

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Кафедра фтизиопульмонологии

С. В. ГОПОНЯКО, Ж. Е. СВЕРЖ

**ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ
И СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА
ТУБЕРКУЛЕЗА**

**Учебно-методическое пособие
к практическим занятиям
для студентов 4 курса всех факультетов
медицинских вузов**

**Гомель
ГомГМУ
2016**

УДК 616-002.5-097-084(072)

ББК 55.4 + 52.7 я73

Г 66

Рецензенты:

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии
Витебского государственного ордена Дружбы народов
медицинского университета

А. М. Будрицкий;

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии
Гродненского государственного медицинского университета

Е. Н. Алексо

Гопоняко, С. В.

Г 66 Иммунологическая диагностика и специфическая профилактика туберкулеза: учеб.-метод. пособие к практическим занятиям для студентов 4 курса всех факультетов медицинских вузов / С. В. Гопоняко, Ж. Е. Сверх. — Гомель: ГомГМУ, 2016. — 32 с.

ISBN 978-985-506-862-5

Учебно-методическое пособие к практическим занятиям излагает современные методы иммунологической диагностики, а также вакцинопрофилактики туберкулеза.

Предназначено для студентов 4 курса всех факультетов медицинских вузов.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 28 июня 2016 г., протокол № 3.

УДК 616-002.5-097-084(072)

ББК 55.4+52.7 я73

ISBN 978-985-506-862-5

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
1. ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ.....	5
2. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА	5
2.1. Туберкулинодиагностика	5
2.2. Иммунодиагностика туберкулезной инфекции с использова- нием аллергена туберкулезного рекомбинантного (диаскинтеста).....	14
2.3. Лабораторные тесты иммунодиагностики туберкулезной инфекции	16
2.4. Альтернативные методы иммунодиагностики туберкулезной инфекции	18
3. СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	19
3.1. Вакцинопрофилактика туберкулеза	19
3.2. Химиопрофилактика туберкулеза	28
Литература.....	30

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез остается глобальной проблемой, несмотря на успех противэпидемических мер последних лет, предпринимаемых под руководством Всемирной организации здравоохранения, во всем мире. Очевидно, что наиболее целесообразным и эффективным путем достижения контроля над туберкулезной инфекции является превентивный подход. Иммунологическая диагностика, достаточно стремительно продвигающаяся в наши дни, дает возможность прогнозирования и упреждения новых случаев туберкулеза. В учебно-методическом пособии изложены современные представления о диагностике инфицирования микобактерией туберкулеза и оценке риска развития активного заболевания, а также методах специфической профилактики.

Для составления учебно-методического пособия использованы современная научная медицинская литература, руководства ВОЗ, национальные методические рекомендации, пособия и документы, регламентирующие противотуберкулезную работу в Республике Беларусь.

1. ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Современные представления об этиологии и патогенезе туберкулеза четко определяют существование у подавляющего большинства инфицированных людей длительного периода бессимптомной персистенции микобактерии туберкулеза (МБТ). Лишь у небольшой части популяции после первичного заражения МБТ происходит неуклонное прогрессирование инфекционного процесса с последующим развитием заболевания — как правило, этому способствует ряд эндогенных и экзогенных факторов, определяющих невозможность макроорганизма противостоять инфекции. У большинства же индивидов, не имеющих факторов риска развития активного туберкулеза, инфекционный процесс, вызванный МБТ, приводит к развитию относительного специфического иммунитета и гиперсенсibilизации, при этом возбудитель туберкулеза переходит в малоактивное персистирующее состояние, которое определяется как *латентная туберкулезная инфекция (ЛТБИ)*. На протяжении жизни человека МБТ, персистирующая в организме, может явиться источником эндогенной реактивации и прогрессирования инфекции в активный туберкулез.

Латентная туберкулезная инфекция, не являясь заболеванием, не имеет клинических проявлений и может быть обнаружена только посредством проведения иммунологических тестов, выявляющих гиперсенсibilизацию к антигенам МБТ. Возможность определения активности МБТ в организме, с целью прогнозирования развития активного туберкулеза и превентивного подавления инфекции, является крайне актуальным вопросом с позиции контроля над туберкулезом и предупреждения новых случаев заболевания.

2. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

2.1. Туберкулинодиагностика

Туберкулинодиагностика — совокупность диагностических тестов для определения специфической сенсibilизации организма к МБТ с использованием туберкулина — фильтрата культур микобактерий туберкулеза. Со времени создания туберкулина по сегодняшний день туберкулинодиагностика не утратила своего значения и остается важным методом обследования детей, подростков. При встрече с микобактериями (инфицирование или вакцинация БЦЖ) организм отвечает определенной иммунологической реакцией и становится чувствительным к последующему введению антигенов из микобактерий, т. е. сенсibilизированным к ним. Эта чувствительность, которая носит замедленный характер, т.е. специфическая реакция проявляется спустя определенное время (24–72 ч), получила название гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ). Туберкулин об-

ладает высокой специфичностью, действуя даже в очень больших разведениях. Внутривенное введение туберкулина человеку, организм которого предварительно сенсибилизирован как путем спонтанного инфицирования, так и в результате вакцинации БЦЖ, вызывает ответную специфическую реакцию, имеющую диагностическое значение.

История создания туберкулина

Впервые туберкулин был получен Кохом более 100 лет назад из 6–8-недельных культур МБТ человеческого и бычьего видов, выращенных на мясопептонном бульоне с добавлением глицерина, убитых нагреванием паром в течение 1 ч, освобожденных путем фильтрации от микробных тел и сгущенных при температуре 90 °С до 1/10 первоначального объема. Этот препарат назван старым туберкулином Коха (*Alt Tuberculin Koch*), или альттуберкулином Коха — АТК. Существенным недостатком АТК являлось наличие в его составе наряду со специфическими активными веществами — продуктами жизнедеятельности МБТ-балластных веществ (белковых компонентов мясопептонной питательной среды, на которой выращивались МБТ). Балластные белковые вещества способны вызывать неспецифическую реакцию организма, затрудняющую диагностику, поэтому в дальнейшем мясной бульон был заменен на синтетическую питательную среду. Такой туберкулин получил название от *old tuberculin* — старый туберкулин. В настоящее время альттуберкулин Коха и старый туберкулин находят лишь ограниченное применение в мире, в Республике Беларусь не применяются.

В 30-х гг. прошлого столетия впервые был создан препарат, значительно освобожденный от балластных веществ. Из полученного в 1939 г. *F. Seibert* и *S. Glenn* очищенного туберкулина PPD (*Purified protein derivate* — очищенный белковый дериват) приготовлен международный стандарт очищенного туберкулина, который существует и успешно используется до настоящего времени, т. е. почти 70 лет. В русскоязычной литературе очищенный туберкулин получил аббревиатуру ППД (*PPD*). В те же годы под руководством М. А. Линниковой в Ленинградском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток разрабатывался очищенный туберкулин - ППД-Л, а с 1954 г. очищенный туберкулин стал выпускаться производственным предприятием этого института.

Туберкулин

По своему химическому составу туберкулин является сложным препаратом, содержащим туберкулопротеины (в РРД их содержание не менее 80 %), полисахариды, липиды, нуклеиновые кислоты, стабилизаторы и антисептики. Состав туберкулина, включая его антигенный спектр и специ-

фичность, зависит от используемых штаммов и питательной среды, сроков выращивания микобактерий, способа получения белка туберкулопротеина.

Биологическую активность туберкулина, которую обеспечивает туберкулопротеин, измеряют в туберкулиновых единицах (ТЕ) — (*tuberculin units* — *TU*) и стандартизуют относительно отраслевого стандартного образца — национального стандарта. Национальный стандарт, в свою очередь, должен быть сопоставлен с международным стандартом.

В ампуле с высушенным из замороженного состояния международным стандартом содержится 5000 ТЕ. За международную туберкулиновую единицу принято такое количество туберкулина, которое у 80–90 % спонтанно инфицированных МБТ лиц выявляет чувствительность к туберкулину, т. е. вызывает положительную реакцию ГЗТ.

