

# **Диагностика и лечение латентной туберкулезной инфекции у детей**

***д.м.н. Старшинова А.А.,  
проф. Довгалюк И.Ф.***

**Санкт-Петербург, 2016 г.**

**ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России**



# Основные вопросы

Основные задачи в борьбе с туберкулезной инфекции

Диагностика латентной туберкулезной инфекции

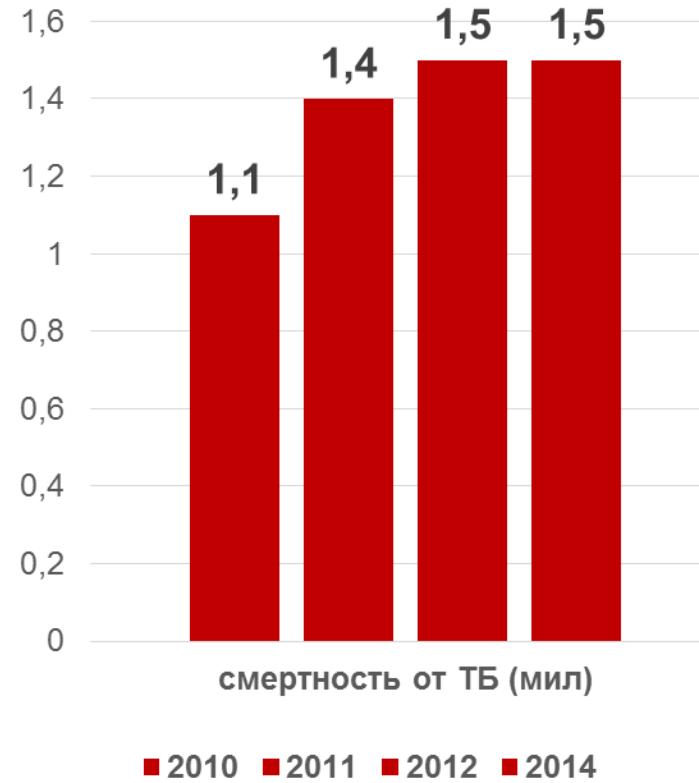
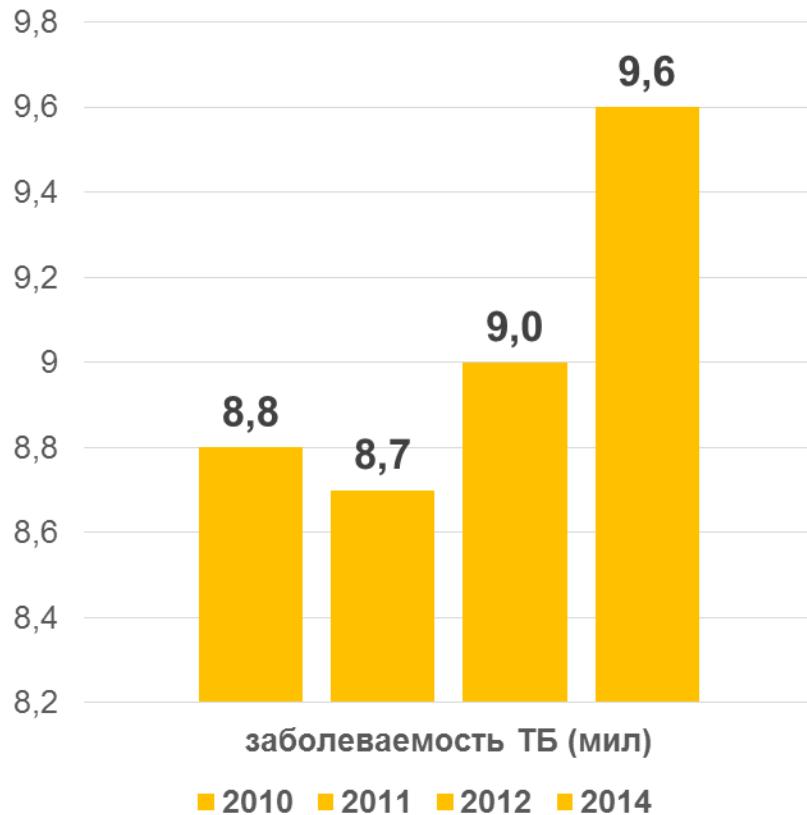
История внедрения иммунологических методов диагностики туберкулезной инфекции

Современные иммунологические методы

Принципы диагностики латентной инфекции и нормативные документы в РФ



# Эпидемическая ситуация по туберкулезу в мире (GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT (WHO , 2015))



- ▶ Число новых случаев заболевания ТБ не сокращается на протяжении ряда лет!
  - ▶ Отмечается рост показателя смертности от ТБ!
  - ▶ Неуклонный рост показателя смертности от ТВ+ВИЧ (+)!





# Стратегия борьбы с туберкулезом

# Задачи!

*К 2015 г. остановить рост и положить начало к снижению заболеваемости туберкулезом*

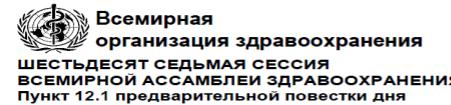
Задачи, связанные с ЦТР и одобренные Партнерством "Остановить туберкулез":

- ✓ к 2015 г.: снизить на 50% распространенность и смертность от туберкулеза по сравнению с показателями 1990 года
  - ✓ к 2050 г.: ликвидировать туберкулез как проблему общественного здравоохранения (один случай заболевания на миллион человек)



# Основные направления в борьбе с туберкулезом (ВОЗ)

Проект глобальной стратегии и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 г. (14 марта 2014 г.)



Проект глобальной стратегии и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 г.

Доклад Секретариата

## КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА, ОРИЕНТИРОВАННЫЕ НА ПАЦИЕНТА

- А. Ранняя диагностика туберкулеза, включая всеобщее тестирование на лекарственную чувствительность; и систематический скрининг лиц, находившихся в контакте, и групп повышенного риска
- В. Лечение всех лиц с туберкулезом, включая туберкулез с лекарственной устойчивостью; и поддержка пациентов
- С. Совместные меры борьбы с туберкулезом/ВИЧ и ведение сопутствующих заболеваний
- D. Профилактическое лечение лиц, подвергающихся повышенному риску; и вакцинация против туберкулеза

# Эпидемическая ситуация региона определяет необходимость применения определенных методов диагностики

Низкий уровень заболеваемости в регионе

Широкий размах эпидемических показателей

Иммунологические методы (IGRA, IP-10)

Высокий уровень заболеваемости

латентная туберкулезная инфекция

Молекулярно-генетические (GeneXpert, PCR) и бактериологические методы

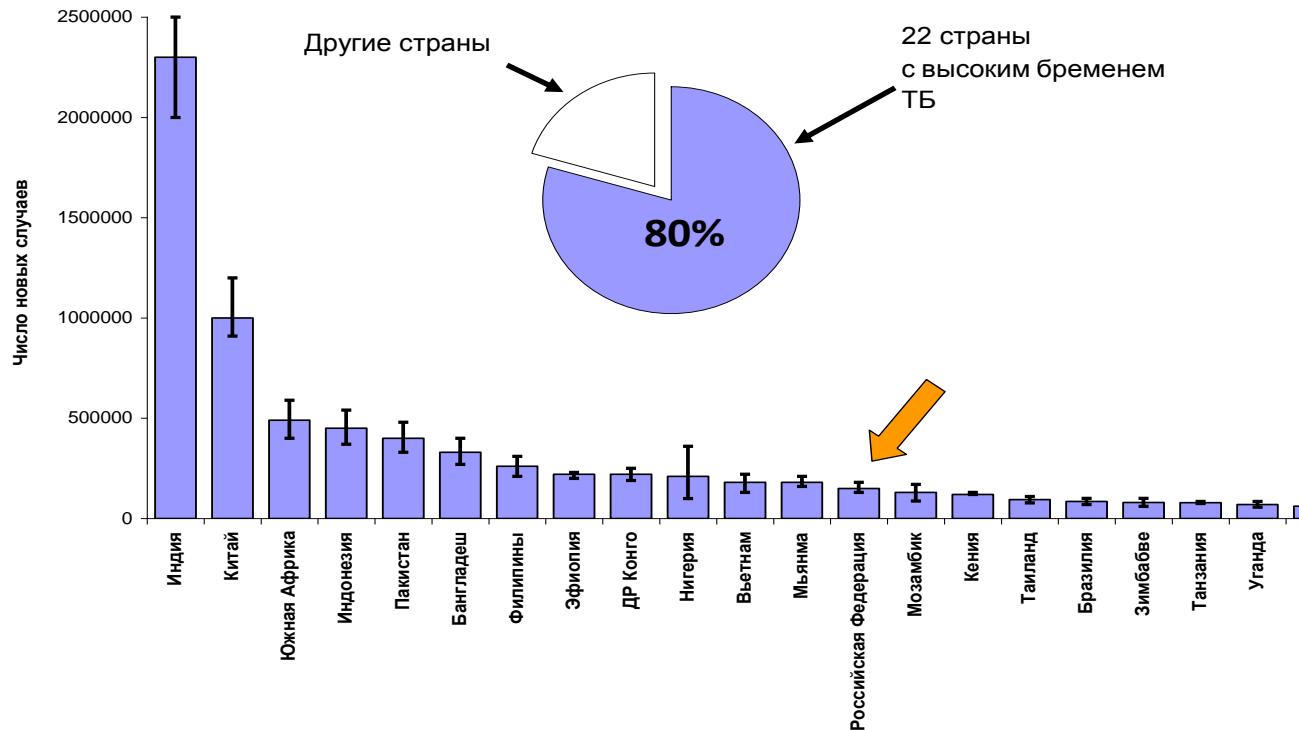
определение МБТ (МЛУ, ШЛУ),  
Распространенные, осложненные и генерализованные формы с МБТ (+)



# Туберкулез в Российской Федерации по данным ВОЗ (2015)

Россия  
включена в список 22 стран с высоким бременем туберкулеза!

На долю Бразилии, РФ, Индии, Китая и Южной Африки приходится почти 50% всех случаев ТБ в мире



Молдавия -153.0  
Казахстан -99.0  
Киргистан-98.8  
Украина-94.0  
Туркменистан- 64.0  
**Россия-59.5**  
Беларусь-58.0  
Армения -45.0  
Турция-20.0  
  
Германия -7  
Канада- 4  
на 100 000 тыс.  
населения



## Согласно оценке экспертов, в России:

- **1,7% заболевших во всем мире;**
- **2,1% заболевших в странах с высоким бременем туберкулеза;**
- **35,7% от лиц, заболевших в Европейском регионе ВОЗ;**
- **по уровню оценочной заболеваемости Россия на 74-ом месте из 212 стран мира;**
- **входит в группу стран со средним уровнем показателя заболеваемости.**



# Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации



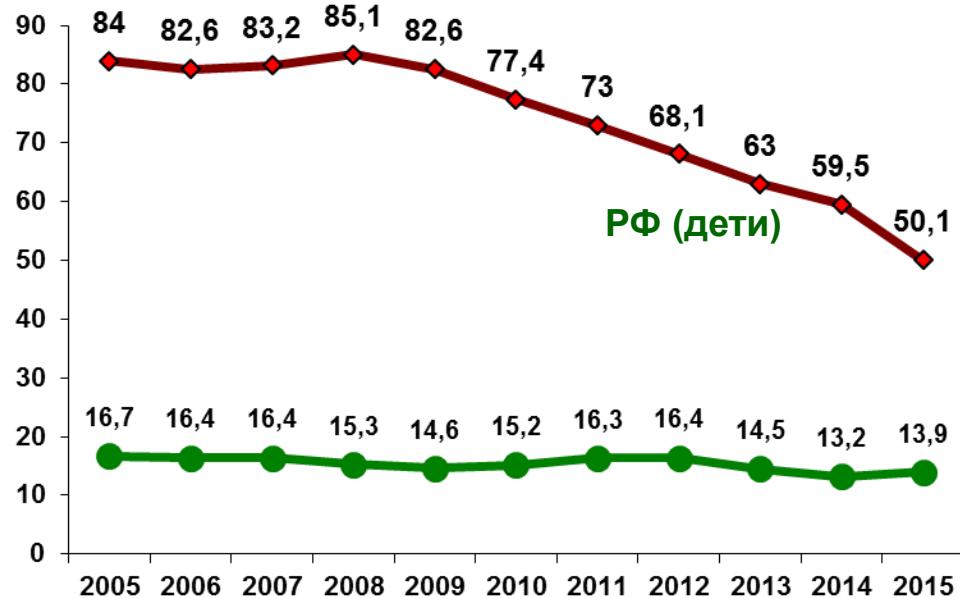
Непосредственными результатами реализации государственной программы будет являться:

- снижение смертности от всех причин (на 1000 населения) **до 11,4 в 2020 году,**
- снижение материнской смертности (случаев на 100 тыс. родившихся живыми) до **15,5 в 2020 году,**
- снижение младенческой смертности (случаев на 1000 родившихся живыми) снизится с **7,8 в 2016 году до 6,4 в 2020 году,**
- .....
- **снижение смертности от туберкулеза (на 100 тыс. населения) до 11,2 в 2020 году,**
- .....
- **снижение заболеваемости туберкулезом (на 100 тыс. населения) снизится с 51,9 в 2016 году до 45,9 в 2020 году.....**

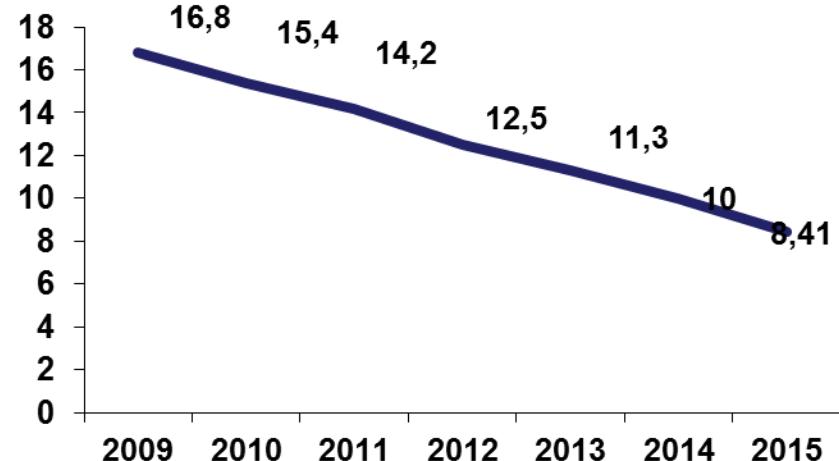


# Динамика заболеваемости и смертности от туберкулеза в России (2005 – 2015 гг.)

ПОКАЗАТЕЛЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ  
на 100 000 населения      РФ  
(2005-2014 гг.)



ПОКАЗАТЕЛЬ СМЕРТНОСТИ  
на 100 000 тысяч населения  
( 2005-2014 гг.)

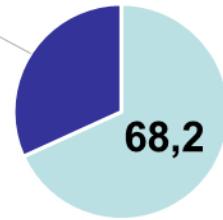


# Пик заболеваемости туберкулезом

2014 году

больные туберкулезом

31,8



■ мужчины ■ женщины

## Пик заболеваемости туберкулезом

35-44 года среди мужчин

25-34 года среди женщин

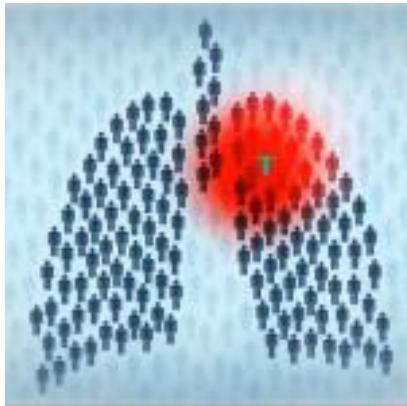
Наиболее активный и трудоспособный возраст

Детородный возраст

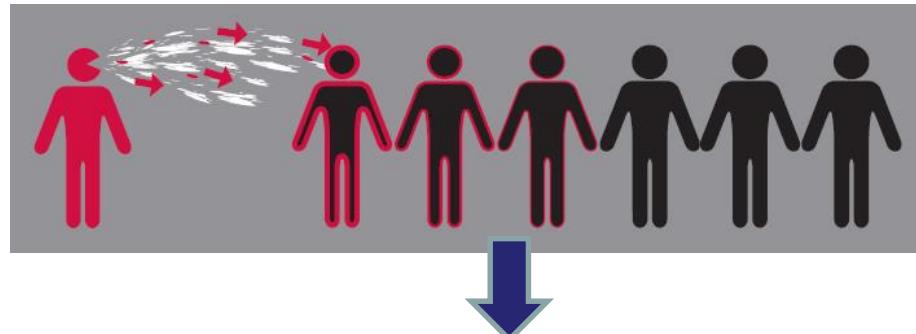
Средний случай временной нетрудоспособности по причине туберкулеза составил  
**151,9 день.**



# Последствия позднего выявления больного туберкулезом



- От **15 миллионов до 7 миллиардов** микобактерий туберкулеза выделяет больной с мокротой в сутки.
- Бациллы туберкулеза распространяются в радиусе до **6 метров**.
- **10-15 человек** может заразить туберкулезом один больной, если он находится в общественном месте.



- Ранняя диагностика  
туберкулеза



# Контроль за распространением туберкулезной инфекции

Ранняя диагностика  
туберкулеза

Уменьшение  
заболеваемости

Сокращение расходов на лечение  
и наблюдение больных

Превентивное лечение ЛТИ – 300 долларов США  
(15 000 рублей)

Лечение больного туберкулезом – 13 000  
долларов США  
(650 000 рублей);

Лечение пациента с МЛУ/ШЛУ МБТ ТБ – 30 000  
долларов США  
(1 500 000 рублей)

Лечение больного туберкулезом с  
лекарственно-чувствительным ТБ –  
100 - 500 долларов США  
(7000 – 35 000 рублей);

Лечение пациента с МЛУ/ШЛУ МБТ ТБ  
– 9 235 – 48 553 долларов США  
(646 450 - 3 398 710 рублей)

(Отчет ВОЗ, 2014)



# Основные вопросы

Основные задачи в борьбе с туберкулезной инфекции

Диагностика латентной туберкулезной инфекции

История внедрения иммунологических методов диагностики туберкулезной инфекции

Современные иммунологические методы

Принципы диагностики латентной инфекции и нормативные документы в РФ





# Основные принципы управления ЛТИ, освященные в рекомендациях ВОЗ (2014г.)

[http://www.who.int/tb/publications/ltdi\\_document\\_page/en/](http://www.who.int/tb/publications/ltdi_document_page/en/)

- Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) - состояние постоянного иммунного ответа на стимуляцию *M.tuberculosis* без признаков активного туберкулеза.
- Подавляющее большинство лиц с ЛТИ не имеют никаких признаков или симптомов туберкулеза, но подвержены риску развития активного туберкулеза (ТБ), что может быть предотвращено путем профилактического лечения (1:1000).
- Не должно быть предложено лечение латентной инфекции до исключения активной формой туберкулеза.



