

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
 НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
 ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ
 ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ім. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ» (НІФП НАМН)

Застосування алергену туберкульозного рекомбінантного для діагностики туберкульозної інфекції у дітей (методичний посібник) Київ — 2013

Методичний посібник присвячений актуальній проблемі — забезпеченню своєчасного виявлення, підвищенню точності діагностики різних проявів туберкульозної інфекції у дітей та вдосконаленню методики превентивної хіміотерапії.

Новизна посібника полягає в тому, що при його розробці були враховані дані про новий, створений за сучасними технологіями генної інженерії, препарат алергену туберкульозного рекомбінантного, використання якого дозволяє підвищити якість діагностики ЛТІ і органних форм ТБ. Внутрішньошкірна проба з АТР перевершує пробу Манту з 2 ТО по чутливості на 15–18%, а по специфічності на 30–40%.

Наведена в посібнику інформація покликана сприяти навчанню лікарів особливостям проведення внутрішньошкірної проби з препаратом АТР для діагностики різних проявів туберкульозної інфекції, моніторингу за динамікою туберкульозного процесу, застосуванню диференційованих підходів щодо превентивного лікування.

Даний методичний посібник призначений для лікарів фтизіатрів, педіатрів, лікарів загальної практики-сімейної медицини, фахівців інших галузей медицини, керівників охорони здоров'я.

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів

АТР — алерген туберкульозний рекомбінантний,
ВІЛ — вірус імунодефіциту людини,
ГСТ — гіперчутливість сповільненого типу,
ГІТ — гамма-інтерферонові тести,
ДОТ — терапія під безпосереднім спостереженням,
ЗЗТБ — залишкові зміни туберкульозу,
ІНФ-γ — інтерферон-гамма
КТ — комп'ютерна томографія,
ЛТІ — латентна туберкульозна інфекція,
МБТ — мікобактерії туберкульозу,
МР ТБ — мультирезистентний туберкульоз,
ПЗТБ — позалегеневий туберкульоз,
ПТП — протитуберкульозні препарати,
ТБ — туберкульоз,

ТМЧ — тест медикаментозної чутливості,
ТО — туберкулінові одиниці,
ХП — хіміопротифілактика,
ХТ — хіміотерапія,
ЦЛКК — центральна лікувально-консультативна комісія.
ESAT-6 — антиген *M. tuberculosis* — early secreted antigenic target,
CFP-10 — антиген *M. tuberculosis* — culture filtrate protein,
Н — ізоніазид,
Р — рифампіцин,
Е — етамбутол,
Z — піразинамід.

Вступ

В Україні зберігається напружена епідеміологічна ситуація щодо ТБ. Захворюваність і поширеність цієї недуги впродовж багатьох років залишається на високому рівні. У таких умовах неможливо очікувати зменшення інфікованості дитячого населення МТБ. Серйозною проблемою залишається визначення у дітей стану інфікування МБТ або ЛТІ (стану, при якому в організмі персистують МБТ, але відсутні клініко-рентгенологічні прояви локального ТБ). Оскільки пандемія постійно підтримується новими випадками захворювання з цього величезного резервуару, рання діагностика ЛТІ зі своєчасним і обґрунтованим призначенням хіміопротифілактики дає можливість запобігти розвитку локальних форм ТБ серед дитячого населення і стримувати подальше поширення епідемії.

В усьому світі впровадження новітніх технологій для діагностики туберкульозної інфекції є вельми актуальними і перспективними.

Єдиним методом ранньої діагностики ЛТІ у дітей до теперішнього часу залишався шкірний туберкуліновий тест, оснований на реакції ГСТ — пробі Манту з 2 ТО ППД-Л. Тест проводиться за допомогою очищеного туберкуліну — білкового деривату (ППД) — складного за своїм вмістом препарату, що включає в себе білки (туберкулопротеїни А, В, С), полісахариди (полісахарид І, ІІ), ліпідні фракції і нуклеїнову кислоту. В біологічному відношенні найбільш активною частиною є протеїни, а ліпідиди виконують роль захисної субстанції для протеїнів. Білкову частку складає екстракт, отриманий з інактивованої чистої культури *M. tuberculosis* і *M. bovis*. Туберкулін містить майже всі антигени *M. tuberculosis* і *M. bovis*, серед яких є спільні для багатьох інших мікобактерій, в тому числі мікобактерій вакцинного штаму.

Інтенсивність туберкулінової реакції залежить від ступеня специфічної сенсibiliзації організму. Але існує велика кількість факторів та станів організму, які можуть вплинути на результат туберкулінової проби, послабити

ї специфічні прояви, або, навпаки, посилити до гіперергічних.

Складнощі трактовки результатів туберкулінодіагностики відмічали ще засновники впровадження даного методу. Крім того, проба Манту дає значну кількість хибнопозитивних реакцій у літературі 70-х років ХХ століття було висвітлено вплив вакцинації БЦЖ на результати туберкулінових проб, відсутність достовірних методів, які б дозволяли диференціювати поствакцинальну та інфекційну алергію. Вперше виявлена позитивна проба Манту не завжди вирішує питання про інфікованість. Незважаючи на те, що туберкулінові проби є незамінними діагностичними тестами, вони не завжди дозволяють чітко судити про напруженість протитуберкульозного імунітету, тяжкість та поширеність захворювання, характер специфічної сенсibiliзації організму, тощо.

Зважаючи на великий термін використання методу туберкулінодіагностики, історія якого нараховує більше століття, а відомості про перший туберкулін — альттуберкулін Коха — датовані 90-ми роками ХІХ століття, складнощі трактовки проби Манту, виникла нагальна необхідність в удосконаленні діагностичного методу.

У зв'язку з цим науковцями багатьох країн світу було виконано ряд досліджень по вивченню геному МБТ та отриманню більш інформативного діагностичного тесту. Результатом цих досліджень стало виділення антигенів *M. tuberculosis*, які відсутні у вакцинному субштамі *M. bovis* (BCG) та більшості нетуберкульозних мікобактерій. Цими антигенами виявились ESAT-6 (early secreted antigenic target) та CFP-10 (culture filtrate protein).

Можливість використання синтетичних білків ESAT 6 та CFP 10 в якості реагентів вивчалась в лабораторіях США, Росії, Великобританії, Німеччини, Данії та інших країн. Дослідження показали, що використання синтетичних пептидів дозволяє впевнено диференціювати ГСТ поствакцинального походження і ГСТ, яка виникає при інфікуванні вірулентними *M. tuberculosis*. При позитивній реакції спостерігається активний синтез ІНФ- γ . На основі цього були розроблені і успішно використовуються діагностичні системи для визначення ІНФ- γ — квантиферонові тести. Однак постановка квантиферонового тесту вимагає: швидкого проведення аналізу (лімфоцити швидко втрачають свою активність), спеціальної лабораторної техніки для визначення рівня ІНФ- γ , підготовлених фахівців і є високовартісною. Тест не може застосовуватись для масового обстеження та обстеження дітей раннього віку.

