



Современные методы иммунодиагностики туберкулезной инфекции у детей и взрослых. Опыт Республики Татарстан

Главный детский фтизиатр МЗ РТ
Р.Х. Фатыхова
Москва 2024



Основные задачи фтизиопедиатрии на современном этапе

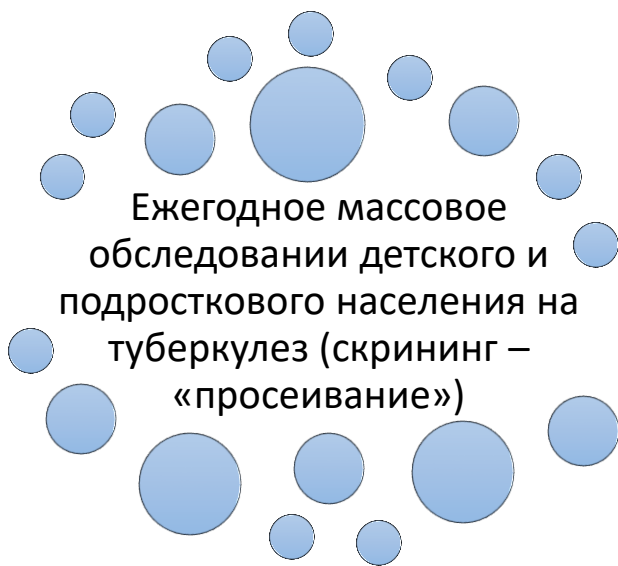
- Ранняя диагностика заболевания
(на уровне латентной туберкулезной инфекции)
- Выявление детей и подростков с наибольшим риском развития туберкулеза
- Обеспечить охват превентивным лечением лиц с латентной туберкулезной инфекцией не менее 95% (Поручение Министра здравоохранения РФ М.А. Мурашко от 07.02.2023 №19)





Отбор лиц с вероятностью наличия латентной туберкулезной инфекции

В УСЛОВИЯХ ОБЩЕЙ ЛЕЧЕБНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ СЕТИ:



Для массовой иммунодиагностики применяются внутрикожные пробы:

- проба с аллергеном туберкулезным очищенным в стандартном разведении (проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ))
- проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтестом)

При наличии противопоказаний к кожным пробам – применяются лабораторные тесты (Т-СПОТ.ТБ)



Новые нормативные документы по организации раннего выявления туберкулеза и ЛТИ у детей и подростков

➤ **Приказ МЗ РФ от
21.03.2017 № 124 н
«Об утверждении
порядка и сроков
проведения
профилактических
медицинских
осмотров граждан в
целях выявления
туберкулеза»**

8. Профилактические осмотры представляют собой комплекс медицинских вмешательств, направленных на выявление патологических состояний, свидетельствующих о наличии туберкулеза, с применением следующих методов обследования в зависимости от возраста:

а) дети в возрасте от 1 до 7 лет (включительно) – иммунодиагностика с применением аллергена бактерий с 2 туберкулиновыми единицами очищенного туберкулина в стандартном разведении;

б) дети в возрасте от 8 до 14 лет (включительно) – иммунодиагностика с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении;

в) дети в возрасте от 15 до 17 лет (включительно) – иммунодиагностика с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении или рентгенологическое флюорографическое исследование органов грудной клетки (легких);



Новые нормативные документы по организации раннего выявления туберкулеза и ЛТИ у детей и подростков

➤ **Постановление
Главного
государственного
санитарного врача
РФ от 28 января
2021 г. N 4 "Об
утверждении
санитарных правил и
норм СанПиН 3.3686-
21 "Санитарно-
эпидемиологические
требования по
профилактике
инфекционных
болезней"**

В целях раннего выявления туберкулёза у детей (до 14 лет включительно) проводится иммунодиагностика. Внутрикожную аллергическую пробу с туберкулином (далее - проба Манту) проводят 1 раз в год всем вакцинированным против туберкулёза детям начиная с 12-месячного возраста до 7 лет включительно независимо от результата предыдущих проб, а также детям в возрасте от 8 до 14 лет включительно, не ревакцинированным против туберкулеза, у которых при предыдущем обследовании проба Манту дала отрицательный результат. Остальным детям в возрасте от 8 до 14 лет включительно проводится проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным или, при наличии противопоказаний, *in vitro* тесты, основанные на оценке высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона.



