

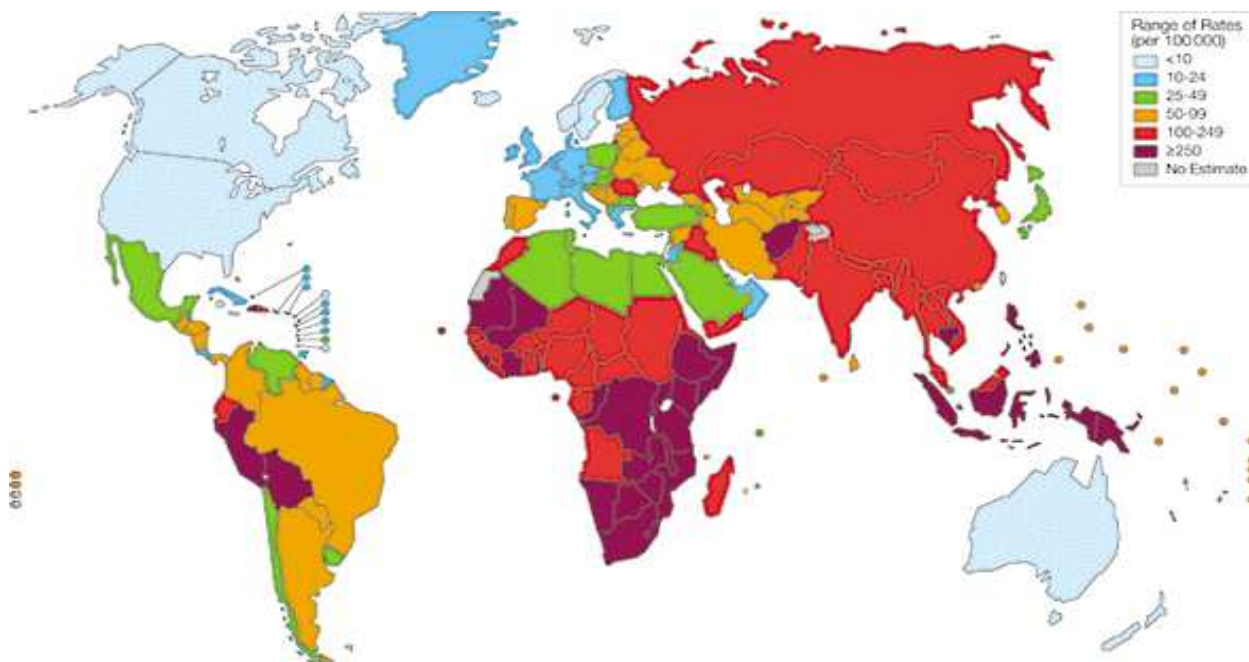
**МЕТОДИЧЕСКО УКАЗАНИЕ
ЗА НАСОЧВАНЕ, ДИАГНОЗА, ПРОСЛЕДЯВАНЕ И ЛЕЧЕНИЕ НА ЛИЦАТА С
ЛАТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗНА ИНФЕКЦИЯ**

1. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ТУБЕРКУЛОЗАТА

Туберкулозата е една от най-древните болести, познати на човечеството. Въпреки постигнатите успехи в областта на инфекциозната патология през изминалото столетие, тя запазва своята значимост и все още представлява сериозно предизвикателство. Още през 1993 г. СЗО изрази тревогата си от тенденцията за нарастване на разпространението на туберкулозата и декларира: “Туберкулозата е глобална опасност, а в някои страни по света тя все още е извън контрол.”

На *Фигура 1.1* е представено разпространението на туберкулозата по света през 2008 г.

Фигура 1.1. Разпространение на туберкулозата в световен мащаб



При глобализацията и неконтролируемата миграция никой не е защитен. От активна туберкулоза са засегнати около петнадесет милиона души. По-голяма част от болелите (95%) са от развиващите се страни в Югоизточна Азия и Африканския регион. Две трети от боледуващите са млади хора и от възрастовата група между 40 и 65 години. Страните не са засегнати в еднаква степен. С най-голямо бреме от туберкулоза са пет страни: Индия, Китай, Индонезия, Нигерия и ЮАР. Ежегодно в света умират около два милиона души, т.е. туберкулозата причинява смъртта на повече хора, отколкото всяка друга инфекция. Още през 1993 г. СЗО определи туберкулозата като водещ „убиец“ сред всички лечими инфекциозни заболявания.

Туберкулозата е здравен приоритет и в Европа, като особено нарастват случаите в Източна Европа и Централна Азия. Ежегодно в Европейския регион се регистрират 50 нови случая на заболяването и осем умират от туберкулоза.

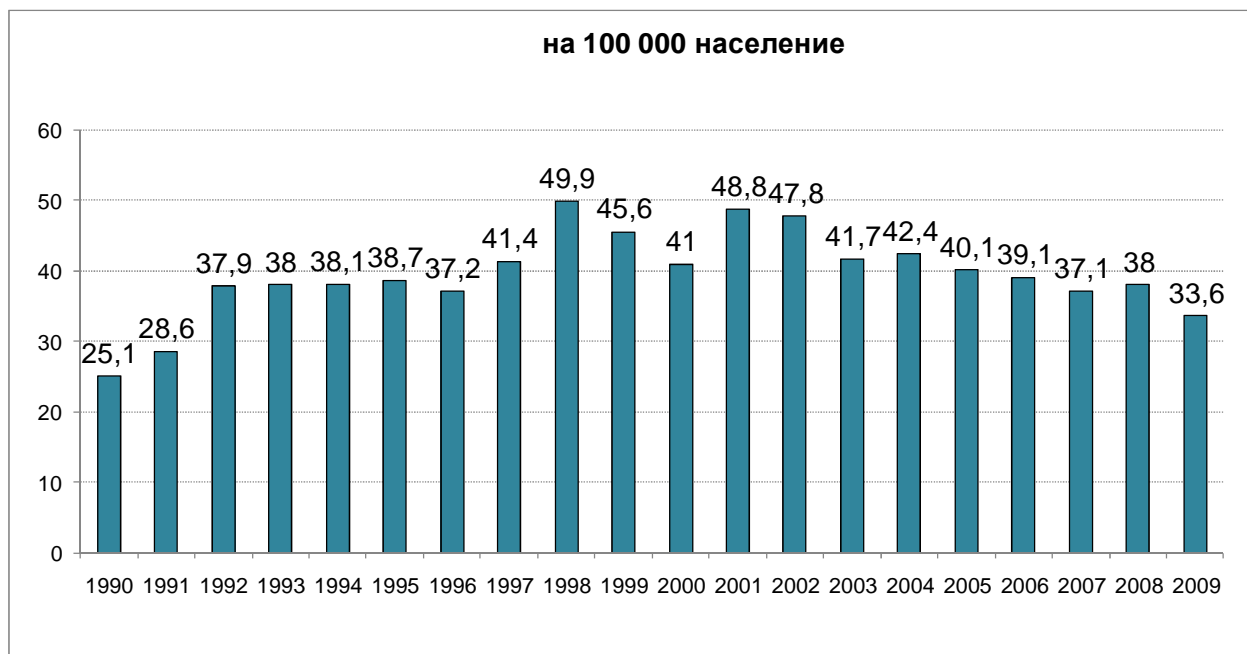
Страната ни се намира на междинно ниво в сравнение с високата заболяемост от туберкулоза в държавите от Източна Европа и Централна Азия и ниското разпространение на заболяването в страните от Западна Европа. По данни на СЗО през 2008 г. разпространението на туберкулозата в страните от Европейския регион на СЗО (включително бившите съветски републики в Централна Азия) е 52.2 на 100 000 (461 645 случаи), което представлява с 2.6% намаление спрямо 2007 г. (54 на 100 000). В Европейския съюз разпространението на болестта е

средно 16.7 случаи на 100 000, с най-голямо разпространение в Румъния, където заболяемостта е 115 случаи на 100 000, докато у нас то е 38.5 случаи на 100 000.

В България през втората половина на миналия век се наблюдава намаляване на заболяемостта до 25.1 на 100 000 през 1990 г. Поради редица причини, свързани с настъпилите промени в страната след това, се стига до удвояване на заболяемостта от туберкулоза до 49.9 на 100 000 през 1998 г. През последните години по данни на НЦЗИ се наблюдава тенденция за бавно намаляване на заболяемостта – от 39.1 на 100 000 през 2006 г. до 33.6 на 100 000 през 2009 г. През 2008 г. са регистрирани общо 3 150 пациенти с туберкулоза, а през 2009 г. – 2 911, което показва тенденцията за намаляване на броя на случаите с туберкулоза.

На *Фигура 1.2* е представена заболяемостта от туберкулоза в България за периода 1990-2009 г. (по данни на НЦЗИ).

Фигура 1.2. Заболеваемост от туберкулоза в България.



Независимо от регистрирания по-малък брой заболели в страната ни през последните години е налице *негативна тенденция* за зачестяването на тежки разпространени форми на белодробна туберкулоза, късно открити с кухини и масивно бацилоотделяне, както и нарастване на броя на болните с мултирезистентна туберкулоза (MDR-TB).

Целите на глобалния туберкулозен контрол са:

- **Да се намали заболяемостта и смъртността от туберкулоза.**
- **Да се ограничи развитието на лекарствена резистентност на туберкулозните бактерии.**