Вченими Росії, Західної Європи було розроблено новий препарат для проведення простого шкірного тесту для скринінгової діагностики ТБ. Основною вимогою було отримання такого реагенту, який був би специфічним тільки по відношенню до МБТ, тобто дозволяв би відрізнити інфекційний імунітет, викликаний зараженням МБТ, від вакцинального, пов'язаного зі щепленням БЦЖ, що особливо важливо для країн, в яких масово застосовується БЦЖ-вакцинація. Іншою задачею стало створення тесту, постановка якого не відрізнялась би від постановки проби Манту, яка надійно ввійшла в світову практику. Завдяки можливостям сучасної біотехнології, а саме розшифровці і порівняльному аналізу геномів різних видів МБТ, було визначено у *M. tuberculosis* область RD1 (region of differens 1), специфічну тільки для цього мікроорганізму. Встановлено, що в цій області *M. tuberculosis* кодує, зокрема, синтез двох секреторних білків ESAT 6 та CFP 10, які відсутні у *M. bovis* штаму БЦЖ і більшості непатогенних мікобактерій.

Результати багатьох досліджень показали, що діагностичний реагент для шкірної проби на основі рекомбінантного білка ESAT-CFP дозволяє достовірно диференціювати ГСТ, обумовлену інфікуванням *M. tuberculosis*, від реакцій, пов'язаних із вакцинальним імунітетом (БЦЖ) та інфікуванням іншими видами мікобактерій.

Дослідження європейських та російських вчених довели, що чутливість та специфічність гамма-інтерферонових тестів та внутрішньошкірних тестів з рекомбінантними білками однакова.

За результатами доклінічних та клінічних досліджень було доведено, що АТР нетоксичний, немає сенсibiliзуючих властивостей, безпечний та специфічний.

Реакція на пробу Манту відображає сенсibiliзацію до МБТ незалежно від їх активності, а також сенсibiliзацію до нетуберкульозних мікобактерій, мікобактерій штаму БЦЖ; тест з АТР реагує на наявність в організмі лише активної популяції МБТ.

Використання АТР у здорових людей, хворих на ТБ, хворих на нетуберкульозні захворювання органів дихання, клінічно підтвердило його високу чутливість і специфічність. У хворих на ТБ і осіб, інфікованих МБТ, препарат викликає шкірну реакцію ГСТ (чутливість тесту) у довірчому інтервалі від 98% до 100% спостережень. Специфічність тесту, встановлена за результатами досліджень, виявилась також високою — довірчий інтервал складає від 90% до 100%. Сьгодні тести зі специфічними рекомбінантними білками (ГІТ та тест з АТР) вважаються найбільш чутливими з усіх існуючих імунологічних тестів. Фармако-економічні дослідження чітко довели переваги застосування нових внутрішньошкірних проб у порівнянні з пробю Манту при обстеженні пацієнтів туберкульозних закладів та при скринінговому обстеженні дітей.

В Росії тест є обов'язковим в алгоритмі обстеження всіх контингентів протитуберкульозних закладів; в ряді регіонів проба застосовується для масового обстеження дітей у віці з 8 до 18 років замість проби Манту (інструкція до препарату передбачає можливість скринінгового обстеження). Проба широко застосовується в дитячих та підліткових колективах, закладах загальної лікарняної мережі для виявлення і діагностики туберкульозної інфекції (під керівництвом дитячих фтизіатрів). Масові обстеження здійснюються бригадним методом.

Досвід застосування АТР в різних країнах свідчить про доцільність широкого впровадження даного методу у практику охорони здоров'я для діагностики та подальшого вивчення особливостей патогенезу туберкульозної інфекції. Дослідження в Україні проводились в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», на кафедрі дитячої фтизіатрії і пульмонології Харківської медичної академії післядипломної освіти, в Київській міській дитячій клінічній туберкульозній лікарні, в Херсонському обласному туберкульозному диспансері та обласній дитячій туберкульозній лікарні. Доведена доцільність застосування тесту у дітей з різними проявами туберкульозної інфекції з метою диференційної діагностики інфекційної та поствакцинальної алергії та диференційної діагностики туберкульозу і неспецифічних захворювань органів дихання у дітей. Застосування тесту з АТР передбачено Уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на туберкульоз. На теперішній час тест застосовується в багатьох лікувальних закладах.

У посібнику для лікарів представлено нові комплексні сучасні підходи до організації ранньої діагностики

туберкульозної інфекції у дітей та алгоритму диспансерного спостереження і превентивного лікування з урахуванням результатів внутрішньошкірних проб з АТР. Дотримання викладених принципів та підходів дозволить своєчасно і більш точно діагностувати як ЛТІ, так і органічні форми ТБ, підвищить якість профілактичних заходів щодо попередження розвитку ТБ у дітей із груп ризику захворювання на ТБ, зменшити вартість виявлення та ведення випадку ТБ та ЛТІ.

1. Загальні положення

Внутрішньошкірний тест для діагностики ТБ із застосуванням алергену туберкульозного рекомбінантного — специфічний діагностичний тест, який застосовується для виявлення сенсibiliзації організму до МБТ.

Тест з АТР для діагностики ТБ та його оцінка здійснюється в суворій відповідності до інструкції, що додається до препарату.

Тест з АТР проводить за призначенням лікаря медична сестра, яка пройшла навчання у протитуберкульозному диспансері (або тубкабінеті лікувально-профілактичного закладу) і має посвідчення (допуск до проведення внутрішньошкірних тестів для діагностики ТБ).

2. Характеристика препарату алергену туберкульозного рекомбінантного

АТР — це медичний імунобіологічний препарат, до складу якого входять антигени МБТ, які активно розмножуються. АТР у стандартному розведенні використовується для проведення внутрішньошкірного тесту для діагностики туберкульозної інфекції.

АТР у стандартному розведенні являє собою рекомбінантний білок, що продукується генетично модифікованою культурою *Escherichia coli* BL 21 (DE3)/pCFP-ESAT, розведений у стерильному ізотонічному фосфатному буферному розчині, з консервантом (фенол). Містить два антигени CFP10 і ESAT6, які присутні у вірулентних штаммах МБТ та відсутні у вакцинному штамі (БЦЖ) та більшості нетуберкульозних мікобактерій. Тест із препаратом АТР є більш чутливим та специфічним, ніж проба Манту.

Форма випуску. Застосовується у вигляді розчину для внутрішньошкірного введення.

Термін придатності препарату 2 роки. Після закінчення терміну придатності препарат застосуванню не підлягає.

Умови зберігання: зберігається при температурі від 2 до 8°C. Не допустимо заморожувати. Зберігається в недоступному для дітей місці. Не застосовується при наявності сторонніх включень, зі зміненими фізичними властивостями.

Використовується протягом 2 годин після того, як флакон відкрито.

Біологічні та імунологічні властивості: АТР не має сенсibiliзуючої дії, нетоксичний. При внутрішньошкірному введенні препарат викликає у осіб із туберкульозною інфекцією специфічну шкірну реакцію, яка є проявом ГСТ на специфічні для *M. tuberculosis* антигени.

У зв'язку з тим, що препарат не викликає реакції ГСТ, пов'язаної із вакцинацією БЦЖ, проба з препаратом не може бути використана замість туберкульозного тесту (проби Манту) для відбору осіб для первинної вакцинації та ревакцинації БЦЖ.

Передбачувана побічна дія на введення АТР. У певних осіб можуть мати місце короткочасні ознаки загальної реакції: нездужання, головний біль, підвищення температури.

Препарати алергенів туберкульозних не підлягають застосуванню:

- якщо має місце порушення цілісності упаковки;
- без маркування або з нечітким маркуванням;
- зі зміненими фізичними властивостями;
- при наявності сторонніх включень у вмісті ампули (флакону);

— після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання та транспортування алергенів туберкульозних. Зберігання та транспортування здійснюються згідно з інструкцією про застосування препарату та відповідно до вимог, затверджених чинним наказом МОЗ України для медичних імунобіологічних препаратів.