Новые нормативные документы по организации раннего выявления туберкулеза и ЛТИ у детей и подростков

➤ Клинические рекомендации «Латентная туберкулезная инфекция у детей», Москва, 2024



Рекомендуется детям в возрасте до 8 лет с измененной чувствительностью к аллергену бактерий в стандартном разведении (впервые положительная проба «вираж», нарастание пробы, гиперергическая проба) с документированным заключением врача-фтизиатра «инфицирование МБТ / латентная туберкулезная инфекция» дальнейший скрининг на туберкулезную инфекцию проводить с применением пробы с АТР

При медицинских противопоказаниях для проведения кожных проб (Манту, АТР) или отказе родителей (законных представителей) от проведения ребенку кожных проб для скрининга и диагностики туберкулезной инфекции могут применяться альтернативные тесты – тесты *in vitro* (тесты IGRA), основанные на определении продукции гамма-интерферона (ИФН- γ) в реакции лимфоцитов на антигены *M. tuberculosis*.

Рекомендуется проведение IGRA-тестов набором реагентов для *in vitro* диагностики туберкулезной инфекции методикой ELISPOT (T-SPOT.TB) детям с иммунодефицитами различного генеза (в том числе при ВИЧ-инфекции) с целью выявления туберкулезной инфекции



РАЗЛИЧНЫЕ ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПОМОЩИ



- ✓ 2/3 случаев заболеваний туберкулезом связано с эндогенной реактивацией у лиц с ЛТИ.
- ✓ В развитых странах мероприятия по выявлению и лечению ЛТИ показали свою эффективность, хотя это требует немалых затрат.

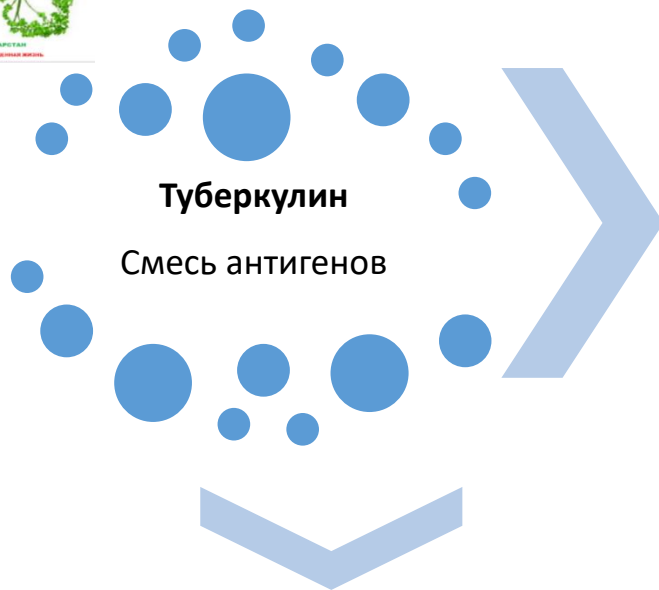


Возможности противотуберкулезной медицинской помощи





Виды иммунологических тестов



1998 г.- расшифровка генома
M.tuberculosis выделены антигены
ESAT6-CFP10



Современные
иммунологические тесты

- Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест)
- Т-СПОТ.ТБ

Положительный результат:

- На вакцину БЦЖ
- При наличии иммунного ответа на микобактерию туберкулеза
- При наличии иммунного ответа на нетуберкулезные микобактерии

Положительный результат:

- При инфекционной аллергии на микобактерии туберкулеза

- Гипердиагностика туберкулезной инфекции
- Избыточное проведение химиопрофилактики

- Выявление лиц с латентной или активной туберкулезной инфекцией
- Обоснованное проведение химиопрофилактики



Иммунодиагностика

Старый формат

Проба Манту с 2ТЕ ППД-Л



Новый формат

исследование высвобождения интерферона-гамма под воздействием специфических туберкулезных антигенов (протеинов ESAT-6 и CFP-10 и др.)

