

**Специфическая профилактика  
туберкулеза.**

**Иммунодиагностика  
туберкулеза.**

**Практическое занятие №3**

# Специфическая профилактика туберкулеза.

ПЗ №3, часть 1

# Виды профилактики туберкулеза

\* 1. Вакцинация БЦЖ

\* 2. Химиопрофилактика

\* 3. Санитарная профилактика

\* 4. Социальная профилактика

специфическая

неспецифическая

# Противотуберкулезная вакцинация

- \* В 1919 году французские ученые Кальметт и Герен впервые создали противотуберкулезную вакцину. Этот штамм они получили в результате многократных последовательных пассажей МБТ бычьего типа (*M.bovis*). Вакцина была названа BCG – *Bacilles Calmett Guerin*.
- \* В 1921 году – впервые применили вакцину.
- \* В 1925 году – передали штамм вакцины в СССР, где она была зарегистрирована как БЦЖ -1 (бациллы цельные живые).
- \*

# Вакцинация БЦЖ

- \* Это введение вакцины БЦЖ с целью формирования специфического противотуберкулезного иммунитета.
- \* **БЦЖ - вакцина, содержащая живые, но авирулентные МБТ.**



# В России используются 2 типа противотуберкулезной вакцины:

\* **БЦЖ:** 1 амп = 1 mg сухой вакцины = 20 доз

1 доза = 0,05mg

\* **БЦЖ- М:** 1 амп = 0,5 mg сухой вакцины = 20 доз

1 доза = 0,025 mg

# Два типа вакцины БЦЖ

## Вакцина БЦЖ



## Вакцина БЦЖ-М



# Противопоказания к БЦЖ - вакцинации

- \* 1. Недоношенность с массой тела менее 2000г (БЦЖ-М) и 2500г (для БЦЖ)
- \* 2. Внутриутробная инфекция
- \* 3. Гнойно – септические заболевания
- \* 4. Гемолитическая болезнь новорожденных
- \* 5. Генерализованные кожные поражения
- \* 6. Острые заболевания
- \* 7. Тяжелые родовые травмы с неврологической симптоматикой
- \* 8. ВИЧ – инфекция у матери
- \* 9. Генерализованная БЦЖ-инфекция у других детей в этой семье



# Техника проведения



# Локальная реакция на БЦЖ- вакцинацию в динамике



Папула → Пустула → Корочка → Рубчик

# Местная реакция на вакцинацию



\* Пустула

# Вакцинация БЦЖ

- \* **Детям, которым не была проведена вакцинация БЦЖ в родильном доме в первые дни жизни из-за наличия противопоказаний - в дальнейшем, после устранения противопоказаний через 1 - 6 месяцев можно делать щадящую вакцинацию БЦЖ-М.**
- \* **Если впервые вакцинацию БЦЖ делают детям старше двухмесячного возраста, то перед вакцинацией необходима предварительная постановка пробы Манту с 2ТЕ. Интервал между пробой Манту и вакцинацией должен быть не менее 3 дней и не более 2 недель. Вакцинируются дети только с отрицательной пробой Манту.**

# Вакцинация БЦЖ

- \* Другие профилактические прививки могут быть проведены с интервалом не менее 2 месяцев до и после вакцинации БЦЖ
- \* Вакцинированных новорожденных, у которых в семье есть больной туберкулезом, необходимо изолировать на время выработки иммунитета (6-8 недель). Выписка из родильного дома - только после госпитализации больного и проведения дезинфекции в квартире.

# Осложнения на вакцинацию

- \* **1. Локальные** (холодный абсцесс, подкожный инфильтрат более 15 мм, язва более 10мм, лимфаденит, келоидный рубец)
- \* **2. Персистирующая и диссеминированная БЦЖ-инфекция без летального исхода** (волчанка, оститы)
- \* **3. Диссеминированная БЦЖ-инфекция с летальным исходом**
- \* **4. Аллергические реакции** (узловатая эритема, кольцевидная гранулема, розеолезная сыпь)

# Холодный абсцесс



# Холодный абсцесс в динамике





# Язва



# БЦЖ - лимфаденит



Стадия инфильтрации



Стадия казеификации и прорыва казеоза из лимфоузла

# Келоидные рубцы



# Ревакцинация

- \* Приобретенный после вакцинации иммунитет не является пожизненным, действие вакцины БЦЖ постепенно угасает через 5-7 лет. Возникает необходимость в ревакцинации. В РФ в настоящее время проводится одна ревакцинация в 7 лет.
- \* Для отбора детей на ревакцинацию необходимо проведение пробы Манту. Ревакцинации подлежат дети, имеющие только отрицательную пробу Манту.
- \* Техника проведения ревакцинации аналогична таковой при первой вакцинации.