3. Показання для застосування проби з алергеном туберкульозним рекомбінантним

Мета постановки внутрішньошкірної проби з АТР:

- рання діагностика ТБ та виявлення осіб із високим ризиком розвитку активного ТБ;
- діагностика ТБ;
- оцінка активності туберкульозного процесу;
- диференційна діагностика ТБ;
- диференційна діагностика поствакцинальної та інфекційної алергії (ГСТ);
- оцінка ефективності протитуберкульозного лікування в комплексі з іншими методами.

Проведення проби із препаратом АТР показане в наступних випадках:

- особам, направленим до протитуберкульозного закладу для дообстеження на наявність туберкульозного процесу та подальшого спостереження;
- особам, які належать до груп високого ризику щодо захворювання на ТБ із урахуванням епідемічних, медичних і соціальних факторів ризику;
- особам, направленим до фтизіатра за результатами масової та індивідуальної туберкулінодіагностики.

Для диференціальної діагностики ТБ та інших захворювань внутрішньошкірну пробу із препаратом проводять у комплексі з клінічним, лабораторним і рентгенологічним обстеженням в умовах туберкульозного закладу або іншого медичного закладу за призначенням (методичним керівництвом) фтизіатра. Інструкцією до препарату передбачена можливість скринінгового обстеження дітей з метою раннього виявлення туберкульозної інфекції.

Для спостереження за дітьми, які перебувають на обліку у фтизіатра з різними проявами туберкульозної інфекції, внутрішньошкірну пробу з препаратом АТР слід проводити при взятті на облік, через 3–6 міс. та при подальшому контрольному обстеженні з інтервалом 6 місяців (обов'язково — при первинному обстеженні, після завершення лікування, при знятті з диспансерного обліку). За показаннями тест може проводитись в інші строки.

У зв'язку з тим, що препарат АТР не викликає реакцію ГСТ, пов'язану з вакцинацією БЦЖ, проба з препаратом АТР не може бути використана замість туберкульозного тесту (проба Манту) для відбору осіб на первинну вакцинацію і ревакцинацію БЦЖ.

4. Протипоказання для проведення проби з алергеном туберкульозним рекомбінантним

З метою визначення протипоказань лікар в день виконання проби здійснює опитування та медичний огляд; також проводиться термометрія у осіб, які підлягають обстеженню.

Абсолютні протипоказання: індивідуальна непереносимість препарату.

Відносні протипоказання:

- розповсюджені захворювання шкіри;
- гострі та хронічні захворювання в період загострення;
- інфекційні захворювання, за виключенням випадків підозри на ТБ;
- алергічні стани, ревматизм в гострій та підгострій фазах, бронхіальна астма, ідіосинкразії з вираженими шкірними проявами в період загострення;
- епілепсія.

Не допускається проведення проби дітям із колективів, де триває карантин з приводу інфекційних захворювань (за виключенням випадків підозри на ТБ). Проби проводять через 1 місяць після зникнення клінічних симптомів захворювання або одразу після зняття карантину.

З метою виявлення протипоказань лікар перед постановкою внутрішньошкірних тестів вивчає медичну документацію, опитує й оглядає осіб, які підлягають проведенню проби. При наявності показань дитина направляється до профільного спеціаліста з метою уточнення можливості проведення внутрішньошкірних тестів з АТР.

В окремих випадках особам, які схильні до алергічних захворювань, або мають стійкі алергічні прояви і потребують, за клінічними показаннями, проведення проби, рекомендують проводити її на фоні гіпоалергенної дієти та прийому десенсибілізуючих препаратів протягом 7 днів (5 днів до постановки проби та 2 дні після неї).

5. Техніка проведення проби з алергеном туберкульозним рекомбінантним

Техніка проведення проби з АТР у стандартному розведенні ідентична такій при проведенні проби Манту, проба здійснюється внутрішньошкірно. Перед застосуванням необхідно перевірити дату випуску та термін придатності препарату. Перед проведенням тесту корок флакону із препаратом ретельно оглядають, обтирають, 70° етиловим спиртом. Потрібну кількість алергену туберкульозного (0,2 мл — дві дози) набирають однограмовим одноразовим шприцом зі стерильною голкою №08x40. Потім на шприц одягають стерильну голку для внутрішньошкірного введення препарату, випускають зайву кількість його до відмітки 0,1 у стерильний ватний тампон і суворо внутрішньошкірно вводять на внутрішній поверхні передпліччя 0,1 мл препарату.

Для забору препарату із флакону може бути використаний той же шприц, яким буде проведено ін'єкцію. Якщо туберкулінові шприци мають з'йомні голки, корок флакону проколюють окремою голкою для підшкірних або внутрішньом'язевих ін'єкцій, яку після кожного забору препарату в шприц залишають у корку, накриваючи стерильною серветкою, а на шприц надягають голку, що додається до нього.

При наявності самоблокувальних шприців, можливий забір у шприц однієї дози — 0,1 мл розчину препарату.

Алергени туберкульозні в стандартному розведенні вводять шприцом об'ємом 1,0 мл з короткою косою голкою для внутрішньошкірного введення.

Забороняється застосовувати шприци та голки після закінчення їх терміну придатності, а також такі шприци, які пропускають розчин через поршень або канюлю голки та ін. Використання інсулінових шприців для проведення внутрішньошкірних тестів забороняється. Перед забором препарату слід чітко визначити, скільком поділкам шприца відповідає 0,1 мл розчину.

Флакон з АТР після розкриття зберігають в асептичних умовах не більше 2 годин у захищеному від світла місці.

Проба з АТР здійснюється пацієнтам, які знаходяться у сидячому положенні.

На внутрішній поверхні середньої третини передпліччя (реакція може бути слабшою біля зап'ястя або біля згину ліктя) ділянку шкіри обробляють 70° етиловим спиртом, просушують стерильною ватою. Тонку голку вводять зрізом уверх у верхні шари натягнутої шкіри (внутрішньошкірно) паралельно до її поверхні. Після введення отвору голки у шкіру з шприца вводять 0,1 мл розчину препарату, тобто одну дозу). При правильній техніці введення у шкірі утворюється папула у вигляді «лимонної скоринки» розміром 7–10 мм в діаметрі білуватого кольору. В окремих випадках, якщо папула не утворилася, пробу можна повторити на другій руці за призначенням лікаря.

Точне виконання інструкції до препарату лікарем та медичною сестрою є обов'язковим.

Перед проведенням проб дітей оглядає лікар, проводиться опитування та термометрія. Після проведення проби пацієнт протягом 30 хвилин повинен знаходитися під наглядом медичного персоналу.

Обстежуваним, батькам роз'яснюють мету проведення проб, їх завчасно попереджають про необхідність та строки проведення проби з АТР та підписують інформовану згоду. Відомості про результат тесту або відмову від проведення проби заносяться в медичну документацію за підписом батьків (опікунів).

Якщо дитині попередньо проводилась проба Манту, тест з АТР здійснюється на протилежній руці. При необхідності допускається одночасна постановка проби Манту та проби з АТР на різних руках (в медичних документах вказати, на якій руці яка проба здійснювалась).

