечебно-профилактических учреждений.

# ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Эффективность противотуберкулезных мероприятий по раннему выявлению заболевания обеспечивается согласованностью и преемственностью действий врачей общей практики (в условиях учреждений общей лечебной сети (ОЛС)) и фтизиатра (в условиях противотуберкулезного диспансера (ПТД) или туберкулезной больницы).

## **АЛГОРИТМ ВЫЯВЛЕНИЯ (ДИАГНОСТИКИ) ТУБЕРКУЛЕЗА И ТАКТИКА ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ЛИЦАМИ ИЗ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

Алгоритм выявления, диагностики туберкулеза и последующего наблюдения в ПТД складывается из трех этапов:

### **I ЭТАП ОБСЛЕДОВАНИЯ**

Осуществляется педиатром в условиях поликлиники или другого лечебного учреждения ОЛС.

***На этом этапе учитывается:***

- наличие факторов риска по заболеванию туберкулезом;
- характер чувствительности к туберкулину по результатам пробы Манту с 2 туберкулиновыми единицами (РМ с 2 ТЕ).

**Факторами высокого риска заболевания туберкулезом в современной эпидемиологической ситуации являются:**

#### ***1. Эпидемиологический:***

- контакт с больным туберкулезом человеком или животным (как тесный семейный или квартирный контакт, так и случайный);

#### ***2. Медико-биологический:***

- сахарный диабет, язвенная болезнь, психоневрологическая патология, частые ОРВИ в анамнезе;
- хронические заболевания различных органов и систем при торпидном, волнообразном течении и отсутствии эффекта от неспецифического лечения;
- длительный прием (более месяца) цитостатических, глюкокортикоидных препаратов, иммунодепрессантов;
- отсутствие вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М),
- ВИЧ-инфекция.

### **3. Социальный:**

- алкоголизм, наркомания, пребывание в местах лишения свободы, безработица;
- беспризорность детей и подростков, попадание детей в детские приюты, детские дома, социальные центры и т.д.;
- миграция.

С учетом факторов риска по заболеванию туберкулезом и результатов туберкулинодиагностики у детей и подростков педиатром направляются на консультацию к фтизиатру в ПТД следующие лица:

- имеющие контакт с больным туберкулезом человеком или животным (как тесный семейный или квартирный контакт, так и случайный), независимо от сроков предыдущего обследования на туберкулез;
- инфицированные МБТ с хроническими заболеваниями различных органов и систем при плановой ежегодной диспансеризации по поводу основного процесса или при неэффективности проводимых традиционных методов лечения;
- инфицированные МБТ при длительном приеме (более месяца) цитостатических, глюкокортикоидных препаратов, иммунодепрессантов;
- инфицированные МБТ больные ВИЧ-инфекцией или на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом (при отрицательной Манту с 2ТЕ);
- с симптомами, похожими на туберкулез, – для дифференциальной диагностики туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний;
- в раннем периоде первичного инфицирования МБТ («вираж»), независимо от выраженности РМ с 2 ТЕ и от наличия факторов риска по заболеванию туберкулезом;
- с гиперергическими РМ с 2 ТЕ, независимо от наличия факторов риска по заболеванию туберкулезом;
- 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;
- с постепенным нарастанием чувствительности к туберкулину в течение нескольких лет, независимо от наличия факторов риска по заболеванию туберкулезом;
- с монотонной чувствительностью к туберкулину в сочетании с двумя и более неспецифическими факторами риска по заболеванию туберкулезом;
- инфицированные МБТ из социальных групп риска.

## II ЭТАП ОБСЛЕДОВАНИЯ

*Осуществляется фтизиатром в условиях ПТД.*

**На этом этапе фтизиатром проводится:**

- тщательный сбор анамнеза (с учетом сведений, переданных педиатром);
- клинический осмотр с выявлением:
  - симптомов интоксикации (снижение массы тела, отставание в физическом развитии, бледность и сухость кожных покровов, снижение тургора и эластичности тканей и т. д.),
  - параспецифических реакций (полилимфоаденопатия, незначительное увеличение печени и селезенки, систолический шум при аускультации сердца, рецидивирующие длительные конъюнктивиты, узловатая эритема, кольцевидная гранулема и т. д.),
  - патологических изменений со стороны органов и систем;
- рентгено-томографическое исследование органов грудной клетки;
- бактериологическое исследование мокроты (при ее наличии) и мочи (при патологических изменениях со стороны мочевыделительной системы);
- при необходимости повторяются общеклинические исследования крови и мочи.