# Выявление ЛТИ среди населения (ВОЗ)

- По оценкам ВОЗ, треть всего человечества имеет ЛТИ.
- У **5-20%** инфицированных МБТ с ЛТИ существует риск развития активного туберкулеза в течение жизни, и в **5%** через 2-5 лет после инфицирования.
- Ежегодное соотношение активный ТБ/ ЛТИ примерно **1:1000**, и превентивное лечение получает **13,5%** всех лиц с ЛТИ.



## Фтизиатрия

Под редакцией  
проф. П.К. Яблонского



# Группы риска по заболеванию туберкулезом

Guidelines on the  
management of  
latent tuberculosis  
infection

THE  
END TB  
STRATEGY

World Health  
Organization

**Обязательному обследованию для выявления латентной туберкулезной инфекции подлежат лица из группы риска:**

- люди, живущие с ВИЧ;
- лица, имеющие контакт с больным туберкулезом;
- лица, получающие лучевую, цитостатическую, системную глюкокортикоидную терапию, иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты;
- лица, находящиеся на лечении с замещением функции почек;
- пациенты с пневмокониозами.

### **Выявление ЛТИ рекомендовано:**

- социально дезадаптированным группам населения
- потребителям наркотиков
- прибывшим из мест лишения свободы;
- медицинским работникам;
- мигрантам из стран с высоким бременем ТБ;
- лицам, имеющим сопутствующие заболевания, способствующие снижению иммунитета (например, сахарный диабет и т.д.).



# Определение

*Центр по контролю и предотвращению заболеваний (CDC, USA).*

- **Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ)** – это наличие в организме *M.tuberculosis*, выявленное с помощью положительного теста на туберкулин или положительного теста на высвобождение интерферона –гамма. Человек с ЛТИ не является больным и не заразен для окружающих.

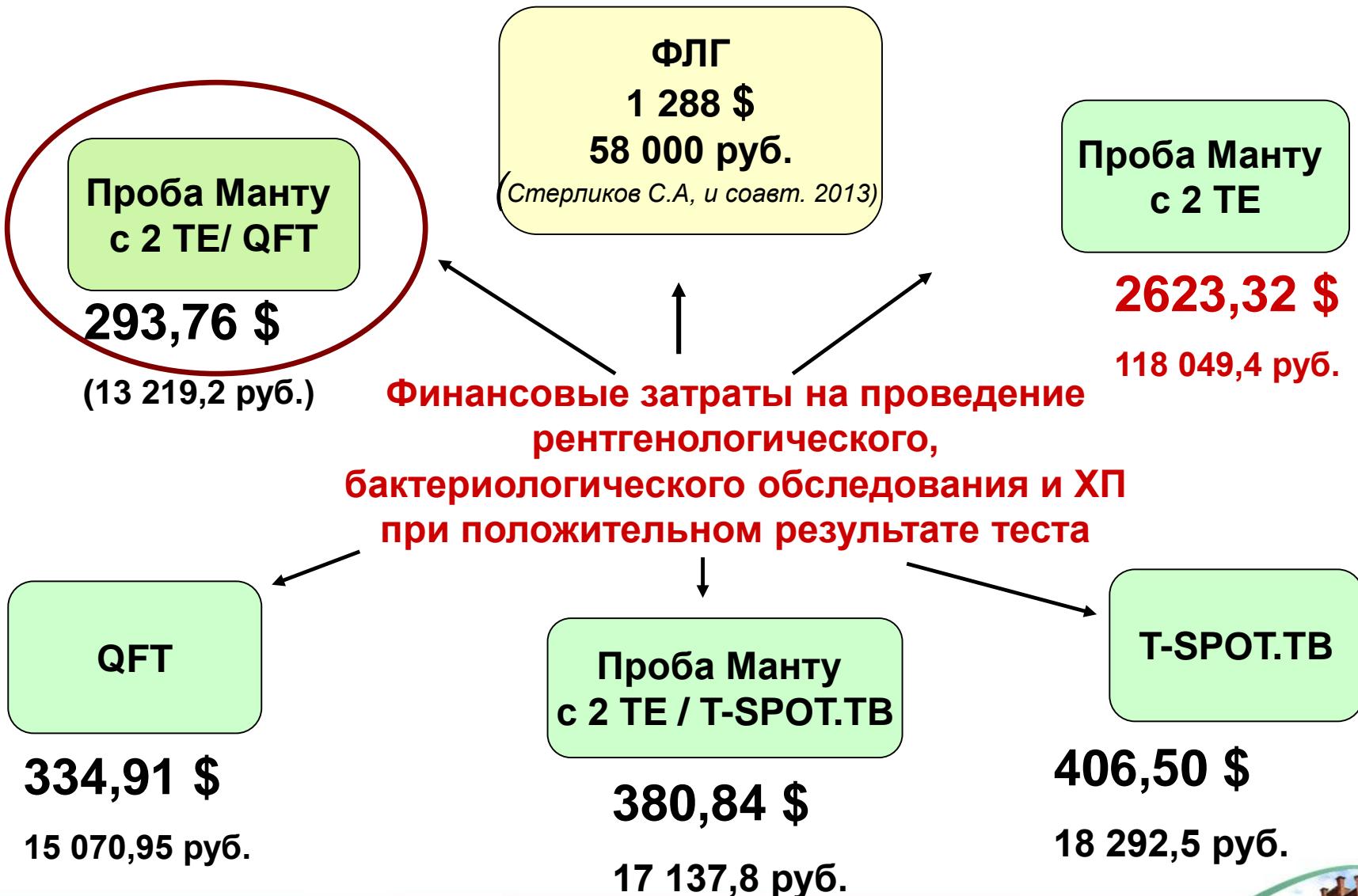


# Приоритеты для скрининга и лечения латентной туберкулезной инфекции в Соединенных Штатах

Четыре модели экономической эффективности:

- Лица, которым грозит самый высокий риск реактивации туберкулеза (тесных контактов и ВИЧ-инфицированных);
- Мигранты
- Социально неблагоприятные группы населения (например, бездомные, потребителей наркотиков, или бывший заключенный)
- Лица, с сопутствующими заболеваниями и получающие поддерживающую терапию (например, сахарный диабет, ревматоидный артрит и т.д.)
- **Применение IGRA (T-spot, QuantiFERON®-TB Gold) в скрининге более рентабельно, чем TST (Tuberculin skin test).**

# Экономическая эффективность применения иммунологических тестов для скрининга ЛТИ у работников здравоохранения



# Клинические рекомендации НАФ по Фтизиатрии (2015)

## Клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции

**Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – это состояние, определяемое персистированием в организме микобактерий туберкулеза и характеризующееся положительным ответом на высокоспецифичные иммунологические тесты при отсутствии клинических и рентгенологических проявлений активного туберкулезного процесса. Человек с ЛТИ не является больным и не заразен для окружающих.**



## Фтизиатрия

Под редакцией  
проф. П.К. Яблонского



# **Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей**

- Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ)**
  - состояние, при котором микобактерии туберкулеза (МБТ) присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на аллергены туберкулезные, при отсутствии клинических и рентгенологических признаков локального туберкулеза.

*Клинические рекомендации разработаны Рабочей группой по специальности «Фтизиатрия» при главном внештатном детском специалисте фтизиатре Минздрава России*

*[http://roftb.ru/netcat\\_files/userfiles/lti.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/userfiles/lti.pdf)*

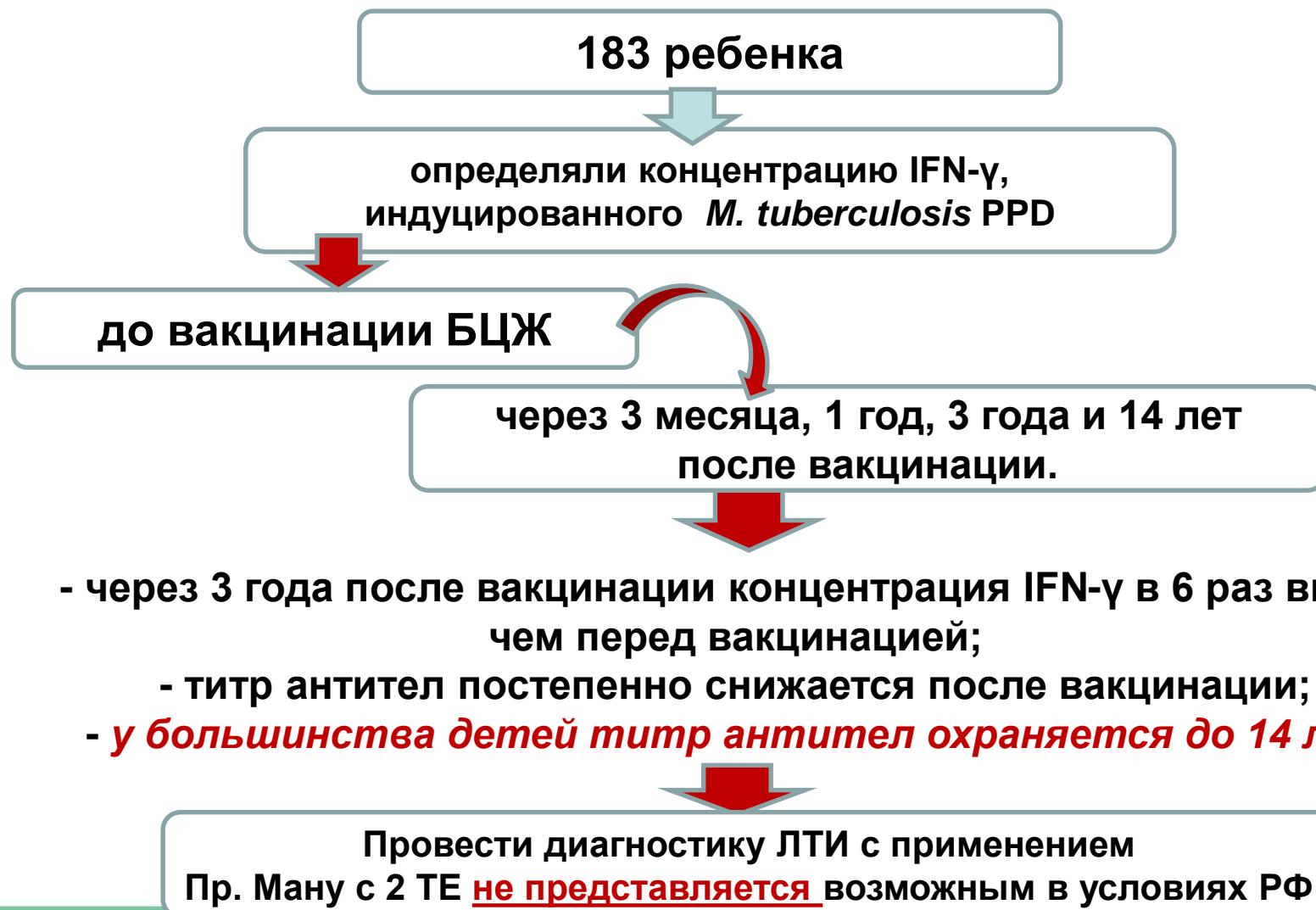
*2014г.*



# Трудности выявления ЛТИ обусловлены влиянием экономической и эпидемической ситуацией в регионе



# Поствакцинальная аллергия сохраняется до 14 лет





# Основные вопросы

Основные задачи в борьбе с туберкулезной инфекции

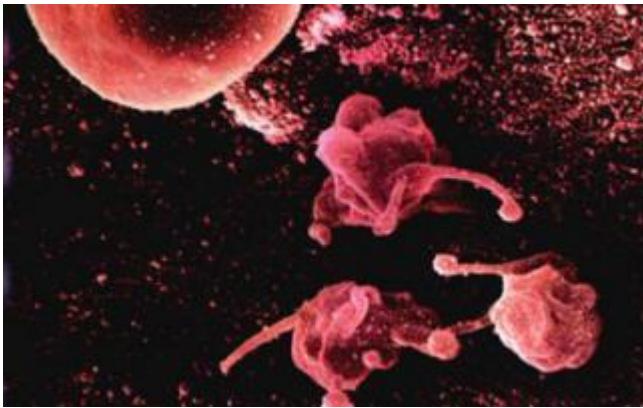
Диагностика латентной туберкулезной инфекции

История внедрения иммунологических методов диагностики туберкулезной инфекции

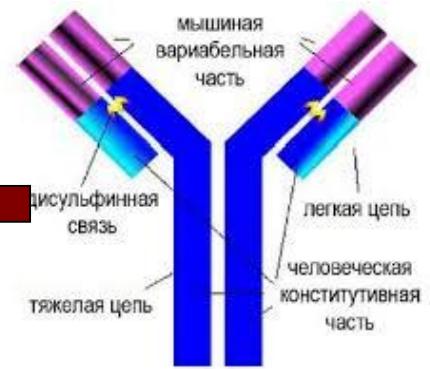
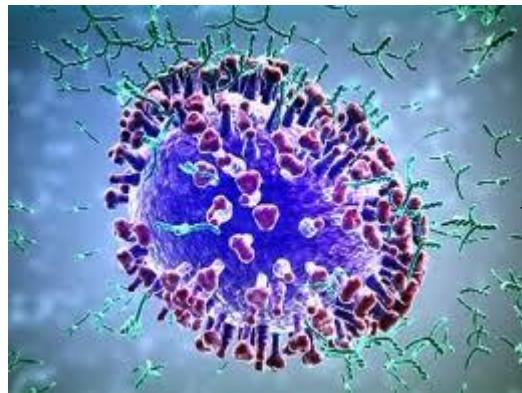
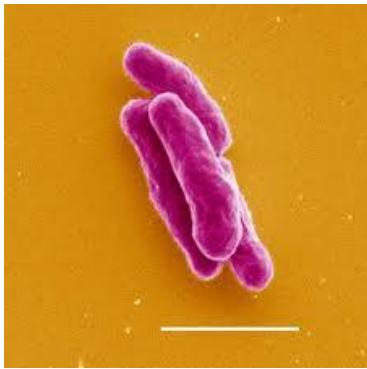
Современные иммунологические методы

Принципы диагностики латентной инфекции и нормативные документы в РФ





- **Иммунологические методы** — диагностические методы исследования, основанные на специфическом взаимодействии антигенов и антител.

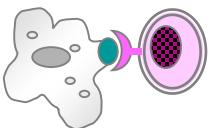


**Антигены** - это чужеродные вещества, несущие признаки генетической чужеродности и при введении в организм вызывающие развитие специфических иммунологических реакций (синтез антител, реакции клеточного иммунитета, повышенную чувствительность, иммунологическую толерантность, а также иммунологическую память).

### Антитела

(иммуноглобулины — IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) - это белки, которые образуются клетками организма в ответ на внедрение в него антигена.





## Культуральный фильтрат 1890г. - *«Старый Туберкулин Р. Коха» – 120 лет назад*



Файл:RobertKoch cropped.jpg

После начала применения туберкулина на морских свинках, а затем на пациентах была получена активация туберкулеза и смертельные исходы от заболевания!

На десятом Международном медицинском конгрессе (1890г) в Берлине Р. Кох представил новое лекарство от туберкулеза, который он назвал **туберкулин**.



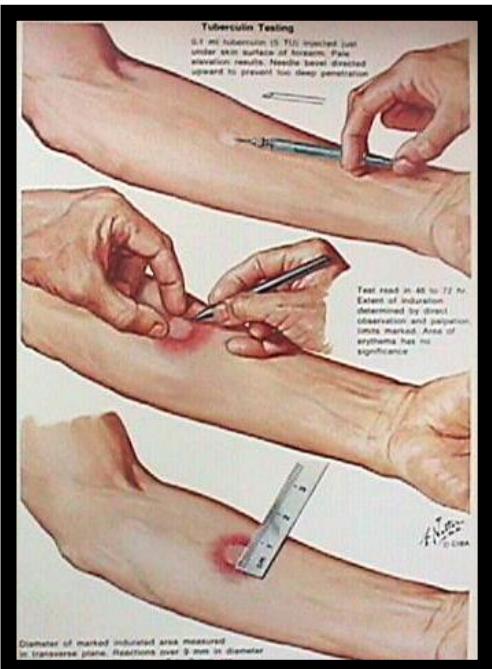
Водно-глицериновая вытяжка туберкулезных культур



Р. Кох был награжден Большим крестом ордена Красного Орла.



# Тест Шарля Манту



**В 1908 году** представил свои исследования по внутрикожным инъекциям туберкулина.

Ш. Манту доказал, что его тест с внутрикожным введением туберкулина более чувствительны, чем более ранние опыты К.Пирке с подкожным введением вещества.

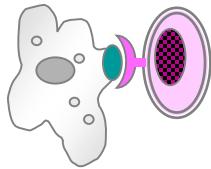
Ш. Манту разработал тест для исследования на туберкулоз крупного рогатого скота, свиней и лошадей.

Ш. Манту проводил также рентгенологические исследования туберкулоза.

Одним из первых врачей, применявших искусственный пневмоторакс, и изучал его влияние на лёгочные каверны.

# Эволюция

## туберкинодиагностики



Получение туберкулина  
стало пусковым механизмом  
для развития целого направления в  
течении 100 лет

Культуральный фильтрат 1890г. -  
«Старый Туберкулин Р.Коха» – 120 лет назад

### Внутрикожные (модификации п.Манту)

Проба Манту-II  
Введение 0,1  
туберкулина  
1:100 ТЕ (1911г.)

Проба Манту - IV  
1ТЕ 1: 10000 ТЕ

Проба Манту  
2 ЕД PPD RT 23 (Дания)

Проба Манту  
2 ЕД PPD GT (Германия)

Проба Манту  
5 и 2 ЕД PPD-S  
(F.Seibert, 1952г. США)

Проба Манту  
2 ТЕ с PPD-L  
(Линникова, 1963г., СССР)

### Кожные (проба Пирке, ГКП)

Проба Пирке  
со 100%  
альттуберкулином

Градуированная  
кожная проба (ГКП)  
Карпиловского-  
Воробьевса  
(1, 5, 25,100% р-р  
туберкулина)

Очищенный  
дерииват протеина  
( Purified Protein Derivative  
( F. Seibert, A. Aronson,  
J. Clark, E.Long (1934)  
**(PPD признан ВОЗ  
в 1953г.**

### Подкожные (проба Коха)

Проба Коха  
от 10 до 100 ТЕ –  
III разведение  
туберкулина

### Накожные (пластерные)

Градуированная  
проба Манту  
в V (0,1) и VI (0,01)  
(В.А.Астрова, Довгалюк И.Ф.,  
80-90гг.)

