



Выявление ЛТБИ (латентной туберкулезной инфекции) и туберкулеза у детей и подростков

Лепшина С.М. – к. мед. н., доцент кафедры
фтизиатрии и пульмонологии

ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО

Актуальность



В настоящее время эпидемиологическая ситуация по ТБ в мире остается напряженной:

- заболевают ТБ -10 млн. человек
из них **1 млн. составляют дети (0-18 лет)**
- умирают от ТБ – более 1 млн. чел.

В ДНР 2018, **2019гг*** (на 100 000 нас.):

Всего:

- Показатель заболеваемости (ПЗ) - 64
- **ПЗ - 58,1**

- ПЗ дети- 5,4
- ПЗ подростки - 27,7
- **ПЗ дети (0 - 17 лет) 6,9**

Выявление туберкулеза у детей и подростков

Раннее:

Дети - «вираж» туберкулиновой пробы

Своевременное:

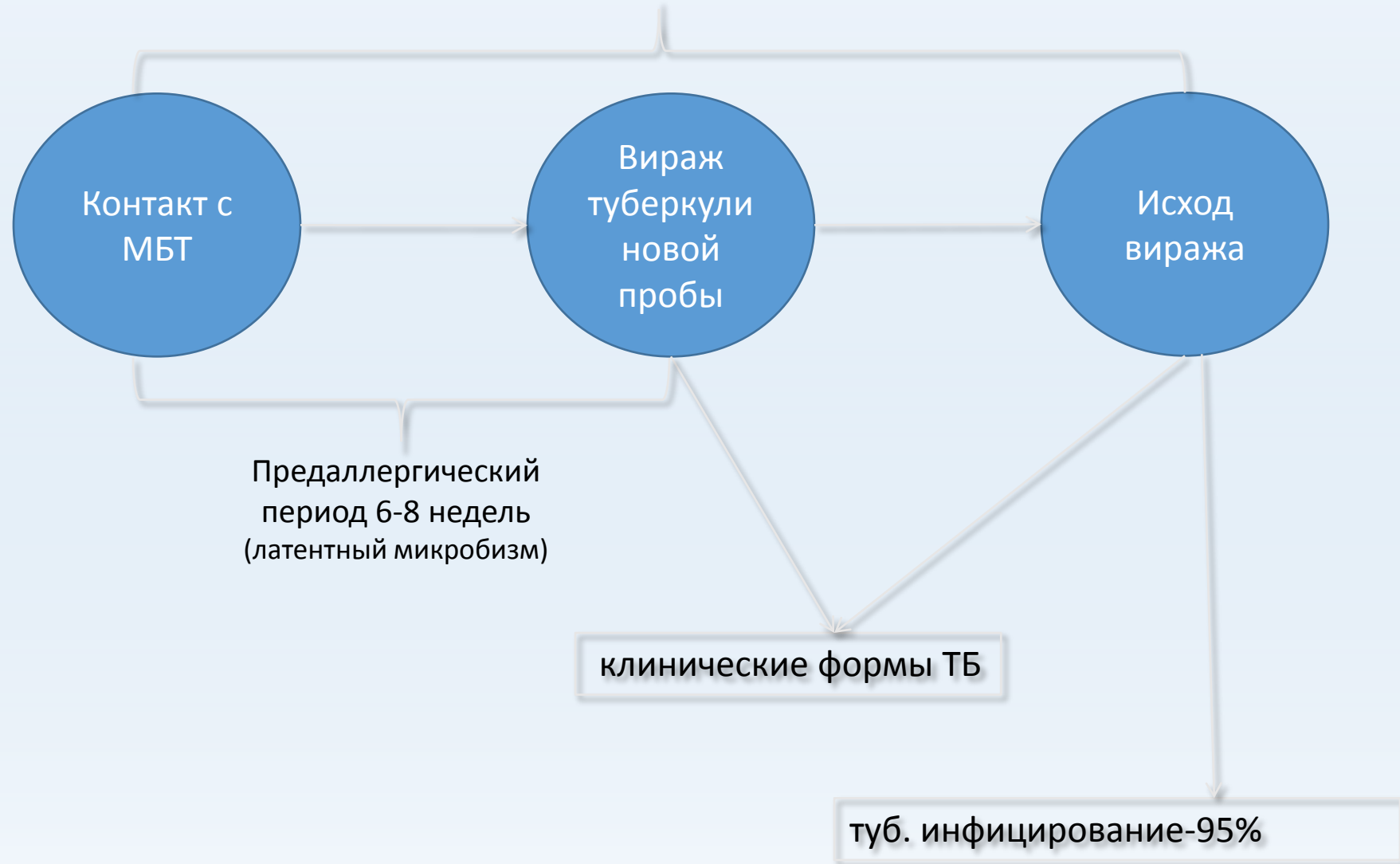
Неосложненные формы первичного ТБ

Первичный ТБ - туберкулез, развившийся в организме ребенка, раннее неинфицированном туберкулезной инфекцией