Внутрикожные тесты



Лабораторные тесты





Применение Аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР) в группах риска в Республике Татарстан

С 2010 в группах риска по заболеванию туберкулезом:

- дети и подростки из очагов туберкулезной инфекции
- с впервые измененной чувствительностью к туберкулину

Ежегодно в Республике Татарстан обследуются от 12 000 до 15 000 детей в возрасте 0-17 лет



Заболеваемость детей (0-17 лет) туберкулезом из групп риска по измененной чувствительности к аллергенам туберкулезным в Республике Татарстан 2010- 2023 г. (на 100 тыс. контингента)





Причины, приводящие к заболеванию детей из группы риска (из VI ГДУ)

- **Не все лица из ближайшего окружения детей с ЛТИ обследуются с целью исключения у них заболевания туберкулеза.**
- **Отсутствие качественного рентгенологического обследования, включая РКТ ОГК, при выявлении ЛТИ на этапе первичного обследования.**
- **Неконтролируемое превентивное лечение или отказ от лечения.**





Результаты обследования окружения детей с ЛТИ в 2022-2023 году

- Расширен круг обследования взрослых контактных в окружении детей с ЛТИ. Обследовано в 2022г более 2.5 тыс. чел. (в среднем в окружении одного ребенка -3 чел.)
- Выявляемость активного туберкулеза возросла в 2022 г до 3,4 на 1000 обследованных, в том числе 87,5% заболевших взрослых ранее не были обследованы своевременно. Во всех случаях выявлено бактериовыделение (8 человек).
- С 2023 года внедрено обследование лиц из числа окружения детей с ЛТИ с проведением пробы с АТР.





Результаты обследования окружения детей с ЛТИ в 2023 году

В 2023 г обследовано 418 взрослых, из числа окружения детей с ЛТИ, по пробе с АТР (Диаскинтест):



Выявлено лиц с ЛТИ 56 чел. (13,4%).

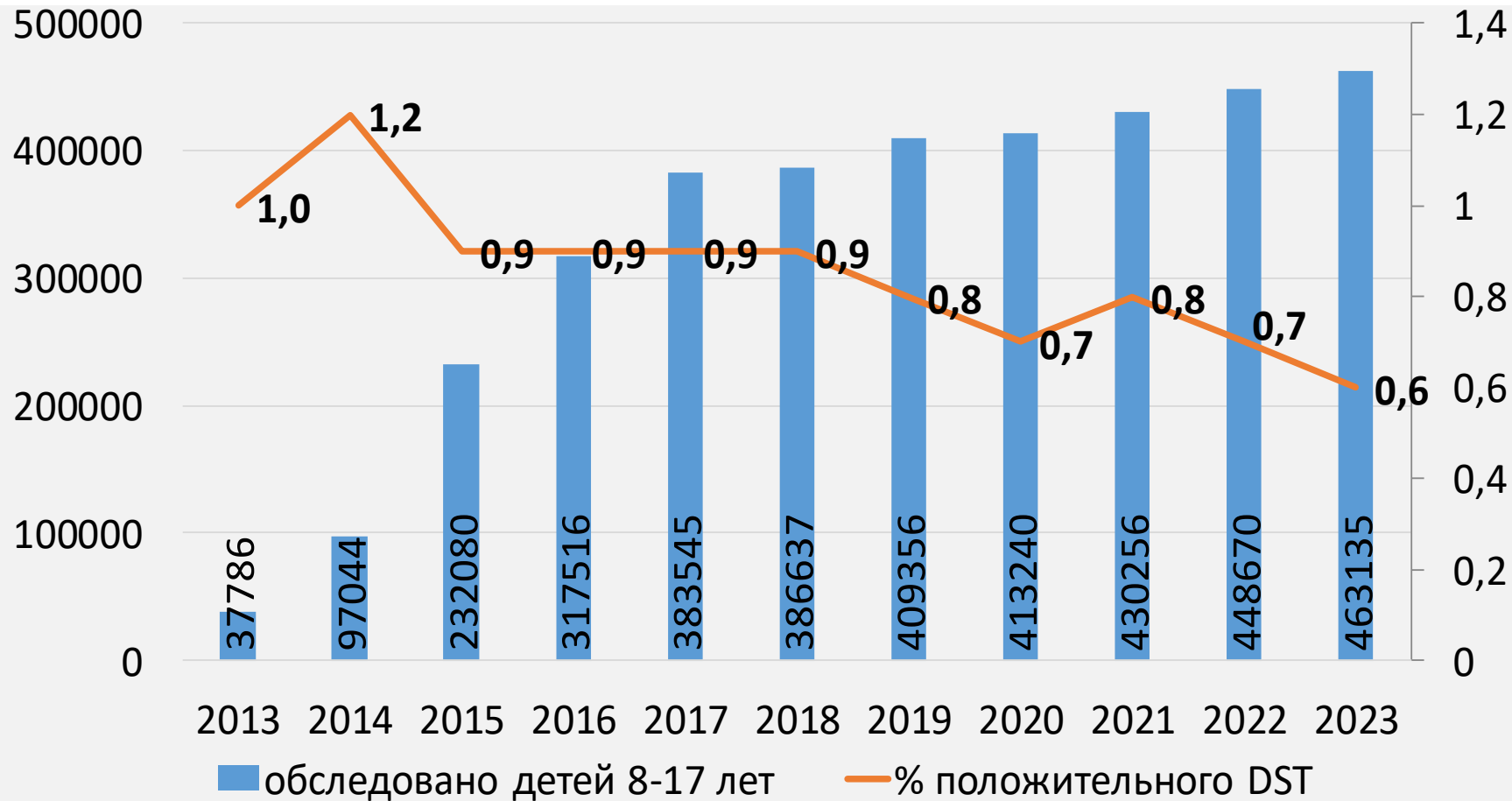
Проведено дообследование методом РКТ ОКГ, выявлено:

- Спонтанно излеченный туберкулез (кальцинаты в легочной ткани и ВГЛУ, плотные очаги) – 16 чел (28,5%)**
- Активный туберкулез органов дыхания – 9 чел (16,1%)**
- Лицам с ЛТИ назначено превентивное лечение**

Выявляемость активного туберкулеза составила 21,5 на 1000 обследованных.



Охват массовым скринингом на туберкулезную инфекцию детей по Республике Татарстан 2013- 2023 г. (%)



Выявлено с ЛТИ впервые в 2023 году 1004 чел. – 0,2%

Получили превентивное лечение 958 чел. – 95,4%

Клинический пример

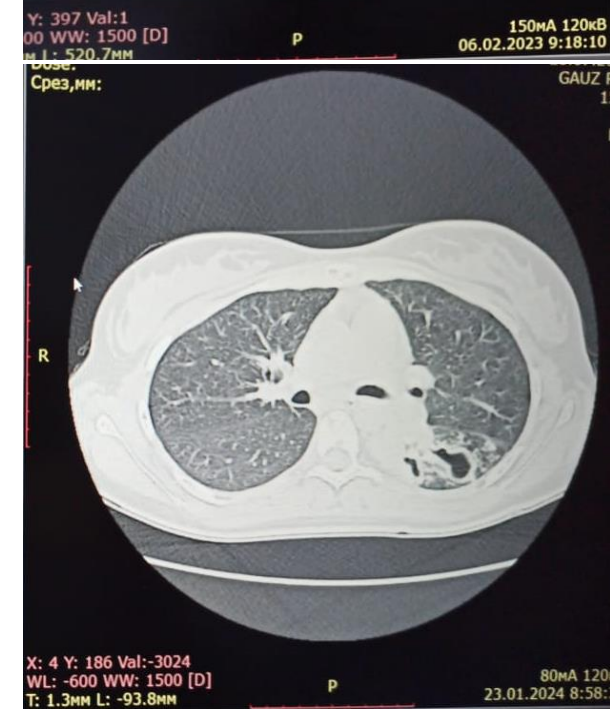
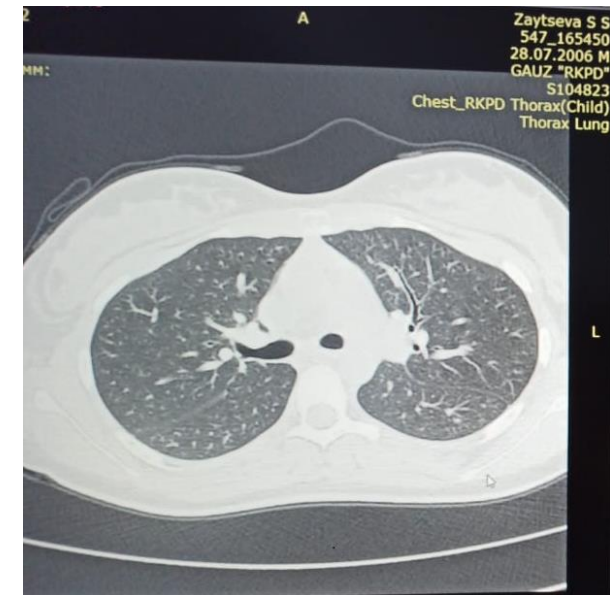
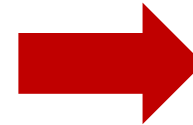
З.С.С., 28.07.2006г.р., г.Наб.Челны, уч-ся техникума.