У випадку позитивної або сумнівної реакції на АТР щеплення (крім БЦЖ) повинні проводитися після обстеження у дитячого фтизіатра та, при необхідності, попереднього лікування (фтизіатром надається відповідна довідка про можливість проведення щеплення). За епідеміологічними показаннями профілактичні щеплення проводяться на фоні ХП під наглядом педіатра і фтизіатра.

Якщо дитині проведено профілактичне щеплення, то пробу рекомендується проводити не раніше, ніж через 1 місяць після щеплення.

Діти, яких за результатами проби Манту (тесту з АТР) направляють на консультацію до фтизіатра, повинні мати при собі в медичній документації наступні відомості:

- про вакцинацію та ревакцинацію БЦЖ (наявність і розмір знаків БЦЖ);
- результати всіх попередніх внутрішньошкірних тестів на ТБ по роках;
- відомості про можливий контакт із хворим на ТБ (або хворими на ТБ тваринами), проживання на території протитуберкульозних закладів та ін.;
- результати клініко-лабораторних обстежень (загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, загальний аналіз сечі);
- результати рентгенологічного обстеження дорослих, які проживають із дитиною;
- дані про перенесені гострі захворювання; хронічні, алергічні захворювання; результати попередніх обстежень у фтизіатра, оглядів спеціалістів при наявності супутньої патології та відповідних клінічно-лабораторних обстежень.

6. Облік та інтерпретація результатів проби з алергеном туберкульозним рекомбінантним

Остаточний результат проби оцінюється через 72 години з моменту її проведення шляхом вимірювання

максимального поперечного (по відношенню до осі передпліччя) розміру гіперемії та інфільтрату (папули) прозорою лінійкою, у міліметрах. Гіперемію враховують лише у випадку відсутності інфільтрату. На відміну від реакції ГСТ, шкірні прояви неспецифічної алергії (в основному гіперемія) на препарат, як правило, спостерігається одразу після постановки проби, а через 48–72 годин зазвичай зникають.

Відповідна реакція на пробу вважається:

- негативною – при повній відсутності інфільтрату і гіперемії або при наявності «уколючої реакції»;
- сумнівною – при наявності гіперемії без інфільтрату;
- позитивною – при наявності інфільтрату (папули) будь-якого розміру.

Умовно розрізняють:

- слабо виражену відповідну шкірну реакцію на препарат – при наявності інфільтрату розміром до 5 мм;
- помірно виражену – при розмірі інфільтрату 5–9 мм;
- виражену – при розмірі інфільтрату від 10 до 14 мм;
- гіперергічну – при розмірі інфільтрату 15 мм і більше, при везикуло-некротичних змінах і (або) лімфангоїті, лімфаденіті незалежно від розміру інфільтрату.

Тактика подальших дій в залежності від результату проби з АТР:

- особи з сумнівною й позитивною реакцією на препарат підлягають обстеженню на ТБ;
- їх необхідно обстежити у фтизіатра незалежно від попередніх результатів проб.

Позитивний чи сумнівний результат проби може свідчити про наявність туберкульозної інфекції в організмі у вигляді:

- активного туберкульозного процесу певної локалізації;
- ЛТІ з високим ризиком розвитку ТБ.

Негативна реакція на пробу з АТР спостерігається у більшості випадків (шкірна ГСТ до препарату, як правило, відсутня):

- у осіб, не інфікованих МБТ;
- у осіб з післявакциним імунітетом (БЦЖ), не інфікованих МБТ;
- у осіб, раніше інфікованих МБТ із неактивною туберкульозною інфекцією;
- у хворих на ТБ наприкінці інволюції туберкульозних змін при відсутності клінічних, рентгено-томографічних, інструментальних і лабораторних ознак активності процесу;
- у осіб, вилікованих від ТБ.

Водночас проба із препаратом може бути негативною у хворих на ТБ із вираженими імунопатологічними порушеннями, обумовленими тяжким перебігом туберкульозного процесу, у осіб на ранніх стадіях інфікування МБТ, у осіб, що мають супутні захворювання, що супроводжуються імунodefіцитним станом. У зв'язку з цим при наявності характерних (або підозрілих) клініко-рентгенологічних ознак ТБ негативна реакція на препарат не повинна перешкоджати проведенню подальших заходів щодо діагностики туберкульозної інфекції.

Осіб із контакту з хворими на ТБ або з клінічними ознаками, що викликають підозру щодо захворювання на ТБ, обстежують у фтизіатра незалежно від характеру чутливості на АТР.

Показання для обстеження у (направлення до) фтизіатра за результатами проби з АТР:

- сумнівна реакція на пробу з АТР;
- позитивна реакція на пробу з АТР.

Результати проби з АТР фіксуються у відповідній медичній документації, при цьому відмічають:

- назву препарату;
- підприємство-виробник, номер серії, термін придатності;
- дату проведення проби;
- введення препарату у праве чи ліве передпліччя;
- результат проби – у вигляді розміру інфільтрату (папули) в мм, за відсутності інфільтрату вказують розмір гіперемії із зазначенням, що це гіперемія.

При направленні дитини до стаціонару, санаторію чи санаторно-оздоровчого закладу у виписці обов'язково вказують всі дані про проведені попередні внутрішньошкірні проби.

Трактовка результатів імунологічного тесту – проби з АТР – здійснюється в сукупності із даними скарг, анамнезу та клініко-рентгенологічного обстеження. В окремих випадках негативні реакції не виключають наявність туберкульозної інфекції.

У випадку, який викликає сумніви щодо трактовки результатів внутрішньошкірних тестів та співвідношення реакції на пробу Манту та проби з АТР, питання подальшого ведення пацієнта вирішується комісійно (консиліум, ЦЛКК) з урахуванням факторів ризику та результатів клінічного обстеження з обґрунтуванням в медичних документах доцільності вибраного підходу.

Дітям з позитивною та сумнівною реакцією на пробу з АТР показане проведення КТ (оглядової рентгенографії органів грудної клітки, томографії – 3 зрізи).

7. Рекомендації щодо проведення превентивної хіміотерапії у дітей з урахуванням результатів внутрішньошкірних тестів для діагностики туберкульозу

Показання для проведення превентивної хіміотерапії.

– Наявність контакту із хворим на активний ТБ сімейного, родинного, квартирнього, виробничого (для дітей – з персоналом дитячих закладів) незалежно від наявності бактеріовиділення. У сільській місцевості також контакт із хворими на ТБ тваринами (тваринницькі ферми, індивідуальні господарства) – 5.2 група диспансерного спостереження.

– Інфікування МБТ (за пробою Манту або тесту з АТР) – 5.4 група диспансерного спостереження:

- ранній період первинної туберкульозної інфекції, або «віраж» туберкулінових реакцій (5.4.А група диспансерного спостереження);
- поява гіперергічної туберкулінової чутливості (5.4.Б група диспансерного спостереження);
- посилення туберкулінової чутливості на 6 мм і більше (5.4.Б група диспансерного спостереження);
- інфікування МБТ дітей із хронічними соматичними захворюваннями (5.4.Б група диспансерного спостереження).

– Інфікування МБТ за результатами внутрішньошкірного тесту з АТР (сумнівна або позитивна реакція на АТР при умові виключення ТБ).

– Наявність залишкових змін (5.1 група диспансерного спостереження – особи з ЗЗТБ (залишкові зміни туберкульозу) різної локалізації).

– ВІЛ-інфекція.