В комплексе с клиническими, рентгенологическими и лабораторными методами обследования всем пациентам, независимо от возраста и результата туберкулинодиагностики, проводится внутрикожная диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении – ДИАСКИНТЕСТ®.

### **МЕТОДИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗНОГО АЛЛЕРГЕНА – «ДИАСКИНТЕСТ®»**

Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT. Содержит два связанных между собой антигена – CFP10 и ESAT6, присутствующих в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза, в том числе *M.tuberculosis* и *M.bovis*. Эти антигены отсутствуют в штаммах БЦЖ *M.bovis*, включая российский, из которого готовятся вакцины туберкулезные – БЦЖ и БЦЖ-М. Одна доза (0,1 мл) препарата содержит: рекомбинантный белок CFP10-ESAT6 – 0,2 мкг, фенол (0,25мг) в качестве консерванта, полисорбат 80 (твин 80) в качестве стабилизатора, натрий фосфорнокислый двузамещенный 2-водный, натрия хлорид, калий фосфорнокислый однозамещенный, вода для инъекций – до 0,1 мл.

### **Биологические и иммунологические свойства**

Аллерген туберкулезный рекомбинантный не обладает сенсibiliзирующим действием, не токсичен. При внутрикожном введении вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию гиперчувствительности замедленного типа.

Специфическая активность препарата сопоставима с активностью туберкулина. Однако зависимость ответной реакции от степени выраженности туберкулезного поражения более значительна при пробах с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, чем с туберкулином.

### **Способ применения и дозировка препарата**

Методическое руководство проведения внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® осуществляет врач-фтизиатр. Проба проводится специально обученной медицинской сестрой, имеющей допуск к проведению внутрикожных тестов. Препарат вводят строго внутрикожно. Для проведения пробы применяют только туберкулиновые шприцы и тонкие короткие иглы с косым срезом. Перед употреблением необходимо проверить дату их выпуска и срок годности. Запрещается применять шприцы, предназначенные для инъекций инсулина.

Резиновую пробку флакона с препаратом обрабатывают 70% этиловым спиртом. Для забора препарата из флакона используется тот же шприц, который будет использован для инъекции (СП 3.3.2342-08 от 03.03.2008г.) Если туберкулиновые шприцы имеют съемные иглы, пробку флакона прокалывают отдельной иглой для подкожных или внутримышечных инъекций, которую после каждого забора препарата в шприц оставляют в пробке, накрыв стерильной салфеткой, а на шприц надевают прилагаемую к нему иглу и прокалывают отдельной иглой для внутримышечного введения, которую оставляют в пробке флакона для следующих заборов препарата в шприцы, накрыв стерильной салфеткой. Туберкулиновым шприцем набирают 0,2 мл (две дозы) препарата и выпускают раствор до метки 0,1 мл в стерильный ватный тампон. Флакон с препаратом после вскрытия допускается хранить не более 2 часов в защищенном от света месте.

Пробу проводят обследуемым в положении сидя. После обработки участка кожи на внутренней поверхности средней трети предплечья 70% этиловым спиртом в верхние слои натянутой кожи параллельно ее поверхности вводят 0,1 мл препарата. При постановке пробы, как правило, в коже образуется папула в виде «лимонной корочки» беловатого цвета диаметром 5-10 мм. Если на одном предплечье ставилась проба с туберкулином, аллерген туберкулезный рекомбинантный вводят в другое предплечье.

Результат пробы оценивают врач или обученная медсестра через 72 ч с момента ее проведения путем измерения поперечного (по отношению к оси предплечья) размера гиперемии и инфильтрата (папулы) в миллиметрах прозрачной линейкой. Гиперемию учитывают только в случае отсутствия инфильтрата.

**Ответная реакция** на пробу может быть:

- отрицательной – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии «уколочной реакции»;
- сомнительной – при наличии гиперемии без инфильтрата;
- положительной – при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.

**Условно различают:**

- слабо выраженную ответную кожную реакцию на препарат – при наличии инфильтрата размером до 5 мм;
- умеренно выраженную – при размере инфильтрата 5-9 мм;
- выраженную – при размере инфильтрата 10 мм и более;
- гиперергическую – при размере инфильтрата 15 мм и более, при везикуло-некротических изменениях и (или) лимфангоите, лимфадените, независимо от размера инфильтрата.