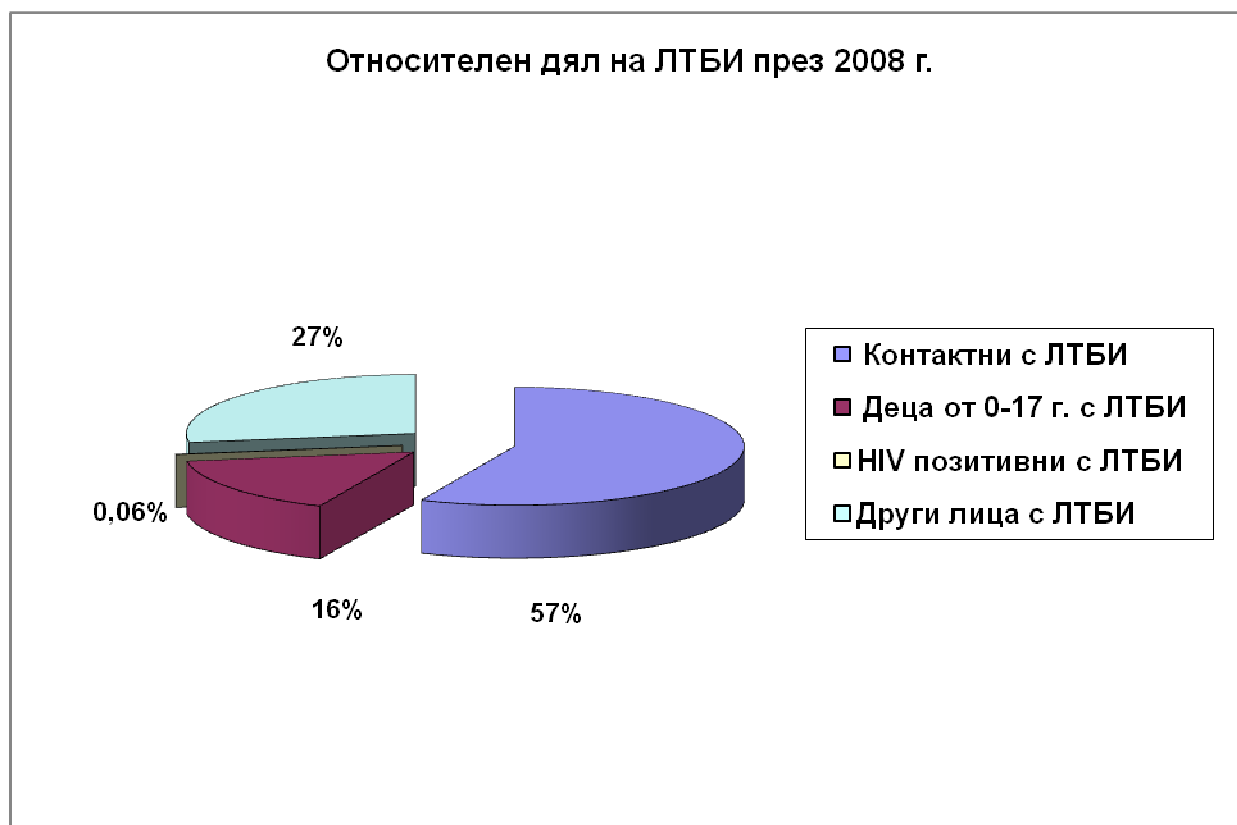
Някои аспекти на туберкулозния контрол са свързани с БЦЖ имунизациите и химиопрофилактиката при случаите с латентна туберкулозна инфекция (ЛТБИ), които са в основата на Националните програми за контрол на туберкулозата през последните години.

За да се достигнат целите на глобалния туберкулозен контрол, е необходимо:

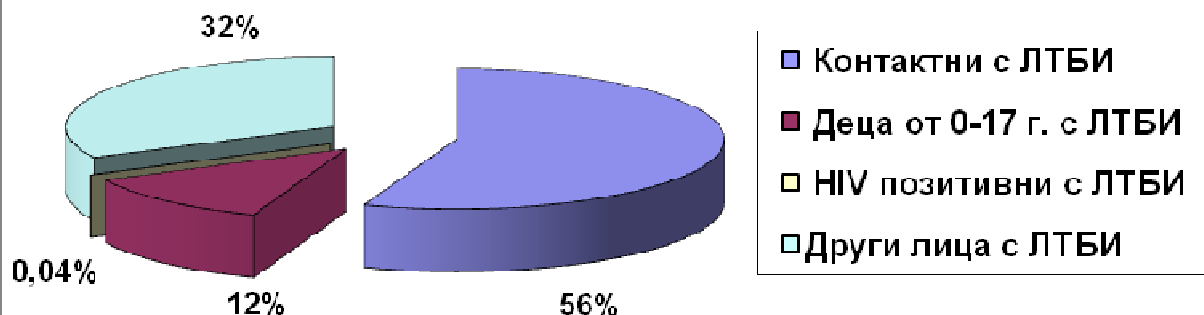
- Да се идентифицират случаите с ЛТБИ.
- Да се провежда превантивна терапия.
- Да не се допусне прогресиране на ЛТБИ в активно туберкулозно заболяване.

По данни на „Националната програма за превенция и контрол на туберкулозата в Република България“ през последните години се наблюдава тенденция за повишаване на броя на регистрираните лица с ЛТБИ – от 4 846 през 2008 г. до 6 985 през 2009 г. В посочения брой лица с ЛТБИ се включват: контактни на болни с туберкулоза, деца от 0-17 г. с хиперергична реакция от ТКТ на Манту (предреваксинално изследване по повод реимунизация с ваксината БЦЖ в рамките на Националния имунизационен календар), HIV серопозитивни лица с ЛТБИ и други лица с ЛТБИ, изследвани по повод други диагностични процедури. От *Фигура 1.3* е видно, че и през двете години най-голям е относителният дял на контактните лица с ЛТБИ, следван от другите лица с ЛТБИ и децата с хиперергична реакция от ТКТ на Манту.

Фигура 1.3. Относителен дял на случаите с ЛТБИ в България през 2008 и 2009 г.



Относителен дял на ЛТБИ през 2009 г.



2. ЛАТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗНА ИНФЕКЦИЯ – ВЪВЕДЕНИЕ

Предполага се, че повече от една трета от населението на Земята е инфектирано с *M. tuberculosis*, т.е. два милиарда души са с риск от развитие на заболяване, затова е още по-трудно да се определи бъдещето на туберкулозата при този установен резервоар. Очаква се между 2000 и 2020 г. нови 1 милион души да бъдат инфектирани, 100 милиона души да развият туберкулоза в бъдеще и 35 милиона да завършат летално, ако не се подобри туберкулозният контрол.

2.1. Характеристика на туберкулозния бактерий

Туберкулозата е инфекциозно заболяване, което може да се развие в почти всички органи и системи на човешкия организъм, но най-често се локализира в белите дробове – в 90% от случаите.

Причинител на болестта е *Mycobacterium tuberculosis*. Туберкулозният бактерий е универсален факултативен вътрецелуларен патоген, който нахлува в човешкия организъм и персистира за дълъг период от време в макрофагите. Опасността може да дойде по-късно от ендогенна реактивация.

Туберкулозните бактерии са изключително устойчиви във външната среда. Те се запазват дълго в храчките, отделяни от болен човек, който е основен източник на заразяване. То става най-често по въздушно-капков път.

2.2. Източници на зараза

Основен източник на зараза е болният от белодробна туберкулоза. Туберкулозата е капкова инфекция, предаваща се от човек на човек.

Заразяването става чрез предаване на малки, пренесени по въздуха инфектирани частици. Те съдържат жизнеспособни туберкулозни бактерии,

отделени от болен – бацилоотделител при кашляне, кихане, разговор и др. Кашлицата е най-активен метод за аеролизация. Само при едно закашляне се отделят над три хиляди инфектирани частици. Когато този аерозол се вдиша от друг човек, той може да се инфектира, т.е. налице е трансмисия на инфекцията. Размерът на частиците, носещи туберкулозни бактерии, е критичен. По-големите частици остават в дихателните пътища и се унищожават от действието на локалните защитни механизми – мукоцилиарен апарат и кашлица. По-малките от пет микрометра частици се носят по бронхиалното дърво, достигат до алвеолите, където се фагоцитират от алвеоларните макрофаги. Две до десет седмици след контакта се включва имунната система, която може да задържи мултиплицирането на туберкулозните бактерии. Т-лимфоцитите играят важна роля в активната имунна защита срещу туберкулозните бактерии при директно взаимодействие с алвеоларните макрофаги. Т-клетките могат да лизират макрофагите и да унищожат интрацелуларните бактерии.

2.3. Начини на предаване на инфекцията:

2.3.1. Въздушно-капков и въздушно-прахов път.

2.3.2. Хранителен път – през устата.

2.3.3. Контактното предаване – съвсем рядко, през повредените лигавици и кожа при доячи, месари, микробиологични специалисти и др.

Не всеки, който е в контакт с туберкулозно болен, се инфектира. Вероятността за предаване на инфекцията зависи от:

- **Контагиозността;**
- **Вирулентността на туберкулозните бактерии;**
- **Продължителността на експозицията;**
- **Възрастта на индивида;**
- **Естествената резистентност на организма.**

Туберкулозните бактерии могат да бъдат неактивни в човешкото тяло с години и да се активират под влияние на неблагоприятни фактори. В сравнение с други инфекции, латентният период при туберкулозата е изключително вариабилен – от няколко седмици, месеци, а понякога и до края на живота. За разлика от повечето бактериални инфекции, туберкулозната инфекция може да персистира неопределено дълго време и да се активира след различно продължителен период на клинична латентност.

2.4. Определянето на рисковите фактори, свързани с бързото прогресиране на инфекцията в заболяване, е от значение за адекватното проследяване и профилактиката на тези пациенти:

2.4.1. Непосредствен контакт;

2.4.2. Тютюнопушене;

2.4.3. Злоупотреба с алкохол и наркотични вещества;

2.4.4. Съпътстващи заболявания;

2.4.5. Липса на ваксинация;

2.4.6. Продължително пребиваване в райони с вредни химически вещества;

2.4.7. Намалени съпротивителни сили;

2.4.8. Препиваване в общежития, социални домове, затвори и др.;

2.4.9. Заразеност с вируса на СПИН;

2.4.10. Хронична бъбречна недостатъчност и бъбречна трансплантация;

2.4.11. Непълноценно хранене;

2.4.12. Продължителна кортикостероидна терапия;

2.4.13. Имуносупресивна терапия;

- 2.4.14. Наличие на рентгено-морфологични изменения (калцификати и фиброзни огнища), предполагащи преживяна туберкулозна инфекция;
- 2.4.15. Употреба на анти-TNF- α препарати.

2.5. Сред населението в България се очертават няколко **рискови групи**, които са най-уязвими за развитие на туберкулоза:

- 2.5.1. Затворени колективи и лица лишени от свобода.
- 2.5.2. Ромска общност.
- 2.5.3. Лица с наркотична зависимост.
- 2.5.4. Бежанци и търсещи убежище.

2.6. Туберкулозната инфекция започва, когато не всички бактерии са неутрализираны в макрофагите и се мултиплицират в тях. Когато макрофагите загиват, малък брой туберкулозни бактерии преминават през алвеоло-капиллярната мембрана. Началото на туберкулозното възпаление е в периазвеоларната интерстициална тъкан. След около 14 дни туберкулозните бактерии се транспортират чрез лимфата до регионалните лимфни възли, а след преминаването им през интимата на кръвоносните съдове настъпва бактериемия и чрез системното кръвообръщение те достигат до всеки орган – настъпва т.нар. дискретен туберкулозен сепсис. Следва и органна фиксация, предимно в местата, където туберкулозата се развива по-често – бели дробове, бъбреци, мозък, кости и др. В тези органи туберкулозните бактерии са в метаболитно неактивна фаза, могат да останат с години и се наричат “спящи” или персистери.

Туберкулозна инфекция е наличие на туберкулозни бактерии в човешкото тяло, които имунната система държи под контрол. Цитокините предизвикват вазодилатация и хемотаксис, повишава се броят на клетките на мястото на възпалението, отлага се фибрин. Забавеният тип хиперсензитивност в следващите 4 седмици води до формиране на гранулом, който представлява успешен опит на организма да отграничи туберкулозното огнище.