У конкретній епідемічній та клінічній ситуації превентивна ХТ може бути призначена також і іншим групам населення, неблагополучним щодо розвитку ТБ (діти, які отримують тривалу гормональну, цитостатичну

та імунодепресивну терапію, блокатори фактора некрозу пухлини тощо).

Заходи щодо проведення превентивного лікування

Перед початком превентивного лікування пацієнт проходить ретельне клініко-рентгенологічне та лабораторне обстеження з метою уточнення діагнозу та виключення вперше виявленого органного ТБ і залишкових змін.

Обов'язковий комплекс обстеження включає: аналіз туберкульової проби по роках (в т.ч. результату проби, яка проводилась перед направленням дитини до фтизіатра), проведення проби з АТР в стандартному розведенні, загальне клінічне обстеження, оглядову рентгенографію органів грудної клітки (за показаннями томографію). Дітям із гіперергічною туберкульовою чутливістю, сумнівною або позитивною реакцією на АТР показано проведення КТ органів грудної клітки. За показаннями проводяться інші дослідження для виключення ПЗТБ (позалегенового туберкульозу). З метою зменшення променевого навантаження рентгенографічне обстеження дітей необхідно проводити на рентгенапаратах із цифровою обробкою даних.

При виявленні у дитини виражу туберкульових реакцій, гіперергії, наростання туберкульової чутливості, позитивної або сумнівної реакції на АТР необхідне обстеження всіх членів родини на ТБ.

Схеми ХП (основні), які рекомендовані для застосування у дітей: 3-6Н; 3-6НР; 3-6НЕ; 3-6НЗ. Рифампіцин використовується за умови проведення превентивної ХТ в контрольованих умовах. Найбільш поширеною є схема — 6Н. Менш ефективною вважається схема — 3Н.

Комбінація препаратів та тривалість лікування залежить від результатів обстеження, проб з алергенами туберкульозними, впливу факторів ризику, віку дитини, наявності супутньої патології, переносимості препаратів, можливостей дотримання ДОТ, регіональних даних щодо резистентності МБТ, тощо. В окремих випадках, у вогнищах хіміорезистентного ТБ, особливо при неможливості роз'єднання контакту, можливе застосування індивідуальних схем (в залежності від результатів ТМЧ у контактної особи) з комісійним (консиліум, ЦЛКК) обґрунтуванням в медичних документах доцільності їх використання.

Кількість курсів превентивної ХТ визначається відповідно до впливу факторів ризику, ефективності першого курсу, призначеного за результатами комплексного обстеження, спостереження в динаміці, та результатів проби із АТР, але не більше 2 разів на рік.

Основні препарати, які застосовуються для проведення ХП та їх дозування:

- ізоніазид (Н) 5–8 мг/кг на добу (максимально 10 мг/кг), не більше 0,45;
 - рифампіцин (R) 8–10 мг/кг у добу, не більше 0,45–0,6 г;
 - етамбутол (Е) 20–25 мг/кг у добу, не більше 1,0–1,2 г;
 - піразинамід (Z) 20–25 мг/кг на добу, не більше 1,5 г;
- Для дітей раннього віку зручно використовувати препарати в формі сиропів.

При необхідності включення в схему лікування піразинамиду (НЗ) слід враховувати його гепатотоксичний вплив.

Бажано застосовувати щоденний прийом препаратів. При інтермітуючому методі прийому протягом місяця слід прийняти не менше 12 доз комбінації препаратів.

Обстеження в процесі превентивного лікування:

- клінічний моніторинг за переносимістю ПТП та станом дитини здійснюється не рідше, ніж 1 раз на тиждень, або після пред'явлення скарг; вимірювання ваги пацієнта — перед початком лікування та після його закінчення;

— лабораторне обстеження — 1 раз на місяць: загальний аналіз крові та сечі; біохімічний аналіз крові для дослідження функції печінки та нирок;

— при прийомі етамбутолу — консультація окуліста 1 раз на місяць.

За клінічними показаннями обстеження проводиться частіше, в т. ч. із застосуванням додаткових досліджень.

Для профілактики побічних реакцій у процесі лікування застосовуються патогенетичні препарати з урахуванням віку дитини: вітамін В6, гепатопротектори.

У випадку розвитку побічної дії проводиться корекція терапії та лікування ускладнень. За показаннями — консультація спеціалістів відповідного профілю (гастроентеролог, алерголог, окуліст та ін.).

Превентивне лікування повинно бути контрольованим (в умовах санаторію, в дитячих загальноосвітніх та спеціалізованих навчальних закладах під контролем лікаря або медичної сестри, амбулаторно — під контролем дитячого фтизіатра).

Основним критерієм ефективності лікування є відсутність випадків захворювання на ТБ протягом 2 років після закінчення превентивної ХТ (термін найбільш небезпечний щодо розвитку ТБ).

З урахуванням більш високої чутливості та специфічності тесту з АТР у порівнянні з пробю Манту рекомендовані диференційовані схеми превентивного лікування в залежності від результатів проби з АТР при первинному обстеженні та в динаміці обстеження і лікування.

У випадку, що викликає сумніви щодо трактовки результатів внутрішньошкірних тестів та співвідношення реакції на пробу Манту та пробу з АТР, питання подальшого ведення пацієнта вирішується комісійно (консиліум, ЦЛКК) з урахуванням факторів ризику та результатів клінічного обстеження з обґрунтуванням в медичних документах доцільності вибраного підходу.

За показаннями контрольне клініко-рентгенологічне обстеження може бути проведено незалежно від строку попереднього обстеження.

Рекомендована тактика превентивної хіміотерапії

Тактика превентивної хіміотерапії в групі 5.2 диспансерного спостереження (контакти).

Обов'язкові заходи

— При наявності контакту із хворим на ТБ обов'язковою умовою проведення превентивної ХТ є ізоляція пацієнта від джерела інфекції для виключення суперінфекції, проведення всього комплексу санітарно-гігієнічних заходів у вогнищі ТБ.

— Для виключення локальної форми ТБ особам із ЛТІ проводиться ретельне клініко-рентгенологічне обстеження (при необхідності — КТ органів грудної клітки та інші обстеження для виключення ПЗТБ).

— Превентивне лікування дітей групи 5.2 диспансерного спостереження (контакти) проводиться незалежно від результатів проби Манту та тесту з АТР.

— Повторне проведення проби з АТР здійснюється після закінчення курсу превентивної ХТ (через 3 або 6 міс.), надалі 1 раз на 6 міс.

— При наявності клінічних показань — дострокове проведення клініко-рентгенологічного та лабораторного обстеження (за показаннями КТ органів грудної клітки, проведення проби з АТР, Манту, інші додаткові дослідження для виключення ПЗТБ).

— При переході негативної реакції на АТР у позитивну(сумнівну) реакцію проводиться повне обстеження, включаючи КТ органів грудної клітки, та дослідження

Таблиця 7.1

**Тактика превентивної ХТ пацієнтам із контакту з хворим на ТБ
із урахуванням проби з АТР (Група 5.2 диспансерного спостереження)**

Режим лікування	Реакція на АТР
Ізоніазид+рифампіцин/етамбутол/піразинамід 3 міс. ЗНР* / HE / HZ	Негативна
Ізоніазид + рифампіцин/ етамбутол / піразинамід 6 місяців 6HR* / HE / HZ	Сумнівна або позитивна

Примітка. Рифампіцин застосовують лише в умовах ДОТ.