Подросток из социально дезадаптированной семьи, родители лишены родительских прав, воспитывалась в детском доме

Проба с АТР 24.01.2023г. – пап.22 мм. (г.Казань)
РКТ ОГК - 06.02.2023г. – без патол.изм.

DS: ЛТИ, VI ДГУ

Превентивное лечение не проведено из-за миграции подростка, в июне 2023г. Выбыла в г.Наб.Челны (отчислена из училища г.Казани)



Заболевание выявлено при обращении за мед.помощью в январе 2024г.

Проба с АТР 22.01.2023г. – пап.15 мм.

РКТ ОГК - 23.01.2024г. – инфильтрация легочной ткани в S1,2 левого легкого с наличием полости распада и обсеменения

DS: ИТЛ, CV+, МБТ+, МЛУ

Причины развития заболевания у подростка:

- отсутствие проф.лечения в периоде ЛТИ;
- социальный фактор;
- неуточненный контакт;
- подростковый возраст



Новые возможности выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков связаны с применением тестов *in vitro*: T-СПОТ.ТБ и QuantiFERON-TB Gold, позволяющие отличить поствакцинальную аллергию от латентной туберкулезной инфекции





Преимущества Т-СПОТ.ТБ

- **Т-СПОТ.ТБ метод является наиболее современным и качественным методом диагностики туберкулеза на сегодняшний день.**
 - Высокая чувствительность и специфичность
 - **Не зависит от иммуносупрессии**
 - Дает наиболее объективные результаты
 - Метод целиком контролирует лаборатория
 - Не имеет противопоказаний



Раннее выявление туберкулезной инфекции в группах риска по развитию туберкулеза

МЕДИЦИНСКИЕ ГРУППЫ РИСКА

- отсутствие вакцинации против туберкулеза
- сахарный диабет
- хронические неспецифические заболевания легких
- хронические заболевания ЖКТ, МВС
- лица, получающие кортикостероидную, лучевую, цитостатическую и иммуносупрессивную терапию, ГИБП
- ВИЧ-инфицированные
- лица с определяемыми посттуберкулезными изменениями
- лица из контакта с больными туберкулезом

Социальные группы риска

Лица без определенного места жительства

Мигранты, беженцы, переселенцы

Алкоголизм, наркомания у родителей

Пребывание родителей в местах лишения свободы

Беспризорность детей и подростков

Попадание детей в приюты, социальные центры, лишение родителей родительских прав

**Кратность
обследования**

2 раза в год



Тест по методике ELISPOT

В Республике Татарстан с 2015 года внедрена методика постановки Теста Т-СПОТ.ТБ

Принцип метода: лабораторный, подсчет количества клеток, которые выделяют интерферон – гамма при наличии в организме *M. Tuberculosis, in vitro* проводится диагностика туберкулеза путем выявления эффекторных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию антигеном *M. tuberculosis*.

- применяется в качестве дополнительного метода диагностики туберкулезной инфекции
- высокая чувствительность и специфичность
- может применяться для пациентов с ВИЧ-инфекцией
- вакцинация БЦЖ не влияет на результаты теста Т-СПОТ.ТБ



Показания для проведения IGRA –тестов в современных условиях (коммерческий тест)

- Диагностика ЛТИ на фоне ВИЧ-инфекции и иммуносупрессивной терапии
- Наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на чувствительность кожных тестов
- Отказы родителей (законных представителей) от проведения детям кожных иммунологических проб (Р.Манту, проба с АТР)
- Недоверие родителей к результатам кожных тестов