# Ревакцинация проводится в возрасте 7 лет

- \* **Противопоказания к ревакцинации:**
- \* 1. Положительная или сомнительная проба Манту:
  - инфицированные здоровые лица
  - больные туберкулезом
  - переболевшие туберкулезом
  - вакцинированные
- \* 2. Осложнения на предыдущую вакцинацию
- \* 3. Острые заболевания
- \* 4. Хронические заболевания в стадии обострения
- \* 5. Аллергические заболевания
- \* 6. Иммунодефициты

# Химиопрофилактика туберкулеза

- \* Применение противотуберкулезных препаратов здоровым лицам с повышенным риском заражения и заболевания с целью предупреждения у них туберкулеза .

# Два типа химиопрофилактики

## Первичная:

- \* Применение противотуберкулезных препаратов у неинфицированных лиц (с отрицательной пробой Манту).
- \* Цель – предупредить инфицирование МБТ

## Вторичная:

- \* Применение противотуберкулезных препаратов у инфицированных лиц (с положительной пробой Манту).
- \* Цель – предупредить заболевание туберкулезом

# Показания для химиопрофилактики

- \* 1. Лицам, находящимся в контакте с больным туберкулезом, выделяющим МБТ
- \* 2. Лицам с иммунокомпрометирующими состояниями и заболеваниями: пациентам, начинающим терапию селективными ами, ингибиторами интерлейкина, ингибиторами иммунодепрессантФНО-альфа, диализ, подготовка к трансплантации органов или переливанию крови, силикоз (при наличии следов перенесенного туберкулеза или положительной пробы с АТР);
- \* 3. Пациентам с ВИЧ –инфекцией (подробно – следующий слайд);



# Показания для химиопрофилактики

- \* **1. Пациентам с ВИЧ-инфекцией:**
- \* - первичное установление диагноза ВИЧ-инфекции;
- \* - снижение количества CD4<sup>+</sup> лимфоцитов до 350 кл/мкл и менее вне зависимости от реакции на пробу Манту, ДСТ, результатов квантиферонового теста (IGRA);
- \* - положительные реакции на пробы Манту, пробу с АТР или IGRA-тесты вне зависимости от степени иммунодефицита;
- \* - принадлежность к группам высокого риска развития туберкулеза вне зависимости от степени иммунодефицита и реакции на кожные пробы;

# Группы пациентов с ВИЧ-инфекцией с высоким риском развития туберкулеза:

- \* -лица, ранее (до инфицирования ВИЧ) перенесшие туберкулез;
- \* - лица из контакта с больными туберкулезом (источниками инфекции) в т.ч. из очагов смерти от туберкулеза;
- \* -лица, вернувшиеся из мест лишения свободы (МЛС) в течение 3 лет после освобождения, если они ранее не получали ХП)
- \* - лица, находящиеся в МЛС

# Правила применения ПТП при химиопрофилактике туберкулеза у ВИЧ - инфицированных лиц



- \* 1. Изониазид - 6 месяцев;
- \* 2. Изониазид+ рифампицин (или рифабутин) - 3-4 мес;
- \* 3. Изониазид + рифапентин 1 раз в неделю (всего 12 доз) – 3 месяца ( можно только при отсутствии АРВТ);

# Правила применения ПТП при химиопрофилактике туберкулеза

- \* - при всех режимах химиопрофилактики к ПТП добавляется витамин В6 (профилактика побочных реакций на изониазид);
- \* - при контакте с больным туберкулезом с МЛУ при высоком риске развития заболевания у контактного лица схема химиопрофилактики подбирается индивидуально врачебной комиссией на основании данных о лекарственной устойчивости возбудителя источника инфекции.

# Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ)

- \* - это состояние, при котором микобактерии туберкулеза (МБТ) присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на туберкулезные аллергены, при отсутствии клинических и рентгенологических признаков локального туберкулеза (латентный микробизм).
- \* В соответствии с МКБ - 10 (ВОЗ) **состояние латентной туберкулезной инфекции кодируется как состояние инфицирования МБТ детей и подростков - аномальная реакция на туберкулиновую пробу.**

# Превентивное лечение при ЛТИ

- \* Цель превентивного лечения при ЛТИ – **предупреждение развития заболевания туберкулезом у лиц из групп риска.**
- \* Показания для назначения превентивного лечения:
  - положительные реакции на аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР);
  - положительные реакции на квантифероновый тест;
  - наличие контакта с больными туберкулезом.

# Превентивное лечение при ЛТИ

## Препараты для превентивного лечения ЛТИ:

Чаще назначаются два противотуберкулезных препарата длительностью от 3 до 6 месяцев :

- изониазид+ пиразинамид;
- изониазид+ этамбутол;
- изониазид+ рифампицин;

В отдельных случаях возможна монотерапия изониазидом на протяжении 6 месяцев

# Противотуберкулезные препараты, используемые для лечения при ЛТИ

Препарат	Сут.доза мг/кг массы	Максимальная сут.доза, мг	Побочные действия
Изониазид	8-10	500	Периферическая нейропатия Токсический гепатит
Метазид	20-30	1000	Периферическая нейропатия Токсический гепатит
Фтивазид	20-30	1500	Периферическая нейропатия
Пиразинамид	20-30	1500	Токсический гепатит
Этамбутол	15-20	1200-1600	Неврит зрительного нерва
Рифампицин	5-10	450	Токсический гепатит



# ИММУНОДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

---

ПЗ №3, часть 2

# Иммунологическая диагностика

- 1. Туберкулинодиагностика:
  - - **проба Пирке** (накожная градуированная)
  - - **проба Манту** (внутрикожная)
  - - **проба Коха** (подкожная)
- 2. Проба с антигеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) - **диаскинтест**
- 3. Квантифероновый тест (тест QuantiFERON-TB Gold)
- 4. Тест T – Spot
- 5. Иммуноферментный анализ (ИФА)
- 6. Серологические реакции (РСК, РНГА, РГЛ)

## Для проведения иммунодиагностики применяются:

- - аллерген туберкулезный очищенный жидкий в стандартном разведении (очищенный туберкулин Линниковой — ППД-Л), биологическая активность которого измеряется в туберкулиновых единицах (ТЕ) → • **Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л**
- - аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг.) → • **Проба с АТР (Диаскинтест)**

## Организация иммунодиагностики:




- Пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводят один раз в год всем детям с 12 месячного возраста до 7 лет включительно (при отсутствии вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М) - с 6-месячного возраста 2 раза в год).
- Пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг.) проводят один раз в год всем детям с 8 лет до 17 лет включительно.



# Туберкулинодиагностика

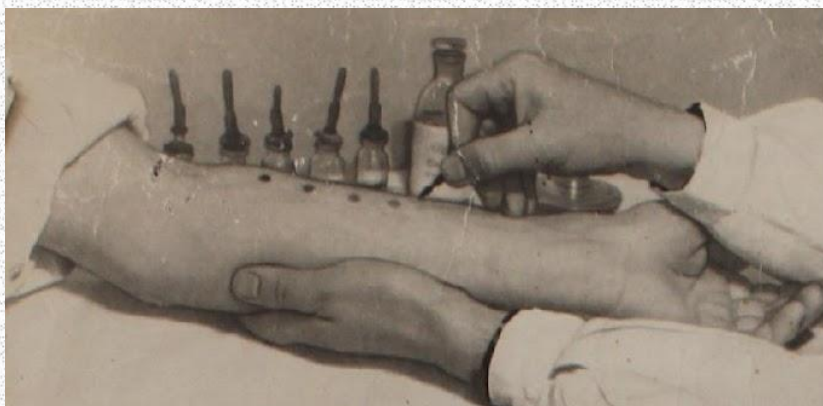
- **Туберкулин** – низкомолекулярный белок, представляющий собой вытяжку из культуры МБТ, содержащий отдельные компоненты МБТ и продукты ее жизнедеятельности.
- **2 вида туберкулина** используются в клинической практике:
  - 1. **АТК** (ALT tuberculin Koch) – 100% раствор
  - 2. **PPD** (Purified protein derivative):
    - В России стандартная доза **2ТЕ PPD-L**
    - В зарубежных странах стандартная доза **5ТЕ PPD-S**