Для получения туберкулина РРД белок из культуральных фильтратов микобактерий туберкулеза, предварительно убитых нагреванием, сконцентрированных и очищенных ультрафильтрацией или суперцентрифугированием, выделяют с помощью сульфата аммония с последующим диализом и (или) трихлоруксусной кислоты.

Туберкулин является неполным антигеном — гаптеном, который не способен вызвать заболевание или развитие иммунитета к нему, но вызывает специфическую ответную реакцию, относящуюся к аллергии замедленного типа. При этом туберкулин обладает высокой специфичностью, действуя даже в очень больших разведениях. Возникновение специфической реакции на туберкулин возможно лишь при условии предварительной сенсibilизации организма микобактериями в результате спонтанного инфицирования или вакцинации БЦЖ.

В международной практике применяют РРД-S (*private protein derivate* туберкулин Зейберт или стандарт-туберкулин). В Республике Беларусь используется препарат ППД-Л (очищенный туберкулин Линниковой) — аллерген туберкулезный, очищенный жидкий в стандартном разведении (очищенный туберкулин в стандартном разведении) — это готовый к употреблению туберкулин, использующийся для массовой и индивидуальной туберкулинодиагностики. Кроме этого, существует препарат туберкулина — аллерген туберкулезный, очищенный сухой для накожного, подкожного и внутрикожного применения (сухой очищенный туберкулин) — порошкообразный препарат (растворяющийся в прилагаемом растворителе) для проведения индивидуальной туберкулинодиагностики и для туберкулино-терапии (в Республике Беларусь не используется).

Механизм иммунной реакции на туберкулин

Препараты туберкулина ППД-Л вводят в организм человека накожно, внутрикожно и подкожно. Путь введения зависит от вида туберкулиновой пробы. Если организм человека предварительно сенсibilизирован к мико-

бактериям туберкулеза (спонтанным инфицированием или в результате вакцинации БЦЖ), то в ответ на введение туберкулина возникает ответная специфическая реакция, имеющая в своей основе механизм гиперчувствительности замедленного типа. Реакция начинает развиваться через 6–8 ч после введения туберкулина в виде различной выраженности воспалительного инфильтрата, клеточную основу которого составляют лимфоциты, моноциты, макрофаги, эпителиоидные и гигантские клетки. Пусковой механизм ГЗТ — взаимодействие антигена (туберкулина) с рецепторами на поверхности лимфоцитов-эффекторов, в результате чего происходит выделение медиаторов клеточного иммунитета, вовлекающих макрофаги в процесс разрушения антигена. Часть клеток погибает, выделяя протеолитические ферменты, оказывающие повреждающее действие на ткани. Другие клетки скапливаются вокруг очагов поражения. Время развития и морфология реакций при любых способах аппликации туберкулина принципиально не отличаются от таковых при внутрикожном введении. Пик реакции ГЗТ — 48–72 ч, когда ее неспецифический компонент минимален, а специфический достигает максимума.

В ответ на введение туберкулина в организме предварительно сенсibilизированного человека развивается местная, общая и (или) очаговая реакция.

Местная реакция формируется в месте введения туберкулина, может проявляться в виде гиперемии, папулы (инфильтрата), везикулы, буллы, лимфангита, некроза. Местная реакция имеет диагностическое значение при накожном и внутрикожном введении туберкулина.

Общая реакция характеризуется общими изменениями в организме человека и может проявляться в виде ухудшения самочувствия, повышения температуры тела, головных болей, артралгий, изменений в анализах крови (моноцитопения, диспротеинемия, незначительное ускорение СОЭ и др.). Общая реакция чаще развивается при подкожном введении туберкулина.

Очаговая реакция возникает у больных в очаге специфического поражения — в туберкулезных очагах различной локализации. Проявляется очаговая реакция клинически (при легочном туберкулезе может появиться кровохарканье, усиление кашля, увеличение количества отделяемой мокроты, появление болей в грудной клетке, усиление катаральных явлений при физикальном осмотре больного; при внелегочном туберкулезе — усиление воспалительных изменений в зоне туберкулезного поражения); рентгенологически увеличение перифокального воспаления вокруг туберкулезных очагов. Очаговая реакция более выражена при подкожном введении туберкулина.

Виды туберкулиновых проб

Накожные туберкулиновые пробы (пластырная, мазевая, проба Пирке) и проба с подкожным введением туберкулина (проба Коха) в настоящее время имеют преимущественно историческое значение. Существует также

градуированная скарификационная кожная проба (проба Гринчара и Карпиловского) — с нанесением раствора туберкулина с возрастающей концентрацией (25; 50; 75 и 100 %) для определения порога чувствительности к туберкулину (ограниченное практическое значение).

В клинической практике во всем мире применяется проба с внутрикожным введением туберкулина — tuberculin skin test, PPD-test. Проба с внутрикожным введением туберкулина была предложена в 1908 г. французским врачом Ш. Манту и до наших дней остается тестом, получившим наиболее широкое распространение во всем мире. Для внутрикожного введения туберкулина используется специальный туберкулиновый шприц. Также разработаны специальные инжекторы для внутрикожного введения туберкулина, используемые в аналогичных пробах (Tine-test, Heaf-test), однако наиболее достоверной и надежной для интерпретации в настоящее время признана проба Манту, рекомендованная для применения Всемирной организацией здравоохранения. В Республике Беларусь используется внутрикожная туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л.

Цель постановки туберкулиновых проб:

1. Выявление контингента с высоким риском развития активного туберкулеза.

2. Отбор лиц для вакцинации БЦЖ среди детей старше 2 месяцев, не привитых ранее в связи с наличием противопоказаний.

3. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза.

В настоящее время туберкулинодиагностика проводится преимущественно дифференцированным методом у лиц, имеющих медицинские и социальные факторы риска развития активного ТБ. При туберкулинодиагностике применяют только единую внутрикожную пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л (в стандартном разведении). Группы риска формируются участковым педиатром при участии участкового фтизиатра, который оказывает организационно-методическую помощь.

К группам высокого риска по заболеванию туберкулезом относятся:

- 1) ВИЧ-инфицированные дети;
- 2) дети с иммуносупрессией, в том числе начинающие лечение антагонистами фактора некроза опухоли, готовящиеся к трансплантации органов;
- 3) дети из социально неблагополучных семей, а также из семей, проживающих в общежитии, семей беженцев, мигрантов;
- 4) дети старше двух месяцев, не вакцинированные БЦЖ (БЦЖ-М) в роддоме;
- 5) дети с инвалидностью;
- 6) дети с хроническими и рецидивирующими заболеваниями органов дыхания (кроме бронхиальной астмы), мочеполовой системы, заболеваниями соединительной ткани, сахарным диабетом);
- 7) дети из очага туберкулезной инфекции;
- 8) дети из учреждений с круглосуточным режимом пребывания.

Организация проведения туберкулинодиагностики

Детям дошкольного возраста проба Манту проводится в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения по месту жительства, детям школьного возраста в учреждениях образования, которые они посещают. В сельской местности постановку пробы Манту осуществляет медперсонал сельских участковых больниц или фельдшерско-акушерских пунктов.

Постановкой туберкулиновых проб занимается медицинская сестра либо фельдшер, которые прошли обучение в противотуберкулезном диспансере по вопросам иммунодиагностики, и имеют справку-допуск к работе. Обучение проводит ежегодно врач-фтизиатр.

Для проведения пробы Манту с 2 ТЕ должно быть отдельное помещение в прививочном кабинете. При отсутствии отдельного помещения иммунологические пробы проводятся в отдельные дни на специально выделенном столе, который используется только для этих целей.

Проба Манту ставится на правой руке в четный год, а в нечетный год — на левой. Проба Манту всегда должна предшествовать вакцинации от других инфекций. В случае, если ребенку проведена иммунизация, то проба Манту проводится не ранее, чем через месяц после вакцинации. Рекомендуются проведение туберкулиновой пробы осуществлять в одно и то же время года, преимущественно осенью, либо весной. Не допускается проведение пробы в тех детских коллективах, где имеется карантин по детским инфекциям.