Градуированная  
проба Манту в VII (0,001)  
и VIII (0,0001)  
(Довгалюк И.Ф., 1995-2005)

# Туберкулиновидиагностика

## Массовая (проба Манту с 2ТЕ)

- дифференциальная диагностика инфекционной и поствакцинной аллергии;
- период раннего инфицирования МБТ (вираж);

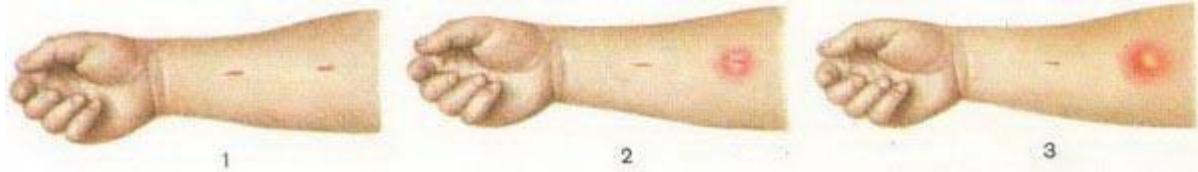
## Индивидуальная (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным)

- диагностика туберкулеза;
- дифференциальная диагностика;



# Туберкулиновая проба Пирке

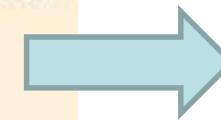
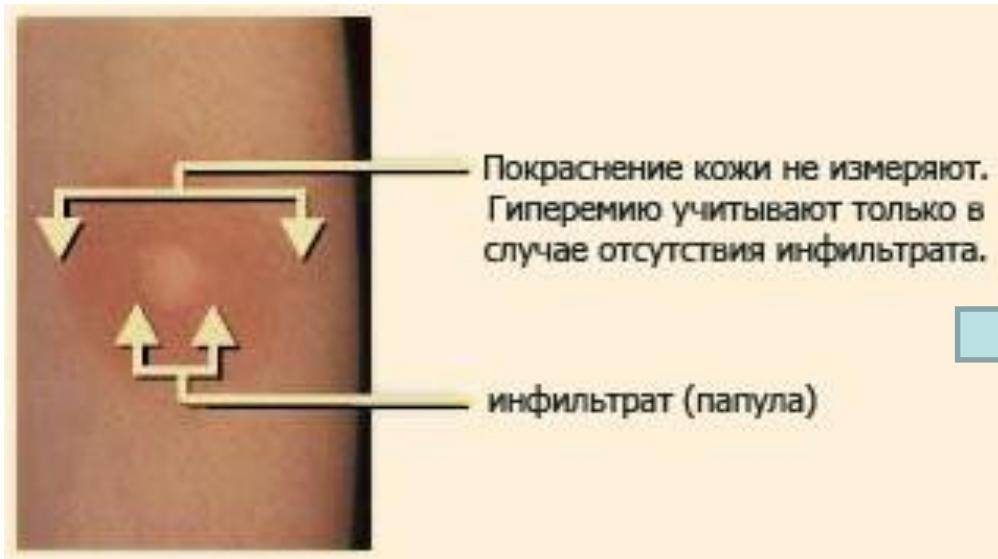
- Семнадцать лет спустя австрийский педиатр **Клеменс Пирке** ассистент иммунолога-nobелиата Пауля Эрлиха разработал туберкулиновую пробу и стал применять ее как диагностический тест.



Пробу Пирке позже заменило подкожное введение туберкулина — по методике Шарля Манту.

Австрийский аристократ, педиатр, получивший прекрасное образование в ведущих университетах Европы. **В 1906 г.** ввел термин «аллергия». **В 1907 г.** продемонстрировал медицинской общественности туберкулиновую пробу: в царапину на предплечье пациента втирался туберкулин, по реакции кожи судили об инфицированности микобактериями.

# Градуированная проба Манту в V (0,1), VI (0,01), VII (0,001) и VIII (0,0001) разведения



Определение  
активности  
туберкулезной  
инфекции

— Методических рекомендациях №96/81 «Туберкулиновидагностика при локальных и сочетанных формах туберкулеза у детей» , 1998г.



# Индивидуальная туберкулиновидиагностика

- Градуированная кожная проба (ГКП)  
Карпиловского-Воробьева  
(1, 5, 25,100% р-р туберкулина)



# **ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ТУБЕРКУЛИНУ (ПО ПРОБЕ МАНТУ)**

## **Факторы, снижающие чувствительность к туберкулину**

- ✓ Беременность
- ✓ Голодание;
- ✓ Возраст старше 60 лет;
- ✓ Онкологические заболевания
- ✓ Саркоидоз;
- ✓ Лучевая болезнь;
- ✓ Вирусные заболевания;
- ✓ Сахарный диабет
- ✓ Алкоголизм;
- ✓ Десенсибилизирующая и  
седативная терапия

## **Факторы, повышающие чувствительность к туберкулину**

- ✓ Аллергические и  
нейроэндокринные заболевания;
- ✓ Стрепто-стафилококковая  
инфекция;
- ✓ Гиперинсоляция;
- ✓ Гипервитаминоз;
- ✓ Введение гамма-глобулина,  
плазмы и других кровезаменителей;
- ✓ Прием адреналина и кофеина.

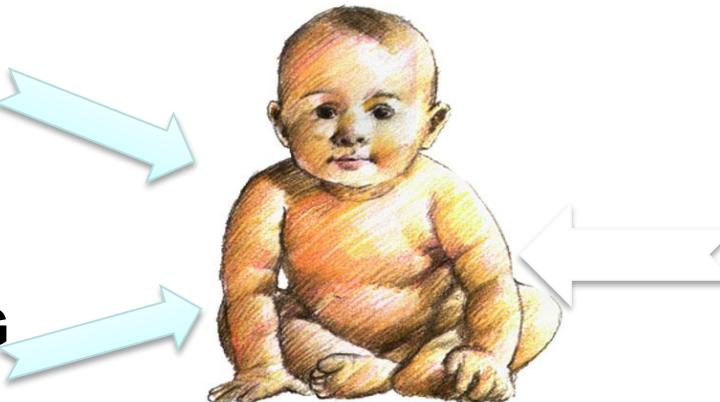
# Трудности дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии

↑  
**Положительная реакция  
на пробу Манту с 2 ТЕ**

**Вакцинация BCG  
(*m. bovis* BCG)**

**Ревакцинация BCG  
(*m. bovis* BCG)**

**Инфицирование МБТ  
(*m. tuberculosis*)**



# Влияние внешних и внутренних факторов на чувствительность к туберкулину

Вакцинация  
БЦЖ \БЦЖ-М

Влияние различных  
факторов на  
чувствительность к  
туберкулину

Рост сопутствующей  
патологии  
(Лор-патологии,  
аллергические р-ции  
и т.д.)



Проба  
Манту с 2ТЕ

Низкая диагностическая  
значимость

Необходимость поиска  
новых диагностических  
методов



# Туберкулиновидиагностика (слайд №1)

## Динамика чувствительности к туберкулину (*RM 2TE*) у лиц с посттуберкулезной аллергией

п/в рубец 7 мм

1 г – р 6 мм Угасание  
2 г – р 7 мм чувствительности  
3 г – р 9 мм к туберкулину  
4 г – р 5 мм  
5 л – р 3 мм  
6 л – отриц.  
7 л – отриц.

2. п/в рубец 7 мм

1 г – р 7 мм Монотонный тип  
2 г – р 6 мм чувствительности  
3 г – р 7 мм к туберкулину  
4 г – р 5 мм  
5 л – р 6 мм  
6 л – р 3 мм  
7 л – р 4 мм

3. п/в рубец 7 мм

1 г – р 6 мм Частые перепады  
2 г – отриц.  
3 г – р 5 мм  
4 г – отриц.  
5 л – р 5 мм  
6 л – отриц.  
7 л – р 4 мм

4 . п/в рубец 7 мм

1 г – отриц. Позднее развитие  
2 г – отриц. посттуберкулезной  
3 г – р 5 мм аллергии



# Туберкулиновидиагностика (слайд №2)

## *Динамика чувствительности к туберкулину (RM 2TE) у лиц с инфекционной аллергией*

п/в рубец 5 мм

1 г – р 7 мм      *Период раннего инфицирования МБТ (выраж).*  
2 г – р 6 мм  
3 г – р 6 мм  
4 г – р 5 мм  
5 л – отриц.  
6 л – р 8 мм  
7 л – р 7 мм

п/в рубец 5 мм

1 г – р 7 мм      *Период раннего инфицирования МБТ*  
2 г – р 6 мм  
3 г – р 7 мм  
4 г – р 15 мм      *(выраж) на фоне сохранившейся*  
5 л – р 10 мм  
6 л – р 12 мм      *посттакцинальной*  
7 л – р 11 мм      *аллергии*

п/в рубец 5 мм

1 г – р 6 мм      *Отсутствие тенденции угасания чувствительности к туберкулину по мере удаления от срока вакцинации*  
2 г – р 5 мм  
3 г – р 4 мм  
4 г – р 7 мм  
5 л – р 5 мм  
6 л – р 8 мм  
7 л – р 10 мм





# Основные вопросы

Основные задачи в борьбе с туберкулезной инфекции

Диагностика латентной туберкулезной инфекции

История внедрения иммунологических методов диагностики туберкулезной инфекции

Современные иммунологические методы

Современные нормативные документы в РФ



# Расшифрован геном *M. tuberculosis*



***M. tuberculosis* complex:**

*M. tuberculosis*

*M. bovis*

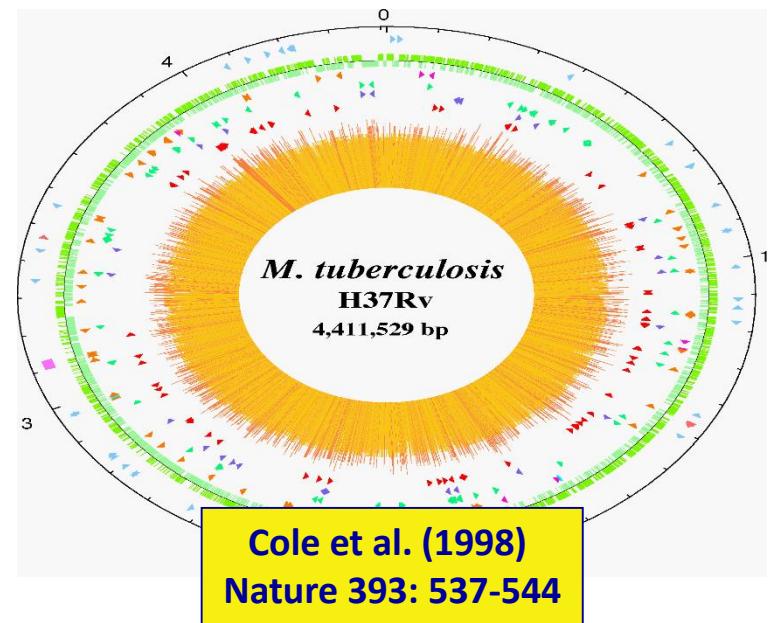
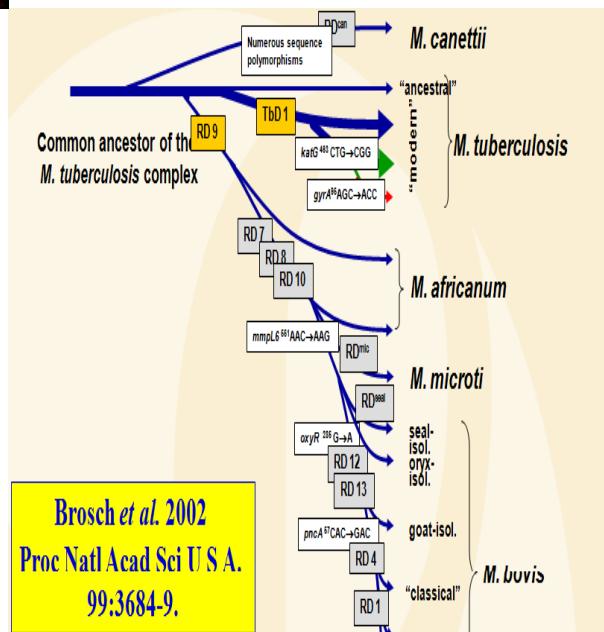
*M. pinnipedii*,

*M. caprae*

*M. africanum*

*M. microti*

*M. canettii*

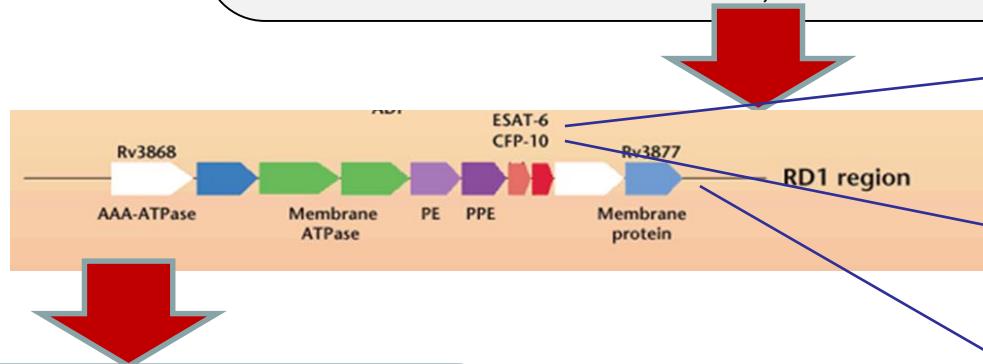


# Результат геномной революции

1998г.

## Полная расшифровка генома *M.Tuberculosis* и *M.bovis* BCG

(Cole S.T. Deciphering the biology of Mycobacterium  
Tuberculosis from the complete genome sequence  
// Nature. 1998. Vol.393, N 6685. P. 537–544)



◆ ESAT-6 (7 пептидов)  
early secreted antigenic  
target 6 kD protein

◆ CFP-10 (6 пептидов)  
(culture filtrate protein 10)

◆ region of difference -1  
(RD11)

новых лабораторных  
методов типирования  
микобактерий

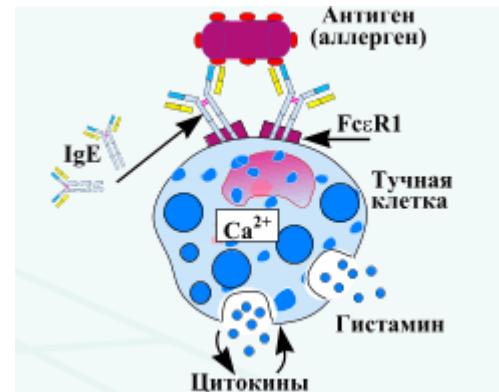
Появление новых  
иммунологических  
тестов

# Иммунологические методы во фтизиатрии

In Vivo

Введение  
антитела накожно, подкожно,  
внутрикожно

Реакция гиперчувствительности  
замедленного типа к аллергену



In vitro

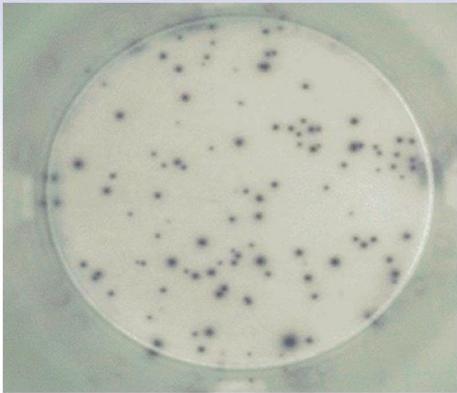
Получение реакции  
антитело + антиген

определение  
уровня  
специфических АТ



# Наиболее информативные иммунологические тесты

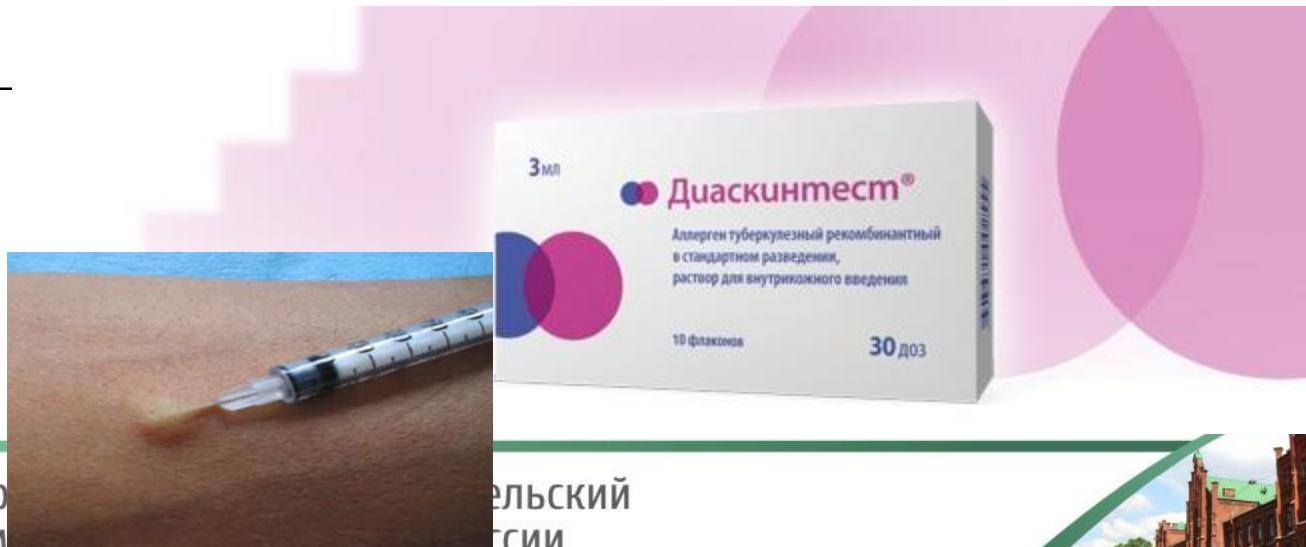
## Методология теста T-SPOT.TB



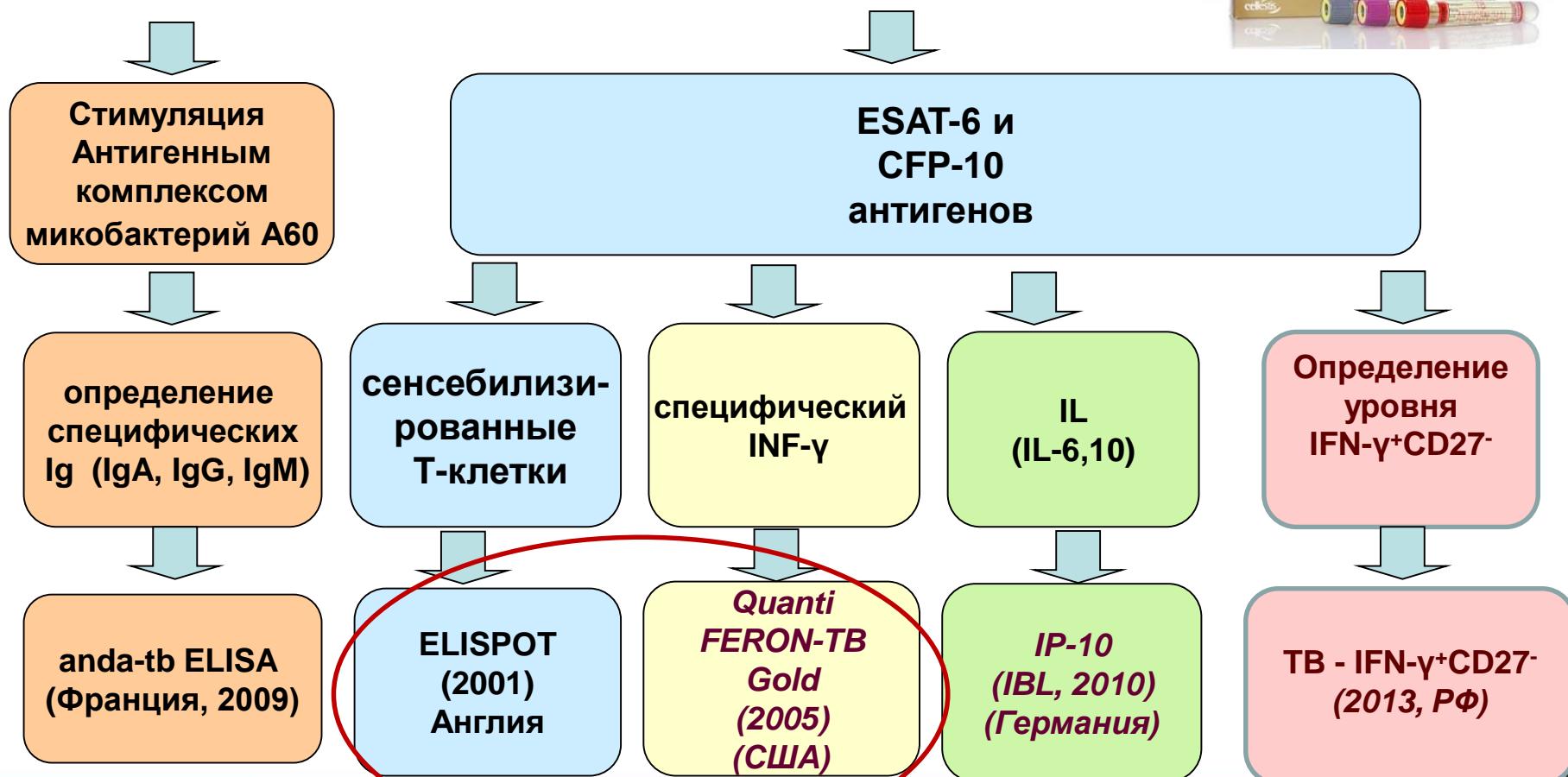
- Каждь указыве активи клетку
- Всего (активи клеток полож резуль