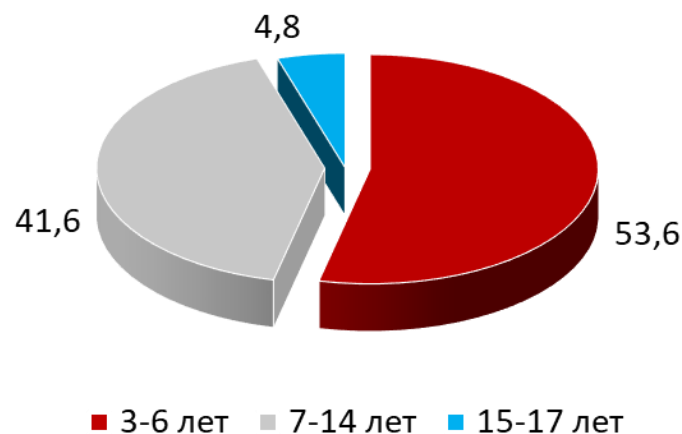
Эффективность обследования методом Т-СПОТ.ТБ

За период 2016-2020гг. обследовано в условиях ГАУЗ «РКПД» 3646 детей

Причина обследования (%)



По возрасту (%)



Дети с локальными формами туберкулеза:
положительная проба с АТР (Диаскинтест) и положительный Т-СПОТ.ТБ
100% из числа обследованных



Эффективность обследования методом Т-СПОТ.ТБ

Проведен анализ всех случаев положительного результата Т-СПОТ.ТБ у детей, состоящих на диспансерном в учете у фтизиатра в связи с выявленной ЛТИ (24 чел.) за период 2019-2020гг.

Причина проведения теста Т-СПОТ.ТБ - сохраняющаяся положительная реакция по пробе с АТР, в т.ч. гиперергическая в 68,4%:

100% проведено флюорографическое обследование окружающих

12,5 % установлен контакт с больным туберкулезом

100% проведено повторное РКТ обследование

20,8% выявлен туберкулез: мелкие кальцинаты (1-2 мм) во ВГЛУ

62,5% не получали превентивное лечение по поводу ЛТИ (отказ родителей, побочное действие АБП)

37,5% родителей дали согласие на проведение превентивного лечения после выявленного положительного результата Т-СПОТ.ТБ



Организация проведения селективного скрининга туберкулезной инфекции в Республике Татарстан с использованием диагностического теста Т-СПОТ.ТБ

- Обоснование проведения селективного скрининга туберкулеза с использованием диагностического теста Т-СПОТ.ТБ: СП 3.3686-21 от 28.01.2021г. п.817 «... при наличии противопоказаний, проводят in vitro тесты, основанные на оценке освобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона»
- Клинические рекомендации «Туберкулез у детей» 2022 год п.2.5.1 Иммунодиагностика
- Клинические рекомендации «ЛТИ у детей» 2024 год п.3.4 Альтернативные тесты
- Клинические рекомендации "Туберкулез у взрослых" 2022 год.

- Разработано обоснование проведения селективного скрининга туберкулеза с использованием диагностического теста Т-СПОТ.ТБ

- Распоряжение КМ РТ № 1608-р от 18.07.2023г. на финансовое обеспечение расходов связанных с проведением селективного скрининга туберкулезной инфекции с использованием диагностического теста Т-СПОТ.ТБ на сумму 8358,9 тыс.руб

- Издан приказ ГАУЗ «РКПД» «О выявлении туберкулезной инфекции с использованием диагностического теста Т-СПОТ.ТБ»

- Направлено в общую лечебную сеть информационное письмо о проведении селективного скрининга



Категории пациентов подлежащих обследованию методом Т-СПОТ.ТБ за счет целевого финансирования

- Дети с аутоиммунной патологией, получающие генно-инженерные биологические препараты
- Дети и подростки с первичным иммунодефицитом
- Дети и подростки с ВИЧ-инфекцией
- Впервые выявленные пациенты с ВИЧ-инфекцией
- Пациенты с ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4+лимфоцитов менее 300 клеток /мкл