Таблиця 7.2

**Рекомендована тактика превентивної хіміотерапії у групі 5.4 (А, Б) диспансерного спостереження
при негативному результаті проби з АТР при взятті на диспансерний облік**

Результат тесту з АТР при взятті на облік	Превентивна ХТ	Результат тесту з АТР в динаміці (через 3 міс., в подальшому 1 раз на 6 міс.)	Подальше спостереження за пацієнтом відповідно до результатів тесту з АТР, проведеного в динаміці
Негативний	Не проводиться	Зберігається негативним	Зняття з диспансерного обліку через 12 міс. після повного клініко-рентгенологічного обстеження. За показаннями клініко-рентгенологічне обстеження проводиться в будь-який термін диспансерного спостереження
		Стає сумнівним або позитивним	Проводиться повне клініко-рентгенологічне обстеження (оглядова рентгенограма органів грудної клітки, томограми через проєкції кореня легенів – 3 зрізи або КТ органів грудної клітки та інші обстеження для виключення ПЗТБ: 1. При виявленні активного туберкульозного процесу – переведення у відповідну групу диспансерного обліку. 2. При виявленні в легенях і/або внутрішньогрудних лімфатичних вузлах та інших органах змін неясної етіології – обстеження в 5.3 групі диспансерного спостереження. 3. При відсутності змін на рентгеномограмах органів дихання та туберкульозних змін іншої локалізації: а) група диспансерного обліку залишається незмінною; б) загальний термін спостереження у групі може бути продовжений до 15–24 міс. із контрольним клініко-рентгенологічним обстеженням не рідше 1 разу на 6 міс. і при знятті з обліку; в) показане проведення превентивної ХТ: • при сумнівній реакції на АТР – 3-6 HR/E/Z (залежно від наявності факторів ризику); • при позитивній помірно вираженій реакції – 3–6 міс. двома ПТП – ізоніазид + рифампіцин / етамбутол /піразинамід (HR/E/Z) залежно від наявності факторів ризику; • при вираженій і гіперергічній реакції показане продовження курсу превентивної ХТ до 6 міс. двома ПТП – ізоніазид + рифампіцин / етамбутол / піразинамід (6 HR/E/Z).

Примітка. За показаннями клініко-рентгенологічне обстеження проводиться в будь-який термін диспансерного спостереження незалежно від результатів попередніх обстежень.

для виключення ПЗТБ. При виключенні локальної форми ТБ превентивна ХТ продовжується ще на 3 місяці.

Особливої уваги при проведенні превентивної ХТ потребують діти та підлітки, які мають додаткові фактори ризику захворювання на ТБ (крім контакту). Тривалість лікування залежить від результатів проб в динаміці обстеження і лікування та впливу факторів ризику.

Тактика проведення превентивної хіміотерапії при виявленні у пацієнтів залишкових змін.

Визначається активність посттуберкульозних змін у протитуберкульозній установі шляхом проведення ретельного клініко-рентгенологічного обстеження та проби з АТР.

Виявлення клініко-рентгенологічних ознак активності туберкульозного процесу визначає необхідність спостереження й лікування пацієнтів як хворих на активний ТБ.

При відсутності клініко-рентгенологічних ознак активності, негативній реакції на АТР та додаткових факторів ризику можна утриматись від превентивного лікування у пацієнтів із малими ЗЗТБ. При сумнівній та позитивній реакції на АТР рекомендовані схеми

лікування 3 – 6 HR / HE / HZ (з урахуванням розміру реакції та факторів ризику). Рифампіцин застосовують лише в умовах ДОТ.

У випадку, що викликає сумніви щодо необхідності превентивної ХТ, її тривалості, питання вирішується в індивідуальному порядку комісійно (консиліум, ЦЛКК) з урахуванням факторів ризику і обґрунтуванням лікувальної тактики в медичних документах.

Пацієнтам із великими ЗЗТБ при виявленні доцільно провести превентивне лікування.

У подальшому питання щодо превентивного лікування вирішуються індивідуально в залежності від впливу факторів ризику, що зменшують опірність організму, та у разі зростання чутливості до АТР (туберкуліну).

Диспансерне спостереження продовжується 3 роки при малих залишкових змінах, до 18 років – при великих залишкових змінах.

8. Розрахунок потреби в препараті

Розрахунок потреби в алергенах туберкульозних для контингентів протитуберкульозних диспансерів, центрів профілактики та боротьби зі СНІДом та ін. здійснюють

Таблиця 7.3

Рекомендована тактика превентивної хіміотерапії у групі 5.4 (А, Б) диспансерного спостереження при сумнівному результаті проби з АТР при взятті на диспансерний облік

Результат тесту з АТР при взятті на облік	Превентивна ХТ	Результат тесту з АТР в динаміці (через 3 міс., в подальшому 1 раз на 6 міс.)	Подальше спостереження за пацієнтом відповідно до результатів тесту з АТР, проведеного в динаміці
Сумнівний	3–6 міс. двома ПТП – ізоніазид + рифампіцин / етамбутол / піразинамід (HR/E/Z) залежно від наявності факторів ризику	Стає негативним	Зняття з диспансерного обліку через 12 місяців після повного клініко-рентгенологічного обстеження.
		Залишається сумнівним	Група диспансерного обліку залишається незмінною. Зняття з диспансерного обліку через 12 місяців після повного клініко-рентгенологічного обстеження.
		Стає позитивним	Проводиться повне клініко-рентгенологічне обстеження (оглядова рентгенограма органів грудної клітки, томограми через проєкції кореня легенів 3 зрізи або КТ органів грудної клітки та інші обстеження для виключення ПЗТБ): При виявленні активного туберкульозного процесу переведення у відповідну групу диспансерного обліку. При виявленні в легенях і/або внутрішньогрудних лімфатичних вузлах та інших органах змін неясної етіології – обстеження в 5.4 групі диспансерного обліку При відсутності змін на рентгеномограмах органів дихання та туберкульозних змін іншої локалізації: – група диспансерного обліку залишається незмінною; – загальний строк спостереження в групі може бути продовжений до 15-24 міс. із контрольним клініко – рентгенологічним обстеженням не рідше 1 разу на 6 міс. і при знятті з обліку; – при позитивній помірно вираженій реакції – 3–6 місяців двома ПТП – ізоніазид + рифампіцин / етамбутол /піразинамід (HR/E/Z) в залежності від наявності факторів ризику; при вираженій й гіперергічній реакції показане продовження курсу превентивної ХТ до 6 місяців двома ПТП – ізоніазид + рифампіцин / етамбутол / піразинамід (6 HR/E/Z).

Примітка. За показаннями клініко-рентгенологічне обстеження проводиться в будь-який термін диспансерного спостереження незалежно від результатів попередніх обстежень.