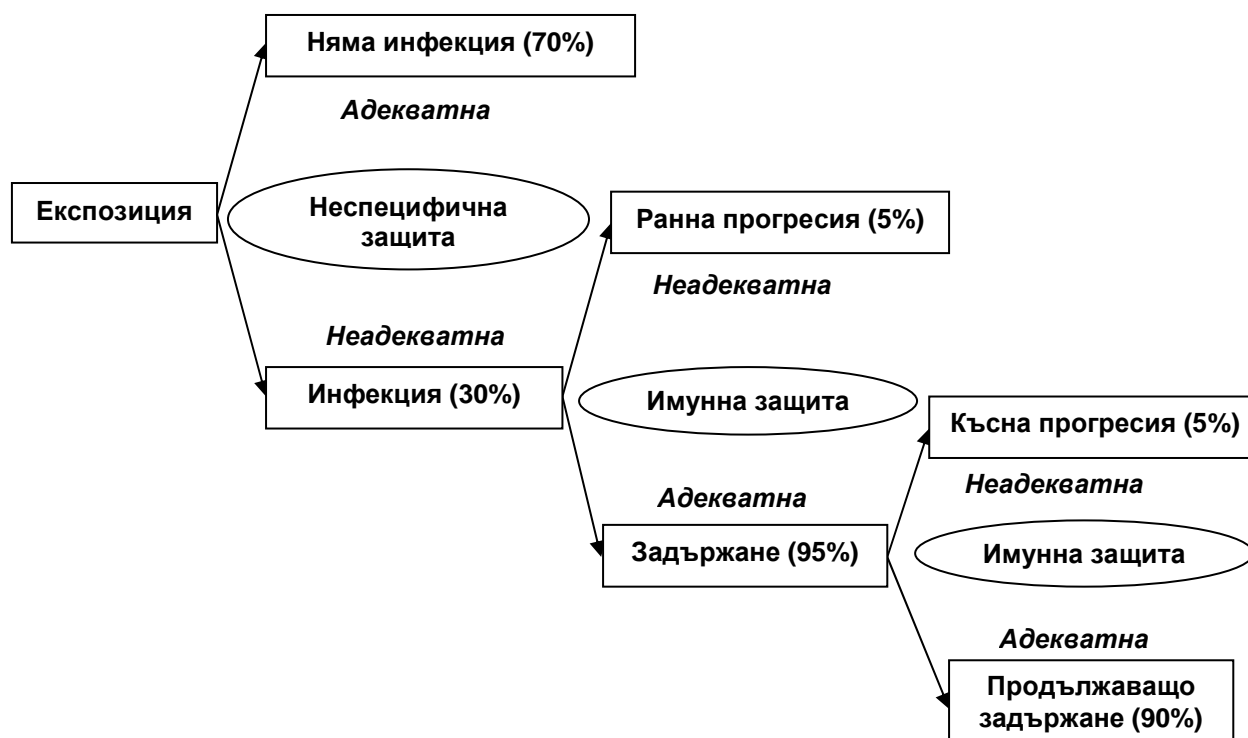
Хистологична характеристика на туберкулозния гранулом – палисадно наредени епителоидни клетки и гигантски клетки тип Лангханс около казеозната некроза, вал от лимфоцити. Присъстват и дендритни клетки и фибробласти. *Грануломът защитава бактериите от имунния отговор и вероятно е отговорен за латентната природа на инфекцията.* По този начин имунният отговор предотвратява по-нататъшното разпространение на туберкулозната инфекция. Малък брой туберкулозни бактерии остават в грануломите.

Латентната туберкулозна инфекция (ЛТБИ) се състои в персистирането на туберкулозни бактерии в човешкото тяло, без признаци на туберкулозно заболяване.

Наблюденията показват, че при лицата с нелекувана ЛТБИ и нормален имунен отговор рискът за развитие на активно туберкулозно заболяване варира между 5 и 10% *през целия им живот*, а вероятността това да се случи през първите 2 години след инфицирането е 50-80%.

На *Фигура 2.1* са представени трансмисията и патогенезата на туберкулозната инфекция при неинфектирани с HIV лица.

Фигура 2.1. Трансмисия и патогенеза на туберкулозната инфекция при HIV-серонегативни лица (по Philip Hopewell).



При имунокомпрометирани лица с HIV коинфекцията рискът от развитие на активно туберкулозно заболяване се повишава на 5-10% годишно.

Важен компонент на туберкулозния контрол е да се открият болните с латентна туберкулоза, за да се проведе превантивна терапия и да се предотврати развитието на активно туберкулозно заболяване. Историята на туберкулозното заболяване показва, че рискът е най-голям сред тези пациенти.

Лицата с латентна туберкулозна инфекция са клинично безсимптомни и не са източник на инфекция.

3. ДЕФИНИЦИЯ ЗА ЛАТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗНА ИНФЕКЦИЯ И ОСНОВНИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НА СЛУЧАИТЕ С ТУБЕРКУЛОЗА

3.1. Дефиниция за латентна туберкулозна инфекция

Латентната туберкулозна инфекция (ЛТБИ) се дефинира като безсимптомно състояние при лица, инфектирани с *Mycobacterium tuberculosis*, при които няма клинични, микробиологични или рентгенологични данни в подкрепа на активно туберкулозно заболяване.

Благодарение на имунния отговор на организма – гостоприемник, туберкулозните микобактерии остават в клинично неактивно или латентно състояние. При лица с риск за развитие на туберкулоза ЛТБИ обичайно се открива със стандартизиран туберкулинов кожен тест (ТКТ) на Mantoux или с *in vitro* Интерферон-гама базирани тестове (Interferon-Gamma Release Assays – IGRAs).

3.2. Основни определения на туберкулозните случаи

3.2.1. В „Методичното указание за микробиологична диагностика и лечение на туберкулозата”, утвърдено със Заповед № РД-09-412/25.08.2008 г., са дефинирани следните определения, които се използват и за целите на настоящото Методическо указание:

3.2.1.1. **Подозрителен за туберкулоза.** Всеки пациент, който има симптоми и признаци, подозрителни за туберкулоза, особено кашлица с голяма продължителност (над 2 седмици).

3.2.1.2. **Случай с туберкулоза.** Пациент, при когото туберкулозата е микробиологично потвърдена или диагностицирана от специалист.

3.2.1.3. **Потвърден случай с туберкулоза.** Пациент с положителна култура за *Mycobacterium tuberculosis* complex.

3.2.1.4. **Случай с белодробна туберкулоза.** Тя засяга белодробния паренхим. Поради това туберкулозата на вътрегръдните лимфни възли (медиастинални и/или хилусни) или туберкулозният плеврален излив без рентгенови промени на белите дробове се разглеждат като случаи с извънбелодробна туберкулоза. Пациент с едновременна белодробна и извънбелодробна локализация на туберкулозата се определя като случай с белодробна туберкулоза. Милиарната туберкулоза се отнася към белодробната.

3.2.1.5. **Случай с извънбелодробна туберкулоза.** Тя засяга органи извън белите дробове: плевра, лимфни възли, корем, пикочо-полова система, кожа, кости и стави, менинги и др. Диагнозата се поставя от специалист в съответната област и трябва да се основава на резултатите от: положително микробиологично изследване, или на хистологични или клинични данни в полза на активна извънбелодробна туберкулоза.

3.2.1.6. **Случай с мултирезистентна туберкулоза (MDR-TB)** – резистентност на туберкулозните бактерии поне към Изониазид и Рифампицин едновременно.

3.2.1.7. **Случай с екстензивнорезистентна туберкулоза (XDR-TB)** – мултирезистентна туберкулоза, съчетана с резистентност към който и да е флуорохинолон и към поне един от инжекционните лекарствени продукти от втори ред – Капреомицин, Канамицин и Амикацин.

3.2.2. За да се обхванат всички аспекти от контрола на ЛТБИ, в настоящото Методическо указание се въвеждат следните определения:

3.2.2.1. **Източник на туберкулозна инфекция.** Случай с белодробна туберкулоза (обичайно с положително микроскопско изследване на храчка), чието наличие води до развитие на инфекция или заболяване сред контактните му.

3.2.2.2. **Контактни в дома.** Лица, които ползват едно и също домакинство с източника на туберкулозната инфекция.

3.2.2.3. **Близки контактни.** В допълнение към контактните в дома, могат да бъдат включени и чести посетители на дома на източника на туберкулозната инфекция.

3.2.2.4. **Скрининг на контактните.** Целенасочените дейности за откриване на туберкулозна инфекция спрямо всички контактни в дома и близките контактни на източника на инфекция, особено деца на възраст под 5 години и имунокомпрометирани лица (независимо дали проявяват признаци на болест или са в добро общо състояние).

Определенията „химиопрофилактика при ЛТБИ”, „превантивно лечение”, „превантивна терапия” и „лечение на ЛТБИ” се използват като синоними в настоящото Методическо указание.

4. ДИАГНОЗА НА ЛАТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗНА ИНФЕКЦИЯ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ЛИЦА

При безсимптомни лица, контакт и потенциална инфекция с *M. tuberculosis* се установява с положителен туберкулинов кожен тест (ТКТ) или положителен гама – интерферонов (IGRAs: QuantiFERON-TB Gold и T-SPOT.TB) тест. Лица със сигурно положителен кожен или *in vitro* тест се приемат за инфектирани с туберкулоза.

4.1. При извършване на ТКТ и IGRA тестовете, и при поставянето на диагнозата ЛТБИ трябва да се има предвид следното:

4.1.1. ТКТ или IGRA тестовете измерват „запазен туберкулозен имунен отговор“, а не доказват „латентна туберкулозна инфекция“.

4.1.2. Тези тестове не могат да разграничат активна от латентна туберкулозна инфекция.

Изборът на най-подходящия тест или комбинация от тестове за откриването на инфекция с *M. tuberculosis* може да бъде направен въз основа на причината и контекста на изследването, възможностите за извършване на конкретен/и тест/ове и съотношението цена/ефективност (информативност?) при съответния контингент лица. Заключениета в проучванията, оценяващи чувствителност, сензитивност и съвпадение на резултатите за IGRA тестовете и ТКТ, не са еднозначни за сигурно определяне на по-добрия тест. Тези въпроси са подробно разгледани в *Глава 7: „Имунодиагностика на ЛТБИ“*.

При оценката на резултатите от ТКТ и IGRA тестовете, техните предимства и ограничения, трябва да се съобразяват различните причини за извършването им и конкретния контингент изследвани лица.

В нашата страна при диагнозата на ЛТБИ рутинно се използва ТКТ. Изследването се извършва с 5 ТЕ български ППД туберкулин, а реакцията се отчита на 72-ия час, като се регистрират количествени критерии и качествени белези на инфилтратата (вж. *Глава 6: „Алгоритъм за диагноза и лечение на латентна туберкулозна инфекция в детска възраст“*).

4.2. Количествени критерии на инфилтратата при отчитане на ТКТ:

4.2.1. Липса на реакция (отрицателен ТКТ) – 0-5 мм вкл.;

4.2.2. Нормергия – 6-14 мм вкл.;

4.2.3. Хиперергия – ≥ 15 мм.

При количествен критерий ≥ 15 мм или при размер на инфилтратата под 15 мм, но със сигурно отчитане и на качествени белези, се приема наличие на туберкулозна инфекция.