Постоянные противопоказания для постановки туберкулиновых проб:

- 1) генерализованные кожные заболевания;
- 2) прогрессирующие неврологические заболевания;
- 3) тяжелые аллергические осложнения (отек Квинке, анафилактический шок) в анамнезе на введение туберкулина.

Временным противопоказанием являются острые заболевания и хронические заболевания в период обострения. Проба Манту ставится через 1 месяц после исчезновения всех клинических симптомов.

Чувствительность организма к туберкулину

Местная реакция на пробу Манту может быть:

1. Отрицательная — уколочная реакция.
2. Сомнительная — папула 2–4 мм или гиперемия любого размера.
3. Положительная — папула 5–16 мм.
4. Гиперергическая — папула 17 мм и более, а также папула любого размера с везикуло-некротической реакцией, с лимфангитом, с лимфаденитом, с очагами отсева.

Техника проведения пробы Манту

Для проведения внутрикожной пробы необходимо иметь туберкулин, однограммовый шприц разового использования с тонкими короткими иг-

лами с коротким косым срезом, 70° этиловый спирт, стерильные ватные шарики. Перед применением ампулу с туберкулином проверяют на целостность, наличие маркировки (название препарата, предприятие-изготовитель, серию, контрольный номер, срок годности), а так же проверяют органолептические свойства раствора в ампуле (прозрачность, отсутствие посторонних примесей).

Ампулу с туберкулином тщательно обрабатывают ватным шариком, смоченным спиртом, затем шейку ампулы подпиливают ампульным ножом и отламывают. В шприц набирают 0,2 мл (2 дозы) туберкулина, выпускают раствор до метки 0,1 мл в стерильный ватный тампон. После вскрытия ампула хранится в асептических условиях не более двух часов. Пробу Манту производят пациентам обязательно в положении сидя, так как у эмоционально лабильных детей инъекция может стать причиной обморока. На внутренней поверхности средней трети плеча кожу обрабатывают ватным шариком, смоченным этиловым спиртом, просушивают стерильной ватой. Медсестра одной рукой снизу фиксирует кожу предплечья таким образом, чтобы на внутренней поверхности она была натянута. Тонкую иглу срезом вверх вводят в верхние слои натянутой кожи. После чего в кожу из шприца вводят 0,1 мл туберкулина, то есть 1 дозу или 2 ТЕ. При технически верном исполнении манипуляции ощущается сопротивление при введении туберкулина, а на месте инъекции образуется папула в виде лимонной корочки размером приблизительно 7–10 мм.

Оценка результатов пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л

Оценивается проба Манту через 72 ч, оценивает врач или специально обученная медсестра, проводившая эту пробу. Оценку начинают с внешнего осмотра места введения туберкулина. Очень важным моментом является умение отличить гиперемию от инфильтрата. Для этого надо определить толщину кожной складки над здоровым участком, а затем в месте введения туберкулина. При гиперемии толщина кожной складки одинаковая, при наличии инфильтрата кожа утолщена в месте инъекции. Измерение проводят прозрачной гибкой миллиметровой линейкой в поперечной к оси предплечья проекции. Измеряют и регистрируют величину папулы или гиперемии.

Результаты туберкулиновой пробы фиксируют в утвержденные формы медицинской документации: историю развития ребенка (форма № 112/у), карту профилактических прививок (форма № 063/у), медицинскую карту амбулаторного больного (форма № 025/у), журнал учета профилактических прививок (форма № 064/у). В медицинской документации записывают:

1. Дату проведения пробы.
2. Предприятие изготовитель туберкулина, серию, контрольный номер, срок годности.
3. Реакцию на пробу: а) при наличии папулы пишется слово «папула» и указывается ее размер в миллиметрах, если гиперергическая реакция, то

указывается ее вид везикуло-некротическая, лимфангит, лимфаденит, очаги отсева, б) при наличии только гиперемии пишется слово «гиперемия» и указывается ее размер в миллиметрах, в) при наличии уколочной реакции пишется слово «отрицательная».

Интерпретация результатов

Группы риска заболевания туберкулезом выявляют среди детей и подростков с положительными реакциями, которые обусловлены заражением организма вирулентными микобактериями туберкулеза (МБТ). В условиях обязательной вакцинации и ревакцинации БЦЖ положительные реакции на пробу Манту могут быть следствием как инфекционной, так и поствакцинальной аллергии. Поэтому уточняя характер аллергии, необходимо установить наличие и размер кожного рубца на месте введения вакцины БЦЖ; сроки, прошедшие с момента вакцинации (ревакцинации), и сопоставить их с размером инфильтрата и предыдущими результатами туберкулиновых проб.

Поствакцинальный рубец располагается на левом плече на границе верхней и средней трети, округлой формы, размеры могут колебаться от 2 до 10 мм, но чаще средний размер составляет 4–6 мм. Необходимо определить диаметр рубца, размер которого коррелируется длительностью поствакцинального иммунитета и выраженностью поствакцинальной аллергии. Так, при рубцах размером 5–8 мм длительность иммунитета у большинства детей составляет 5–7 лет, при рубцах 2–4 мм — 3–4 года. При отсутствии рубца и размере инфильтрата более 10 мм в первые 2 года жизни следует думать об инфекционной аллергии. В случае выявления кожного рубца необходимо проводить дифференциальную диагностику поствакцинальной и инфекционной аллергии.

Поствакцинальная аллергия. В зависимости от индивидуальной реактивности организма реакция на пробу Манту через 1–1,5 года после вакцинации БЦЖ может быть отрицательной, сомнительной и у 60 % положительной. Положительные реакции как проявления поствакцинальной аллергии развиваются через 6–8 недель после вакцинации и достигают наибольшей интенсивности к 1–2 годам. Это обусловлено тем, что к этому периоду поствакцинальный иммунитет достигает максимальной выраженности. Поэтому в первые два года жизни после вакцинации БЦЖ положительные реакции на пробу Манту могут быть диаметром от 5 до 16 мм. У большинства детей с прививочным рубцом 2–5 мм в диаметре характерны туберкулиновые реакции с размером инфильтрата от 5 до 11 мм.

Размер инфильтрата 12–16 мм отмечается у детей с размером поствакцинального знака 6–10 мм или у ревакцинированных лиц с размером поствакцинального знака 6–10 мм.

В дальнейшем по мере увеличения сроков после прививки БЦЖ отмечается снижение чувствительности к туберкулину вплоть до ее угасания. Необходимо подчеркнуть, что через 3–5 лет после вакцинации реакция с инфильтратом 12 мм и более является проявлением инфекционной аллергии. Спустя 6–7 лет у большинства детей, привитых вакциной БЦЖ, отмечаются отрицательные или сомнительные реакции. При поствакцинальной реакции инфильтрат плоский с нечеткими контурами, бледно-розового цвета, через 1–2 недели подвергается обратному развитию, не оставляя пигментации.

Инфекционная аллергия. Вакцина БЦЖ не дает 100 % защиты от развития туберкулеза и не предотвращает инфицирование. Заражение вирулентными штаммами МБТ вызывает более выраженную сенсибилизацию в организме ребенка к туберкулину, чем вакцина БЦЖ. Поэтому инфицирование МБТ сопровождается либо стабилизацией чувствительности к туберкулину, либо ее усилением.

О первичном заражении МБТ по данным пробы Манту с 2 ТЕ свидетельствуют следующие признаки: появление впервые положительной реакции (инфильтрат 5 мм и более) после ранее отрицательной или сомнительной; усиление предыдущей поствакцинальной аллергии на 6 мм и более; появление гиперергической реакции в любые сроки после вакцинации БЦЖ (критерии «виража» туберкулиновой чувствительности); образование инфильтрата 12 мм и более через 3–4 года после вакцинации БЦЖ.

При осмотре инфильтрат, отражающий инфекционную аллергию, четко очерчен, ярко-фасного цвета, возвышается над поверхностью кожи. Пигментация на месте инфильтрата сохраняется более двух недель.