В понятие «первичный туберкулез» включают не только заболевание, но и все предшествующие периоды

ЛТБИ

Ранний период ЛТБИ, 1 год



Латентная туберкулезная инфекция

(определение)*

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТБИ):
состояние стойкого иммунного ответа на антиген
микобактерий туберкулеза без клинических
проявлений активного туберкулеза

*Латентная туберкулезная инфекция

Сводное Руководство для программного менеджмента. Обновленное и консолидированное руководство ВОЗ, 2018 г.

Группа по разработке руководств (GDG)

Выявление ТБ у детей и подростков

Несвоевременное:

- Случайное обнаружение кальцинатов на Р-грамме ОГК
- Осложненные и распространенные формы первичного, очагового, инфильтративного, диссеминированного ТБ
- Значительная давность заболевания
- Значительная распространенность ТБ воспаления 3 и > S, Дестр+, МБТ+

Позднее:

- ФКТ, хр. ДТБ, эмпиема плевры, острый прогрессирующий деструктивный процесс и распространенный ТБ
- Диагностика ТБ на аутопсии

Выявление ТБ у детей и подростков проводится по следующим направлениям

- Обследование детей и подростков из групп риска по ТБ
- Плановая флюорография подростков с 15 лет
- Обследование детей и подростков, с подозрением на ТБ, обратившихся с жалобами в УЗ ОЛС

Группы риска по ТБ (МЗ ДНР № 1191)

Социальные группы риска	Медицинские группы риска
Отбывающие наказание в ПС ДНР	ВИЧ-инфицированные лица
Освобождающиеся из мест лишения свободы	Больные СД
Лица, пребывающие в СИЗО	Больные, которые принимают ГКС ЦС
Клиенты социальных учреждений в т. ч. БОМЖ	Больные ХОЗЛ, профзаболеваниями легких
Клиенты социальных учреждений для длительного пребывания	Переболевшие пневмониями и плевритом (в течение года)
Проживающие в общежитиях всех типов	Лица, состоящие на ДУ у нарколога
	Взрослые, состоящие на ДУ у фтизиатра
	Родильницы (до выписки)
	Подростки (15-17 лет) Псих. больные - стационары

Группы риска по ТБ (дети и подростки)

- **Дети и подростки - «контакты» с больными ТБ**
(семейные, квартирные, в организованном коллективе и др.)
- **Часто болеющие ОРВИ дети и подростки (> 3 раз в год) – ЧДБ**
- **Дети и подростки длительно (> 1 мес.) принимающие системные глюкокортикоиды, цитостатики и иммунодепрессанты**
- **ВИЧ-инфицированные дети и дети с перинатальным контактом**
- **Рожденные от ВИЧ- матерей здоровые дети- наблюдение до 7 лет**
- **Дети с «виражом» или нарастанием туберкулиновой чувствительности на 6 мм и >, с гиперергической р. Манту с 2ТЕ, с размером папулы 12мм и >**
- **Дети и подростки с положительной или сомнительной пробой АТР**
- **Дети раннего возраста (0-3) без БЦЖ**
- **Дети и подростки с различными хроническими заболеваниями**

Группы риска по ТБ (дети и подростки)

Дети с социальными факторами риска:

- алкоголизм, наркомания родителей**
- лица в семье из мест лишения свободы**
- беспризорность детей и подростков**
- пребывание детей в детских приютах, детских домах, социальных центрах**
- дети и подростки, лишенные родительской опеки**
- многодетные семьи**
- дети из семей мигрантов, беженцев**
- семьи, состоящие на официальном учете в социальных службах**

Выявление ТБ

Осуществляют мед. работники всех специальностей в УЗ всех типов и уровней и на всех этапах оказания медико-санитарной помощи населению

Способы выявления: активный, пассивный

Методы активного выявления:

1. Опросник (>1мес)

- «да» 1 -7 - «диагностика»
- «да» 8-10- профилактический осмотр

2. Профосмотры:

- дети (гр. риска) – туберкулинодиагностика
- подростки 15-17 лет – флюорография (цифровая!)