Обективни обстоятелства (цена, достъпност) засега ограничават рутинното приложение на IGRA тестовете за диагнозата на ЛТБИ. По-добрата им специфичност е основание да бъдат препоръчани като допълнителна възможност към ТКТ при определени показания – **дву-стъпков подход** (вж. *Глава 5: „Имунодиагностика на ЛТБИ“*).

4.3. IGRA тестовете са за предпочитане в следните случаи:

4.3.1. Поради кръстосана имуногенност между *M. Tuberculosis* - ваксинален щам и *M. Tuberculosis* – вирулентен щам, диференциалната диагноза между постваксинален имунитет и латентна туберкулозна инфекция е трудна;

4.3.2. Малка вероятност за повторно явяване за отчитане на ТКТ;

4.3.3. Несигурен резултат за ТКТ и възможност за booster феномен при назначаване на нов ТКТ;

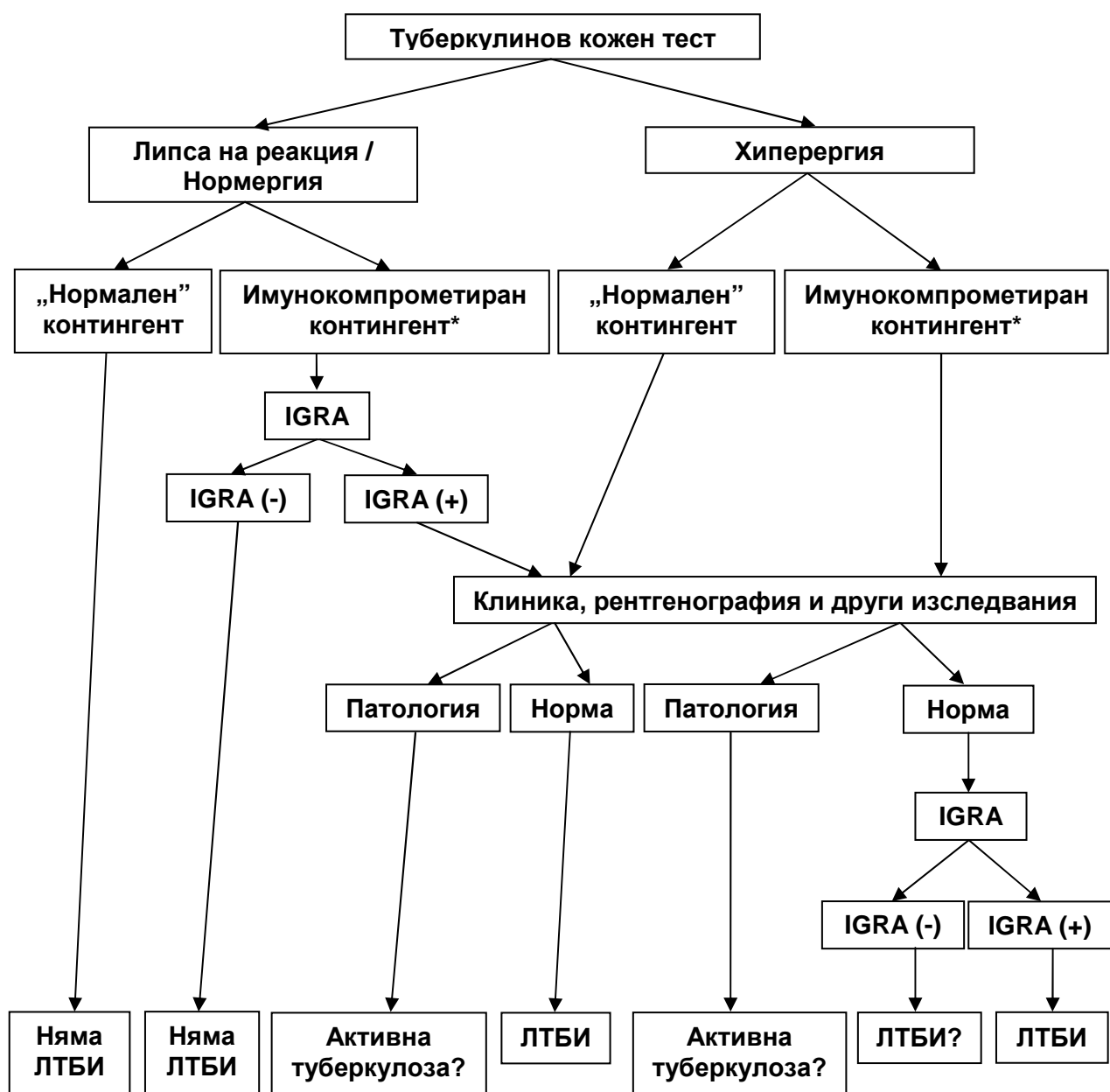
4.3.4. Имуносупресирани лица.

Диагнозът ЛТБИ и решението за последващо поведение не могат да се основават само на резултатите от ТКТ или IGRA тестовете. Трябва да се съобрази епидемиологичната и клинична оценка на информацията.

За поставянето на диагноза ЛТБИ е задължително да се изключи активна белодробна или извънбелодробна туберкулоза със съответната медицинска оценка, включваща анамнеза и физикално изследване, рентгенография на гръден кош, а при показания – микробиологично изследване на храчка и други проби за наличието на *M. tuberculosis*. Нито ТКТ, нито IGRA тестовете могат да разграничат ЛТБИ от активна туберкулоза.

Примерен алгоритъм за поведението при поставяне на диагноза ЛТБИ е представен на *Фигура 4.1*.

Фигура 4.1. Примерен алгоритъм за диагноза на ЛТБИ при възрастни лица



* Имунокомпрометиран контингент – лица с потисната имунна система, вследствие на първичен или придобит имунен дефицит, с ниска чувствителност и специфичност на ТКТ.

5. ИМУНОДИАГНОСТИКА НА ЛАТЕНТНАТА ТУБЕРКУЛОЗНА ИНФЕКЦИЯ И СРАВНИТЕЛНА ОЦЕНКА НА СЪВРЕМЕННИТЕ ИМУНОЛОГИЧНИ МЕТОДИ

В „Стратегията за спиране на туберкулозата” (Stop TB Strategy) на СЗО и в „Рамковия план за действие за борба с туберкулозата в Европейския съюз” на Европейския център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC), основен акцент се поставя върху усъвършенстване на методите за диагностика на ЛТБИ, с цел постигане елиминиране на туберкулозата. За постигане на тази цел индивидите, инфектирани с *M. tuberculosis* (MTB), трябва първо да бъдат идентифицирани, а след това превантивно лекувани, за да се предотврати прогресията към активна туберкулоза, а оттам и трансмисията на MTB. Ето защо през последните години се наложи необходимостта от разработване на по-прецизни методи за откриване на ЛТБИ и осигуряване на методични ръководства за тяхното правилно използване.

5.1. Туберкулинов кожен тест

В повечето европейски страни за идентифицирането на ЛТБИ се използва туберкулиновият кожен тест (ТКТ). До неотдавна той се приемаше като единственото средство за оценка на имунния отговор към MTB както при латентна, така и при активна туберкулозна инфекция. В продължение на повече от 100 години ТКТ се приема за златен стандарт в имунодиагностичен план (*Приложение 1*). Използваният пречистен протеинов дериват (ППД), обаче, представлява комплекс от над 200 антигена, повечето от които присъстват както в MTB, така и в нетуберкулозните микобактерии (НТМ). Многогодишният натрупан опит показва, че ТКТ се съпътства от много проблеми при изпълнението и отчитането му:

5.1.1. Ниска чувствителност:

5.1.1.1. Висок процент на фалшиво отрицателни резултати при иначе здрави индивиди (до 25% от инфектираните с MTB могат да бъдат пропуснати);

5.1.1.2. Повече от 50% фалшиво отрицателни резултати при имунокомпрометирани индивиди, особено при пациенти с HIV/СПИН.

5.1.2. Ниска специфичност:

5.1.2.1. Кръстосана реактивност след БЦЖ-ваксинация или след контакт с НТМ.

5.1.3. При една трета от лицата, на които е направен ТКТ, резултатът не се отчита поради повторното им неявяване.

5.1.4. Неточности в измерване на кожната реакция.

5.1.5. Субективна интерпретация на теста.

5.1.6. Повлияване от БЦЖ-ваксинация или реимунизация.

5.1.7. В 15% от случаите съществува междуиндивидуална вариабилност на теста.

5.1.8. В 15% от случаите съществува вариабилност на теста, зависима от дейността на оператора.

5.1.9. Повлияване от предишен тест: Boosting ефектът от ТКТ повлиява реакцията при често тествани индивиди с фалшиво положителен резултат.

По-слабата специфичност на ТКТ е най-голямото ограничение, особено при БЦЖ-ваксинирани индивиди или след контакт с НТМ. В повече от 20% от тези случаи могат да се получат фалшиво положителни резултати.

ТКТ може да бъде положителен при ЛТБИ, при активна туберкулоза, след скорошен контакт с MTB или НТМ, и след БЦЖ-ваксинация.

5.2. *In vitro* Интерферон-гама базирани тестове (IGRAs)

През последните години, с помощта на интензивни сравнителни ДНК анализи, бе установено наличие на няколко генни области на МТВ, които не се срещат както във всички ваксинални БЦЖ-щамове, така и в повечето НТМ, напр. RD1-областта (Region of Differences-1). Този регион е обект на задълбочени проучвания с цел идентифициране на антигени, подходящи за имунодиагностика, както и за разработване на нови ваксини. Такива антигени са **ESAT-6** (Early Secreted Antigen Target-6) и **CFP-10** (Culture Filtrate Protein-10), за които е установено, че са високо имуногенни. Те са в основата на новите IGRA тестове (**IFN-Gamma Release Assays – IGRAs**), които са сред най-големите постижения през последните сто години в областта на диагностиката на МТВ инфекцията. **Най-голямото предимство на новите IGRA тестове е тяхната висока специфичност.** Тестването им в клинични условия показва, че те притежават редица предимства в сравнение с ТКТ.

Антигените, използвани в IGRAs, се експресират изключително от *M. tuberculosis* complex, с изключение на *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* и *M. riyadhense*, а резултатите от IGRAs не биха могли да се повлияят от предхождаща БЦЖ-ваксинация или от контакт с НТМ.

5.2.1. Основания за избор на Т-клетъчно базиран подход при създаването на новите IGRA тестове

5.2.1.1. *M. tuberculosis* е вътреклетъчен патоген и трудно се изолира от инфектирани индивиди.

5.2.1.2. Хуморалният имунен отговор при ЛТБИ има слаба диагностична стойност.

5.2.1.3. Инфекцията, причинена от МТВ, предизвиква силен Th1-тип клетъчно-медиран имунен отговор.

5.2.1.4. МТВ-специфичната IFN- γ продукция може да се използва успешно като маркер за инфекцията.