Таблиця 7.4

Рекомендована тактика превентивної хіміотерапії у групі 5.4 (А, Б) диспансерного спостереження при позитивному результаті проби з АТР при взятті на диспансерний облік

Результат тесту з АТР при взятті на облік	Превентивна ХТ	Результат тесту з АТР в динаміці (через 3 міс., в подальшому 1 раз на 6 міс.)	Подальше спостереження за пацієнтом відповідно до результатів тесту з АТР, проведеного в динаміці
Позитивний	Двома ПТП (ізоніазид + рифампіцин/ етамбутол/ піразинамід) впродовж 6 міс. 6HR/Z/E	Стає сумнівним або негативним	Зняття з диспансерного обліку через 12 місяців після повного клініко-рентгенологічного обстеження.
		Залишається без змін	Курс превентивної ХТ двома препаратами протягом 6 міс. (6HR/Z/E). Спостереження може бути продовжене до 15–24 міс. Контрольне клініко-рентгенологічне обстеження не рідше 1 разу на 6 міс. і при знятті з обліку (оглядова рентгенограма органів грудної клітки, томограми через проєкції кореня легенів (3 зрізи) або КТ органів грудної клітки та інші обстеження для виключення ПЗТБ). При виявленні в легенях та/ або внутрішньогрудних лімфатичних вузлах рентгенологічних змін та туберкульозних змін іншої локалізації – подальше обстеження та лікування у відповідній групі диспансерного обліку

Примітка. За показаннями клініко-рентгенологічне обстеження проводиться в будь-який термін диспансерного спостереження незалежно від результатів попередніх обстежень.

ся керівництвом установ у відповідності до кількості контингентів. У протитуберкульозних закладах проба з АТР у стандартному розведенні у дітей проводиться при виявленні випадку ТБ або ЛТИ (взяті на диспансерний облік), через 3–6 міс., в подальшому – з інтервалом 6 місяців (обов'язково після завершення лікування, при знятті з диспансерного обліку).

Потреба в туберкуліні та АТР в стандартному розведенні, обчислюється з розрахунку 0,2 мл на кожен

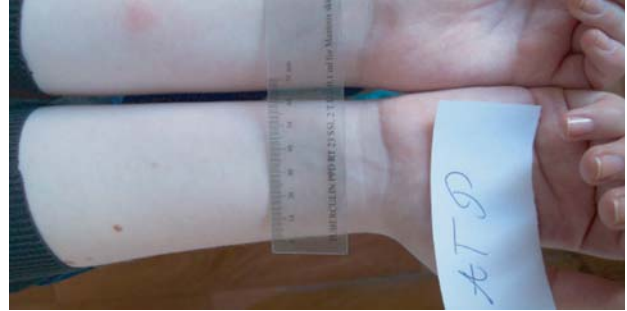
особу, що підлягає проведенню проби. При використанні самоблокувальних шприців – із розрахунку 0,1 мл на одну особу.

9. Підготовка медичних працівників для проведення проби з алергеном туберкульозним рекомбінантним

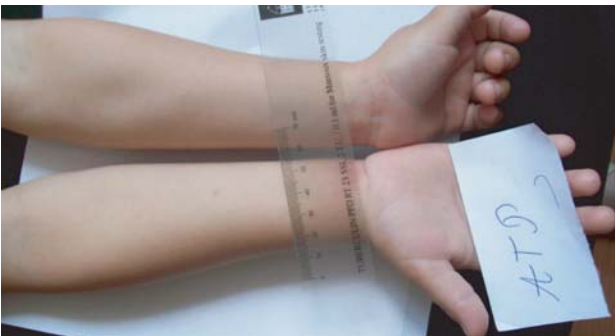
Підготовка медичних сестер для проведення тесту з АТР проводиться медичним персоналом (лікар та кваліфікована медична сестра) протитуберкульозних дис-



Мал. 1. Дитина С., 16 років. Діагноз: Мікобактеріоз легень (підтверджений мікробіологічно), туб. контакт не встановлено (особи з оточення дитини обстежені на туберкульоз). Реакція на пробу Манту — папула 7 мм, на пробу з АТР — негативна (синець — 3 мм).



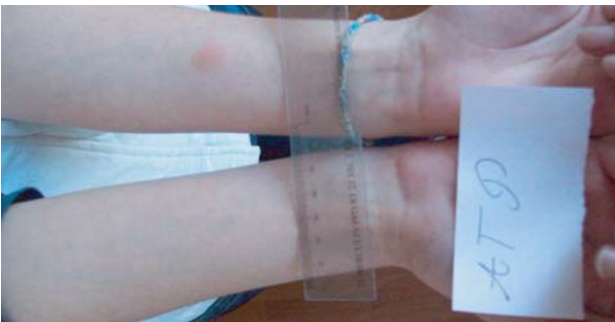
Мал. 5. Дитина Б., 15 років. Діагноз: Рецидивуючий бронхіт. Поліноз. Туб-контакт не встановлено. БЦЖ в положовому будинку, рубчик — 5 мм. Реакція на пробу Манту — папула 15 мм., на пробу з АТР — негативна.



Мал. 2. Дитина Ш., 3 роки, здорова. Не щеплена БЦЖ. Тубконтакт не встановлено (особи з оточення дитини обстежені на туберкульоз). Реакція на пробу Манту та пробу з АТР — негативна.



Мал. 6. Дитина П., 12 років. Діагноз: Інфікування МБТ (за пробою Манту). Туб контакт не встановлено (особи з оточення дитини обстежені на туберкульоз). БЦЖ в положовому будинку, рубчик — 4 мм. Реакція на пробу Манту — 19 мм, на пробу з АТР — негативна (синець 3 мм).



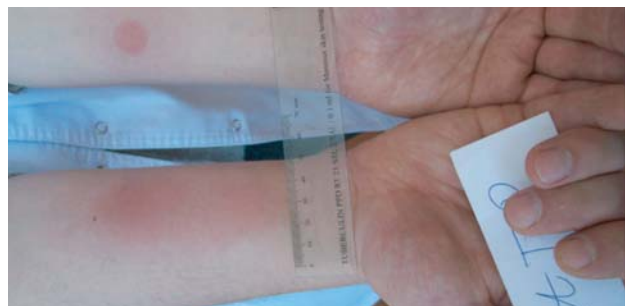
Мал. 3. Дитина М., 16 років. Діагноз: Негоспітальна правобічна пневмонія. Туб. контакт не встановлено (особи з оточення дитини обстежені на туберкульоз). БЦЖ в положовому будинку, рубчик — 5 мм. Реакція на пробу Манту — папула 13 мм., на пробу з АТР — негативна.



Мал. 7. Дитина К., 16 років. Діагноз: Тубінфікування. Тубконтакт (з МБТ+). Локального туберкульозу не виявлено. БЦЖ в положовому будинку, рубчик — 4 мм. Реакція на пробу Манту — папула 19 мм. (гіперемія 30 мм.), на пробу з АТР — папула 5 мм.



Мал. 4. Дитина Н., 6 років. Діагноз: ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів/ВІЛ-інфекція. Туб-контакт з батьками (померли від ТБ/ВІЛ). Реакція на пробу Манту — папула 15 мм, на пробу з АТР — папула 19 мм.



Мал. 8. Лікар-фтизіатр (стаж роботи з хворими на туберкульоз — 12 років). Реакція на пробу Манту — папула 20 мм., на пробу з АТР — папула 25 мм. (гіперемія — 65 мм, з утворенням аксілярного лімфаденіту).

пансерів (тубкабінетів) аналогічно підготовці до проведення проби Манту.

Медичні сестри навчаються правильній техніці введення препарату, обліку результатів проб у відповідності до Інструкції.

Особлива увага при підготовці звертається на відмінності щодо оцінки результатів тесту з АТР та проби Манту!

Після оволодіння методикою перед самостійною роботою медична сестра повинна провести внутрішньошкірний тест для діагностики ТБ під наглядом

медичного персоналу протитуберкульозного закладу (тубкабінету), який навчав її і який потім видає їй відповідну довідку — допуск до проведення проби з АТР строком на 1 рік (допуск про проведення внутрішньошкірних тестів для діагностики туберкульозу — проби Манту та тесту з АТР).