Квантифероновый тест



# Новые иммунологические тесты *in vitro*



# ELISpot (Enzyme-Liked ImmunoSpot)

- В 2002 г. разработана система ELISpot (Enzyme-Liked ImmunoSpot), которая позволяет полуколичественно оценивать продукцию цитокинов на уровне отдельных клеток.
- **T-SPOT** - модификация платформы ELISPOT, который широко используется на протяжении более двух десятилетий для измерения В-клеток и функции Т-клеток.
- **Oxford Immunotec** применил и оптимизирует принцип ELISPOT для конкретного измерения эффекторных Т-клеток.
- Продукт (TB.SPOT.test) был лицензирован в Европейском Союзе в июле 2004 года, получил дорыночное одобрение FDA (США) в июле 2008 года
- <http://www.elisa-antibody.com/ELISA-Introduction/history-of-elisa>



# TB.SPOT test

Зарегистрирован в РФ с 2012г. (рег. УД.№ ФСЗ 2012/648).

Тест T-SPOT.TB для диагностики ТБ инфекции *in-vitro*.

Тест основан на количественной оценке сенсибилизированных Т-лифоцитов в ответ на стимуляцию пептидными антигенами (ESAT-9 (early-secreted antigenic target), CFP-10 (culture filtrate protein))



*Oxford Immunotec*

Рекомендован к применению Центром по контролю и предотвращению заболеваний (CDC, USA) и ВОЗ (Руководство по управлению ЛТИ, 2014г.).



- Каждый спот (точка) указывает на одну активированную Т-клетку
- Всего лишь 6 спотов (активированных Т-клеток) могут дать положительный результат



# QuantiFERON®-TB Gold (QFT®)



зарегистрирован в РФ с 2010г. (регистрационный номер КРД №5393 от 02.02.10 приказом Росздравнадзора от 04.03.10 №1682-Пр/10).

- Тест для диагностики туберкулеза *in-vitro*.

Основан на оценке продукции интерферона гамма (IFN- $\gamma$ ) после стимуляции сенсибилизованных Т-клеток смеси специфических пептидов (ESAT-6, CFP-10 и TB7.7).

Проводится количественное определение интерферона гамма (IFN- $\gamma$ ) методом иммуноферментного анализа (ELISA, ИФА) при выявлении *in vitro* клеточного ответа.



Квантифероновый тест

— Рекомендован к применению Центром по контролю и предотвращению заболеваний (CDC, USA) и ВОЗ (Руководство по управлению ЛТИ, III 2014г.)



# QuantiFERON®-TB Gold (QFT®)



ий тест

- QuantiFERON®-TB Gold (QFT®) предназначен для диагностики туберкулезной инфекции и может быть применен в сочетании с оценкой факторов риска развития инфекции, рентгенологических изменений и других диагностических методов. Результаты одного теста не могут отличить активную форму туберкулеза от латентной инфекции.
- Инструкция по применению, QFT Package Insert, доступна на 25 различных языках, [www.QuantiFERON.com](http://www.QuantiFERON.com).



# **Чувствительность в прямых сравнительных исследованиях у пациентов с культурально подтвержденным активным ТБ**

Публикации	T-SPOT.TB	QFT
Detjen et al. Clin Infect Dis (2007)	92.9% (26/28)	92.9% (26/28)
Dominguez et al. Clin Vacc Immunol (2008)	92.3% (36/39)	78.6% (33/42)
Goletti et al. PLoS ONE. (2008)	84.1% (58/69)	75.4% (52/69)
Chee et al. J Clin Microbiol (2008)	94.1% (254/270)	83.0% (224/270)
Lai et al. Diagn Microbiol Infect Dis. (2011)	87.8% (86/98)	65.3% (64/98)
Kobashi et al. Intern. Med (2012)	95.5% (21/22)	90.5% (19/21)
Всего	<b>91.4% (481/526)</b>	<b>79.2% (418/528)</b>

“Стабильная более высокая чувствительность теста T-SPOT.TB вероятно обусловлена необходимыми 250.000 ПМКК в каждой из тестовых лунок, в то время как оценка ИНФ-γ в супернатанте цельной крови в teste QFT-IT отрицательно влияет на производительность данного теста у лиц с иммунодефицитом и низким числом Т-клеток.” Chee et al J Clin Microbiol 2008



# Сравнение специфичности тестов

- Небольшое число прямых сравнительных исследований специфичности

Специфичность IGRA в прямых сравнительных исследованиях в контрольной группе с низким риском	T-SPOT.TB	QFT
Higuchi et al IJTLD (2012)	99.1% (110/111)	99.0% (96/97)
Mancuso et al AJRCCM (2012)	98.7% (1336/1354)	98.8% (1338/1354)
<b>Всего</b>	<b>98.7% (1446/1465)</b>	<b>98.8% (1434/1451)</b>



# IP-10 (IFN $\gamma$ - inducible protein 10 / IFN $\gamma$ индуцируемый протеин-10)

- IP-10 продуцируется моноцитами/макрофагами, фибробластами и эндотелиальными клетками.
- Экспрессия IP-10 индуцируется в основном IFN $\gamma$ , но так же и рядом других цитокинов – IL-2, IL-27 , IL-17 , IL-23 и IL- 1b.

Тест основан на определении продукции IP-10 в ответ на стимуляцию пептидными антигенами (**ESAT-6 (early-secreted antigenic target), CFP-10 (culture filtrate protein)**).

Основан на количественном определении продукции IP-10 методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов Bender Medsystems (Вена, Австрия).

1. Васильева, Е.В. / Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 4. – С. 77-85.).
2. L. L.Holm et al// Eur. Respir. J. – 2012. - Vol. 40, Suppl. 56, Sept. - 324 s.
3. M.Ruhwald et al// Eur Respir J 2008;32:1607–15.



# Рекомендации ВОЗ по применению IGRA тестов

*Руководство ВОЗ по управлению ЛТИ, 2014г.)*

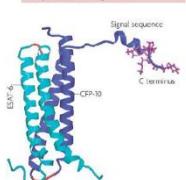
- пр. Манту с 2 ТЕ или IGAs могут быть использованы в странах с высоким и выше среднего уровнем дохода и расчетная заболеваемость ТБ менее 100 100 000.
- IGAs не должны заменять туберкулиновый тест в странах с низким и другими средним уровнем дохода.
- Применен у лиц с симптомами туберкулеза или изменениями на рентгенограмме грудной клетки.
- Не должно быть предложено лечение латентной инфекции до активной формой туберкулеза не была исключена.

# Новые иммунологические тесты *in vivo*

## OVERVIEW OF SKIN TEST PRODUCTS



	C-Tb (SSI, DK)	DIASKINTEST (Pharmstd, Ru)
Development	Phase III	On market (Ru, Ukr, Kazak)
Composition	rdESAT-6 + rCFP10	rESAT-6.CFP10
Expression system	L. Lactis	E. Coli (his-tag?)



Nature Business | Micros class

# **Новый кожный тест Диаскинвест ( 2009, РФ)**

# **IGRA-SKINTEST (C-Tb) Rd ESAT-6+rCFP-1 Дания (2014)**

Rd ESAT-6+rCFP-10  
Дания (2014)

## Введение внутрижно двух белков, соединенных вместе ESAT6:CFP10

## ведение внутрикожно двух белков

Rd ESAT-6+rCFP-10

E. Coli

L. Lactis

**Morten Ruhwald, MD, PhD**, Head of Human Immunology      Dept.      Infectious-diseaseimmunology Statens Serum Institut  
Copenhagen, Denmark



# ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

# ***DIASKINTEST® (С 2009Г.)***

**Проведено исследование в  
6 регионах РФ**

- аллерген туберкулезный рекомбинантный основан на реакции гиперчувствительности замедленного типа к аллергену, представляющему собой два белка, соединенных вместе (ESAT6/CFP10), синтез которых кодируется в уникальной (отличной от других микобактерий) части генома *M. tuberculosis*.

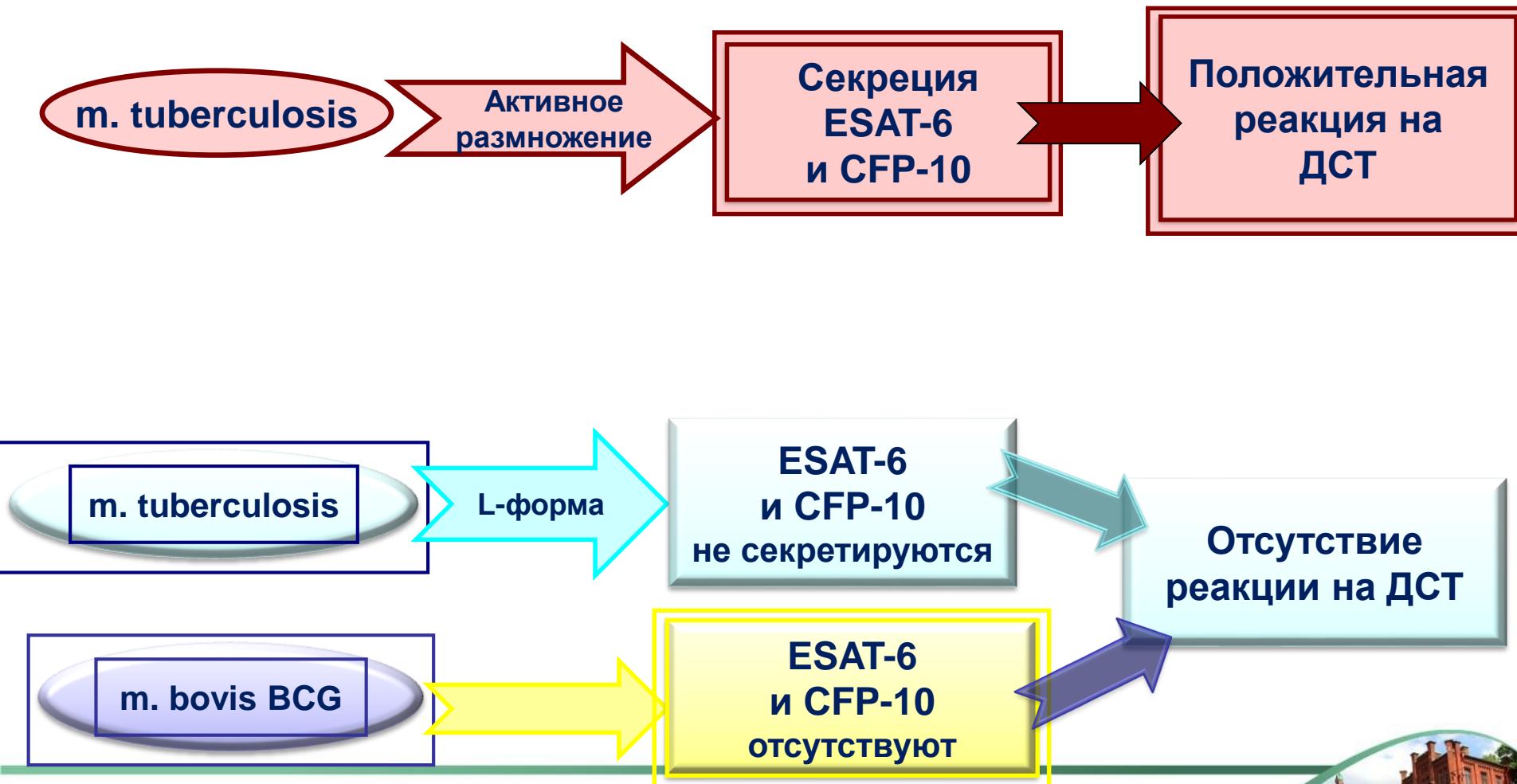


**ПРИКАЗ МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РФ  
№ 855 от 29 ОКТЯБРЯ 2009г.  
«О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта  
2003г. № 109»:**

**Дополнить приложение № 4 «Инструкция по применению туберкулиновых проб»  
приложением № 2 –**



# Механизм действия Диаскинтиста®



# Международное признание пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинвест ®)



23 октября 2014г. одну из наиболее престижных мировых наград в области биомедицины – Prix Galien. Награда получена за препарат ДИАСКИНТЕСТ® — инновационный внутрикожный диагностический тест, применяемый при диагностике и лечении туберкулеза.



Премия Галена является высшей наградой в области биофармацевтики и считается эквивалентом Нобелевской премии в этой сфере, признанием технологических и научно-исследовательских достижений, необходимых для разработки инновационных лекарственных препаратов.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



# Оценка результатов пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)

## Ответная реакция на пробу считается:

- 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 реакции:

- слабо выраженную – при наличии инфильтрата размером до 5 мм или гиперемии 5 мм и более;
- умеренно выраженную – при размере инфильтрата **5-9** мм;
- выраженную – при размере инфильтрата **10 мм и более**;
- гипергическую – при размере инфильтрата **15 мм и более**, при везикуло-некротических изменениях и (или) лимфангоите, лимфадените независимо от размера инфильтрата.

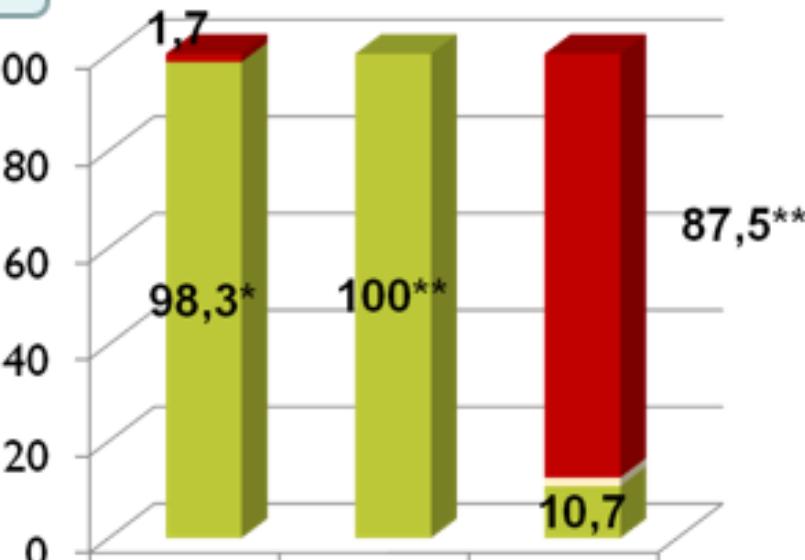
# Результаты Квантиферонового теста (КФ) у детей с различными показателями Диаскинтиста

**КФ-тест**

**КФ в 95% случаев подтверждает результаты ДСТ**

**Диаскинтиста**

\* $p<0,001$



■ ПОЛОЖИТ.  
■ СОМНИТ.  
■ ОТРИЦ.