***In vitro* секретираният от ефекторните Т-клетки IFN- γ е в основата на съвременната имунодиагностика на туберкулозата. IFN- γ може много точно да се измери, стабилен е при дълго съхранение и не се открива в циркулацията на здрави лица.**

Високо специфичните и имуногенни антигени ESAT-6 и CFP-10 индуцират силни IFN- γ отговори, идентифицирани са и са много добре проучени.

Към настоящия момент са известни две IFN- γ -базирани технологии за имунодиагностика на туберкулозната инфекция: първо появилата се през 2000 г. *QuantiFERON-TB (QFT)*, на фирмата **Cellectis Ltd.**, Carnegie, Australia (*Приложение 2*), и четири години по-късно появилата се **T-SPOT.TB (SPOT)** технология, на фирмата **Oxford Immunotec Ltd.**, Abingdon, UK (*Приложение 3*). При **QFT** технологията се използват клетъчни култури от цяла кръв, а продукцията на IFN- γ се измерва в ELISA, докато в SPOT технологията се работи с клетъчни култури от изолирани лимфоцити, а IFN- γ се измерва в ELISPOT (*Приложение 4*).

Тестът QuantiFERON-TB Gold In-Tube се изпълнява с три антигена: ESAT-6, CFP-10 и TB7.7, а T-SPOT.TB – с два антигена: ESAT-6 и CFP-10.

Специфичността на IGRAs варира от 98% [95% CI: 86.8-99.9%] за T-SPOT.TB до 100% [95% CI: 97.6-100%] за QFT-GIT.

Чувствителността на тестовете, установена при пациенти с активна туберкулоза, е 90% за T-SPOT.TB и 78% за QFT-GIT.

Позитивната предиктивна стойност (ППС) на IGRA тестовете за прогресия към активна туберкулоза е 2.8% (95% CI, 0.9-6.4) за QFT-GIT и 3.3% (95% CI, 1.2-7.0) за T-SPOT.TB. ППС на IGRA тестовете е по-висока от тази на ТКТ при имунокомпетентни индивиди.

Негативната предиктивна стойност (НПС) за прогресия към активна туберкулоза е 99.8% за QFT-GIT (95% CI, 99.4-100%) и 97.8% за T-SPOT.TB (95% CI, 94.5-99.4%). При имунокомпетентни индивиди, НПС на IGRA тестовете е много висока, ако се комбинира с негативния резултат от ТКТ. При имунокомпрометирани индивиди, обаче, НПС на IGRA предстои да бъде установена.

Степента на сравнимост между двата IGRA теста е много добра (Приложение 5), докато съответствието между ТКТ и IGRAs е слабо, в резултат на фалшиво-положителни резултати от ТКТ при БЦЖ-ваксинирани лица.

Значително предимство на IGRA тестовете пред ТКТ е обстоятелството, че в тях са включени отрицателна и положителна контрола. Отрицателната контрола показва нивото на неспецифична имунна реактивност, а положителната контрола, в която се измерва отговорът на Т-клетките към поликлонален митоген Фитохемаглутинин, показва функционалната активност на Т-лимфоцитите. При липсващ митогенен отговор, резултатът от теста е „неопределен”, но дава съществена информация за състоянието на имунната система, особено при имунокомпрометирани пациенти. За разлика от ТКТ, IGRA тестовете могат да разграничат истински отрицателните резултати от анергичните!

5.2.2. Българският опит с новите имунодиагностични IGRA тестове

България беше първата страна в Европа, която въведе QuantiFERON-TB теста в рутинната диагностика на туберкулозната инфекция, а НЦЗПБ за първи път в България апробира и въведе новите IGRA тестове **QuantiFERON-TB** и **T-SPOT.TB**. Хронологично, в рутинната диагностична практика на Лаборатория „Медиатори на възпалението и имунитета” към НЦЗПБ, в средата на 1999 г. бе въведен QuantiFERON-TB – първа генерация тест, който използва ППД антигени, през 2004 г. – QuantiFERON-TB Gold – втора генерация, в който се въвеждат новите антигени ESAT-6 и CFP-10, а в началото на 2006 г. – трета генерация – QuantiFERON-TB Gold In-Tube тест (с три антигена ESAT-6, CFP-10 и TB7.7). През 2002 г. бе въведен тестът Clinispot, по-късно преименуван на T-SPOT.TB.

5.2.3. Определяне на резултатите от IGRA тестовете

В *Таблица 5.1* е представено определянето на резултатите от теста QuantiFERON-TB-GIT, а в *Таблица 5.2* – определянето на резултатите от теста T-SPOT.TB.

Таблица 5.1. Определяне на резултатите от теста QuantiFERON-TB-GIT.

Отрицателна контрола (N) (IU/ml)	MTB Ag минус N (IU/ml)	Mitogen минус N (IU/ml)	Резултат
≤ 8.0	< 0.35	≥ 0.5	Отрицателен
	≥ 0.35 или < 25% от стойността на N	≥ 0.5	
	≥ 0.35 и ≥ 25% от стойността на N	Всяка стойност	Положителен
	< 0.35	< 0.5	Неопределен*
≥ 0.35 и < 25% от стойността на N	< 0.5		
> 8.0	Всяка стойност	Всяка стойност	

* Да се повтори.

Таблица 5.2. Определяне на резултатите от теста T-SPOT.TB.

Отрицателна контрола (N) (брой спотове)	Панел А и/или Панел В (брой спотове)	Положителна контрола (Mitogen) (брой спотове)	Резултат
0-5	≥ 6 + N	≥ 20	Положителен
	< 6	≥ 20	Отрицателен
6-10	≥ 2N	≥ 20	Положителен
	< 2N	≥ 20	Отрицателен
> 10	Всяка стойност	Всяка стойност	Неопределен*
0	0	0	Невалиден*
0	> 5	< 20	Положителен

* Да се повтори.

5.2.4. Подходи при приложението на IGRA тестовете

В страните, в които съществуват официални методични указания, се очертават три главни подхода за работа с IGRA тестовете:

5.2.4.1. **ТКТ трябва да бъде заместен от IGRA (т.е. употреба само на IGRA):** в Германия, Швейцария и Дания – за лицата, подложени на anti-TNF-α терапия и BCG-ваксинираните контактни / възрастни.

5.2.4.2. **Могат да бъдат използвани както ТКТ, така и IGRA:** в САЩ, Франция, Австралия (бежанци), Япония, Дания (контактни и деца).

5.2.4.3. **Дву-стъпков подход, използващ първоначално ТКТ, последван от IGRA,** с цел подобряване на специфичността или чувствителността: Канада, Великобритания, Италия, Испания, Австралия, Германия (контактни), Швейцария (контактни), Холандия (контактни, имигранти), Норвегия, Южна Корея (контактни).

5.2.5. Предимства на IGRA тестовете пред ТКТ

5.2.5.1. Еднократно посещение.

5.2.5.2. Висока специфичност (> 99%) и чувствителност (до 90%).

7.2.5.3. Липсват грешки при изпълнение и отчитане на резултатите от IGRA теста (често срещани при ТКТ).

5.2.5.4. Резултатите от ТКТ и IGRA тестовете корелират слабо, най-вече при БЦЖ-ваксинирани индивиди.

5.2.5.5. Употребата на IGRA тестовете е икономически ефективно решение при извършване на скрининг за туберкулоза.

В сравнение с ТКТ, IGRA тестовете имат по-висока специфичност при БЦЖ-ваксинираните лица.

5.2.6. Предпочитан подход за диагностициране на инфекцията с МТВ в страна със средна степен на разпространение на туберкулоза, като България

В зависимост от групата, подлежаща на тестване, могат да се препоръчат следните подходи:

5.2.6.1. ТКТ при всички лица, показани за изследване.

5.2.6.2. Дву-стъпковият подход е най-добре възприеманата стратегия за приложение на IGRA тестовете:

5.2.6.2.1. При деца от всички възрасти.

5.2.6.2.2. При контактни.

5.2.6.2.3. При серийно тестване на медицински персонал.

5.2.6.3. Самостоятелно прилагане на IGRA тестове:

5.2.6.3.1. При пациенти с HIV/СПИН.

5.2.6.3.2. Преди започването на anti-TNF- α терапия.

5.2.6.3.3. При пациенти на хемодиализа.

5.2.6.3.4. При пациенти на имunosупресивна терапия.

5.2.6.3.5. При пациенти с трансплантация на орган.

5.2.7. Клинични и епидемиологични показания за приложение на IGRA тестове

5.2.7.1. ЛТБИ.

5.2.7.2. Активна туберкуозна болест (белодробна и извънбелодробна туберкулоза).

5.2.7.3. Деца, без разлика на възрастта им.

5.2.7.4. HIV-серопозитивни пациенти.

5.2.7.5. Скриниране на пациенти, преди включването им в anti-TNF- α терапия.

5.2.7.6. При трансплантирани пациенти (солидни органи и стволови клетки).

5.2.7.7. Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, на хемодиализа.

5.2.7.8. Пациенти с диабет.

5.2.7.9. Пациенти с хематологични заболявания.

5.2.7.10. Пациенти, получаващи имunosупресивна терапия.

5.2.7.11. Пациенти с неопластични заболявания.

5.2.7.12. Скриниране на медицински персонал (*Приложение б*).

5.2.7.13. Скриниране на контактни лица с активна туберкулоза.

5.2.7.14. Скриниране на лица, работещи в:

5.2.7.14.1. Заведения на хранително-вкусовата промишленост;

5.2.7.14.2. Детски заведения;

5.2.7.14.3. Социални заведения;

5.2.7.15. Скриниране на затворници.

5.2.7.16. Скриниране на военнослужещи.

5.2.7.17. При лица с недохранване.

5.2.7.18. При лица в напреднала възраст.

5.2.8. Задължителни изисквания при работа с IGRA тестове

5.2.8.1. Лабораторията, прилагаща IGRA тестове в рутинната си диагностична дейност, трябва да бъде **сертифицирана имунологична лаборатория**.

5.2.8.2. При работа с IGRA тестове трябва строго **да се спазват инструкциите** на съответната фирма-производител.

5.2.8.3. При отчитане на резултатите от IGRA тестовете е задължително използването на **оригинален софтуер** на съответната фирма-производител.

5.2.8.4. Резултатите от QuantiFERON-TB Gold In-Tube и T-SPOT.TB трябва задължително да бъдат представени в **оригинален фиш** на съответната фирма-производител (*Приложения 7 и 8*).

5.2.8.5. Всяка лаборатория, която работи с IGRA тестове, трябва да притежава **сертификат, издаден от референтна лаборатория**. Сертификатът трябва да се издава **ежегодно**, след провеждане на външен междулабораторен контрол.

5.2.8.6. **Специалистът-имунолог е отговорен за избора** на един от двата IGRA тестове при всеки отделен случай.

5.2.9. Случаи, в които може да се предпочете използването на T-SPOT.TB теста

5.2.9.1. Пациенти с HIV/СПИН, с изразен имунен дефицит, при които абсолютният брой на CD4+ Т-лимфоцитите е < 50 клетки/мкл (*Приложение 9*).

5.2.9.2. Деца с HIV/СПИН.

5.2.9.3. Пациенти, получаващи имunosупресивна терапия.