Туберкулинодиагностика

- Для туберкулинодиагностики используют очищенный туберкулин ППД-Л
- Он представляет собой раствор туберкулина в 0,85% растворе NaCl с фосфатным буфером, твином – 80 (стабилизатор) и фенолом (консервант)
- Препарат выпускают в ампулах в виде раствора, в 0,1 мл которого содержится 2 ТЕ, имеющего вид бесцветной прозрачной жидкости
- Возможен выпуск 5 ТЕ, 10 ТЕ, в 0,1 мл раствора
- Срок хранения препарата – 1 год

Постановка пробы осуществляется индивидуальным специальным туберкулиновым шприцем, в который набирается **две дозы туберкулина – 0,2 мл**

Туберкулин вводят **внутрикожно** на внутренней поверхности средней трети предплечья



Туберкулин

- Туберкулин ППД - Л – очищенный фильтрат убитой нагреванием культуры МБТ человеческого и бычьего типов
- Туберкулин - неполноценный аллерген (гаптен)

Позволяет выявлять перестройку иммунитета в сенсibilизированном организме

Противопоказания для проведения пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л

- кожные заболевания
- острые и хронические заболевания в период обострения, включая реконвалесценцию
(не менее 2 месяцев после исчезновения всех симптомов)
- аллергическое состояние (ревматизм в острой и подострой фазах, бронхиальная астма, идиосинкразия с выраженными кожными проявлениями)
- эпилепсия

Патоморфология туберкулиновой реакции

- В первые 24 часа характеризуется отеком и экссудацией всех слоев кожи
- В более поздние сроки (через 72 часа) – мононуклеарной реакцией с большим числом гистиоцитов
- При гиперергических реакциях обнаруживают выраженный некроз ткани, элементы специфического воспаления с эпителиоидными клетками

При карантине проведение пробы Манту с 2 ТЕ недопустимо

Проба Манту проводится на правом или левом предплечье 1 раз в год

(в четные годы используется правое, в нечетные – левое предплечье)

Усиливают чувствительность к туберкулину

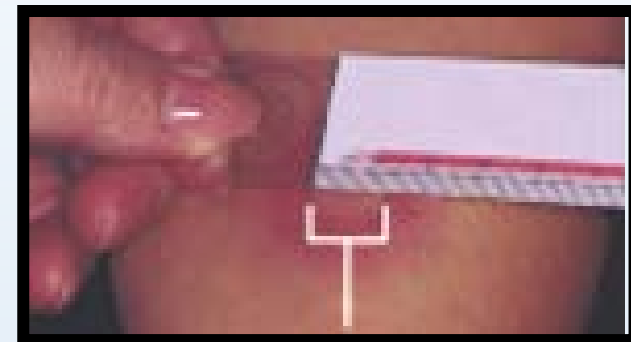
- **Вакцинация против дифтерии и столбняка**
- Аллергические заболевания в период обострения
- Гнойные заболевания
- Бактериальные инфекции
- Обострения хр. гнойных инфекций

Ослабляют чувствительность к туберкулину

- **Вакцинация против кори, коклюша, гепатита, полиомиелита**
- Гранулематозные заболевания
- Коллагенозы
- Злокачественные заболевания
- Голодание, ВИЧ, иммунодефициты
- Кортикостероиды, туберкулостатики

Оценка туберкулиновой пробы

- Реакция оценивается **через 72 часа** после введения туберкулина
- Измеряется **только папула в мм**



Результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л:

- **0 - 1 мм – отрицательная**
- **папула 2 - 4 мм или гиперемия любого размера – сомнительная**
- **папула 5 мм и > положительная**
- **папула 17 мм и >** у детей и подростков
(а также папула любого размера с везикулой, некрозом и/или лимфангитом, лимфаденитом) - **гиперергическая**

Диаскинтест

разработан группой специалистов НИИ молекулярной медицины
Московской Медицинской Академии им. И.М.Сеченова
под руководством академика РАМН и РАН Пальцева М.А. и
профессора Киселева В.И. (2008г.)



○ Михаил Александрович Пальцев



○ Владимир Иванович Киселёв

Диаскинтест

Основан на том, что **M. tuberculosis** имеют область **RDI** (region of difference), которая отсутствует у **M. bovis BCG** и большинства непатогенных микобактерий

M. tuberculosis в **RDI** области кодирует синтез двух секреторных белков:

- **ESAT-6** (early secreted antigenic target)
- **CFP-10** (culture filtrate protein)

В США, Германии, Дании и др. странах была изучена возможность использования синтетических Белков **ESAT-6** и **CFP-10** в качестве реагентов для детекциии ТБ

В НИИ молекулярной медицины **ММА им. И. С. Сеченова** совместно с **ЗАО**

«Мастерклон» был разработан новый реагент для кожного теста –

Диаскинтест (**ДСТ – рекомбинантный белок ESAT-6 CFP-10**, продуцируемый *Escherichia coli*)

Синтетические белки **ESAT-6 CFP-1** выявляют ГЗТ при инфицировании МБТ и не дают реакции у вакцинированных БЦЖ

Диаскинтест

Антиген туберкулезный рекомбинантный (АТР)

вводится аналогично туберкулину: **0,1 мл в/к**

- Результат учитывают **через 72 часа**
- **Любая папула оценивается как положительный тест**
- **Гиперергическая реакция инфильтрат 15 мм и более**
А также: **везикуло-некротические изменения и (или) лимфангит, лимфаденит независимо от размера инфильтрата**
- При иммуносупрессии тест может быть негативным
- Также он может быть отрицательный на фоне эффективной противотуберкулезной терапии

Диаскинтест позволяет провести дифференциальную диагностику между инфекционной и поствакцинальной аллергией

Проба Манту с 2 ТЕ и АТР



Ребенок Д., 8 лет.