**Диаскинтист**

# Результаты иммунологических тестов у детей с сопутствующей аллергической патологией

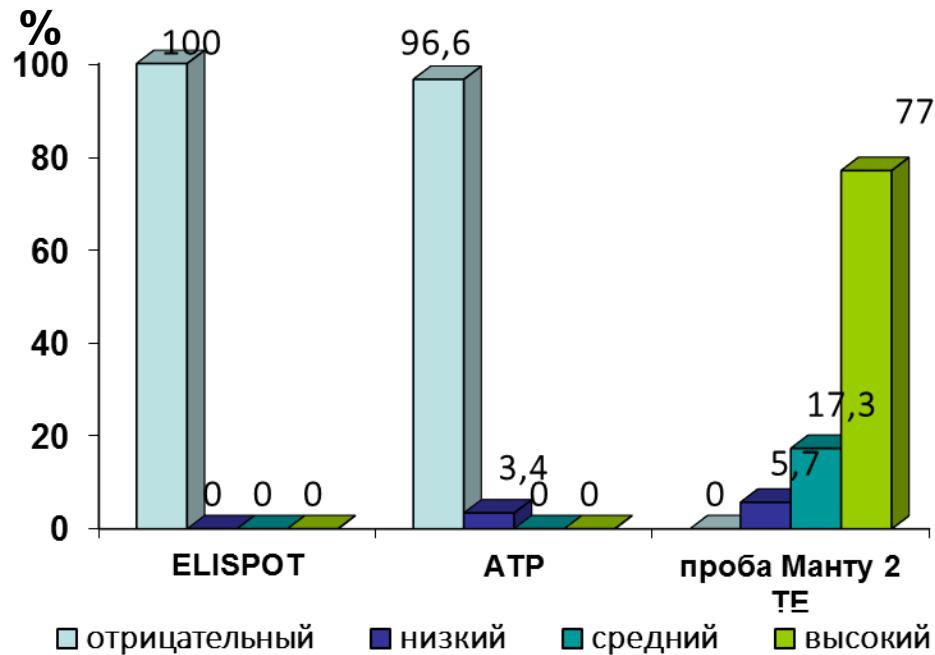
87 детей  
от 3 до 14 лет  
с нарастанием чувствительности к туберкулину

Диагностическая специфичность (DSp)

**ELISPOT - 100%**

**АТР - 96,6%**

**пр. Манту с 2 ТЕ - 23%**



## Показатели диагностической значимости иммунологических методов в диагностике туберкулеза органов дыхания (%)

Методы диагностики	ДЧ (Se)	ДС (Sp)	ДЭ (DV)	ППЗП (PVP)	ППЗО (PVN)
Проба Манту с 2 ТЕ	86,5	31,1	58,8	48,1	81,8
Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)	79,4	87,9	82,5	87,1	89,7
QuantiFERON®-TB Gold	76,5	86,2	82,0	87,5	83,3
ELISPOT	97,1	89,7	93,4	91,7	85,0

**ДЧ (Se)** – диагностическая чувствительность;

**ДС (Sp)** – диагностическая специфичность;

**ДЭ (DV)** – диагностическая эффективность;

**ППЗП (PVP)** – прогностическая значимость положительного результата;

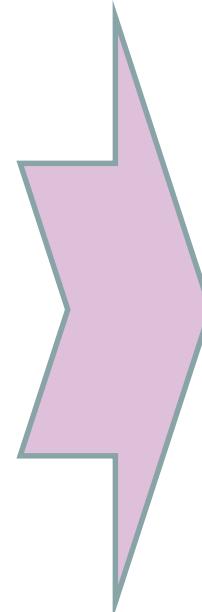
**ППЗО (PVN)** – прогностическая значимость отрицательного;

# Цель и возможности диагностических методов

Выявление  
раннего инфицирования МБТ

Определение активности  
специфического процесса

Контроль эффективности  
противотуберкулезной терапии



**M. tuberculosis**      **M. canetti**  
**M. bovis**            **M. caprae**  
**M. bovis-BCG**       **M. pinnipedii**  
**M. microti**          **M. fortuitum**  
**M. Africanum** и т.д.

туберкулин

ESAT-6 и  
CFP-10  
антигенов

**M. tuberculosis**  
**M. kansasii**  
**M. szulgai**  
**M. marinum**

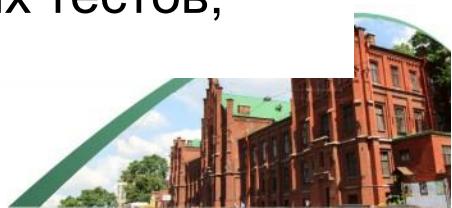


# Дифференциальная диагностика поствакцинной и инфекционной аллергии



# **Основные направления применения иммунологических методов в мире ([www.elzevier](http://www.elzevier))**

- Сравнение диагностической значимости tuberculin skin test (**1880**), Diaskintest (**3**), QuantiFERON-TB Gold (**410**), T-stop (**593**), IP-10 (**399**);
- Иммунологические тесты в диагностике туберкулезной инфекции при различных состояниях (ревматоидный артрит, заболевания почек (ХПН), онкогематология, патология глаз);
- Диагностика латентной туберкулезной инфекции (у контактных лиц, медицинских работников, мигрантов);
- Экономическая целесообразность применения новых тестов;





# Основные вопросы

Основные задачи в борьбе с туберкулезной инфекции

Диагностика латентной туберкулезной инфекции

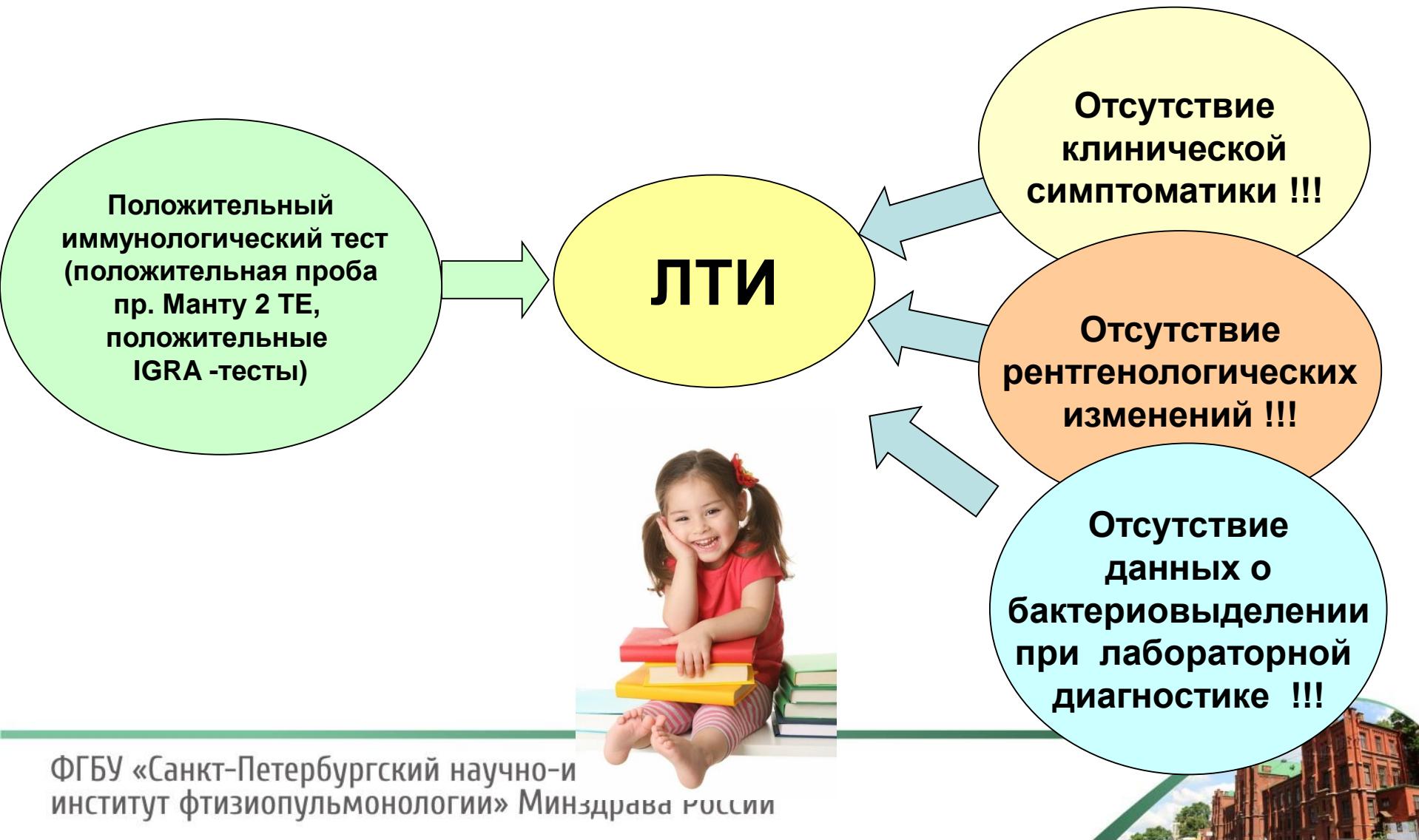
История внедрения иммунологических методов диагностики туберкулезной инфекции

Современные иммунологические методы

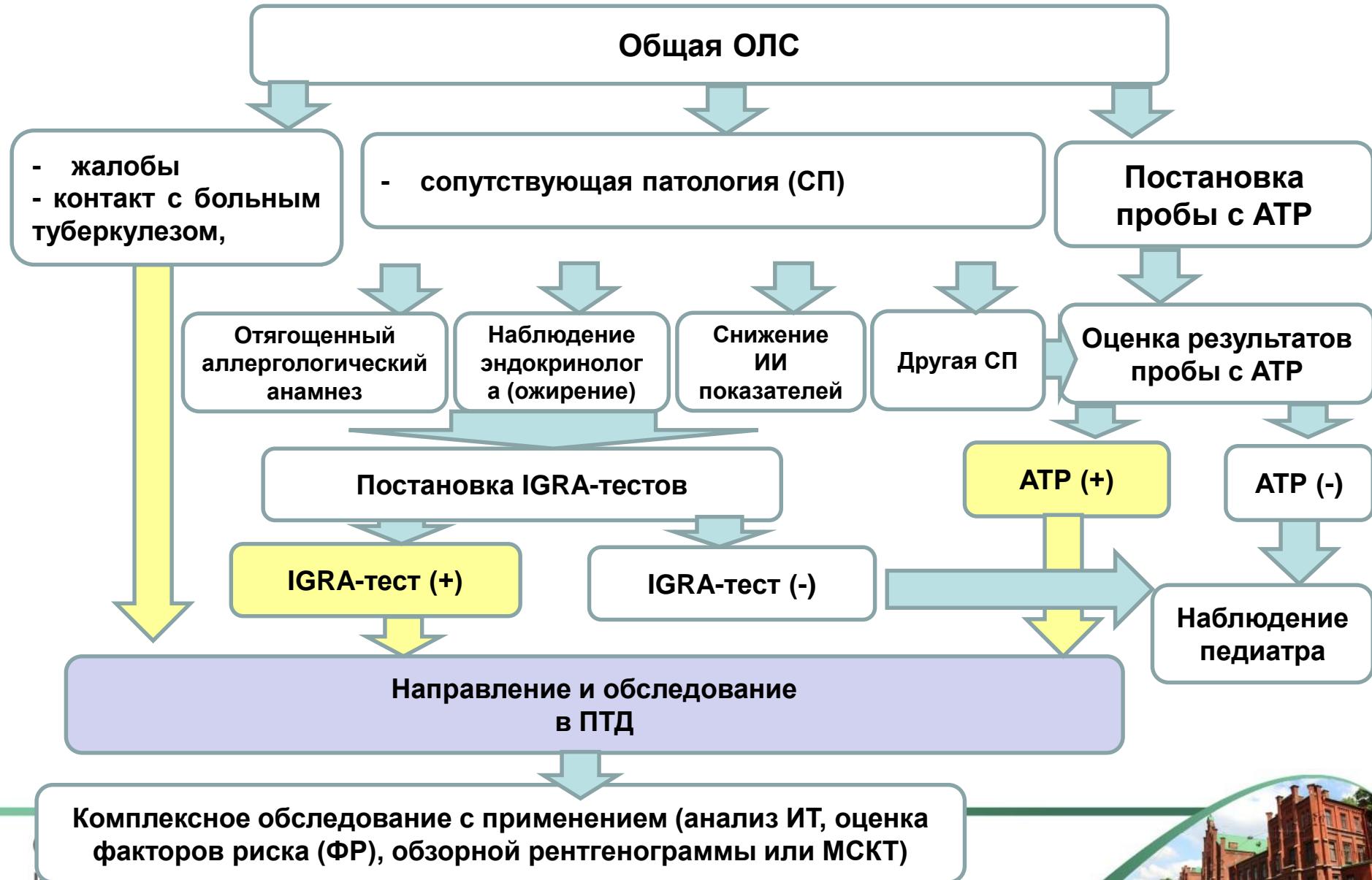
Принципы диагностики латентной инфекции и нормативные документы в РФ



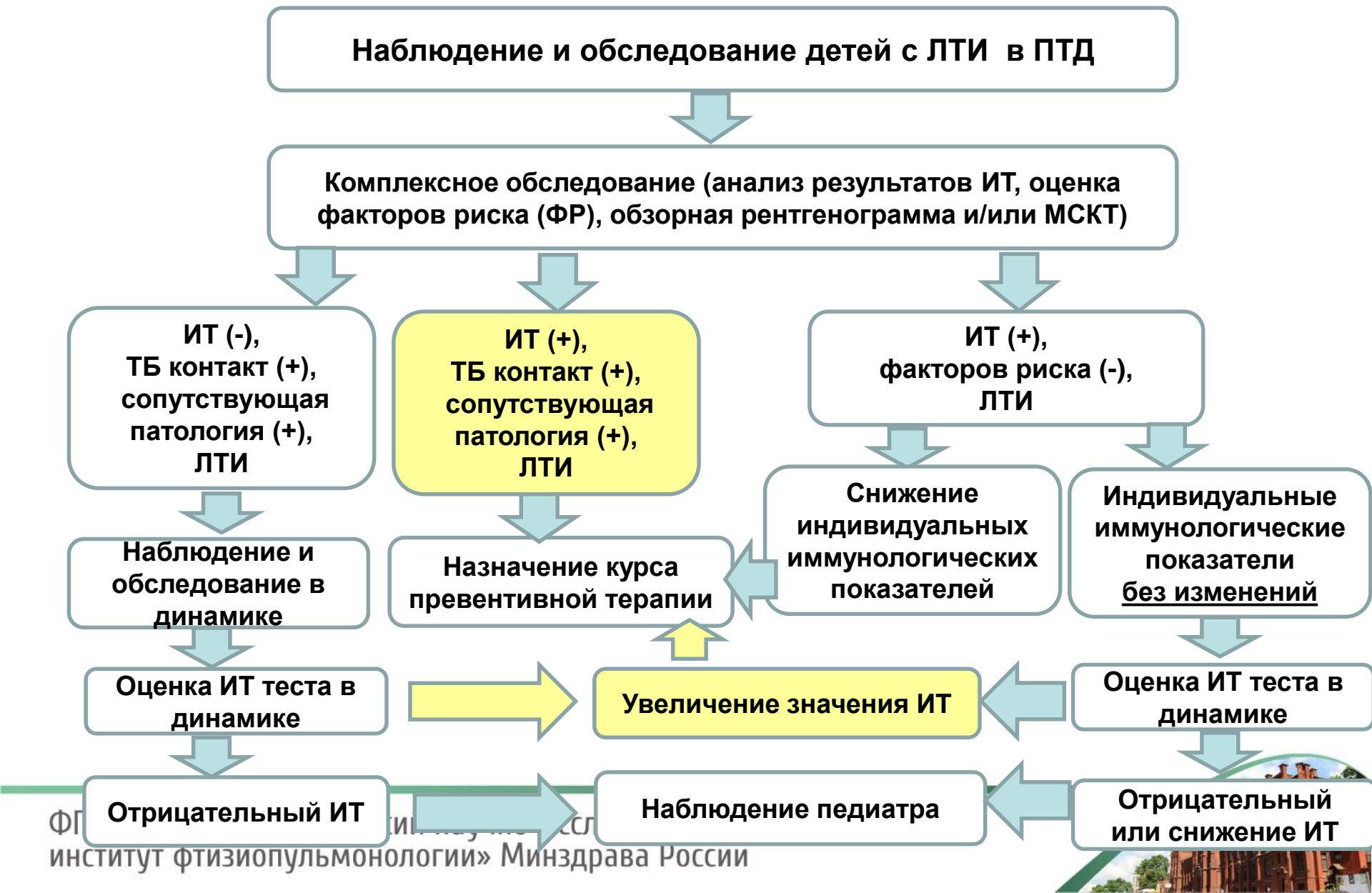
# Диагностика латентной туберкулезной инфекции



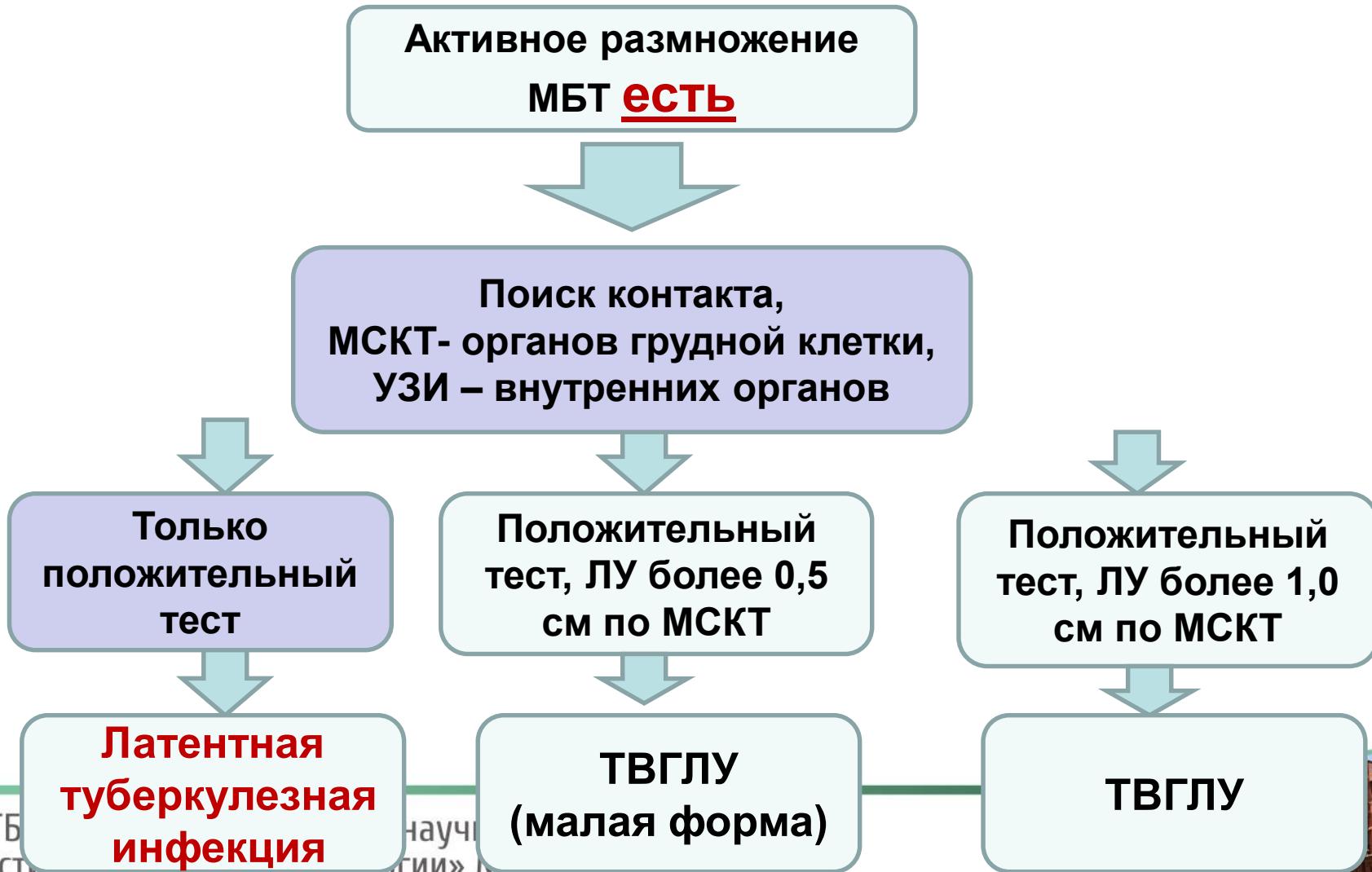
# Алгоритм ранней диагностики туберкулеза в условиях ОЛС (1 этап)