5.2.9.4. Деца на възраст до 5 години.

6. АЛГОРИТЪМ ЗА ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЛАТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗНА ИНФЕКЦИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Латентната туберкулозна инфекция е предшественик на туберкулозното заболяване. Ранното откриване на децата, заразени с *M. tuberculosis*, е изключително важен фактор за предотвратяване на заболяемостта и смъртността при тях.

6.1. Деца, подлежащи на скринингови изследвания по отношение на ЛТБИ:

6.1.1. Контактни на възрастни туберкулозно болни.

6.1.2. От семейства, пътували в страни с висок епидемиологичен риск по отношение на туберкулозата.

6.1.3. Деца на улицата.

6.1.4. HIV-инфектирани.

6.1.5. Контактни на възрастни с MDR-TB.

6.1.6. Живеещи в рискова среда без белег от БЦЖ ваксинация.

6.1.7. С имunosупресивна терапия.

6.1.8. С хематологични заболявания.

6.1.9. С хронични заболявания, повлияващи имунитета (диабет, ХБН, недोхранване).

6.1.10. С първичен или вторичен имунен дефицит.

6.2. Тестове за доказване на ЛТБИ при деца

6.2.1. Туберкулинов кожен тест (ТКТ)

6.2.2. IGRA тестове

- 6.2.2.1. Квантиферонов тест – **QuantiFERON-TB Gold In-Tube** (Cellestis, Australia)
- 6.2.2.2. **T- SPOT.TB** (Oxford Immunotec, UK)

ТКТ на Манту се прави при децата, които са изложени на риск от инфекция. Тъй като децата и подрастващите с ЛТБИ представляват бъдещ резервоар за болест от туберкулоза, важно е те да бъдат диагностицирани и правилно профилактирани.

6.2.3. Деца, показани за ТКТ и/или IGRA тестове:

- 6.2.3.1. Контактни на болни с потвърдена туберкулоза;
- 6.2.3.2. С рентгенови или клинични находки, предполагащи туберкулоза;
- 6.2.3.3. Имигрирали от страни с широко разпространение на туберкулоза (Азия, Близкия Изток, Африка, Латинска Америка и страните от бившия Съветски съюз), включително чуждестранно осиновени деца от тези страни;
- 6.2.3.4. Пребивавали в ендемични страни или в продължителен контакт с лица, живеещи в страни с широко разпространение на туберкулоза

6.2.4. ТКТ и/или IGRA се изследват ежегодно при:

- 6.2.4.1. Деца, заразени с HIV;
- 6.2.4.2. Юноши, принудително живеещи в социални заведения и в домове за деца, лишени от родителски грижи;
- 6.2.4.3. Деца на улицата;
- 6.2.4.4. Деца с повишен риск от прогресиране на инфекцията в болест:
 - 6.2.4.4.1. Захарен диабет;
 - 6.2.4.4.2. Хронична бъбречна недостатъчност;
 - 6.2.4.4.3. Непълноценно хранене;
 - 6.2.4.4.4. Първичен и вторичен имуноен дефицит.

При тези деца, при наличие на условия, може да възникне възможност за преминаване на ЛТБИ към туберкулозно заболяване, което в повечето случаи протича тежко. При наличието на епидемиологични фактори, обуславящи появата на ЛТБИ при тези деца, задължително се провеждат всички имунологични тестове за доказване на същата. При децата, подлежащи на имunosупресивна терапия, включително продължителна стероидна терапия, както и при предстояща терапия с анти-TNF- α , имунологичните тестове задължително се провеждат преди започване на съответното лечение.

6.3. Приложение и интерпретация на тестовете за ЛТБИ

6.3.1. Приложение и отчитане на ТКТ

6.3.1.1. Необходимите инструменти за приложение на ТКТ на Манту включват:

- 6.3.1.1.1. Спринцовка с вместимост 1 мл., градуирана през 0,1 мл.;
- 6.3.1.1.2. Ампула със съответната концентрация туберкулин и задължително отбелязан срок на годност.

6.3.1.2. Условия за съхранение на разтвора на пречистен протеинов дериват (ППД) на туберкулин:

- 6.3.1.2.1. Съхранява се в хладилник, при температура 4-8°C, отделно от другите биологични разтвори (напр. ваксини срещу дифтерия, тетанус и др.);
- 6.3.1.2.2. За да се избегнат колебания на температурата, ампулите не се съхраняват на вратата на хладилника

6.3.1.2.3. На ампулата се поставя етикет с датата, на която е отворена. Отворената ампула се използва **само** в рамките на 8 часа.

6.3.1.3. Изисквания при провеждането и отчитането на ТКТ:

6.3.1.3.1. Спринцовките трябва да бъдат изхвърлени веднага след употребата им.

6.3.1.3.2. Да се избягват места на кожата с вени, обриви или излишно окосмяване.

6.3.1.3.3. Туберкулинът се инжектира в горната трета на воларната страна на предмишницата. Мястото се почиства с тампон със спирт и се инжектира 0.1 мл 5 ТЕ ППД туберкулин вътрекожно. След правилно инжектиране се образува папула с размери 6-10 мм.

6.3.1.3.4. Ако не се оформи папула, инжектирането трябва да се повтори веднага на другата ръка.

6.3.1.3.5. Ако се появи кръвене, то се спира с памук на мястото на инжектиране.

6.3.1.3.6. Да не се покрива мястото на инжектирането с превръзка.

6.3.1.3.7. Да се запише часът и датата на провеждане на ТКТ, мястото на вътрекожната инжекция, производителят на разтвора ППД туберкулин, номерът на партидата и срокът на годност.

6.3.1.3.8. Да се информират родителят и детето с писмена инструкция за отчитане на резултатите от ТКТ на 72-ия час (3-ия ден).

6.3.1.3.9. Отчита се напречният размер на инфилтратата от лекар или от професионално подготвени медицински сестри под контрола на лекар.

6.3.1.4. Приети критерии в България за размер на ТКТ:

6.3.1.4.1. Количествени критерии:

6.3.1.4.1.1. **Отрицателна** реакция – напречен размер на инфилтратата **до 5 мм.** включително.

6.3.1.4.1.2. **Нормергична** реакция – напречен размер на инфилтратата **от 6 до 14 мм.** включително.

6.3.1.4.1.3. **Хиперергична** реакция – напречен размер на инфилтратата **15 мм. и повече.**

6.3.1.4.2. Качествени белези на инфилтратата

6.3.1.4.2.1. Дълбочина (височина)

6.3.1.4.2.2. Плътност

6.3.1.4.2.3. Повърхност

6.3.1.4.2.4. Наличие на була

6.3.1.4.2.5. Цвят

6.3.1.4.2.6. Наличие на лимфангит

6.3.1.4.2.7. Поява на регионален (кубитален) лимфаденит

6.3.1.4.2.8. Продължителност на проявление

6.3.1.4.2.9. Остатъчна пигментация

6.3.1.4.2.10. Десквамация на мястото на инфилтратата

6.3.1.5. Ограничения при прилагането на ТКТ при деца:

6.3.1.5.1. Слаба специфичност – кръстосана чувствителност с БЦЖ щам и атипичните микобактерии.

6.3.1.5.2. Необходима е двукратна визита при лекар.

6.3.1.5.3. Отчитането е субективно и ако не се извършва от квалифициран медицински персонал, се получават грешки.

6.3.1.5.4. Наличие на псевдоотрицателни реакции.

6.3.1.5.5. Неявяване на пациента за отчитане на пробата на 72-ия час.

6.3.1.6. Причини за фалшиво отрицателен ТКТ

6.3.1.6.1. Инфекциозни заболявания

6.3.1.6.1.1. Вирусни (морбили, грип, заушка, варицела, СПИН).

6.3.1.6.1.2. Бактериални (тиф, бруцелоза, проказа, пертусис).

6.3.1.6.1.3. Микотични заболявания (южноамериканска бластомикоза).

6.3.1.6.1.4. Тежки дисеминирани форми на туберкулоза.

6.3.1.6.2. Вирусни ваксини

6.3.1.6.2.1. Морбили.

6.3.1.6.2.2. Пертусис.

6.3.1.6.2.3. Полиомиелит.

6.3.1.6.2.4. Противогрипна ваксина.

6.3.1.6.3. Метаболитни заболявания

6.3.1.6.3.1. Хронична бъбречна недостатъчност.

6.3.1.6.4. Хранителни фактори

6.3.1.6.4.1. Продължително белтъчно гладуване.

6.3.1.6.5. Заболявания на лимфната система

6.3.1.6.5.1. Ходжкинов лимфом.

6.3.1.6.5.2. Неходжкинов лимфом.

6.3.1.6.5.3. Хронична лимфоидна левкоза.

6.3.1.6.5.4. Саркоидоза.

6.3.1.6.6. Лекарствени продукти

6.3.1.6.6.1. Кортикостероиди.

6.3.1.6.6.2. Цитостатици.

6.3.1.6.6.3. Антибиотици.

6.3.1.6.7. Стрес (стресови състояния)

6.3.1.6.7.1. Хирургични интервенции.

6.3.1.6.7.2. Изгаряния.

6.3.1.6.7.3. Психични заболявания.

6.3.1.6.7.4. Отхвърляне на присадката при трансплантации.

6.3.1.6.8. Фактори, отнасящи се до туберкулина

6.3.1.6.8.1. Неправилно съхранение (излагане на светлина и топлина).

6.3.1.6.8.2. Неправилно разреждане.

6.3.1.6.8.3. Денатурация на белтъка в препарата.

6.3.1.6.8.4. Замърсяване (допълнително след отваряне на флакона).

6.3.1.6.8.5. Абсорбция на белтъчни субстанции от Туин 80.

6.3.1.6.9. Фактори, отнасящи се до начина на приложение

6.3.1.6.9.1. Инжектиране на малко количество от антигена.

6.3.1.6.9.2. Дермално инжектиране.

6.3.1.6.9.3. Забавено и непълно инжектиране на антигена след навлизане на иглата в интрадермалното пространство.

6.3.1.6.10. Фактори, които влияят при отчитане на ТКТ

6.3.1.6.10.1. Отчитане от недостатъчно квалифициран медицински персонал.

6.3.1.6.10.2. Грешка при отчитане на ТКТ.

6.3.2. Ограничения при използването на IGRAs при деца

6.3.2.1. Проучванията, оценяващи IGRA тестовете при децата, са недостатъчни.

6.3.2.2. Оскъдните проучвания и липсата на регламент за приложението им при деца досега ограничаваха изпълнението на IGRAs в педиатричната практика.