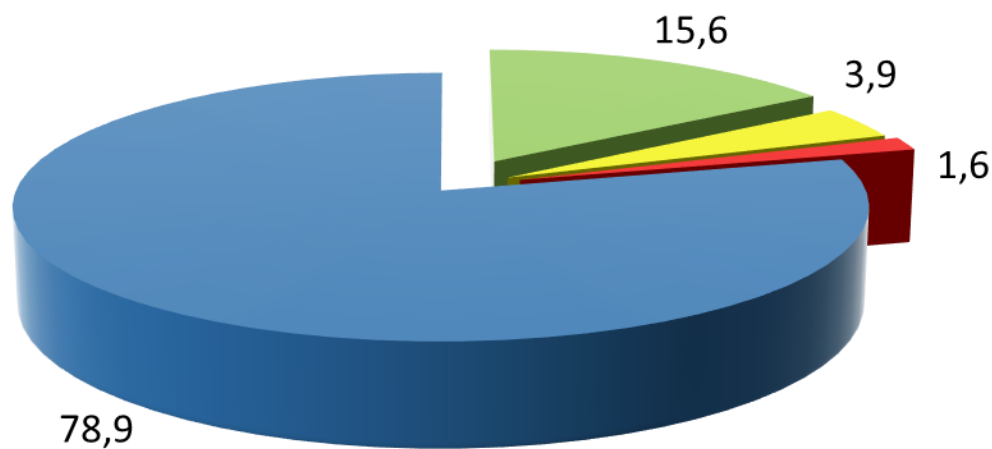
Организован забор крови в ГАУЗ «РКПД», ГАУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ», ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», ГАУЗ «Детская больница №1 г.Казани»

Решение о необходимости обследования методом Т-СПОТ.ТБ принимает врачебная комиссия ГАУЗ «РКПД» на основании представленных медицинских документов



Анализ применения теста Т-СПОТ.ТБ для селективного скрининга туберкулезной инфекции у взрослых

Результаты теста (%)



■ положительный ■ пограничный
■ неопределенный ■ отрицательный

За период с января по апрель 2024г.
обследовано 257 взрослых пациентов

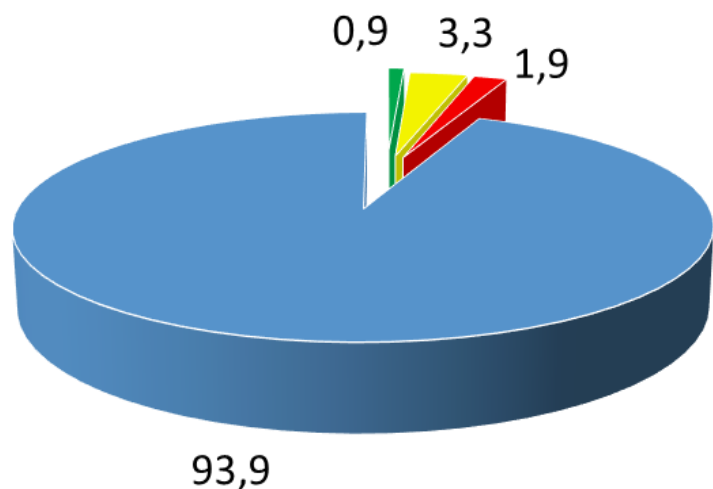
Из числа лиц с положительным результатом теста Т-СПОТ.ТБ:

- 72,5% направлены на обследование перед назначением иммуносупрессивной терапии, 17,5% - пациенты с ВИЧ –инфекцией
- 12,5% - выявлен активный туберкулез органов дыхания (5 чел), в т.ч. 3 чел – туберкулез на фоне ВИЧ –инфекции
- 35 чел. (13,6%) – установлен диагноз ЛТИ, в том числе 30 чел. получают превентивное лечение



Анализ применения теста Т-СПОТ.ТБ для селективного скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков

Результаты теста (%)



■ положительный ■ пограничный
■ неопределенный ■ отрицательный

За период с сентября 2023г. по апрель 2024г. обследовано 213 детей и подростков, из них

- 5,6% - дети с первичным иммунодефицитом;
- 2,8% - дети с ВИЧ-инфекцией;
- 91,6% - получают ГИБП

Детям с положительным и пограничным результатам теста Т-СПОТ.ТБ проведено РКТ ОГК, обследовано окружение. Активный туберкулез у детей не выявлен.