# Три вида реакций на туберкулин

- 1. Местная:  • Гиперемия и папула на месте введения
- 2. Общая:  • Симптомы интоксикации
- 3. Очаговая:  • Реакция со стороны фокуса (очага) заболевания

# Накожная градуированная проба Пирке

## Техника проведения



## Результаты





# Проба Манту

## Техника проведения



## Реакция положительная





# Результаты пробы Манту

- Отрицательная:** след от инъекции до 1мм
- Сомнительная:** папула 2 – 4 мм или ареола
- Положительная:** папула 5 – 16 мм (у лиц <18 лет)  
папула 5 – 20 мм (у лиц >18лет)
- Гиперергическая:** папула 17 мм и выше (у лиц <18 лет)  
папула 21 мм и выше (у лиц >18лет)  
папула любого размера, если есть:  
везикулы, язва, булла, лимфангит,  
лимфаденит.

# Оценка результатов пробы Манту

- Отрицательная



- не инфицирован
- не вакцинирован

- Сомнительная или
- Положительная



- либо инфицирован
- либо вакцинирован

- Гиперергическая



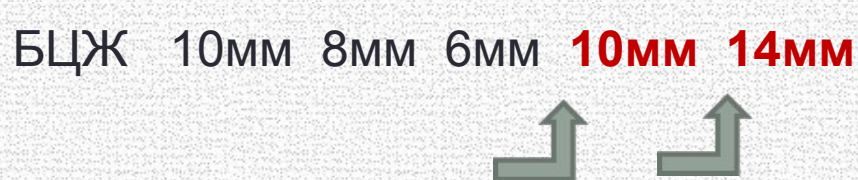
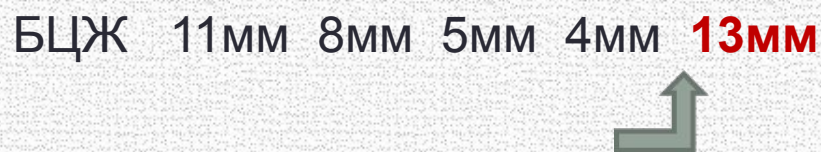
- инфицирован

# «Виращ» пробы Манту

- Это резкое нарастание чувствительности к туберкулину вследствие первичного инфицирования.
- У невакцинированных детей «виращ» выражается в переходе отрицательной пробы Манту в положительную (5мм и выше);
- У вакцинированных детей - это нарастание пробы Манту за год на 6мм и более. Это переход поствакцинальной аллергии в инфекционную.

# Признаки инфицирования по пробе Манту

- «Вираж» - переход отрицательной реакции в положительную (5мм и более)
- Резкое нарастание размера папулы за год (на 6мм и более)
- Постепенное, за 2 – 3 года увеличение папулы с достижением ее размера 12мм и более
- Гиперергическая проба



**17мм и выше** (у лиц до 18лет)

**21мм и выше** (у лиц старше 18лет)



# При проведении дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии

## важно оценить:

- 1. Давность и кратность БЦЖ, число рубчиков
- 2. Поствакцинальная аллергия имеет тенденцию к угасанию: **БЦЖ** 11мм 8мм 6мм 4мм 2мм (-) (-)
- 3. Инфекционная аллергия не имеет тенденции к угасанию (монотонная) и размеры папул больше:  
**БЦЖ** 10мм 12мм 11мм 13мм 10мм
- 4. Туберкулезный контакт - в пользу инфекционной аллергии
- 4. Клинические признаки заболевания - в пользу инфекционной аллергии

Вакцинация, рубчик	БЦЖ 6мм	БЦЖ 5мм	—	БЦЖ 7мм	БЦЖ 3мм	БЦЖ 6мм
Результаты проб Манту по годам от рождения в мм	10	10	—	11	8	10
	7	6	—	8	6	8
	5	4	—	6	3	5
	3	5	—	5	<b>19</b>	5
	2	<b>9</b>	<b>8</b>	3		3
	<b>11</b>	<b>13</b>		—		—
				—		—
						<b>10</b>
						<b>12</b>
	Вывод	«вираж» у вакцинированного (за год на 6мм и более)	постепенное нарастание папулы до 12мм и более	«вираж» у невакцинированного	угасание поствакцинальной аллергии	«вираж» и гиперергическая проба