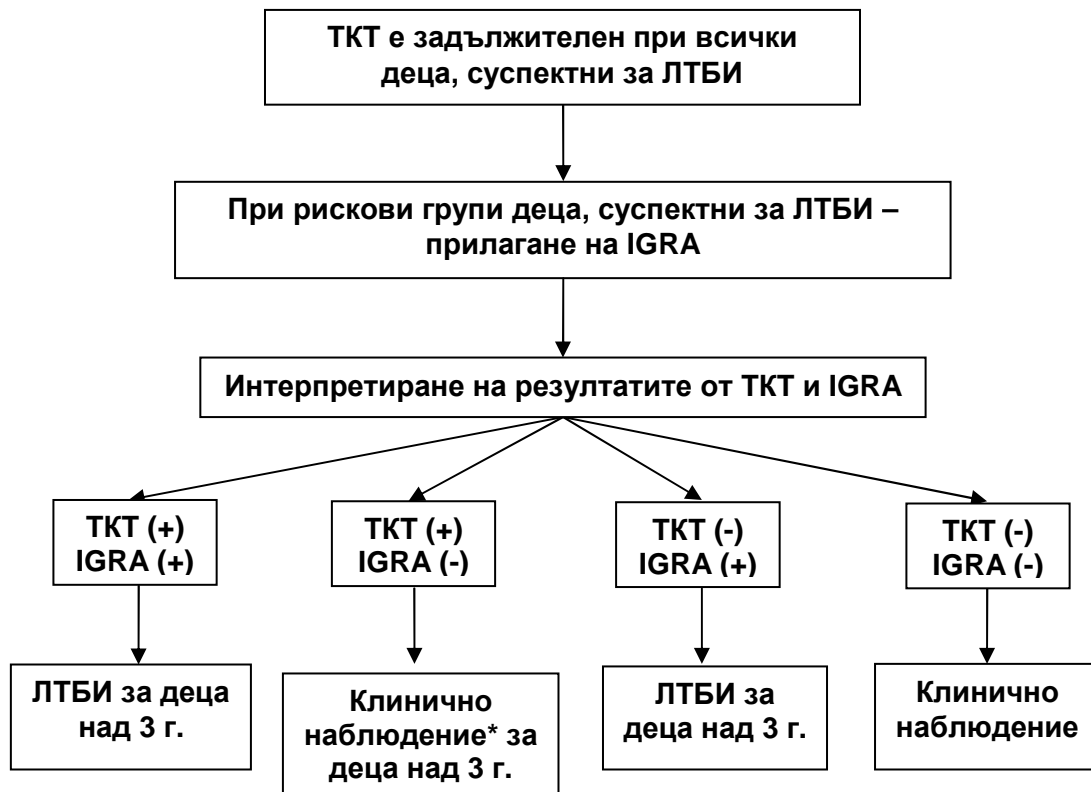
6.3.2.3. Техническите затруднения се отнасят до взимането на кръв за тези тестове и необходимостта от относително голямо количество кръв от малките деца.

6.3.2.4. Липсата на финансиране от НЗОК на IGRA тестовете в доболничната и болнична помощ също затруднява използването им.

По-високата чувствителност на IGRAs при малки деца и имunosупресирани пациенти позволява по-прецизно диагностициране и проследяване, особено при деца с висок риск.

Положителните резултати от IGRA тестовете при ЛТБИ не показват доколко инфектираните са изложени на риск от прогресия на инфекцията в активна туберкулоза.

Фигура 6.1. Схема за различни комбинации от резултати от ТКТ и IGRA тестовете при рискови групи деца.



* Контрол на наблюдаваните деца след 3 месеца – ТКТ, IGRA, рентгенография на гръден кош, при показания – микробиологично изследване.

На Таблица 6.1 са представени заболявания, свързани с първичен и вторичен имунен дефицит при деца, които могат да повлияят върху резултатите от ТКТ и IGRA тестовете.

Таблица 6.1. Заболявания, влияещи върху ТКТ и IGRA тестовете

Първичен имунен дефицит	Вторичен имунен дефицит
Синдром на Di Georgy Изолиран Т-клетъчен дефицит Хронична грануломатозна болест	Диабет ХБН Хематологични заболявания Недохранване (гладуване) Други хронични заболявания

Деца във възрастовата група 0-3 години с туберкулинова чувствителност (ТКТ) ≥ 15 мм. и/или положителен IGRA тест са еквивалент на болни от туберкулоза.

6.4. Химиопрофилактика при ЛТБИ у деца

6.4.1. Обосновка за химиопрофилактика при деца с ЛТБИ

6.4.1.1. Малките деца са изложени на голям риск от прогресия от латентна инфекция в заболяване.

6.4.1.2. Инфекцията при тях е по-масивна и опасна.

6.4.1.3. Лекарствените продукти, използвани за лечение на ЛТБИ, се понасят добре от децата и не предизвикват токсичност.

6.4.1.4. Децата са потенциален контингент за развитие на болестта

6.4.2. Значение на провежданата химиопрофилактика

6.4.2.1. Химиопрофилактиката има съществено значение при деца с повишен риск от туберкулоза, контактни на активно болен от туберкулоза възрастен, HIV инфекция, имунопрометирани, емигранти от страни с висок епидемиологичен риск.

6.4.2.2. Химиопрофилактиката намалява риска от прогресиране на осъществена туберкулозна инфекция.

6.4.2.3. Химиопрофилактиката при контактни на активно болни с MDR-TB има изключително значение за възпрепятстване развитието на активна туберкулоза, осъществена от MDR-TB.

6.4.3. Видове химиопрофилактика

6.4.3.1. Изониазид (самостоятелно)

6.4.3.1.1. **Доза – 5 мг/кг.т. (максимум 300 мг. дневно)**, двукратно разделен на два еднакви приема.

6.4.3.1.2. Продължителност **6 месеца** – при здрави деца със съхранена имунна реактивност.

6.4.3.1.3. При HIV инфектирани деца, деца с ХБН, хематологични заболявания, диабет и при първичен или вторичен имунен дефицит, профилактиката продължава **12 месеца**;

6.4.3.1.4. При всички деца **преди** започване на химиопрофилактиката се провежда изследване с **ТКТ и/или IGRA тестове**.

След приключване на целия курс на химиопрофилактика отново се провежда ТКТ и/или IGRA тестове. При постигане инактивация на инфекциозния резервоар и десенсибилизация на детския организъм трябва да се отчети снижение на показателите в сравнение с изходните. При имунизирани деца се очаква понижаване на изходните нива или нормализиране на същите.

6.4.3.2. Химиопрофилактика при деца, изложени на риск от MDR-TB

В настоящия момент няма достатъчно проучвания при деца, изложени на риск от инфекция с MDR-TB.

Деца, контактни на пациенти с MDR-TB, **задължително след консултация със специалист по детска пневмология и фтизиатрия**, се третират с два лекарствени продукта, към които е доказана чувствителност при източника на инфекция, в срок **до 9 месеца**. Същите подлежат на активно наблюдение с контролни прегледи на всеки 6 месеца в продължение на 2 години, считано след приключване на лечението за ЛТБИ.

6.4.4. Мониторинг на химиопрофилактиката при деца с ЛТБИ

6.4.4.1. Всички деца с доказана ЛТБИ приемат назначения лекарствен продукт в определената доза, последователност и срок.

6.4.4.2. Ежемесечно се извършва преглед на приема на лекарствения/те продукт/и, поносимостта към него/тях, и обучение на родителите.

6.4.4.3. При деца, контактни на възраст с MDR-TB, наблюдението се извършва от патронажната сестра от съответното областно лечебно заведение и от ОПЛ по местоживееене.

6.4.4.4. При деца с HIV инфекция или с друг имунен дефицит, контролът се извършва от патронажната медицинска сестра от съответното областно лечебно заведение и от ОПЛ по местоживееене.

6.4.4.5. Всички деца, провеждащи химиопрофилактика, при които има съмнение за активна туберкулоза, се насочват към Университетска Детска Клиника по Белодробни Болести към СБАЛББ „Света София“ ЕАД, гр. София.

7. ЛЕЧЕНИЕ НА ЛАТЕНТНАТА ТУБЕРКУЛОЗНА ИНФЕКЦИЯ ПРИ ВЪЗРАСТНИ

Лечението на ЛТБИ е важна **профилактична мярка** и въпреки че е възприета в световен мащаб, съществуват **различия** в терапевтичните подходи в отделните страни, в зависимост от епидемиологичния риск и националните стратегии.

Важен елемент е не само започването, но и завършването на химиопрофилактиката в необходимия срок. Продължителната химиопрофилактика води до липса на сътрудничество от пациентите, а това създава условия за развитие на резистентност.

Вземането на решение за лечението на ЛТБИ е сложен процес. Основните въпроси, на които трябва да се отговори преди то да започне, са:

- **Каква е вероятността да се развие активна туберкулоза?**
- **Какви са рисковете от евентуално провеждане на лечение на ЛТБИ?**
- **До каква степен се очаква сътрудничество от страна на пациента?**

Лечение на ЛТБИ не трябва да започва, докато не се изключи активна туберкулоза.

Важно е да се оцени и наличието на остро или хронично заболяване на черния дроб, което също е относително противопоказание за лечение при ЛТБИ.

В случаите, когато се подозира недобро сътрудничество от страна на пациента, е уместно лечението да се провежда под пряко наблюдение на приема на лекарствения продукт или да се избере по-кратък режим с два лекарствени продукта. Ако е известен източникът на заразяване, е необходимо да се потърси информация за чувствителността на щамата и терапевтичната схема да се съобрази с тези данни.

7.1. Индикации за лечение на ЛТБИ

Лечение на ЛТБИ трябва да се предлага основно на инфектирани лица с висок риск от развитие на активна туберкулоза.

При вземане на решение за провеждане на лечение на ЛТБИ се имат предвид както резултатите от ТКТ и други изследвания (вж. Глава 4: „Диагноза на

латентна туберкулозна инфекция при възрастни лица”), така и наличието на рискове за преминаване на латентната инфекция в активна.

7.1.1. Лица без рискови фактори за прогресиране на ЛТБИ в активна инфекция, могат да бъдат обсъдени за превантивно лечение при **ТКТ \geq 15 мм.**

7.1.2. Ако е налице висок риск от развитие на активна туберкулоза, лечение на ЛТБИ се препоръчва при **ТКТ над 5 мм.**

Високорискови са следните групи:

7.1.2.1. Близък контакт с туберкулозно болен, и/или наличие на фиброзни изменения на рентгенографията на гръден кош, които могат да се свържат с прекарана в миналото туберкулоза¹ и при липса на предхождащо противотуберкулозно лечение.

7.1.2.2. Предстояща или скорозна трансплантация;

7.1.2.3. HIV серопозитивен статус.

7.1.3. Подходящи за лечение на ЛТБИ са и пациентите от посочените по-долу рискови групи в случай, че ТКТ е \geq 10 мм.:

7.1.3.1. Имуносупресирани поради различни други причини (напр. лечение с преднизолон повече от 15 мг за повече от един месец, лечение с анти-TNF- α -антитела и др.).

7.1.3.2. Имигранти от страни, в които заболяемостта от туберкулоза е висока.

7.1.3.3. Интравенозно употребяващи наркотици.

7.1.3.4. Персонал в микробиологични лаборатории за туберкулоза.

7.1.3.5. Пациенти с високорискова коморбидност.