Методичне керівництво підготовкою медичних сестер здійснює дитячий фтизіатр протитуберкульозного диспансеру (кабінету), в разі його відсутності — фтизіатр спільно з педіатром.

ЛІТЕРАТУРА

1. Диаскинтест® при оценке активности туберкулёза у детей и подростков [Текст] / В. А. Аксёнова [и др.] // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. — 2009. — № 2. — С. 13 — 16.
2. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена — диаскинтест [Текст] / В. А. Аксёнова [и др.] // методические рекомендации. — М., 2011. — 20 с.
3. Современное состояние проблемы раннего выявления туберкулеза у детей с помощью туберкулиновых проб [Текст] / Е. А. Бородулина [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2010. — № 1. — С. 42 — 44.
4. Клинические исследования нового кожного теста Диаскинтест® для диагностики туберкулёза [Текст] / В. И. Киселёв [и др.] // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. — 2009. — № 2. — С. 11 — 17.
5. Новый кожный тест для диагностики туберкулёза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP [Текст] / В. И. Киселёв [и др.] // Молекулярная медицина. — 2008. — № 4. — С. 28 — 34.
6. Новый кожный тест для диагностики туберкулёзной инфекции [Текст] / В. И. Литвинов [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2009. — № 1. — С. 52 — 55.
7. Выявление и профилактика туберкулеза у детей и подростков, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами — блокаторами фактора некроза опухоли [Текст] / Е. С. Овсянкина [и др.] // Метод. рекомендации. — М., 2012. — 20 с.
8. Сиренко, И. А. Туберкулёз у детей: эпидемиологическая ситуация и проблемы [Текст] / И. А. Сиренко // Здоров'я України. — 2009. — № 2/1. — С. 10—11.
9. Сравнительная оценка кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10- ESAT-6, и лабораторного теста QuantiFERON GiT [Текст] /Л. В. Слогодкая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2012. — № 10. — С. 27—31.
10. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции: Монография для врачей/ Под ред. М. А. Пальцева. — Москва: «Шико», 2011. — 44 с.
11. Immune Responses to the Mycobacterium tuberculosis-Specific Antigen ESAT-6 Signal Subclinical Infection among Contacts of Tuberculosis Patients [Text] / T. M. Doherty [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2002. — Vol. 40, N 2. — P. 704—706.
12. Immunogenicity of Mycobacterium tuberculosis RD1 region gene products in infected cattle [Text] / A. S. Mustafa [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 2002. — Vol. 130. — P. 37 — 42.
13. Cole, S. T. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence [Text] / S. T. Cole // 1998. — Vol. 393, N 6685. — P. 537—4544.
14. Sandra M. Arend Double-blind randomized Phase I study comparing rdESAT — 6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection [Text] / M. Arend Sandra [et al.] // Tuberculosis. — 2008. — Vol. 88. — P. 249—261.
15. Specific T-Cell Epitopes for Immunoassay-Based Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection [Text] / Inger Brock [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. — 2004. — Vol. 42, N6. — P. 2379—2387.
16. Tuberculin-Purified Protein Derivative-, MPT-64-, and ESAT-6-Stimulated Gamma Interferon Responses in Medical Students before and after Mycobacterium bovis DCG Vaccination and Patients With Tuberculosis [Text] / P. D. R. Jonson [et al.] // Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. — 1999. — Vol 6, N6. — P. 934—937.
17. Diagnosis of Tuberculosis Based on the Two Specific Antigens ESAT-6 and CFP10 [Text] / A. H. Zurens [et al.] // Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. — 2000. — Vol 7, N2. — P.155—160.
18. First-in-Man Open Clinical Trial of a Combined rdESAT-6 and rCFP-10 Tuberculosis Specific Skin Test Reagent [Text] / Winner Bergstedt [et al.] // PloS one. — 2010. — Vol 5, N6. — P.1277.

Заклад-розробник:

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Укладачі:

Фещенко Юрій Іванович

— директор НІФП НАМН, академік НАМН, д-р мед. наук, професор, (044) 275-04-02;

Білогорцева Ольга Іванівна

— завідувачка відділення дитячої фтизіатрії НІФП НАМН, д-р мед. наук, професор, (044) 275-36-02;

Сиренко Ірина Олександрівна

— завідувачка кафедри дитячої фтизіатрії і пульмонології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д-р мед. наук, професор;

- Андреева Олена Германівна — старший науковий співробітник відділення дитячої фтизіатрії НІФП НАМН, канд. мед. наук, (044) 275-36-02;
- Рубан Інна Леонідівна — головний лікар Київської міської дитячої клінічної туберкульозної лікарні, головний спеціаліст зі спеціальності «Дитяча фтизіатрія» головного управління охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації;
- Доценко Ярослава Ігорівна — молодший науковий співробітник відділення дитячої фтизіатрії НІФП НАМН, (044) 275-36-02;
- Садловська Марія Анатоліївна — молодший науковий співробітник відділення дитячої фтизіатрії НІФП НАМН;
- Стополянський Олександр Вікторович — науковий співробітник відділення дитячої фтизіатрії НІФП НАМН;
- Шехтер Ірина Євгенівна — науковий співробітник відділення дитячої фтизіатрії НІФП НАМН;
- Отрощенко Агнеса Олексіївна — завідувачка відділення туберкульозу органів дихання у дітей НІФП НАМН;
- Сіваченко Оксана Єфремівна — науковий співробітник відділення дитячої фтизіатрії НІФП НАМН;
- Колісник Наталія Станіславівна — доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету;
- Макаренко Ірина Олександрівна — головний спеціаліст зі спеціальності «Дитяча фтизіатрія» головного управління охорони здоров'я Херсонської обласної державної адміністрації.
- Рецензенти:**
- Мельник В. П. — завідувач кафедри інфекційних хвороб, фтизіатрії і пульмонології Київського медичного університету Української асоціації народної медицини, д-р мед. наук, професор
- Костроміна В. П. — завідувачка відділення дитячої пульмонології та алергології у дітей НІФП НАМН, д-р мед. наук, професор,

Голова профільної проблемної комісії МОЗ та НАМН України — академік НАМН України, доктор медичних наук, професор Ю. І. Фещенко
 Голова експертної комісії — доктор медичних наук, професор В. М. Мельник

НОВОСТИ

Дефицит витамина А повышает риск инфекций у детей

Дефицит витамина А может стать причиной повышенной вероятности возникновения респираторных болезней и желудочно-кишечных инфекций, считают исследователи из Мичиганского государственного университета и Школы общественного здоровья Университета Мичигана, США.

В рамках исследования ученые наблюдали за 2,8 тыс. детьми 5–12 лет в течение года. Анализ данных показал, что чем ниже у ребенка была концентрация витамина А в крови, тем чаще он сталкивался с кашлем,

лихорадкой, диареей и рвотой. Специалисты установили, что повышение концентрации витамина на каждые 10 мкг/дл крови было связано с уменьшением количества дней с рвотой и диареей на 18%, с лихорадкой и кашлем — на 10%, а также сокращалась на 6% частота визитов к врачу.

Исследователи напоминают, что натуральными источниками витамина А являются шпинат, брокколи, морковь, курага, тыква, клубника, томаты. За счет содержания альфа- и бета-каротина они укрепляют иммунитет.

Источник: <http://medexpert.org.ua>