# Алгоритм наблюдения детей с ЛТИ в условиях ПТД (2 этап)



# ТРАКТОВКА СОСТОЯНИЯ РЕБЕНКА С УЧЕТОМ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ (ДИАСКИНТЕСТ/ КВАНТИФЕРОНОВЫЙ ТЕСТ)



# ВЫЯВЛЕНИЕ ЛТИ И АКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ ДО 7ЛЕТ В ОБЩЕЙ ЛЕЧЕБНОЙ СЕТИ

Когортное исследование детей из детских садов г.Калининграда 2011г. (дети от 1 до 7 лет) (n=664)

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)

Положительный тест –  
7,5 % (50)

Низкая  
чувствительность по п.  
Манту 2ТЕ  
**67,6% (449)**

Средняя  
чувствительность по п.  
Манту с 2ТЕ  
**30,8% (204)**

Положительный  
ДСТ  
**9,2% (11)**

Положительный  
ДСТ  
**19,1% (39)**

**20% (10/50)  
больных  
туберкулезом**

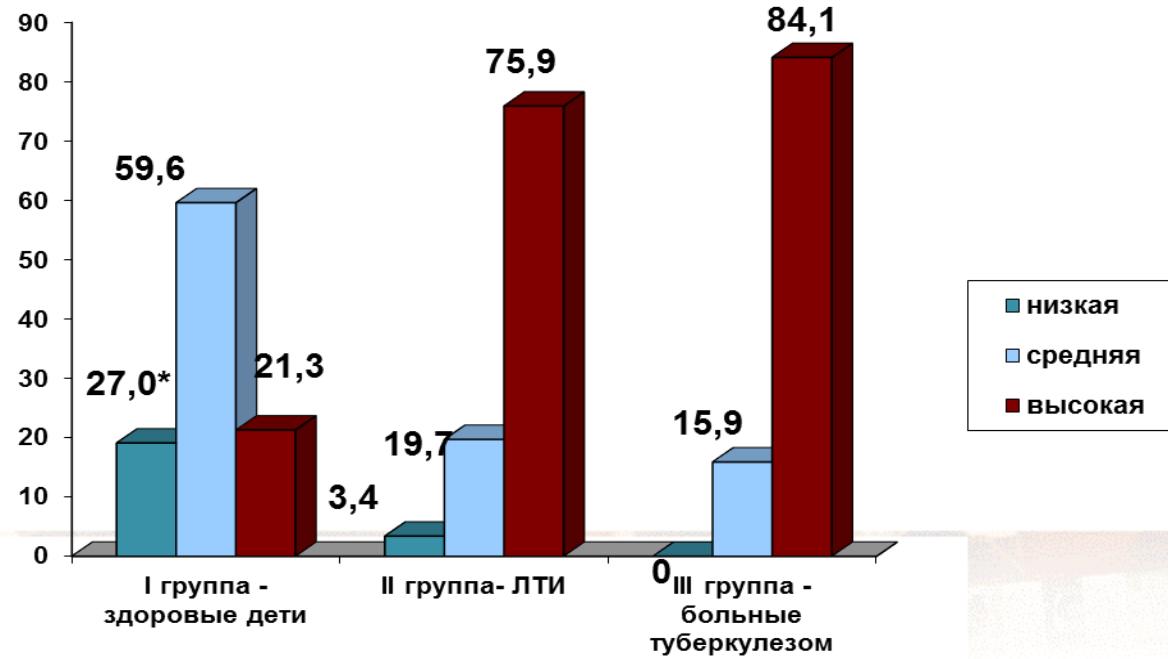
# Выявление ЛТИ у детей с положительной пробой Манту 2ТЕ ( дети от 3 до 15 лет, СПбНИИФ, 2013-2015гг.)

Пациенты (n=97)	Диаскинвест (%/n)			QuantiFERON®-TB Gold (%/n)		
	Отр.	Сомнит.	Положит.	Отр.	Сомн.	Положит.
I группа n=14 (низкая чувствите- льность)	78,6% 11	7,1% 1	<b>14,3%</b> <b>2</b> $\chi^2=10,6$	78,6% 11	0	<b>21,4%**</b> <b>3</b> $\chi^2=11,65$
II группа n=68 (средняя чувствите- льность)	67,7% 46	4,4% 3	<b>27,9%</b> <b>19</b> $\chi^2=9,6$	64,7% 44	0	<b>35,3%</b> <b>24</b>
III группа n=15 (высокая чувствите- льность)	60,0% 9	6,7% 1	<b>33,3%</b> <b>5</b>	66,7% 10	0	<b>33,3%</b> <b>5</b>

# Результаты чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ в группах

(n=654)

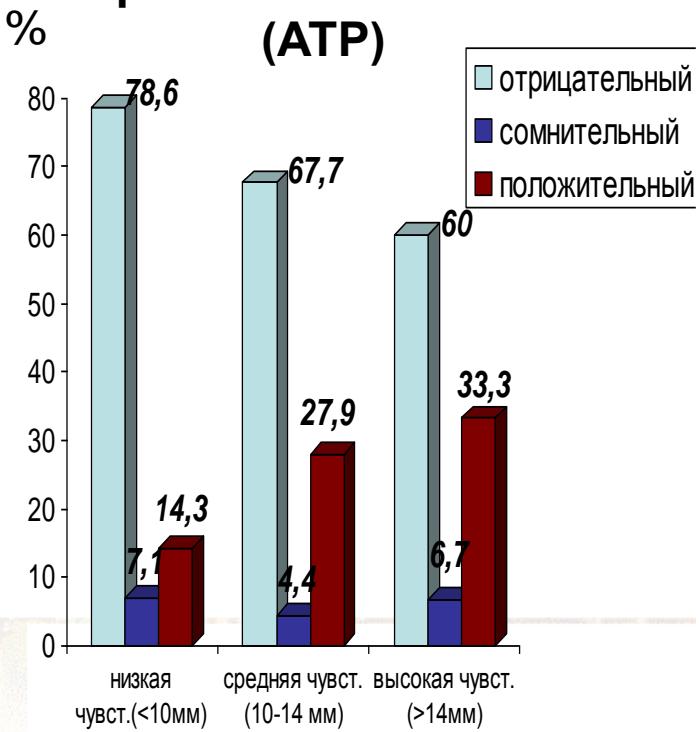
%



Не выявлено различий между уровнем специфической сенсибилизации по пробе Манту с 2 ТЕ у детей с ЛТИ и у больных туберкулезом.

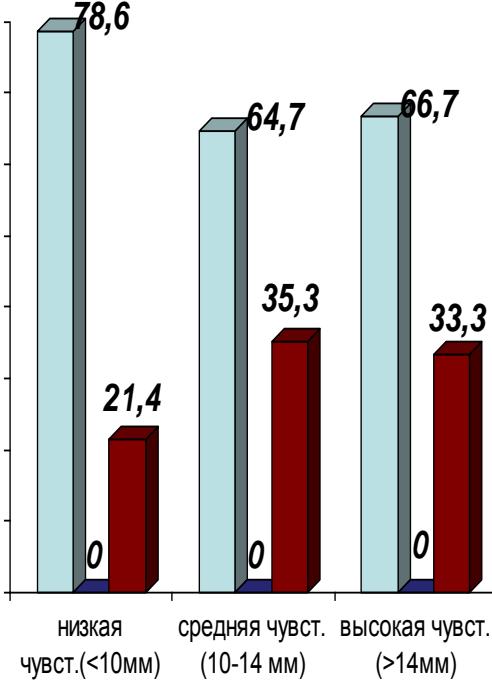
# Результаты иммунологических тестов у детей при различной чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2ТЕ

## Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ATP)



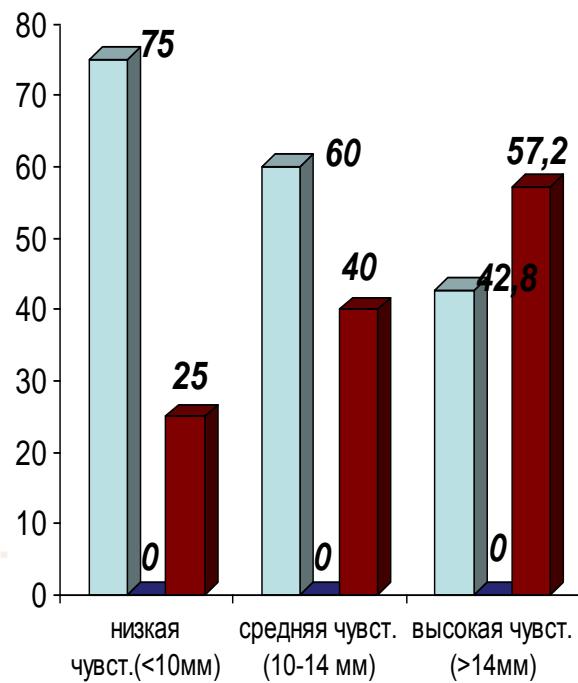
(n=654)

## QuantiFERON®-TB Gold (КФ)



(n=355)

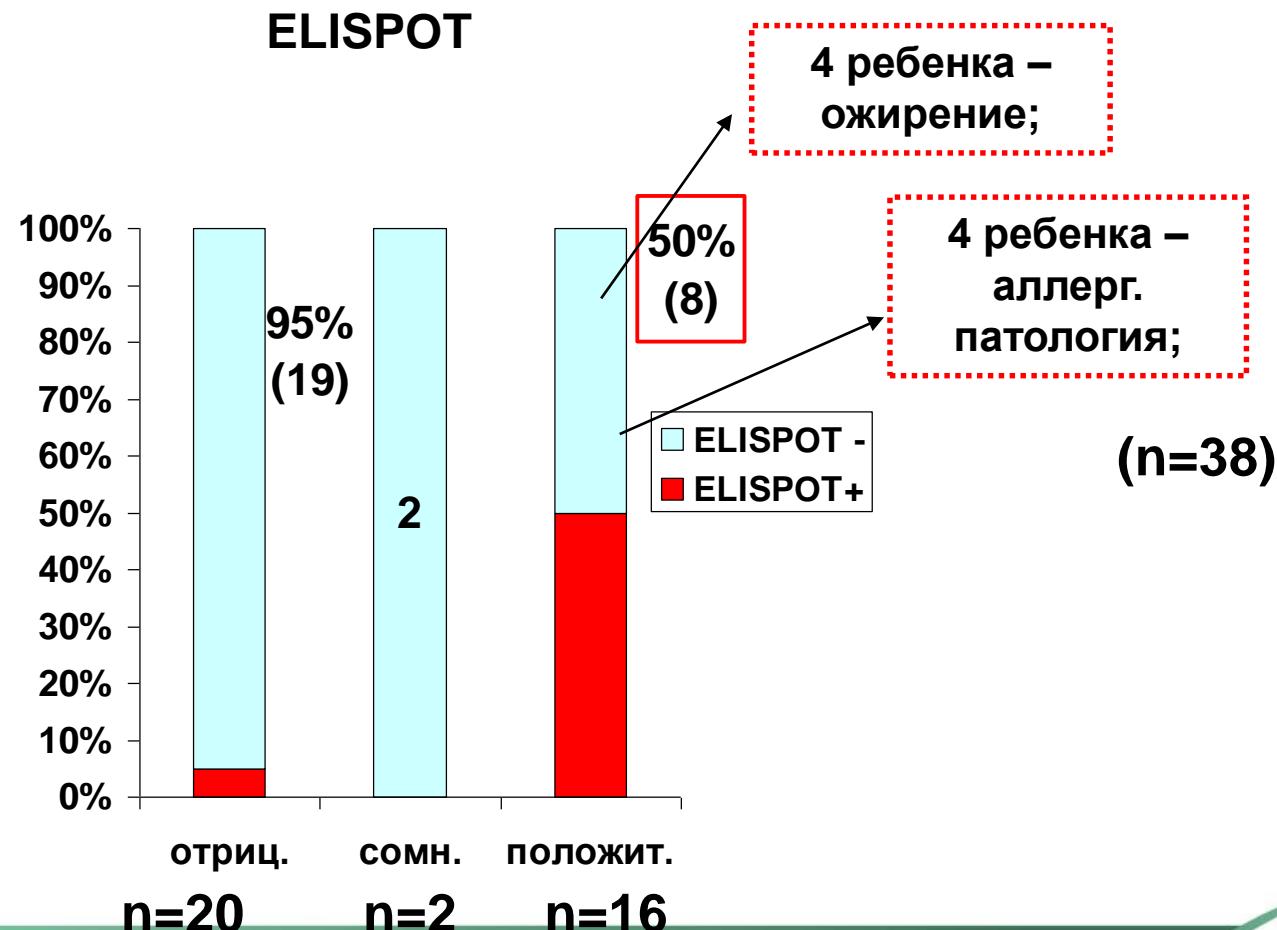
## ELISPOT



n=105

У детей с низкой и средней чувствительностью по п. Манту с 2ТЕ положительные результаты иммунологических тестов регистрируются от 14,3% до 40% случаев.  
У детей с высокой чувствительностью - в 40-60% - отрицательные результаты.

# Результаты ELISPOT у детей с сопутствующей патологией и различной чувствительностью по пробе с АТР



# Противопоказания для назначения иммунологических тестов *in vivo* (проба Манту с 2 ТЕ, проба с Диаскинтом)

- с отягощенным аллергологическим анамнезом;
- имеющие избыточный вес;
- ревматологические заболевания;
- дети с ВИЧ-инфекцией;
- получающие иммуносупрессивную терапию;
- с сахарным диабетом.

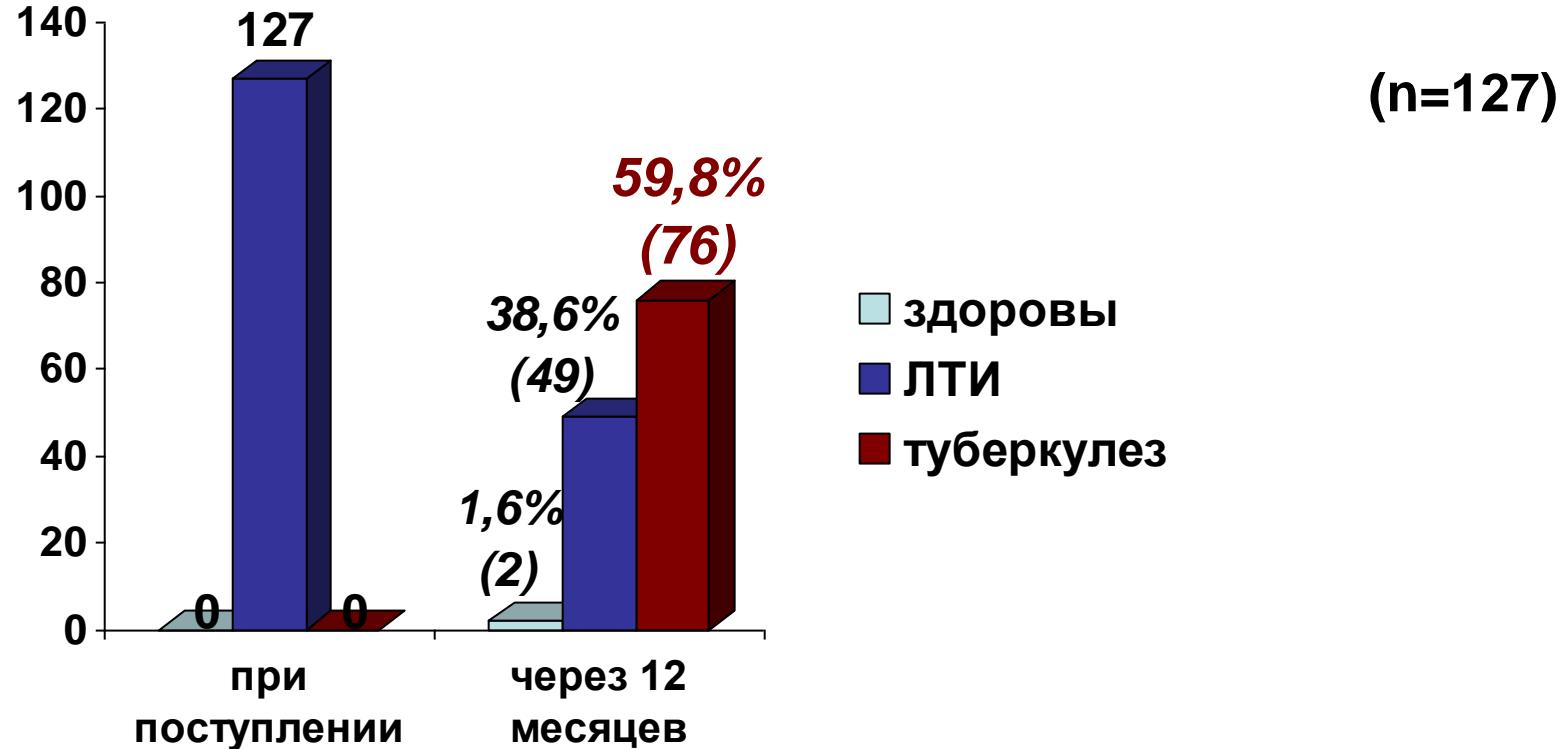


## Тесты *in vitro*

Квантифероновый тест,  
ELISPOT (T-СПОТ)



# Определение прогностической значимости иммунологических тестов



в течение 1 года до поступления в СПБНИИФ

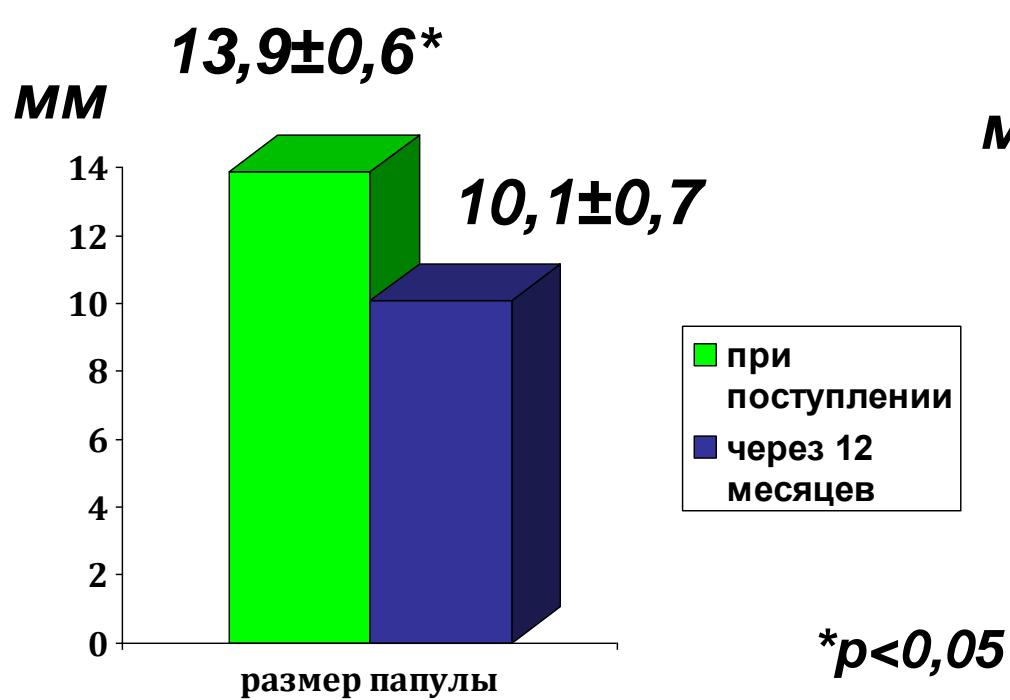
наблюдались в ПТД с диагнозом **латентная  
туберкулезная инфекция**

институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



# Результаты АТР у детей в динамике

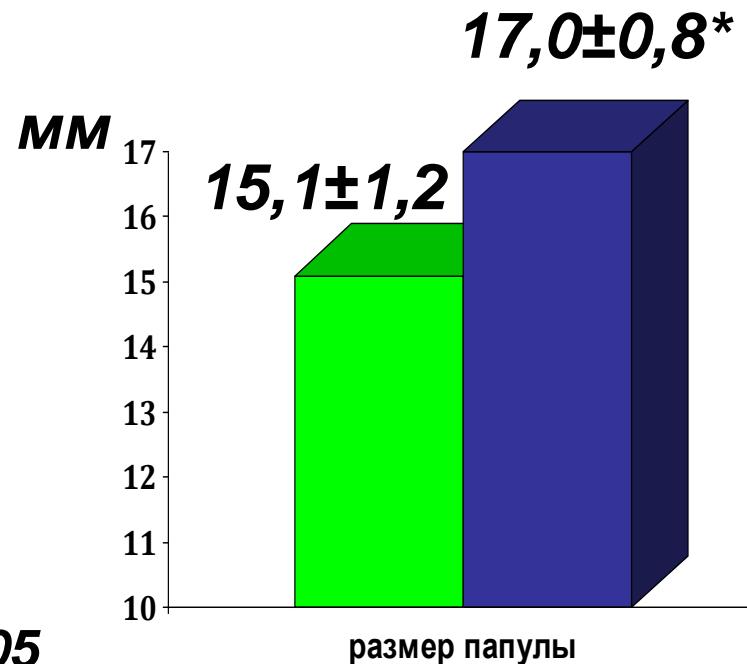
## Результаты АТР в динамике у детей с ЛТИ



**Достоверное снижение  
чувствительности по АТР у  
детей с ЛТИ в динамике**

Институт фтизиопульмонологии Минздрава России

## Результаты АТР в динамике у детей с развивающимся туберкулезом



**Достоверное нарастание  
чувствительности по АТР у  
детей в динамике**



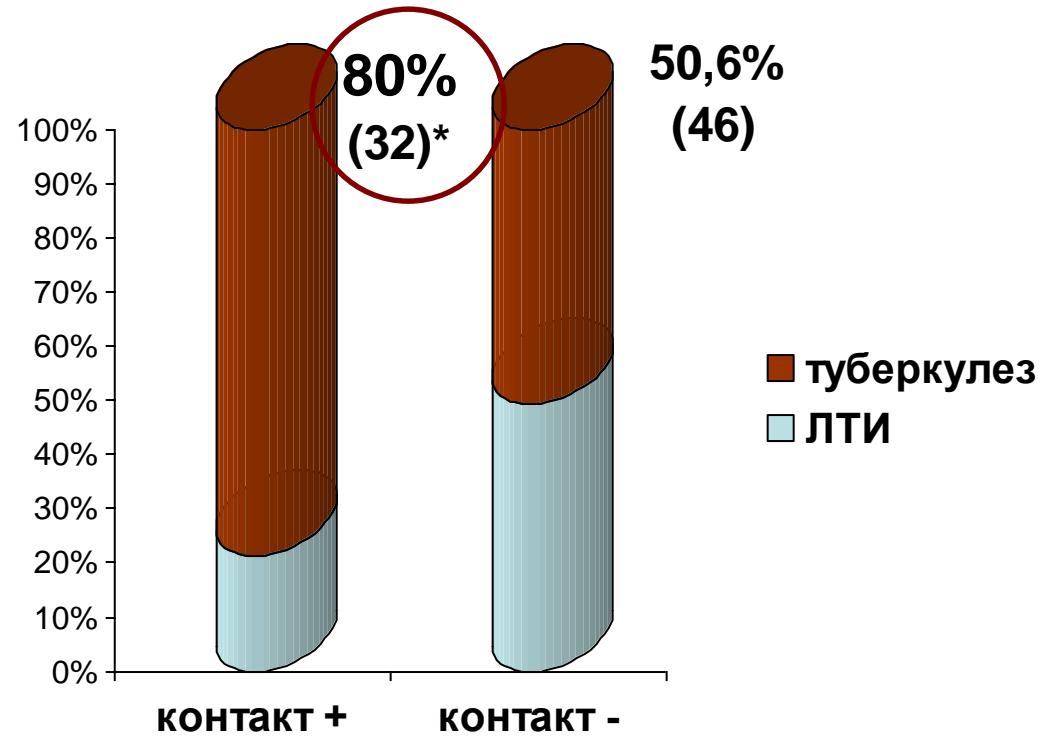
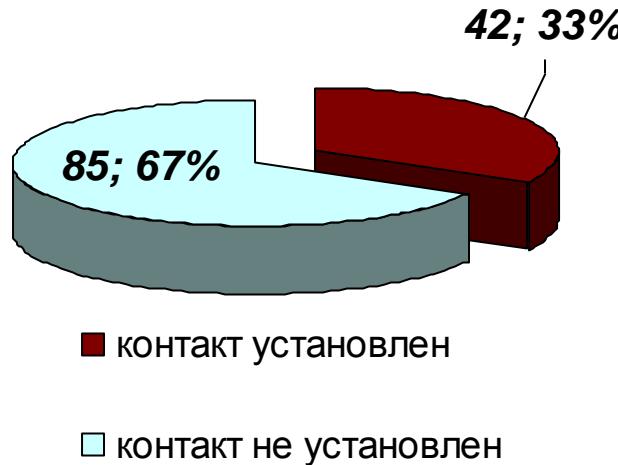
## Анализ факторов риска у детей с латентной туберкулезной инфекцией

Признак	OR	RR	95% CI	PV <sup>+</sup>	PV <sup>-</sup>
<b>Низкий индекс массы тела</b>	0,31	1,009	0,682-1,491	53,7	<b>46,8</b>
<b>Неэффективность вакцинации</b>	0,63	0,793	0,502-1,292	43,2	<b>45,5</b>
<b>Наличие сопутствующей патологии</b>	1,95	<b>1,364*</b>	1,044-1,781	71,4	<b>54,4</b>
<b>Ранний период инфицирования МБТ</b>	0,87	0,326	0,115-0,992	48,8	<b>43,8</b>
<b>Низкий социально-бытовой статус</b>	1,23	1,121	0,640-1,234	63,0	<b>60,9</b>
<b>Контакт с больным туберкулезом</b>	3,40	<b>1,553*</b>	1,191-2,023	78,6	<b>59,4</b>
<b>Отказ от химиопрофилактики</b>	<b>2, 53</b>	<b>1,458*</b>	1,090-1,949	71,7	<b>60</b>



# Риск развития активного туберкулеза у детей с ЛТИ из контакта с больным туберкулезом

(n=127)

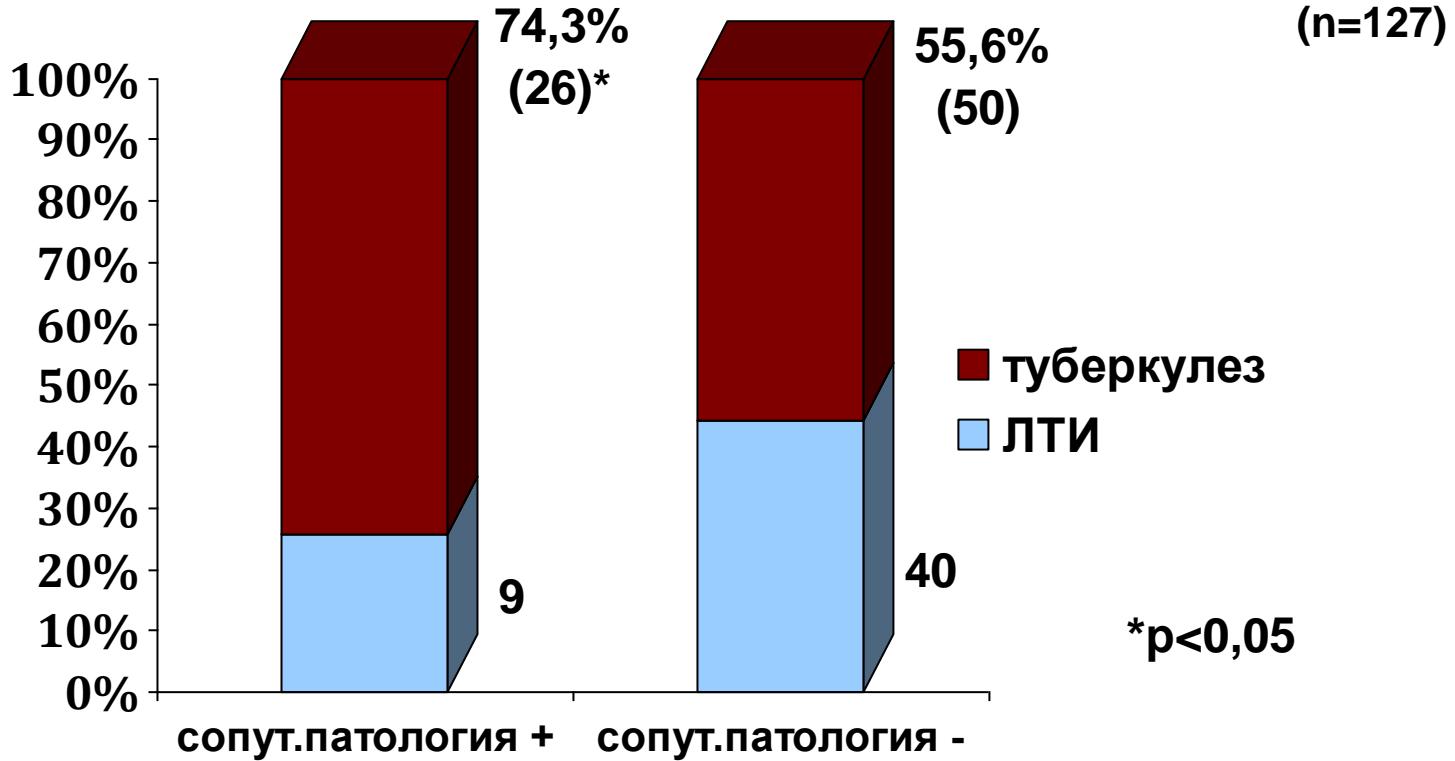


**Наличие контакта достоверно  
повышает риск развития активного  
туберкулеза у детей с ЛТИ!!!**

\* $p<0,001$



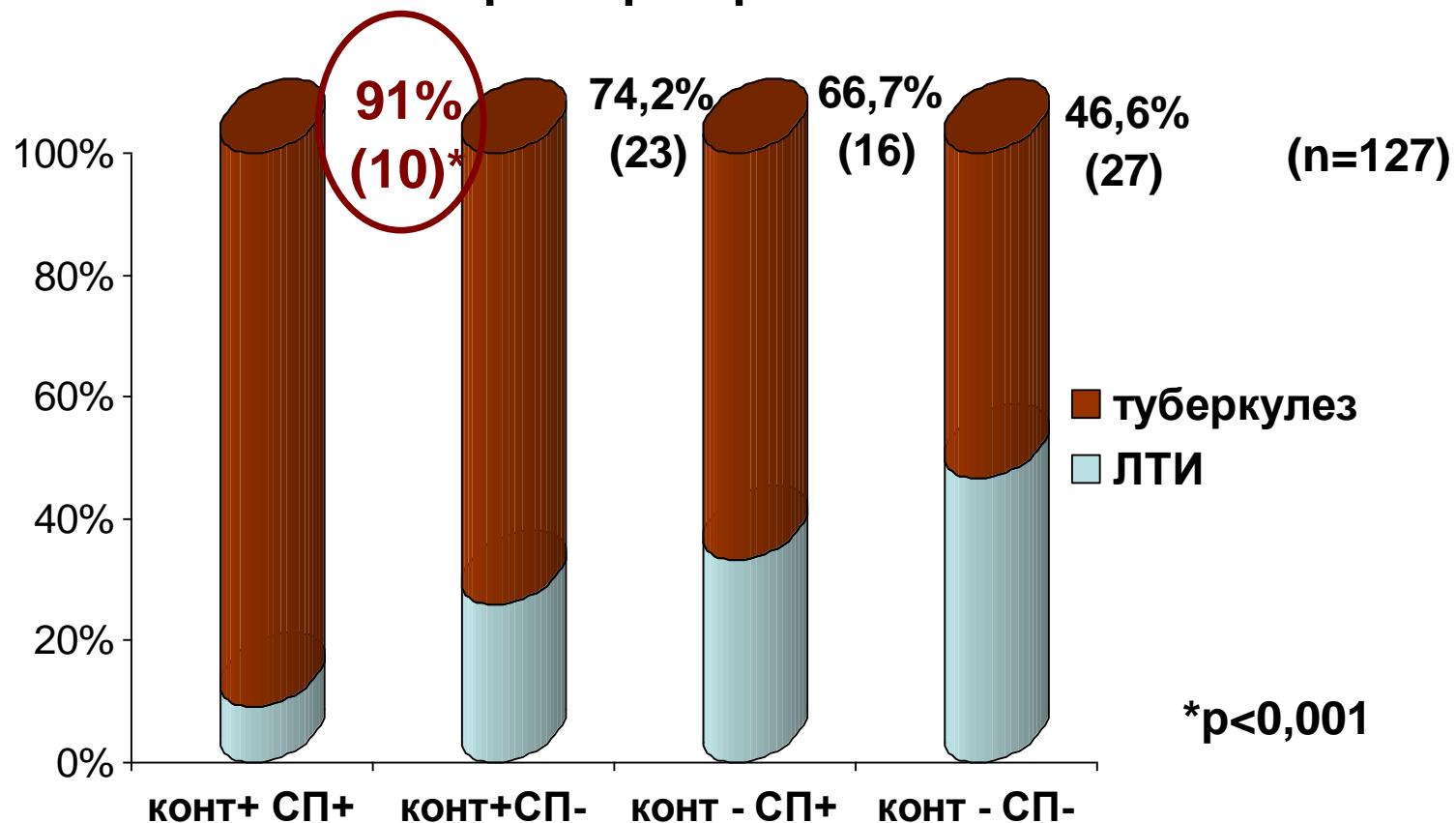
# Риск развития активного туберкулеза у детей с ЛТИ, имеющих сопутствующую патологию



**Наличие сопутствующей патологии достоверно повышает риск развития активного туберкулеза у детей с ЛТИ!!!**



# Риск развития активного туберкулеза у детей с ЛТИ с наличием факторов риска



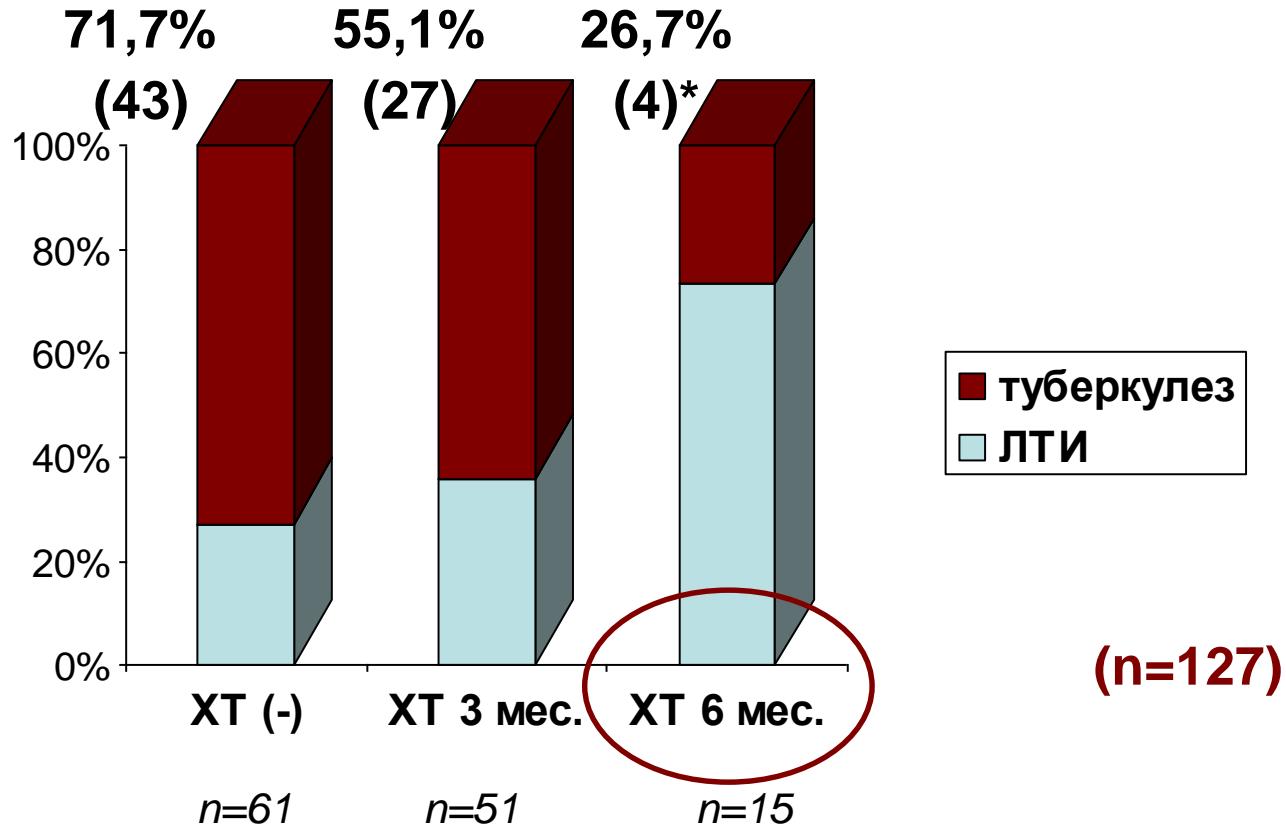
«К»- контакт с больным туберкулезом

«СП» - сопутствующая патология

институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Дети с ЛТИ из контакта с больным туберкулезом, имеющие сопутствующую патологию, являются особой группой риска по развитию туберкулеза!!!