Левое предплечье:
проба с АТР - результат отрицательный

Правое предплечье:
проба Манту с 2ТЕ – папула 15 мм
(положительная)

Ребенок в 7 лет был привит вакциной БЦЖ

Заключение: **поствакцинальная аллергия**

Квантифероновый тест (QuantiFERON®-TB Gold)

- современный лабораторный тест для выявления туберкулезной инфекции, альтернатива классическому кожному тесту с туберкулином
- **Квантифероновый тест** основан на определении INF- γ (гамма-интерферона), высвобождаемого сенсibilизированными Т-клетками, стимулированными *in vitro* специфическими протеинами (ESAT-6, CFP-10, TB7.7 (p4)) микобактерий туберкулеза, входящих в комплекс *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. mungi*, *M. microti*, *M. africanum* и др.)
- Эти протеины отсутствуют в вакцинных штаммах *M. bovis* BCG и в большинстве нетуберкулезных микобактерий, за исключением *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. Marinum*
- В исследуемой крови пациента (из пробирки с TB-антигеном) определяется содержание INF γ , результат анализируется в совокупности с данными, полученными из 2-х других пробирок (выполняющих роль контрольных)

Преимущества квантиферонового теста:

- отсутствие противопоказаний и ограничений по времени проведения
- отсутствие ложноположительных результатов в случае вакцинации БЦЖ
- безопасность процедуры и отсутствие побочных реакций
- интерпретация результатов этого теста менее субъективна, чем интерпретация результатов кожных туберкулиновых тестов
- высокая специфичность (99,1%) и высокая чувствительность (89,0%)

В направлении к фтизиатру нуждаются дети, у которых при наблюдении в динамике отмечается:

- Впервые положительная туберкулиновая проба (проба Манту с 2 ТЕ и др.) (папула 5 мм и более) – вираж туберкулиновой чувствительности
- Стойко сохраняется реакция с папулой диаметром **12 мм и более**
- Увеличение предыдущей (сомнительной или положительной) реакции **на 6 мм и более** (например: была 2 мм – стала 8 мм; была 6 мм – стала 12 мм)
- Увеличение положительной реакции меньше, чем на 6 мм, но с образованием папулы, характерной для инфекционной аллергии (например, была 8 мм – стала 12 мм, была 10 мм – стала 12 мм)

- Дети, нуждающиеся в консультации фтизиатра, направляются в противотуберкулезное учреждение **не позднее двух недель после** проведения туберкулинодиагностики
- В направлении указывают **даты и кратность прививок БЦЖ**, а также **результаты всех ранее проведенных туберкулиновых проб**
- В случае выявления **виража туберкулиновых проб, гиперергической или усиливающейся** (увеличение папулы на 6 мм и более) реакции без функциональных и локальных проявлений туберкулеза, **другие прививки могут быть проведены не раньше, чем через 6 месяцев**

- Дети, отобранные специалистами УЗ ОЛС с целью исключения или подтверждения ЛТИ/туберкулеза, подлежат тщательному обследованию в учреждениях противотуберкулезной службы, где им должен быть выполнен **обязательный диагностический минимум (ОДМ)**
- В случае необходимости используются **дополнительные методы исследования (ДМИ)**

Патогенез первичного ТБ

- Проникновение МБТ аэрогенным путем в организм ребенка
- Размножение МБТ в альвеолах
- Выход МБТ в межтканевую жидкость, лимфу, кровь
- Фиксирование МБТ в органах, богатых макрофагами (л/у, костный мозг, селезенка, печень, легкие)

Факторы, способствующие развитию туберкулеза у детей

Анатомо-физиологические особенности органов дыхания:

- узость дыхательных путей
- малое количество сурфактанта
- малое количество эластических волокон и пр.

Особенности иммунной системы:

- недостаточность естественной защиты
- недостаточность клеточного иммунитета
- недостаточность гуморального иммунитета

Вывод

Перенесенный ТБ в детском возрасте –
риск рецидива ТБ при иммунодефиците,
обусловленном различными причинами



Благодарю!