Показания к направлению на консультацию к фтизиатру:

1. Вираз туберкулиновых проб.
2. Нарастание туберкулиновой чувствительности на 6 мм и более в сравнении с предыдущим результатом.
3. Стойко сохраняющаяся в течение 2-х лет папула более 12 мм.
4. Положительная проба Манту при отсутствии сведений о предыдущих результатах проб, или сведений о вакцинации БЦЖ, или у невакцинированных БЦЖ.

В направлении на консультацию к врачу-фтизиатру необходимо указать:

1. Паспортные данные ребенка.
2. Возраст.
3. Дату и результат вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М).
4. Результаты предыдущих иммунологических проб.
5. Сведения о контакте с пациентом, больным туберкулезом.
6. Дату и результаты рентгенологического обследования взрослого окружения ребенка.
7. Перенесенные острые и хронические заболевания.

8. Предыдущие консультативные заключения врача-фтизиатра.

9. Данные клинико-лабораторного обследования (общий анализ крови и мочи).

В случае установления «виража» туберкулиновой реакции, а также гиперергической реакции на туберкулин, профилактические прививки проводят после уточнения наличия ЛТБИ с использованием диаскинтеста (квантиферонового теста) и завершения курса химиопрофилактики. В дальнейшем иммунизация противотуберкулезными вакцинами БЦЖ (БЦЖ-М) противопоказана.

2.2. Иммунодиагностика туберкулезной инфекции с использованием аллергена туберкулезного рекомбинантного (диаскинтеста)

В 1998 г. был расшифрован геном микобактерии, и появилась возможность использования для диагностики туберкулезной инфекции антигенов, присутствующих только в патогенных штаммах *M. tuberculosis*. Гены CPF10 (*culture filtrate protein*) и ESAT6 (*early secreted antigenic target*) закодированы в зоне RD1 генома *M. tuberculosis* и экспрессируют при размножении бактерий. Геном *M. bovis* BGG и нетуберкулезных микобактерий их не содержит. Иммунный ответ на белки-антигены, кодируемые генами CPF10 и ESAT6 свидетельствует о наличии в организме активной туберкулезной инфекции.

В настоящее время для диагностики ЛТБИ применяется диагностический препарат диаскинтест (ДСТ), который представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli*, разведенный в стерильном изотоническом фосфатном буферном растворе, с консервантом. Действие препарата основано на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для *M. tuberculosis* антигены. Диагностикум предназначен для внутрикожного применения, способ его введения, учет результатов аналогично тесту Манту, диагностическая доза 0,2 мкг в 0,1 мл.

Внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (диаскинтест) используется в дополнение к проводимой в республике Беларусь пробе Манту. Тест имеет высокую специфичность, так как у лиц, вакцинированных БЦЖ, но не инфицированных патогенной МБТ, а также инфицированных нетуберкулезными микобактериями, препарат не вызывает гиперчувствительности замедленного типа. Механизм действия диаскинтеста представлен на рисунке 1.

Цель проведения ДСТ:

1. Диагностика туберкулеза и оценка активности туберкулезного процесса.
2. Дифференциальная диагностика туберкулеза с нетуберкулезными заболеваниями.
3. Дифференциальная диагностика туберкулеза с осложнениями на БЦЖ-вакцинацию.

3. Дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии.

4. Выявления латентной туберкулезной инфекции с высоким риском развития активного туберкулеза и определения показаний для проведения химиопрофилактики.

5. Оценки эффективности противотуберкулезного лечения.

Для раннего выявления туберкулезной инфекции и дифференциальной диагностики туберкулеза внутрикожную пробу с ДСТ проводят:

- детям при подозрении на туберкулез по клиническим и (или) рентгенологическим признакам;
- детям, направленным к фтизиатру для дополнительного обследования по результатам пробы Манту;
- детям и подросткам в возрасте 8–17 лет из групп высокого риска развития активного туберкулеза.

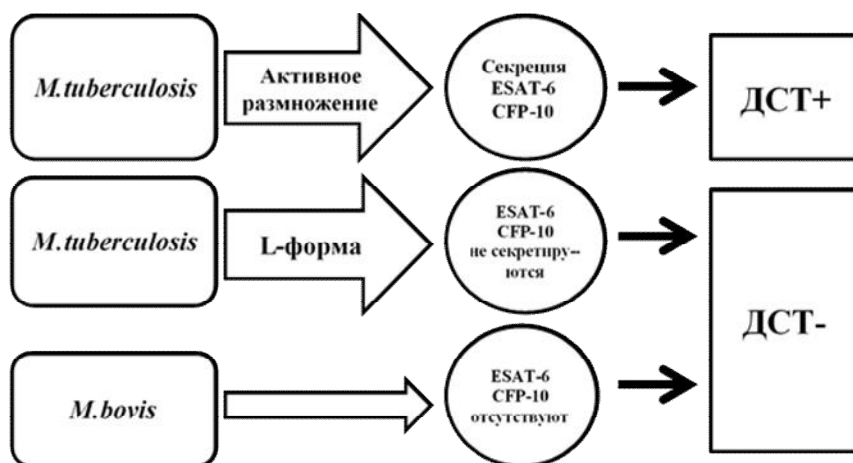


Рисунок 1 — Механизм действия диаскинтеста

Диаскинтест проводится в противотуберкулезных организациях и (или) организациях общей лечебной сети по назначению врача любой специальности.

Техника проведения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и противопоказания для постановки пробы идентичны пробе Манту с 2 ТЕ.

Наличие в анамнезе побочной реакции на туберкулин является противопоказанием для постановки ДСТ. Если на одном предплечье ставилась проба Манту, диаскинтест ставят на другом предплечье. ДСТ не может быть использован вместо пробы Манту для отбора детей на иммунизацию вакциной БЦЖ (БЦЖ-М). Наличие хотя бы одной положительной реакции ДСТ в предыдущие годы является постоянным противопоказанием для иммунизации вакциной БЦЖ (БЦЖ-М).

При оценке результатов диаскинтеста реакцию считают:

- отрицательной — при полном отсутствии инфильтрата (папулы) и гиперемии, наличии инъекционного следа размером 2–4 мм;

- сомнительной — при наличии гиперемии любого размера без инфильтрата;

- положительной — при наличии инфильтрата любого размера.

Положительную реакцию на ДСТ условно разделяют на:

- слабо выраженную — при наличии инфильтрата размером до 5 мм;
- умеренно выраженную — при размере инфильтрата 5–9 мм;
- выраженную — при размере инфильтрата 10 мм и более;
- гиперергическую — при размере инфильтрата 15 мм и более, привезикуло-некротических изменениях и (или) лимфангите, лимфадените, независимо от размера инфильтрата.

Отрицательная реакция на ДСТ характерна для:

- не инфицированных МБТ;
- инфицированных МБТ с неактивной туберкулезной инфекцией;
- у детей с нетуберкулезными заболеваниями;
- осложненным течением прививки БЦЖ.

При некоторых условиях у лиц, инфицированных МБТ, может развиваться вторичная анергия на диаскинтест:

- больных туберкулезом с выраженными иммунопатологическими нарушениями, обусловленными тяжелым течением туберкулезного процесса;
- на ранних стадиях периода первичного инфицирования МБТ и на ранних стадиях туберкулеза;
- у больных с иммунодефицитным состоянием (ВИЧ-инфекция, медикаментозная иммуносупрессия и др.).

При наличии характерных клинико-лабораторных и (или) рентгенологических признаков туберкулеза и отрицательной реакции на диаскинтест необходимо проведение углубленной диагностики

Все дети с сомнительной и положительной реакцией на ДСТ направляются на консультацию к фтизиатру. В течение двух недель им проводится рентгенография органов грудной клетки (по показаниям — компьютерная томография), лабораторные исследования (общий анализ крови, мочи) и выдается заключение. Наблюдение фтизиатром осуществляется в соответствии с VI группой диспансерного учета.

Кожные проявления неспецифической аллергии (гиперемия) на ДСТ, как правило, наблюдаются сразу после постановки пробы и через 48–72 ч исчезают.