Кожная гиперчувствительность замедленного типа к препарату, как правило, отсутствует (**отрицательная реакция на пробу**):

- у не инфицированных *M. tuberculosis* лиц;
- у лиц, ранее инфицированных *M. tuberculosis*, с неактивной туберкулезной инфекцией;
- у больных туберкулезом в период завершения инволюции туберкулезных изменений, при отсутствии клинических, рентгено-томографических, инструментальных и лабораторных признаков активности процесса;
- у лиц с клинически излеченным туберкулезом.

Наряду с этим, проба может быть отрицательной у больных туберкулезом с выраженными иммунопатологическими нарушениями, обусловленными тяжелым течением туберкулезного процесса, у лиц на ранних стадиях инфицирования *M. tuberculosis*, на ранних стадиях туберкулезного процесса, а также с сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися иммунодефицитным состоянием. В связи с этим, при наличии характерных клинико-рентгенологических признаков туберкулеза, отрицательная реакция на внутрикожную пробу с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® не должна препятствовать проведению дальнейших мероприятий по диагностике туберкулеза.

## **ТАКТИКА ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ПРЕВЕНТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ПТД С УЧЕТОМ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОБЫ С ПРЕПАРАТОМ ДИАСКИНТЕСТ®**

Детям и подросткам, у которых на фоне инфицирования МБТ впервые установлена сомнительная или положительная проба на препарат ДИАСКИНТЕСТ®, проводится полное клинико-рентгенологическое обследование в противотуберкулезном диспансере для исключения локального процесса с использованием КТ органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов и т.д.

Риск развития заболевания при инфицировании МБТ можно представить следующим образом (таблица 1).

Алгоритм наблюдения детей и подростков в группах диспансерного наблюдения, с учетом туберкулиновых проб и результатов пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®, приводится в таблице №2, а режимы превентивной химиотерапии латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) в таблице №3.

**Таблица №1**

<b>Риск развития болезни при инфицировании <i>M. tuberculosis</i></b>			
	<i>Высокий</i>	<i>Средний</i>	<i>Низкий</i>
	ДСТ положительный	ДСТ сомнительный	ДСТ отрицательный
ТКП положит.	Лечение ЛТБИ	Следует рассмотреть вопрос о лечении ЛТБИ	Нет необходимости в лечении ЛТБИ Повторить тестирование через 3 месяца

**Таблица №2.** Алгоритм наблюдения детей и подростков в группах диспансерного наблюдения, с учетом туберкулиновых проб и результатов пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®

Группа ДУ	Результат пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®	Мероприятия
VI ГРУППА ДИСПАНСЕРНОГО УЧЕТА	<i>Отрицательный</i>	1. Лечение не показано. 2. Повторить ДСТ через 3 месяца и через год наблюдения: 2.1 при отрицательном ДСТ – снятие с учета через 12 месяцев; 2.2. при появлении положительного ДСТ провести КТ-обследование и превентивное лечение 2 ПТП (см. таб.3).
	<i>Сомнительный</i>	1. Лечение показано с учетом факторов риска. 2. Повторить ДСТ через 3 месяца и через год наблюдения 2.1. при отрицательном ДСТ – снятие с учета через 12 месяцев; 2.2. при появлении положительного* ДСТ – продлить превентивное лечение до 6 месяцев 2 ПТП; 2.3 срок наблюдения продлить до 18 – 24 месяцев 2.4. контроль ДСТ каждые 6 месяцев (по показаниям чаще).
	<i>Положительный</i>	1. Превентивное лечение 3-6 месяцев 2 ПТП (см. таб.3). 2. Повторить ДСТ через 3, 6 и 12 месяцев 2.1. при сохраняющемся положительном** ДСТ срок наблюдения продлить до 24 месяцев 2.2 контроль ДСТ каждые 6 месяцев (по показаниям чаще).

\* при положительном результате на пробу с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® обследование с использованием КТ органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов;

\*\* при сохранении или появлении через 3-6 месяцев выраженной и гиперергической чувствительности на пробу с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® обследование в условиях туберкулезного стационара.