# Проба Коха

## Показания и техника проведения

- применяется для дифференциальной диагностики туберкулеза и определения активности туберкулезного процесса
- введение подкожное
- большие дозы туберкулина (10 – 50 ТЕ)

## Оценка

- Три вида реакций:
  - 1. **Местная** (на месте введения)
  - 2. **Общая** (симптомы интоксикации)
  - 3. **Очаговая** (на месте поражения)
- **Проба Коха считается положительной при наличии общей и очаговой реакций**

## Диаскин-тест

### Проба с АТР (аллергеном туберкулезным рекомбинантным)

- Используется белок - комплекс двух антигенов ESAT6 и CFP10, которые присутствуют только в вирулентных штаммах *M.tuberculosis*. Этот белок отсутствует в вакцинном штамме *M.bovis*, а также в нетуберкулезных микобактериях.
- Техника проведения аналогична таковой при постановке пробы Манту
- Результат пробы с АТР оценивают через 72 часа



# Результаты пробы с АТР

- 1. Отрицательная
  - Отсутствие инфильтрата и гиперемии, «уколочная реакция» до 2мм
- 2. Сомнительная
  - Гиперемия без инфильтрата
- 3. Положительная
  - Папула от 2 до 14 мм
- 4. Гиперергическая
  - Папула 15мм и более

# Диаскинтест (проба с АТР)

## Положительный

- только у недавно инфицированных *M.tuberculosis* и больных туберкулезом, то есть у тех, у кого МБТ находятся в стадии активного размножения;

## Отрицательный

- у лиц, не инфицированных *M.tuberculosis*;
- у лиц с неактивной туберкулезной инфекцией (давно инфицированных или излечившихся от туберкулеза);
- у вакцинированных БЦЖ;
- у лиц, инфицированных нетуберкулезными микобактериями.

# Показания к применению пробы с АТР (диаскинтеста)

- Диагностика туберкулеза, оценка активности процесса и выявление лиц с высоким риском развития туберкулеза
- Дифференциальная диагностика туберкулеза
- Дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии
- Оценка эффективности противотуберкулезного лечения в комплексе с другими методами

## Таким образом, проба с АТР по сравнению с пробой Манту:

- позволяет получить более точный результат и отличить состояние заражения туберкулезом (инфекционную аллергию) от поствакцинальной аллергии и от заражения непатогенными микобактериями;
- обладает более высокой специфичностью - до 90%;
- дает возможность судить об эффективности лечения;
- Но:
- не может применяться для отбора детей на ревакцинацию;
- иногда дает ложноотрицательный результат;



# Квантифероновый тест

(тест QuantiFERON-TB Gold, IGRA - Interferon gamma release assay)

- Основан на оценке продукции интерферона –гамма (IFN- $\gamma$ ) сенсibilизированными лимфоцитами, стимулированными *in vitro* антигенами МБТ (ESAT6, CFP10). Эти антигены отсутствуют в вакцинных штаммах *M.bovis* и у большинства нетуберкулезных микобактерий (за исключением *M.kansasii*, *M.szulgai*, *M.marinum*)
- **Тест положительный** - только у инфицированных.
- **Тест отрицательный** – у вакцинированных;
  - у неинфицированных.

# Тест T- Spot

- Основан на выявлении эффекторных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию *in vitro* антигенами МБТ (ESAT6, CFP10). Эти антигены отсутствуют в вакцинных штаммах *M.bovis* и у большинства нетуберкулезных микобактерий (за исключением *M.kansasii*, *M.szulgai*, *M.marinum*). Лица, инфицированные микобактериями туберкулезного комплекса (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*) обычно имеют в крови Т-клетки, распознающие эти и другие антигены таких бактерий.
- **Тест положительный** - только у инфицированных.
- **Тест отрицательный** – у вакцинированных;  
у неинфицированных.
- T-SPOT.TB тест не позволяет различать латентную инфекцию и активное заболевание.