2.3. Лабораторные тесты иммунодиагностики туберкулезной инфекции

Лабораторные тесты, разработанные для диагностики ЛТБИ, основаны на определении выработки индуцированного γ -интерферона в ответ на стимуляцию антигенами патогенных штаммов МБТ (*interferon- γ release assays — IGRAs*) γ -интерферон — фактор специфической иммунной защиты, реализующийся посредством активирования ферментативных систем макрофагов. Индукцию синтеза — γ -интерферона сенсibilизированными Т-лимфоцитами

вызывает их взаимодействие с антигенами МБТ. В качестве антигена используют специфические антигены, полученные генно-инженерным путем (*ESAT-6*, *CFP-10*). Квантифероновый тест (*QuantiFERON-TB Gold*) основан на определении выделившегося γ -интерферона, тест *T.Spot.TB (Elispot)* — на подсчете количества Т-лимфоцитов, выделяющих γ -интерферон.

Генно-инженерные антигены отсутствуют в клетках микобактерий вакцинного штамма БЦЖ и нетуберкулезных микобактерий. У неинфицированных или прошедших БЦЖ вакцинацию ответ будет отрицательным. При этом невозможно дифференцировать латентную туберкулезную инфекцию от активного туберкулеза. Квантифероновый тест и *T.Spot.TB*-тест используются для дифференциальной диагностики туберкулеза (таблица 1).

Таблица 1 — Сравнительная характеристика методов диагностики латентной туберкулезной инфекции и высокого риска развития активного туберкулеза

Признак	Тест с туберкулином (тест Манту, TST)	Диаскинтест	IGRAs
Методика проведения	Кожный тест	Кожный тест	Лабораторный тест
Чувствительность	Высокая	Высокая	Высокая
Специфичность	Не позволяет дифференцировать ЛТБИ и поствакцинальную туберкулиновую чувствительность	Высокая	Высокая
Информативность	Возможно влияние на результат локальных и общих неспецифических факторов		Высокая
Стоимость	0,3 евро	1 евро	30 евро
Преимущества	Простота исполнения, низкая стоимость, не требует сложного технического оснащения	Простота исполнения, относительно невысокая стоимость, высокая специфичность, не требует сложного технического оснащения	Требуется единственного посещения обследуемого, высокая специфичность и информативность, отсутствие влияния на результат неспецифических факторов
Недостатки	Относительно невысокая специфичность и информативность, необходимость двукратного посещения пациента, субъективный метод оценки пробы	Высокая стоимость по сравнению с туберкулиновой пробой не позволяет использование для скрининга в больших группах. Возможно влияние на результат неспецифических локальных и общих факторов. Необходимость двукратного посещения пациента, субъективный метод оценки пробы	Высокая стоимость, необходимость внутривенных манипуляций, высокие требования к хранению крови, техническая сложность исследования

Окончание таблицы 1

Признак	Тест с туберкулином (тест Манту, TST)	Диаскинтест	IGRAs
Наиболее целесообразное применение	Скрининговое обследование в больших группах. Эпидемиологические исследования	Селективное скрининговое обследование. Дифференциальная диагностика туберкулеза и других заболеваний. Использование при комплексной оценке риска развития активного туберкулеза и показаний к превентивному лечению. Оценка активности туберкулеза и эффективности противотуберкулезного лечения	Дифференциальная диагностика, использование при комплексной оценке риска развития активного туберкулеза и показаний к превентивному лечению

2.4. Альтернативные методы иммунодиагностики туберкулезной инфекции

Кроме туберкулинов, применяемых *in vivo*, созданы препараты, применяемые *in vitro*, для изготовления которых используют туберкулины или различные антигены микобактерий.

Для выявления антител к микобактериям туберкулеза разработан *диагностикум эритроцитарный туберкулезный антигенный сухой* — бараньи эритроциты, сенсibilизированные фосфатидным антигеном. Диагностикум предназначен для проведения реакции непрямой гемагглютинации с целью выявления специфических антител к антигенам микобактерий туберкулеза. Данный иммунологический тест применяют для определения активности туберкулезного процесса и контроля лечения. Для определения *антител к микобактериям туберкулеза в сыворотке крови больных* предназначена также *иммуноферментная тест-система* — набор ингредиентов для проведения ИФА. используемого для лабораторного подтверждения диагноза туберкулеза различной локализации, оценки эффективности лечения, решения вопроса о назначении специфической иммунокоррекции. Чувствительность ИФА при туберкулезе невысока, она составляет 50–70 %, специфичность — менее 90 %, что ограничивает его применение и не позволяет использовать тест-систему для скрининга туберкулезной инфекции.

3. СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

3.1. Вакцинопрофилактика туберкулеза

История вакцинопрофилактики туберкулеза

В конце XIX столетия после открытия возбудителя туберкулеза Роберт Кох показал, что если животных заразить очень маленьким количеством ослабленных микобактерий туберкулеза, болезнь может не развиваться или наступит самоизлечение, однако все его попытки создать вакцину против туберкулеза не привели к желаемому результату. Эту задачу решили в начале XX столетия французские исследователи А. Кальметт и Ж. Герен. Поняв, что вакцина из убитых микобактерий практически неэффективна, эти ученые в 1908 г. взяли выделенные от больной туберкулезом телки микобактерии туберкулеза бычьего вида и в течение 13 лет снижали их вирулентность, т. е. степень патогенности — способности вызывать заболевание. В итоге они получили микобактерии, которые при введении животным в дозе, в тысячи раз превышающей заражающую дозу, не только не вызывали развитие туберкулеза, но и защищали от заболевания в ответ на последующее введение заражающей дозы микобактерий туберкулеза человеческого вида. Полученный аттенуированный, утративший способность вызывать заболевание, штамм микобактерий был назван *Bacillus Calmette-Guerin* — BCG, в русской аббревиатуре — БЦЖ.

В 1925 г. культура БЦЖ была привезена Л. А. Тарасевичем из Франции в Москву и внедрена в практику после серии испытаний, подтвердивших невозможность усиления, т. е. реверсии, вирулентности штамма БЦЖ. Остаточная вирулентность позволяет микобактериям вегетировать в организме человека главным образом в лимфатической системе, вызывая ограниченные специфические морфологические изменения с последующим их рассасыванием и формированием противотуберкулезного иммунитета.

В Советском Союзе вначале вакцину применяли в жидком виде энтерально — через рот, срок годности жидкой вакцины составлял всего 2 недели. Через некоторое время метод введения вакцины через рот был заменен на кожный метод. В 1944 г. в Советском Союзе впервые в мире получили сухую вакцину БЦЖ, жизнеспособность которой сохранялась более года, и внедрили метод ее производства в практику. Это дало возможность с 1948 г. ввести массовую вакцинацию и ревакцинацию против туберкулеза, а с 1962 г. повсеместно перейти на более эффективный внутрикожный метод введения препарата.

В 1948 г. на 1-м Международном конгрессе по вакцинации БЦЖ в Париже было предложено, чтобы все лаборатории мира применяли для производства вакцины стандартный высушенный из замороженного состояния

парижский штамм БЦЖ. С этого времени началось участие ВОЗ в контроле качества вакцины БЦЖ. Система контроля качества вакцины БЦЖ периодически подвергается пересмотру под эгидой ВОЗ, совершенствуются методы ее производства.

В большинстве стран, производящих вакцину БЦЖ, применяет свой штамм БЦЖ, используют свою технологию изготовления препарата. В ВОЗ зарегистрировано 16 субштаммов БЦЖ. Наиболее распространено восемь из них: французский, датский, шведский, бразильский, японский, российский, американский, чехословацкий. Все они — дочерние штаммы BCG, полученного Кальметтом и Гереном. Эти субштаммы значительно различаются между собой по морфологии, характеристике роста, сенсibiliзирующей активности, антигенному составу, остаточной вирулентности и иммуногенности. Это связано с тем, что в каждой стране имелись различия в питательных средах, применявшихся для культивации микобактерий.