Группа ДУ	Результат пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®	Мероприятия
III А ГРУППА ДИСПАНСЕРНОГО УЧЕТА	<i>Отрицательный</i>	1. Лечение не показано, если нет дополнительных факторов риска 2. Контроль ДСТ через 6, 12 месяцев 3. При сохраняющемся отрицательном ДСТ – перевод в III Б группу диспансерного учета через 12 месяцев
	<i>Сомнительный</i>	1. Лечение 2 ПТП: – 3 месяца при отсутствии дополнительных факторов риска – 6 месяцев при наличии дополнительных факторов риска: 2. Контроль ДСТ через 6, 12 месяцев 3. При сохраняющемся сомнительном или отрицательном ДСТ – перевод в III Б группу диспансерного учета через 12 месяцев
	<i>Положительный</i>	1. Перевод в IБ группу диспансерного учета и лечение в соответствии с режимами химиотерапии по приказу МЗ РФ от 21.03.2003г №109* 1.1. После окончания курса химиотерапии – перевод в ЗБ группу диспансерного учета через 12 месяцев 2. При слабо выраженной положительной пробе на ДИАСКИНТЕСТ® и малых остаточных изменениях на КТ органов грудной клетки (единичные кальцинаты менее 10 мм в диаметре), отсутствии симптомов интоксикации, возможно наблюдение по III А группе диспансерного учета с лечением 2 ПТП в течение 6 месяцев 3. При сохраняющемся положительном ДСТ срок наблюдения в 3 группе диспансерного учета может быть продлен

**\* Примечание:**

– при распространенных инфильтративных изменениях во внутригрудных лимфатических узлах и легочной ткани наряду с кальцинатами (хронически текущий первичный туберкулез) наблюдение и лечение по IА группе диспансерного учета;

– при наблюдении в «0» группе диспансерного учета (уточнение характера чувствительности к туберкулину и к пробе с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®, дифференциальная диагностика туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний) контроль пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® через 2-3 месяца в комплексе с общепринятыми диагностическими методами, с последующим установлением группы диспансерного учета или снятия с диспансерного учета.

**Таблица №3.** Режимы превентивной химиотерапии по результатам пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®

ГДУ	Факторы риска	Результат пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®	ПТП	Длительность (в мес.)
VI	<i>Нет</i>	Положительный	HZ/E/R*	3 мес
	<i>Есть</i>	Положительный	HZ/E/R*	6 мес.
	<i>Нет</i>	Сомнительный	H	3 мес.
	<i>Есть</i>	Сомнительный	HZ/E	3 мес.
III A	<i>Есть/нет</i>	Положительный (выраженный, гиперергический)	2 HRZ/E/S 4 HR 6 HE	III режим ХТ 6-8 мес.
	<i>Есть/нет</i>	Положительный (слабо выраженный) с малыми остаточными изменениями)	HR/ HZ / HE	6 мес.
	<i>Есть</i>	Сомнительный	HR/ HZ / HE	6 мес.
	<i>Нет</i>	Сомнительный	HR/ HZ / HE	3 мес.

**\* Примечание:**

*R* назначается в условиях туберкулезного стационара или санатория; при наличии ВИЧ-инфекции у ребенка превентивная химиотерапия назначается 2 ПТП на 6 месяцев.

### III ЭТАП ОБСЛЕДОВАНИЯ

*Осуществляется фтизиатром в условиях специализированного туберкулезного стационара.*

На этом этапе производится окончательное исключение или установление диагноза туберкулеза на основании комплекса клинических, лабораторных, бактериологических и инструментальных методов исследования, согласно установленным стандартам диагностических мероприятий.

#### ***Показания для направления в специализированный стационар:***

- появление симптомов, вызывающих подозрения на локальное поражение любых органов и систем, в сочетании с положительным или сомнительным результатом реакции на пробу с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®;
- сохранение выраженной или гиперергической чувствительности на пробу с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® на фоне превентивной химиотерапии;
- выявление рентгенологических изменений, похожих на туберкулез, при любом результате на пробу с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®.

При установлении диагноза локального туберкулеза пациентам проводится основной курс противотуберкулезного лечения, согласно протоколам химиотерапии (приказ МЗ РФ №109).

Больным активными формами туберкулеза, на фоне основного курса лечения, внутрикожную пробу с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® рекомендуется проводить в комплексе с контрольным клинико-рентгенологическим обследованием с интервалом 3-6 месяцев. Угасание чувствительности на пробу с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®, вплоть до появления отрицательной реакции, свидетельствует о положительном эффекте от проведенной противотуберкулезной терапии.

После окончания основного курса лечения пациент продолжает наблюдаться в группе диспансерного учета, соответствующей туберкулезному процессу. Проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® проводится в комплексе с другими методами контрольного обследования по приказу № 109 МЗРФ от 21. 03. 2003г. (Приложение № 7).