У 9 детей (4,2%) – установлен диагноз ЛТИ, назначено превентивное лечение



Выводы

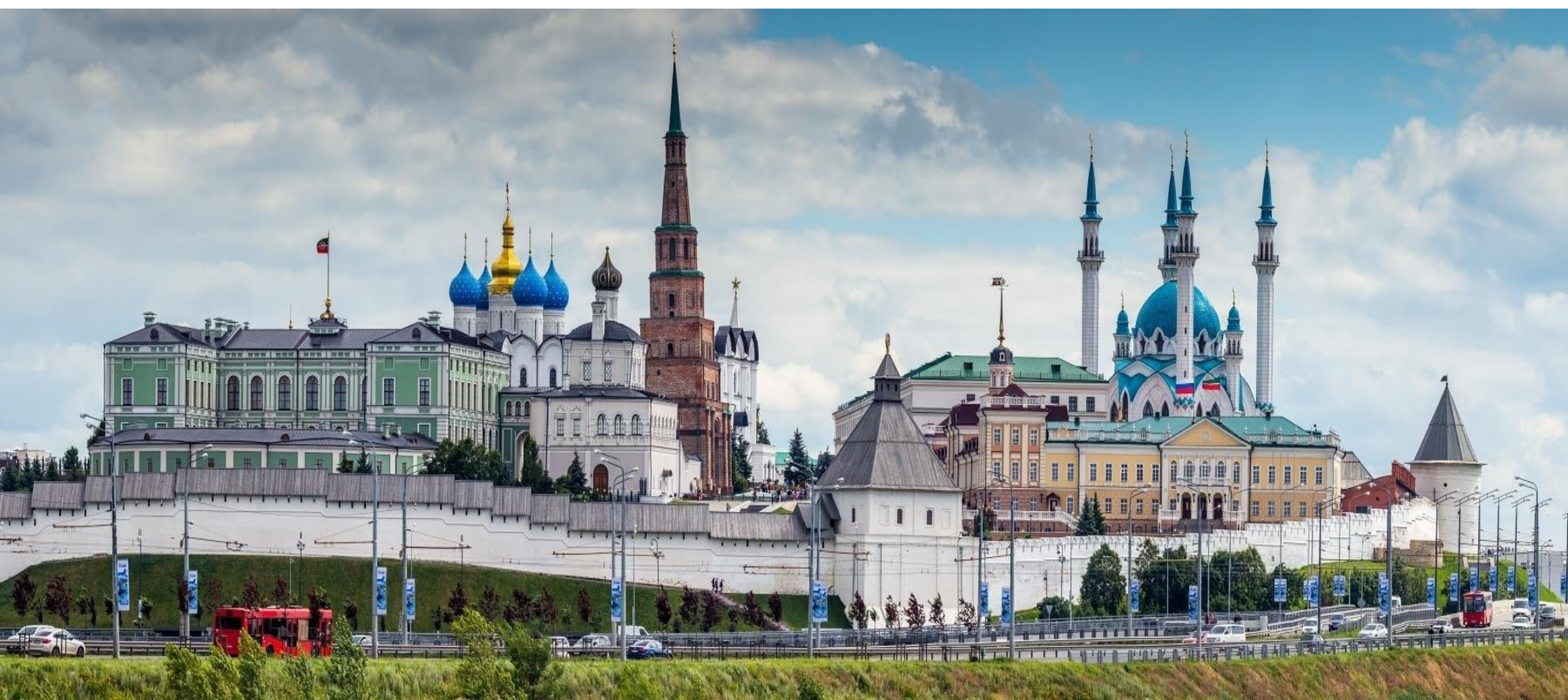
Массовый скрининг на наличие туберкулезной инфекции проводить в соответствии с приказом МЗ РФ №124 н от 21.03.2017г. «Об утверждении порядка и сроков проведения проф.медосмотров»

Иммунодиагностику туберкулезной инфекции детям и взрослым с иммунодефицитным состоянием и получающим иммуносупрессивную терапию рациональнее проводить иммунологическими тестами in vitro (Т-СПОТ.ТБ)

Группу риска по заболеванию туберкулезом составляют взрослые лица с латентной туберкулезной инфекцией.

С целью установления источника инфицирования детей с ЛТИ необходимо обследовать окружение с проведением пробы с АТР (Диаскинтестом)

С целью своевременного выявления источников инфицирования детей необходимо расширение круга контактных в соответствии с СП 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» с целью выявления контакта с лицами не первой линии родства и обеспечение своевременного обследования взрослого населения



Благодарю за внимание!