# Эффективность различных схем превентивной терапии



При отсутствии и проведении краткосрочных курсов превентивной терапии число детей с развивающимся туберкулезом на фоне ЛТИ достоверно выше!



# Сравнение различных режимов лечения латентной туберкулезной инфекции (данные мета-анализа)

ClinicalKey®

latent tuberculosis infection children

2451 results

Relevance

Subscribed Content [+ Rate Results]

MEDLINE®

Latent tuberculosis infection in children: a call for revised treatment guidelines.

Pediatrics.  
Finnell, S Maria E; Christenson, John C; Downs, Stephen M. Published March 1, 2009.

MEDLINE®

Effectiveness of 3 months of rifampicin and isoniazid

Filter By:

**Мета-анализ составлен на основании 53 рандомизированных клинических исследований. Сравнение различных режимов лечения ЛТИ (прием изониазида в течение 6 и или 12 месяцев, прием рифампицина 3-4 месяца, прием изониазида+рифампицина в течение 3-4 месяцев.**

**Схемы превентивного лечения, включающие Рифампицин в течение 3 месяцев или более, эффективнее монотерапии Изониазидом.**

Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis (September 16, 2014), Stagg, Helen R. et al.

# Эффективность лечения латентной туберкулезной инфекции у детей

Из 252 детей, получивших лечение (изониазид и рифампицин), в течение 15 последующих лет наблюдения активный туберкулез развился у 3 пациентов (1,19%).

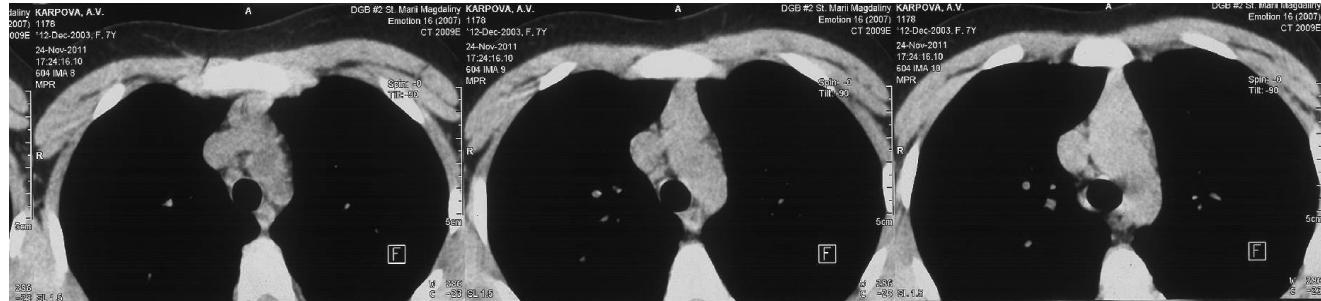


***В исследовании установлена высокая эффективность схемы превентивной терапии ЛТИ:  
прием изониазида+рифампицина в течение 3 месяцев.***

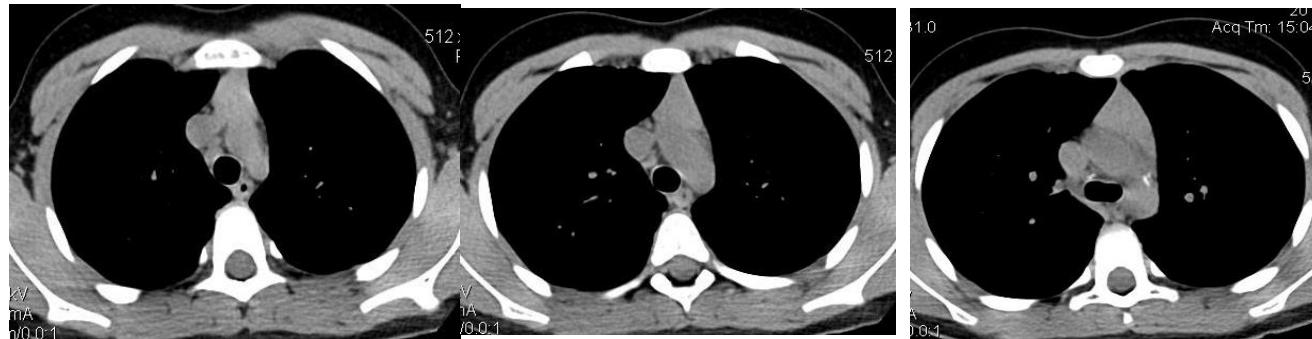
*Effectiveness of 3 months of rifampicin and isoniazid chemoprophylaxis for the treatment of latent tuberculosis infection in children. Archives of disease in childhood. Bright-Thomas, R; Nandwani, S; Smith, J; Morris, J A; Ormerod, L P. Published August 1, 2010.*

# Клинический пример

Ребенок Н.(10л.) выявлена по нарастанию чувствительности к туберкулину, направлена на МСКТ по результатам АТР (р- 20мм), ХП –не проводилась, после проведения МСКТ на дообследование и лечение НЕ ПОСТУПИЛА



**МСКТ №1  
(АПРЕЛЬ 2012)**



**МСКТ №2.  
(ИЮЛЬ 2012)**



**МСКТ №3.  
(ОКТЯБРЬ 2012)**



# Рекомендации по лечению ЛТИ (слайд №1)

**Проводится превентивный курс химиотерапии**

Назначаются один или два противотуберкулезных препарата длительностью от 3 до 6 месяцев

Препарат	Суточные дозы препаратов мг/кг массы тела
Изониазид	8-10
Метазид	20-30
Фтивазид	20-30
Пиразинамид	20-30
Этамбутол	15-20
Рифампицин	5-10

Клинические рекомендации по лечению ЛТИ, Москва, 2014г.



# **Рекомендации по лечению ЛТИ (слайд №2)**

## **Условия проведения лечения**

**Прием противотуберкулезных препаратов (ПТП) строго под контролем медицинского работника в условиях:**

- туберкулезного санатория, специализированного д/сада;
- стационара круглосуточного пребывания (детское отделение);
- стационара дневного пребывания;
- амбулаторного лечения (при изоляции больного) с привлечением лечебно-профилактического учреждения ОЛС (близость от места проживания, фельдшерско-акушерского пункта (ФАП)).



# Приказ №951 от 29.12.2014г. МЗ РФ

1. Иммунодиагностика туберкулеза органов дыхания  
Иммунодиагностика (диагностические диагностические тесты с применением антигенов микобактерий туберкулеза) проводится с целью выявления сенсибилизации организма (инфицирования) к микобактериям туберкулеза. Иммунодиагностика подразделяется на массовую и индивидуальную.

Массовая иммунодиагностика в условиях медицинских организаций общей посещаемой сети обеспечивает скрининг детского населения на туберкулез.

Для проведения иммунодиагностики применяются:

- аллерген туберкулезный очищенный жидкий в стандартном разведении (очищенный туберкулин Линниковой – ППД-Л), биологическая активность которого измеряется в туберкулиновых единицах (ТЕ);
- аллерген туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг).

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 в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) проводят один раз в год всем детям с 8 лет до 17 лет включительно.

Детям с 12 месячного возраста до 7 лет включительно по показаниям (инфицирование МБТ) проводится проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг.) наряду с пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Допускается одновременная постановка пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг.) на разных руках.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг.) не может быть использована для отбора лиц для вакцинации и ревакцинации ВЦЖ (БЦЖ-М), однако ее результаты необходимо учитывать при принятии решения о проведении иммунизации против туберкулеза.

Техника проведения пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг.) идентична и проводится в соответствии с инструкциями по применению препарата.

Внутрибольничные иммунологические пробы проводят медицинская сестра, прошедшая инструктаж по внутрибольничным пробым и имеющая справку-лупу для постановки внутрибольничных проб.

Проведение проб с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг.) необходимо планировать до проведения профилактических прививок, предусмотренных Национальным календарем профилактических прививок. При проведении профилактических прививок до постановки иммунодиагностических проб, последние проводят не ранее, чем через месяц после вакцинации.

2. Учет и интерпретация проб с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг.) учитываются через 72 часа.

Результаты проб фиксируют в учетной форме № 063/у, в медицинской карте ребенка (форма № 026/у), в истории развития ребенка (форма № 112/у) и прививочной сертификате. При этом отмечают: предприятие-изготовитель препарата, номер серии, срок годности, дату проведения пробы; результат пробы - инфильтрат (шапула) или гиперемия (при отсутствии инфильтрата) в мм.

- 2.1. Реакция на пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л может быть:
  - отрицательной – при наличии только узелочной реакции (0-1мм);

## Иммунодиагностика туберкулеза органов дыхания

### Методы:

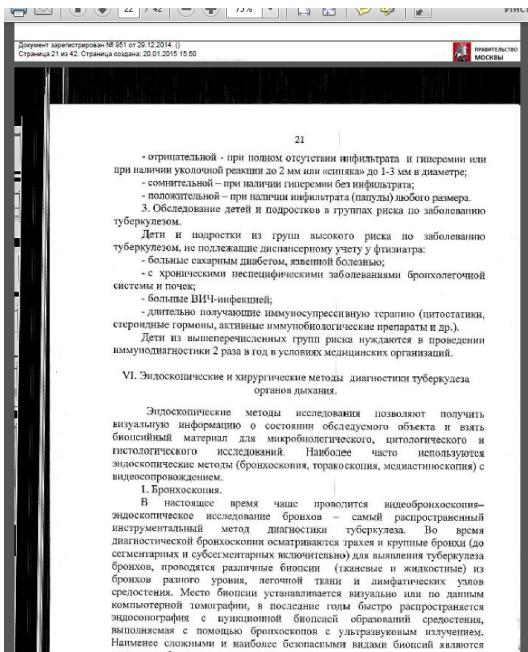
- аллерген туберкулезный очищенный жидкий в стандартном разведении (очищенный туберкулин Линниковой –ППД-Л);**
- аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2мкг)**

## Организация иммунодиагностики

**-пр. Манту с 2ТЕ ППД-Л проводят 1 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);**

**- пр. с аллергеном туберкулезный рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2мкг) проводят 1 раз в год всем детям с 8 лет до 17 лет включительно;**

# Оценка результатов пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2мкг)



- **отрицательная** – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или наличии уколочной реакции до 2 мм или «синяка» до 1-3 мм в диаметре;
  - **сомнительная** – при наличии гиперемии без инфильтрата;
  - **положительная** – при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.
- Обследование детей и подростков в группах риска по заболеванию туберкулезом.
- Дети и подростки из групп высокого риска по заболеванию туберкулезом, не подлежащие диспансерному учету у фтизиатра:
- больные сахарным диабетом, явленной болезнью;
  - с хроническими неспецифическими заболеваниями бронхолегочной системы, больные ВИЧ-инфекцией;
  - достигшие наступающие иммунно-пресервированную терапию (цитостатики, стероидные гормоны, активные иммунобиологические препараты и др.).
- Дети из вышеуказанных групп риска нуждаются в проведении иммунодиагностики 2 раза в год в условиях медицинских организаций.
- VI. Эндоскопические и хирургические методы диагностики туберкулеза органов дыхания.
- Эндоскопические методы исследования позволяют получить изизуальную информацию о состоянии обследуемого объекта и взять биопсийный материал для микробиологического, цитологического и гистологического исследований. Наиболее часто используется эндоскопические методы (бронхоскопия, торакоскопия, эндоскопикоскопия) с видимым определением.
1. Бронхоскопия.
- В настоящее время чаще проводится видеобронхоскопия-эндоскопическое исследование бронхов – самый распространенный инструментальный метод диагностики туберкулеза. Во время диагностической бронхоскопии осматриваются трахея и крупные бронхи (до сегментарных и бифуркационных) для выявления туберкулеза бронхов, проводятся различные биопсии (трансбронхиальная биопсия бронхов раннего уровня, логарифмический тазик и ламбдатекнический зонд средостения). Место биопсии устанавливается визуально или по данным компьютерной томографии, в последнее годы быстро распространяется эндосонография с пункционной биопсией бронховидной средостения, выполняемая с помощью бронхоскопов с ультразвуковым излучением. Наименее сложными и наиболее безопасными видами биопсий являются

Приказ №951 МЗ РФ

# Приказ №951 от 29.12.2014г. МЗ РФ

(слайд №2)

## • Организация иммунодиагностики

- пр. Манту с 2ТЕ ППД-Л проводят 1 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);
- пр. с аллергеном туберкулезный рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2мкг) проводят 1 раз в год всем детям с 8 лет до 17 лет включительно;
- детям с 12 месячного возраста до 7 лет включительно пр. с аллергеном туберкулезный рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2мкг) проводится показаниям. Может быть проведена одновременно с пр. Манту 2 ТЕ на разных руках.
- пр. с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2мкг) не может быть использована для отбора лиц для вакцинации и ревакцинации БЦЖ (БЦЖ-М), однако ее результаты необходимо учитывать при принятии решения о проведении иммунизации против туберкулеза.



# **Мы всегда рады помочь!**

## **ФГБУ «СПБНИИФ» Минздрава России**

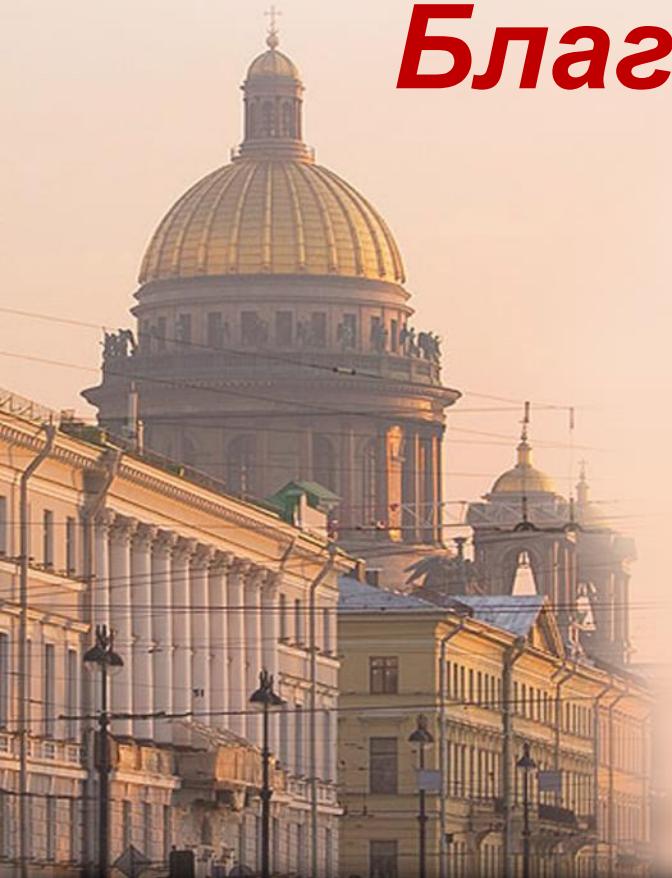


**Поликлиническое  
отделение**  
**Политехническая, 32**  
**Лиговский пр. 2/4**  
**Тел. 2972256, 2972263**

**Отделение детской  
фтизиатрии**  
**[www.spbniif.ru](http://www.spbniif.ru)**

**ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России**

# **Благодарю за внимание!**



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



# **Задания для самоконтроля**

- 1.Какая тактика ведения ребенка с положительным результатом Диаскинтиста при наличии контакта с больным туберкулезом родственником? На что нужно ориентироваться при решении вопроса о назначении превентивной терапии? Какие факторы повышают вероятность заболевания туберкулезом у детей с латентной туберкулезной инфекцией?
- 2.Ребенок привит в роддоме БЦЖ-М, постvakцинный рубец 4 мм. С 2 лет наблюдается аллергологом в связи с атопическим дерматитом. В возрасте 3 лет впервые выявлена положительная проба Манту с 2 ТЕ ( папула 7 мм). О чем это может свидетельствовать? Какие методы необходимо выполнить для трактовки состояния ребенка?
- 3.В чем сходство и различие пробы Манту с 2 ТЕ и Диаскинтиста? Являются ли отрицательные результаты данных тестов критериями для отбора на ревакцинацию у детей 7 лет?
- 4.Ребенку 10 лет. Какой иммунологический метод в соответствии с приказом №951 должен проводиться в качестве скрининга на туберкулез? Какие противопоказания к проведению?
- 5.Какой диагноз должен быть установлен ребенку с положительным результатом Квантиферонового теста при отсутствии патологических изменений по результатам МСКТ?

# Задания для самоконтроля

6. При отказе родителей от постановки кожных проб ребенку какие альтернативные методы обследования возможны? Может ли положительный результат Диаскинеста быть следствием вакцинации БЦЖ у ребенка в 1 год? Почему да/нет?
7. Какие иммунологические методы с какой периодичностью должны проводиться в качестве скрининга на туберкулез ребенку 5 лет с сопутствующей аллергической патологией (атопический дерматит)?
8. Ребенок 11 лет. Часто переносит ОРВИ, с сопутствующей ЛОР-патологией (хронический аденоидит, страдает ожирением I степени. При осмотре – умеренно выражены симптомы интоксикации - бледность кожи, периорбитальный цианоз. Результат пробы Манту с 2 ТЕ – папула 17 мм. На обзорной рентгенограмме – усиление легочного рисунка медиально с двух сторон. Возможные варианты диагноза? Какое дообследование необходимо провести для постановки диагноза?
9. Какие размеры внутрирудных лимфатических узлов по данным МСКТ допустимы для постановки диагноза «латентная туберкулезная инфекция»? Опишите клинические симптомы, наличие которых характерно для данного состояния
10. О чем свидетельствует отрицательный результат Квантиферонового теста? При

# Задания для самоконтроля

11. Ребенок 10 лет с положительным результатом Диаскинтиста (папула 15 мм) и расширением правого корня по результатам обзорной рентгенографии направлен на МСКТ. При проведении компьютерной томографии визуализируются лимфатические узлы в паратрахеальной группе с двух сторон размерами 7 мм, структура не изменена. Диагноз? Можно ли считать проведенное обследование достаточным для трактовки состояния ребенка?
12. Ребенку 10 лет. Результат пробы Манту с 2 ТЕ – 8 мм. Результат Диаскинтиста – отрицательный. Клинические и рентгенологические признаки туберкулеза отсутствуют. Сформулируйте диагноз. В каком случае можно думать о наличии постvakцинной аллергии?
13. Какие IGRA-тесты применяют в РФ и о чем свидетельствуют их положительные результаты? Относится ли Диаскинтист к IGRA-тестам?
14. Возможно ли выявление ЛТИ у ребенка с низкой чувствительностью к туберкулину? При наличии у такого ребенка положительного результата Диаскинтиста должен ли он наблюдаваться в ПТД?

