

**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⁺ 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



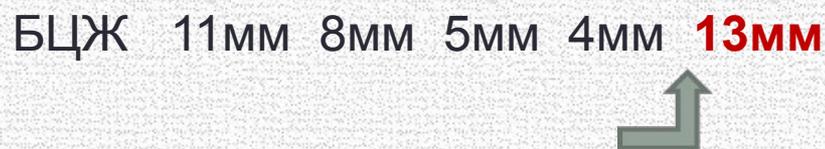
- инфицирован

«Виразж» пробы Манту

- Это резкое нарастание чувствительности к туберкулину вследствие первичного инфицирования.
- У невакцинированных детей «виразж» 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

- «Виразж» - 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 | 19 | 5 |
| | 2 | 9 | 8 | 3 | | 3 |
| | 11 | 13 | | — | | — |
| | | | | — | | — |
| | | | | | | 10 |
| | | | | | | 12 |
| 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 | «вираж» (ревакцинация не проводилась, второго рубчика нет) |

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- γ) 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.