Значение вакцинопрофилактики туберкулеза в современных условиях

В настоящее время вакцинация БЦЖ является обязательной в 64 и официально рекомендована в 118 странах. В странах, где заболеваемость туберкулезом невелика, вакцинируют только группы риска, например эмигрантов из стран с высокой заболеваемостью туберкулезом в районах их плотного проживания или лиц, которые могут заразиться туберкулезом от больных. К сожалению, в Республике Беларусь и странах других странах восточно-европейского региона другая ситуация.

Тот факт, что при инфицированности 85–90 % населения, заболеваемость туберкулезом исчисляется сотыми и тысячными долями процента, дает основание для признания микобактерий туберкулеза микробами со слабо выраженной патогенностью.

Организм, обладающий достаточной естественной резистентностью, в большинстве случаев в состоянии самостоятельно справиться с туберкулезной инфекцией (независимо от наличия или отсутствия на момент инфицирования специфического иммунитета). Известно, однако, что доля инфекционного начала в первичных формах туберкулеза значительно выше, чем в его вторичных формах. К тому же при инфицировании в детском возрасте (так происходит в странах с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу) при незрелости иммунных механизмов риск развития активного туберкулеза выше, чем у взрослых, кроме того, имеется склонность к генерализации патологического процесса.

С биологической точки зрения детский возраст является наиболее уязвимым для туберкулезной инфекции. Повышение специфической резистентности в этих условиях оказывается эффективным средством профилактики туберкулеза. В настоящее время не вызывает сомнений целесообразность вакцинации БЦЖ детей раннего возраста в странах с неблагопри-

ятной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу. В то же время вопрос эффективности использования противотуберкулезной иммунизации в старших возрастных группах остается дискуссионным.

Одной из самых острых проблем организации противотуберкулезной помощи является несовместимость многократных ревакцинаций БЦЖ, вызывающих развитие поствакцинальной сенсибилизации к туберкулину, с активным выявлением туберкулеза с помощью туберкулинодиагностики.

Новые вопросы возникают в отношении применения вакцины БЦЖ у ВИЧ-инфицированных лиц, особенно детей. По материалам ряда исследований, введение вакцины БЦЖ не повышает частоту осложнений у ВИЧ-положительных детей по сравнению с ВИЧ-отрицательными. Эти наблюдения позволяют надеяться на существование временного промежутка, в течение которого возможна безопасная вакцинация БЦЖ у ВИЧ-позитивных новорожденных, пока у них не развился иммунодефицит, существенно повышающий опасность возникновения диссеминированного поражения, вызванного вакцинной микобактерией. В связи с этим согласно рекомендациям ВОЗ, вакцинация БЦЖ должна проводиться новорожденным, если у них отсутствуют явные признаки иммунодефицита.

Биологические и иммунологические свойства вакцины БЦЖ

В Республике Беларусь массовая вакцинация против туберкулеза новорожденных проводится двумя препаратами — вакциной туберкулезной (БЦЖ) и вакциной туберкулезной для щадящей первичной иммунизации (БЦЖ-М) — лиофилизатами для приготовления суспензий для внутрикожного введения. Препараты вакцин БЦЖ и БЦЖ-М представляют собой живые микобактерии вакцинного штамма BCG-1. Вакцина БЦЖ-М — препарат с уменьшенным вдвое весовым содержанием микобактерий БЦЖ в прививочной дозе в основном за счет убитых клеток. Обе эти вакцины готовят из одного и того же посевного материала — *M. bovis* штамм *BCG-1 Russia*.

Живые микобактерии штамма BCG-1, размножаясь в организме привитого, приводят к развитию длительного специфического иммунитета к туберкулезу. Иммунитет, индуцированный вакциной БЦЖ, формируется примерно через 6 недели после иммунизации. Механизм защиты после прививки против туберкулеза заключается в ограничении гематогенного распространения бактерий из места первичной инфекции. Подавление гематогенного распространения возбудителей туберкулеза снижает риск развития заболевания и реактивации МБТ.

Субштамм БЦЖ (*BCG-1 Russia*) имеет высокую иммуногенность при средней остаточной вирулентности по сравнению с другими субштаммами. Это означает, что при высоких защитных свойствах приготовленная из отечественного субштамма вакцина обладает невысокой реактогенностью. Одна ампула вакцины БЦЖ, запаянная под вакуумом, содержит 20 доз (1,0 мг)

или 10 доз (0,5 мг). Прививочная доза содержит 0,05 мг препарата (500000–1500000 жизнеспособных бактерий). Доза вакцины БЦЖ-М, 0,025 мг препарата и содержит 500000–750000 жизнеспособных бактерий (т. е. минимальное содержание живых бактерий такое же, как и в прививочной дозе вакцины БЦЖ).

При производстве вакцины БЦЖ контролируются ее специфическая безвредность (аттеинуированный штамм МБТ обладает некоторой стабильной остаточной вирулентностью, достаточной для обеспечения размножения микобактерий БЦЖ в организме вакцинированного и отсутствие тенденции к усилению вирулентности штамма постоянно контролируется), общее содержание бактерий, число жизнеспособных бактерий в препарате, термостабильность, растворимость, наличие вакуума в ампуле.

Методика проведения прививки

Организация вакцинации против туберкулеза регламентируется национальными нормативными документами с учетом эпидемиологической ситуации. Прививки против туберкулеза должен проводить специально обученный медицинский персонал.

В настоящее время в Республике Беларусь вакцинация БЦЖ проводится:

— новорожденным детям в родильных домах (отделениях) на 3–5 сутки после рождения при отсутствии противопоказаний;

— дети в возрасте старше двух месяцев, не вакцинированные в период новорожденности, прививаются амбулаторно-поликлинической службой после постановки пробы Манту при отрицательном ее результате.

В настоящее время в Республике Беларусь ревакцинация против туберкулеза не проводится.

Техника введения вакцины БЦЖ

Вакцину БЦЖ вводят внутрикожно в дозе 0,05 мг в 0,1 мл растворителя, вакцина БЦЖ-М — в дозе 0,025 мг в 0,1 мл растворителя. Ампулы с вакциной перед вскрытием тщательно просматривают на предмет целостности ампулы, срока годности, отсутствия изменений физических свойств (сморщивание таблетки, изменение цвета и др.).

Сухую вакцину разводят непосредственно перед употреблением стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида, приложенным к вакцине. В ампулу с вакциной переносят стерильным шприцем с длинной иглой необходимое количество 0,9 % раствора натрия хлорида. Вакцина должна полностью растворяться в течение 1 мин после двух- или трехкратного встряхивания. Разведенную вакцину необходимо предохранять от действия солнечного и дневного света (цилиндр из черной бумаги) и употреблять сразу после разведения. Для иммунизации для каждого ребенка применяют отдельный одноразовый стерильный шприц вместимостью 1,0 мл с плотно пригнанными

поршнями и тонкими иглами с коротким срезом. Перед каждым набором вакцину необходимо тщательно перемешать с помощью шприца 2–3 раза.

Для одной прививки стерильным шприцем набирают 0,2 мл (2 дозы) разведенной вакцины, затем выпускают через иглу в ватный тампон 0,1 мл вакцины, чтобы вытеснить воздух и подвести поршень шприца под нужную градуировку — 0,1 мл. Недопустимо выпускать вакцину в воздух или защитный колпачок иглы, так как это приводит к контаминации окружающей среды и рук медперсонала живыми микобактериями.

Вакцину вводят строго внутриводно на границе верхней и средней трети наружной поверхности левого плеча после предварительной обработки кожи 70 % раствором этилового спирта. Иглу вводят срезом вверх в поверхностный слой кожи. Сначала вводят незначительное количество вакцины, чтобы убедиться, что игла вошла точно внутриводно, а затем всю дозу препарата (всего 0,1 мл). Введение препарата под кожу недопустимо, так как при этом формируется холодный абсцесс. При правильной технике введения образуется папула беловатого цвета не менее 7–8 мм, исчезающая обычно через 15–20 мин. Запрещены наложение повязки и обработка йодом и другими дезинфицирующими растворами места введения вакцины.