#### ***Возможные осложнения и способы их устранения***

Отсутствуют

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

У 265 детей и подростков, заболевших активным туберкулезом, определены факторы риска, способствующие развитию болезни. Туберкулинодиагностика как метод раннего выявления туберкулеза оказалась недостаточно эффективной: у детей заболевание выявлялось преимущественно при обследовании по контакту (40,6%  $p < 0,001$ ), в подростковом возрасте – флюорографически (72,7%). Кроме того, у детей и подростков на фоне монотонных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ (PM) достаточно часто туберкулез внутригрудных лимфатических узлов выявлялся в фазе обратного развития с явлениями кальцинации (43,7%,  $p < 0,001$ ).

Учитывая полученные данные, свидетельствующие о поздней диагностике заболевания методом туберкулинодиагностики, нами изучена эффективность комплексного обследования детей и подростков с учетом факторов риска заболевания туберкулезом и использования нового, разработанного в Российской Федерации, препарата для индивидуальной аллергодиагностики туберкулеза – аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении – ДИАСКИНТЕСТ®.

Исследование проведено на базе клиники НИИ фтизиопульмонологии ММА им. Сеченова, Самарского и Рязанского областных противотуберкулезных диспансеров. Методом сплошного одномоментного отбора были сформированы группы: а) из 63 детей и подростков с локальными формами туберкулеза; б) из 1250 детей и подростков из групп риска заболевания туберкулезом.

Сравнительное изучение кожной туберкулиновой пробы и внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® показало одинаковую частоту положительных реакций у детей и подростков с впервые выявленным активным туберкулезом и у пациентов с впервые выявленным заболеванием на стадии обратного развития с явлениями уплотнения и кальцинации (95,0% и 85,0% ( $p > 0,05$ ); 100,0% и 92,0% ( $p > 0,05$ ), соответственно). Число положительных реакций на КТТ существенно превышало положительные реакции на пробу с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® у детей и подростков, больных туберкулезом, получивших ранее основной курс противотуберкулезного лечения (94,4% и 38,9% ( $\chi^2=14,22$ ;  $p < 0,001$ ), соответственно).

Сравнительное изучение кожной туберкулиновой пробы и внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® в группах риска показало значительные преимущества пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® в комплексном обследовании. Из 1250 пациентов, направленных для уточнения характера чувствительности к туберкулину и определения активности туберкулезной инфекции при установленном инфицировании МБТ, реакция на пробу с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® была положительной: у 45,9 % лиц из 6-а группы, у 83,3 % из 6-б группы и у 27,7 % из 6-в группы. Таким образом, более высокая специфичность пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®, по сравнению с кожной туберкулиновой пробой, позволила подтвердить активность туберкулезной инфекции и осуществлять дифференцированный подход к назначению профилактического лечения.

Из 203 детей, направленных к фтизиатру для проведения дифференциальной диагностики характера чувствительности к туберкулину («О» группа учета), положительная или сомнительная реакция на пробу с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® выявлена только у 67 пациентов (33%), что также подтверждает высокую специфичность препарата в установлении истинного инфицирования МБТ. 67% детей с положительными туберкулиновыми пробами не нуждались в наблюдении в ПТД (поствакцинальная аллергия).

Таким образом, в проведенном исследовании доказаны преимущества метода раннего выявления различных проявлений туберкулезной инфекции при использовании пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®, который отличается от существующих ранее методик выявления туберкулеза и наблюдения за группами риска дифференцированным подходом к выявлению заболевания с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – ДИАСКИНТЕСТ® и последующему наблюдению в условиях ПТД. Разработанные критерии отбора пациентов из групп риска заболевания туберкулезом для обследования и последующего наблюдения на фтизиатрическом участке позволяют повысить качество оказания специализированной помощи населению.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенова В.А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России // Проблемы туб. – 2002. – №1. – С. 6-9.
2. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А. и соавт. ДИАСКИНТЕСТ®. Аллерген при оценке активности туберкулеза у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких, 2009. – №10. – С.13-16.
3. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А., Рудых И. В., Перельман М. И., Пальцев М. А. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина, – 2008 – №4, С.4-6.
4. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В. и соавт. Клинические исследования нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза. – Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2009. – 2. – С.1 – 8.
5. Arend S.A., Franken W.P., Aggerbeck H. et al. Double-blind randomized Phase I study comparing rESAT-6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection//Tuberculosis. – 2008. – V88. – p.249-261.
6. Dfel P., Nienhaus A., Loddenkemper R. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germane. Chest. 2007. – V.131. – p.1424-1434.
7. Kowada A., Takahashi O., Shimbo T. et al. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay for tuberculosis contact screening in Japan. Mol Dian Ther. 2008. – V. – 12. – p.235-252.