Реакция на введение вакцины

На месте внутриводного введения вакцины БЦЖ и БЦЖ-М развивается специфическая реакция в виде инфильтрата диаметром 5–10 мм с небольшим узелком в центре и с образованием корочки. В ряде случаев отмечают появление пустулы. Иногда в центре инфильтрата возникает небольшой некроз с незначительным серозным отделяемым.

У новорожденных нормальная прививочная реакция появляется через 4–6 недели. У ревакцинированных местная прививочная реакция развивается через 1–2 недели. Место реакции следует предохранять от механического раздражения, особенно во время водных процедур. Не следует накладывать повязки или обрабатывать место реакции, о чем родителей необходимо предупредить. Реакция подвергается обратному развитию в течение 2–3 месяцев иногда и в более длительные сроки. У 90–95 % привитых на месте прививки образуется поверхностный рубчик диаметром до 10 мм. Наблюдение за привитыми детьми проводят участковые врач и медицинская сестра, которые через 1, 3 и 12 месяцев после иммунизации должны проверить прививочную реакцию и зарегистрировать её размер и характер местных изменений (папула, пустула с образованием корочки, с отделяемым или без него, рубчик, пигментация и др.), отметить состояние регионарных лимфатических узлов.

Иммунитет, индуцированный вакциной БЦЖ, формируется в течение 6–8 недель и сохраняется в течение 7–8 лет.

Абсолютные противопоказания к вакцинации БЦЖ и БЦЖ-М у новорожденных:

- первичный (врожденный) иммунодефицит;
- злокачественные новообразования;
- генерализованная БЦЖ-инфекция, выявленная ранее у других детей в семье.

Относительные противопоказания к вакцинации БЦЖ и БЦЖ-М у новорожденных:

- недоношенность с массой тела ребенка менее 2500 г для БЦЖ и менее 2000 г для БЦЖ-М;
- острые заболевания;
- внутриутробная инфекция;
- гнойно-септические заболевания и генерализованные поражения кожи;
- гемолитическая болезнь новорожденных среднетяжелой и тяжелой степени;
- тяжелые поражения нервной системы.

Острые заболевания и период реконвалесценции являются временным противопоказанием для ревакцинации.

Лица, имеющие противопоказания к вакцинации против туберкулеза подлежат диспансерному наблюдению.

Осложнения и побочные реакции на профилактическую прививку против туберкулеза

Осложнения, возникающие при вакцинации БЦЖ, разделяют на 4 категории (по классификации ВОЗ):

I. Локальные кожные поражения (подкожный инфильтрат, холодный абсцесс, язва, келоидный рубец) и регионарный лимфаденит (левосторонние подмышечные, над- и подключичные лимфоузлы).

II. Персистирующая и диссеминированная БЦЖ-инфекция без летального исхода (остит, отдаленные кожные поражения лимфатических узлов и др.).

III. Диссеминированная БЦЖ-инфекция, генерализованное поражение с летальным исходом, которое отмечается при врожденном иммунодефиците.

IV. Иммунологические: пост-БЦЖ-синдром — проявление аллергической реакции на введение вакцины в первые часы или дни после вакцинации в виде кожных высыпаний (узловатая эритема, кольцевидная гранулема), субфебрилитета.

Осложнения воспалительного характера проявляются, как правило в период развития местной прививочной реакции — в течение нескольких месяцев. Диссеминированные формы могут развиваться в более отдаленные сроки (1–2 года).

Локальные клинические формы осложнений:

Подкожный инфильтрат (считается серьезной побочной реакцией только при размере более 10 мм) развивается через 1–2 месяца в месте введения вакцины: округлой формы, плотный, безболезненный, спаянный с кожей, может сопровождаться увеличением регионарных лимфатических узлов и в дальнейшем формированием абсцесса.

Холодный абсцесс — объемное образование без изменения кожи над ним. В последующем при естественном течении процесса кожа пигментируется, истончается и некротизируется. Пальпация безболезненна, в центре определяют флюктуацию, нередко сопровождается реактивным увеличением подмышечных лимфатических узлов или изъязвлением (в случае несвоевременного диагностирования холодного абсцесса и его самопроизвольного вскрытия). После самопроизвольного вскрытия и очищения заживает, образуя рубец более 10 мм. Сроки возникновения — через 1–8 месяцев после вакцинации, в редких случаях — через 12 месяцев и более.

Язва — дефект кожи и подкожно-жировой клетчатки в месте введения вакцины, который развивается через 3–4 недели. Размер язвы более 10 мм в диаметре, края подрыты, инфильтрация вокруг выражена слабо, дно покрыто гнойным отделяемым, затем гнойно-серозной корочкой.

Лимфаденит (регионарный, чаще подмышечный, иногда шейный, над- или подключичный с левосторонней локализацией) — увеличение размеров (более 10 мм в диаметре) одного или нескольких лимфатических узлов, консистенция которых вначале мягкая, эластическая, позже плотная. Пальпация узлов безболезненна, кожа над ними не изменена или розоватого цвета. При прогрессировании происходит казеификация, нагноение с прорывом казеозных масс наружу и образованием свища с умеренным или обильным гнойным отделяемым, в отдельных случаях могут спонтанно регрессировать. Лимфадениты составляют более 50 % всех осложнений, встречаются в основном у детей раннего возраста. Сроки возникновения — через 2–4 месяца после профилактической прививки.

Келоидный рубец (объемное образование в месте введения вакцины, возвышающееся над уровнем кожи). В отличие от рубца, формирующегося при нормальном течении вакцинного процесса, келоид имеет плотную, иногда хрящевидную консистенцию. В толще келоида имеются хорошо видимые при осмотре капилляры, форма рубца округлая, эллипсовидная, иногда звездчатая, поверхность гладкая, глянцевая, окраска от бледно-розовой, розовой с синюшным оттенком до коричневатой. Часто сопровождается чувством зуда в его области и (или) болевыми ощущениями.

К формированию келоидного рубца предрасполагают: период препубертатного и пубертатного развития, наследственная предрасположенность, травма места профилактической прививки, длительно не заживающая местная прививочная реакция. Чаще развивается после повторного введения вакцины в течение 1–1,5 лет.

Клинические формы диссеминированной БЦЖ-инфекции:

Остеит (БЦЖ-остеомиелит) — диссеминированная БЦЖ-инфекция с поражением костной системы, чаще левосторонней локализации, при которой морфологическая картина соответствует туберкулезному воспалению. Патологический процесс в основном локализуется в длинных трубчатых костях с развитием воспалительного очага в эпиметафизарных отделах. Возможно поражение губчатых костей скелета — позвонки, таранная, пяточная кости, коротких — ключица и плоских — грудина, ребра. Множественные локализации БЦЖ-остеомиелита встречаются редко, в основном при врожденных иммунодефицитах. Иногда развитию данного осложнения предшествуют вирусные или инфекционные заболевания.

Возможно сочетанное поражение костной системы, кожи и периферических лимфоузлов или изолированное поражение кожи любой локализации.

Генерализованная БЦЖ-инфекция — диссеминированная БЦЖ-инфекция с генерализованным поражением у детей с различными формами первичного (врожденного) или приобретенного иммунодефицита. Развивается в течение 1–12 месяцев после вакцинации, сопровождается полиморфной клинической симптоматикой, обусловленной множественным поражением (три и более системы) легких, лимфоузлов, кожи, костно-суставной системы, ЦНС, глаз, печени, селезенки и других систем.

Диагностический комплекс БЦЖ-инфекции включает следующие основные и дополнительные критерии:

Основным критерием является выделение вакцинного штамма или обнаружение его генетического материала в биологических образцах.

К дополнительным критериям относятся:

- ✓ характерные клинические местные симптомы и отсутствие системных признаков воспаления, сторона поражения чаще совпадает со стороной введения вакцины;

- ✓ сроки после вакцинации в большинстве случаев от 1 до 8–10 месяцев, в некоторых случаях осложнения БЦЖ-вакцинации могут регистрироваться через 12 месяцев и более;

- ✓ отсутствие контакта ребенка с пациентом, больным туберкулезом, отсутствие активного туберкулезного процесса в органах дыхания;

- ✓ отрицательная реакция на диаскинтест и (или) γ -интерфероновый тест.

Каждый случай зарегистрированной побочной реакции тщательно расследуется с целью выявления причины возникновения.

Лечение БЦЖ-инфекции

Дети с БЦЖ-инфекцией наблюдаются фтизиатром (фтизиопедиатром) и участковым педиатром в соответствии с существующими нормативными документами. Лечение побочной реакции на профилактическую прививку

против туберкулеза (за исключением диссеминированных и генерализованных форм) проводится преимущественно амбулаторно под наблюдением фтизиопедиатра и, при необходимости, хирурга. В зависимости от клинической формы БЦЖ-инфекции назначаются противотуберкулезные лекарственные средства (2–4 ПТЛС в течение 2–4 месяцев) и (или) местное лечение и наблюдение врача. Количество ПТЛС, сочетание, длительность приема зависят от вида осложнения, выраженности клинических проявлений, состояния функции иммунной системы, возраста и наличия сопутствующей патологии у ребенка.

Перспективы создания новых противотуберкулезных вакцин

Несмотря на несомненные успехи в борьбе с туберкулезом, достигнутые благодаря прогрессу вакцинации, химиотерапии, а также огромное количество экспериментальных и клинических научных исследований в этой области, до настоящего времени ряд аспектов данной проблемы все еще не решен, до сих пор окончательно не выяснена сущность иммунологических реакций, играющих роль в противотуберкулезной защите. Многочисленные исследования по иммунизации вакцинами из фракций микобактерий, показали, что в составе туберкулезных микобактерий имеется четыре рода веществ:

- 1) иммуногенные защитные антигены;
- 2) неиммуногенные вещества, оказывающие адьювантное действие;
- 3) иммунологические инертные субстанции;
- 4) вещества, снижающие сопротивляемость, иначе «поощряющие инфекцию».

Поэтому в настоящее время принцип производства новых вакцин заключается в сохранении первых двух групп и удалении двух вторых.

Ведутся работы по созданию нового поколения вакцинрекомбинантной вакцины БЦЖ, исследуются возможности стимуляции Т-лимфоцитов, в значительной степени обеспечивающих специфический иммунный ответ. Параллельно проводятся работы по совершенствованию обычной вакцины БЦЖ усилению иммуногенности штамма при возможном снижении его остаточной вирулентности, стандартизации соотношения живых и убитых клеток в дозе вакцины.

Классическая противотуберкулезная вакцина БЦЖ представляет собой живой аттенуированный штамм *M. bovis*. При введении БЦЖ иммунная система сталкивается с исключительно сложным набором антигенов, что обуславливает как ее преимущества, так и недостатки. С одной стороны, цельноклеточные вакцины очень часто иммуногенны и содержат собственные встроенные в мембраны иммуностимулирующие молекулы. С другой стороны, многочисленные антигены таких вакцин конкурируют за презентующие клетки, а иммунодоминирующие антигены не всегда индуцируют максимальную протекцию. В дополнение к этому всегда суще-

ствует вероятность наличия в сложной смеси иммуносупрессивных элементов или молекул.

Противоположный спектр проблем возникает при использовании субъединичных вакцин. С одной стороны, количество антигенов в вакцине можно свести к ограниченному набору молекул, важных для индукции протективного иммунитета и постоянно экспрессируемых патогеном. С другой стороны, простота строения белковых субъединиц нередко приводит к снижению их иммуногенности. В известном смысле альтернативой субъединичным вакцинам являются так называемые ДНК-вакцины, в которых вместо микробного антигена используют кодирующую его полинуклеотидную последовательность. К преимуществам этого типа вакцин следует отнести их сравнительную безопасность, а также стабильность в организме. Недостатки же — отчасти общие с субъединичными вакцинами — слабая иммуногенность и ограниченное количество антигенных детерминант.

3.2. Химиопрофилактика туберкулеза

Химиопрофилактика — это применение противотуберкулезных лекарственных средств с целью предупреждения развития заболевания у лиц, подвергающихся наибольшей опасности инфицирования и развития активного туберкулеза. С помощью ПТЛС можно уменьшить популяцию микобактерий туберкулеза, проникших в организм человека, и создать оптимальные условия для полноценного взаимодействия иммунокомпетентных клеток.

Организация химиопрофилактики регламентируется национальными программами по борьбе с туберкулезом с учетом конкретной эпидемической ситуации.

В Республике Беларусь химиопрофилактику проводят среди детей из групп риска с латентной туберкулезной инфекцией (положительные туберкулиновые пробы):

- дети с выражением туберкулиновой реакции;
- дети с гиперергической реакцией и нарастанием туберкулиновой чувствительности;
- дети из контакта с туберкулезным пациентом (дети в возрасте до 5 лет и ВИЧ-инфицированные — независимо от результатов иммунологических проб);
- подростки 15–17 лет из контакта с туберкулезным пациентом при положительной реакции на диаскинтест.

Химиопрофилактика проводится изониазидом в суточной дозе 10 (7–15) мг/кг в течение 6 месяцев. Возможно применение изониазида в сочетании с рифампицином (8–10 мг/кг) в течение 3-х месяцев или только рифампицин (8–10 мг/кг) в течение 3–4-х месяцев.

Детям и подросткам из контакта с мультирезистентным туберкулезом химиопрофилактика не проводится (только наблюдение не менее 2-х лет).

Взрослым пациентам химиопрофилактика (изониазид 0,3 в сутки в течение 6 месяцев) назначается при наличии у них ВИЧ-инфекции (не реже 1 раза в 2 года).

Вопрос целесообразности химиопрофилактики у лиц, контактировавших с больными туберкулезом с лекарственной устойчивостью, в настоящее время является предметом тщательного изучения. ВОЗ отмечает недостаточность имеющихся фактических данных об эффективности и безопасности профилактического применения ПТЛС у данных контингентов — на настоящий момент предпочтительным подходом по сравнению с химиопрофилактикой считается тщательное клиническое наблюдение и строгий контроль развития активной формы туберкулеза в течение как минимум двух лет.

Всемирная организация здравоохранения определяет туберкулез как одну из глобальных современных проблем. При этом вопросы совершенствования иммунологической диагностики и вакцинопрофилактики туберкулеза являются предметом научных исследований, результаты которых в значительной степени определяют эффективность борьбы с туберкулезом в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика, лечение и профилактика туберкулеза у детей: пособие для врачей / П. С. Кривонос [и др.]. — Минск, 2012. — 157 с.
2. Туберкулез у детей и подростков: рук-во для врачей / Е. Н. Янченко [и др.]; под ред. Е. Н. Янченко, М. С. Греймер. — СПб.: Гиппократ, 1999. — 336 с.
3. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 512 с.
4. Фтизиопульмонология: учебник / В. Ю. Мишин [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 504 с.
5. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children — 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2014.
6. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. — ВОЗ: Женева, 2015. — 52 с.
7. Туберкулез у детей и подростков: учеб. пособие / под ред. В. А. Аксеновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 272 с.

Нормативные правовые акты

1. Инструкция о порядке проведения иммунодиагностики и химио-профилактики туберкулеза среди детского населения: утв. приказом МЗ РБ 02.10.2015 г. № 977.
2. Инструкция по тактике проведения профилактических прививок среди населения в Республике Беларусь: утв. Приказом МЗ РБ 27.02.2014 г. № 191.

Учебное издание

Гопоняко Светлана Владимировна
Сверж Жанетта Евгеньевна

**ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ
И СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА
ТУБЕРКУЛЕЗА**

**Учебно-методическое пособие
к практическим занятиям
для студентов 4 курса всех факультетов
медицинских вузов**

Редактор *Т. М. Кожмякина*
Компьютерная верстка *С. Н. Козлович*

Подписано в печать 09.11.2016.
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 2,03. Тираж 120 экз. Заказ № 451.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.