7.2. Лекарствени продукти и режими

Общоприето е становището, че най-подходящ лекарствен продукт е **Изониазид (Н)**. Дозировката при възрастни е **5 мг/кг (максимум 300 мг дневно) еднократно**. Добавянето на Витамин В₆ (пиридоксин) в доза 25 мг. дневно е показано в случаите на нерационално хранене, алкохолизъм, HIV коинфекция, бременност, диабет, уремия или други заболявания, които предразполагат към развитие на невропатия.

Най-често се използват деветмесечен и шестмесечен режим с **ежедневно приложение** на лекарствения продукт. В някои страни Изониазид се прилага двукратно седмично за 9 или 6 месеца в доза 20-30 мг/кг (максимално 900 мг) еднократно за деня, но задължително при стриктно пряко наблюдение на приема на лекарствения продукт.

Другият лекарствен продукт, използван за лечение на ЛТБИ, е **Рифампицин (R)** в доза **10 мг/кг (максимум 600 мг дневно)**. Той се използва в случай, че Изониазид не е подходящ поради опасения за токсичност, непоносимост, инфекция с резистентен към Изониазид щам или когато се цели съкращаване на срока на терапевтичния курс.

Използва се и прилагане на двойна комбинация **Изониазид и Рифампицин** за три месеца ежедневно.

¹ Калцификати в лимфните възли, белодробния паренхим и върхови или базални плеврални задебелявания са свързани с малък риск от реактивация на туберкулозата и не налагат лечение на ЛТБИ, ако липсват други рискови фактори.

В редки случаи може да се използва и комбинацията **Рифампицин (R) и Пиразинамид (Z)** ежедневно за два месеца, но в много страни тя вече **не се препоръчва** поради завишен риск от нежелани странични явления от страна на черния дроб (потенциален хепатотоксичен ефект).

Като най-подходящ режим за прилагане в нашата страна се препоръчва Изониазид ежедневно за 6 месеца.

В случаите, когато се цели съкращаване на срока на лечението, е уместна комбинация на Изониазид и Рифампицин за два месеца при ежедневен прием на лекарствените продукти или за три месеца при интермитентно лечение, или само Рифампицин за четири месеца.

7.3. Мониториране на лечението на ЛТБИ

Чернодробната функция се изследва ежемесечно. Необходимо е и клинично мониториране с насоченост за оплаквания от страна на черния дроб, особено при пациенти над 35 годишна възраст. Пациентът трябва да се инструктира за спиране на терапията и незабавна консултация в случай на тяхната поява.

Пациентите, които са показани за лечение на ЛТБИ, но са го отказали, трябва да бъдат добре информирани за клиничната симптоматика на туберкулозата и да бъдат посъветвани да се обърнат към специалист своевременно при появата на оплаквания, както и да бъдат проконтролирани с рентгенография на белите дробове след 3 месеца и след 6 месеца.

7.4. Лечение на ЛТБИ при специални ситуации

7.4.1. Контактни на пациенти с активна туберкулоза лишени от свобода

Поведението при лицата, контактни на доказани пациенти с туберкулоза лишени от свобода, е уточнено в „Методичното указание за контрол на туберкулозата в местата за лишаване от свобода“, утвърдено със Заповед № РД 09-677/08.12.2009 г., и в Наредба №2 от 22 март 2010 г. на Министерство на здравеопазването и Министерство на правосъдието за условията и реда за медицинското обслужване в местата за лишаване от свобода (обн., ДВ бр. 31 от 23 април 2010 г.). В съответствие с тях лечебното заведение в затвора или поправителния дом определя, обработва, профилактира и води регистър на пациентите с туберкулоза и контактните с тях лица от мястото за лишаване от свобода. Микробиологичните изследвания за туберкулоза са задължителни и по отношение на определените като контактни лица. Лекарствените продукти за химиопрофилактика на контактните в затворите се осигуряват безплатно от Министерство на здравеопазването и се получават от областното лечебно заведение за туберкулоза.

7.4.2. Бременност

По време на бременност, лечение на ЛТБИ не се препоръчва, с изключение на случаите с HIV коинфекция или скорошен и близък контакт с бацилоотделител. Лечението трябва да се има предвид в периода след раждането, задължително след изключване на активна туберкулоза и при стриктно мониториране за хепатитни прояви. Задължително е добавянето на Вит. В₆.

7.4.3. Бъбречна недостатъчност / хемодиализа

В тези случаи се препоръчват стандартните режими за химиопрофилактика. Както Изониазид, така и Рифампицин се метаболизират в черния дроб, така че

серумните им нива не се повишават при бъбречна недостатъчност. Лекарствата не се диализират, поради което не е необходима корекция на дозировката.

7.4.4. Контактни на пациенти с MDR-TB

Поведението при контактните на случаите с MDR-TB и XDR-TB е уточнено в „Методичното указание за терапевтично поведение при резистентна туберкулоза“, утвърдено със Заповед № РД 09-54/29.01.2010 г. на министъра на здравеопазването. В съответствие с насоките в него, всички близки контактни на болен с MDR-TB трябва да бъдат издирени, анкетирани и обхванати с диагностичен минимум изследвания.

Единствените режими на химиопрофилактика, които са проучени досега, се базират основно на Изониазид и по-малко на Рифампицин. Тъй като по определение MDR-TB е с устойчивост и към двата горепосочени лекарствени продукта, малко вероятно е прилагането им да повлиява латентната инфекция, причинена от щам с MDR-TB, и да предотврати развитието на активно туберкулозно заболяване.

Ако е налице висок риск от развитие на заболяване, може да се използва двойна комбинация от лекарствени продукти, към които подозираният щам е с доказана чувствителност.

Контактите на пациентите с MDR-TB, при които е диагностицирана латентна инфекция, може да не са инфектирани със същия щам. Някои от тях може да са инфектирани с щамове, чувствителни към Изониазид, особено в регионите с високо бреме на заболяването, където могат да циркулират различни туберкулозни щамове в домовете, училищата, работните места и т.н. Проучвания в региони с високо бреме на туберкулозата са показали, че около 1/2 до 2/3 от членовете на едно домакинство имат един и същ туберкулозен щам, определен с генетично изследване.

Хората в близък контакт с пациенти с резистентна туберкулоза трябва да бъдат внимателно клинично проследявани за период от поне две години. Ако при тях се развие активно заболяване, се препоръчва незабавно започване на лечебен режим за MDR-TB.

Въз основа на събраните до момента доказателства, **СЗО не препоръчва универсалната употреба на лекарствени продукти от втори ред за химиопрофилактика на контактните на MDR-TB.**

7.5. Странични ефекти, свързани с лечението на ЛТБИ

7.5.1. Изониазид

Обикновено Изониазид се понася добре в обичайните дозировки. Алергични реакции – системни или кожни, понякога могат да се проявят в първите седмици на лечението. При поява на сънливост се препоръчва вечерен прием. При риск от развитие на периферна полиневропатия (недохранване, алкохолизъм, HIV инфекция, бъбречна недостатъчност, диабет) допълнително трябва да се приема по 25 мг дневно Вит. В₆. При установена такава, дозата на Вит. В₆ е по-висока: 50-75 мг дневно. Макар и рядко, могат да се изявят и други нежелани неврологични прояви: оптичен неврит, токсична психоза, генерализирани гърчове. Те налагат спиране на лечението.

Медикаментозният хепатит е рядко, но сериозно странично явление. Той се дефинира като повишени нива на билирубин, АСАТ и АЛАТ повече от 5 пъти над нормата без симптоми, или повече от 3 пъти над нормата, но съпроводено с клинични симптоми (гадене, повръщане и др.). Среща се обикновено при пациенти над 35 годишна възраст, особено при такива с предхождащо чернодробно заболяване и алкохолизъм. Обикновено се овладява при спиране на лекарствата, но има случаи, при които се развива чернодробна недостатъчност. Това става най-често когато лекарството е приемано и след появата на симптоматиката или при липса на адекватно проследяване на пациента. Лекото завишение на трансаминазите в началото на лечението не е индикация за прекъсването му и обикновено отзвучава спонтанно.

Други редки странични ефекти на Изониазид са: пелагра, анемия, артралгия, лупус-подобен синдром, главоболие. Лекарственият продукт не трябва да се използва при анамнеза за странични действия от неговото приложение в миналото. При лечение с Изониазид е необходимо прецизиране на дозировката на някои лекарства поради инхибиране на ензимите, отговорни за техния метаболизъм. Той може да повиши токсичността на карбамазепин, бензодиазепини, ацетаминофен, натриев валпроат или други антиепилептични средства, серотонинергични антидепресанти, дисулфирам, варфарин и теофилин.

Лекарственият продукт трябва да се съхранява в добре затворени контейнери на защитено от светлина място.

7.5.2. Рифампицин

Рифампицин се понася добре от повечето пациенти в препоръчителните дозировки, но може да предизвика странични ефекти от страна на гастроинтестиналния тракт: коремна болка, гадене, повръщане, както и сърбеж с или без обрив.

Други по-редки странични действия са: повишена температура, грипоподобен синдром, временна олигурия, хемолитична анемия и тромбоцитопения. При HIV позитивни пациенти може да се изяви ексфолиативен дерматит. Умерено повишаване на трансаминазите и билирубина често се установява в началото на курса на лечение, но обикновено е временно и без клинично значение. Понякога обаче може да се разгъне медикаментозен хепатит с летален изход, поради което не трябва да се надвишава ежедневно препоръчаната максимална доза от 600 мг.

При прием на Рифампицин се появява **червено-оранжево оцветяване** на урината, понякога и на други телесни течности: сълзи, слюнка, храчки, плеврален излив и др. Контактни лещи биха могли да се оцветят трайно.

Рифампицин индуцира чернодробните ензими и може да се наложи повишаване на дозите на някои лекарства, които се метаболизират в черния дроб, напр. някои антиретровирусни лекарствени продукти (протеазните инхибитори и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза), някои противогъбичкови лекарства, макролиди, доксициклин, хлорамфеникол, хормонални препарати (етинилестрадиол, тамоксифен, левотироксин), метадон, варфарин, циклоспорин, кортикостероиди, антиконвулсанти, дигоксин, верапамил, нифедипин, дилтиазем, пропранолол, метопролол, еналаприл, лосартан, хинидин,

мексилетин, пропафенон, теофилин, сулфанилурийни антидиабетни средства, симвастатин, флувастатин, бензодиазепини, халоперидол и др.

Тъй като Рифампицин редуцира ефекта на оралните контрацептиви, пациентките в детородна възраст се съветват да ползват орални контрацептиви с по-висока доза естроген (50 мкг) или да използват други методи за контрацепция, докато трае лечението с Рифампицин и поне един месец след това.

Лекарственият продукт трябва да се съхранява в добре затворени контейнери на защитено от светлина място.

7.6. Организация на лечението на лицата с ЛТБИ

7.6.1. Лекарствените продукти за лечение на лицата с ЛТБИ се осигуряват със средства от бюджета на Министерство на здравеопазването по „Националната програма за превенция и контрол на туберкулозата в Република България“. Те се разпределят за областните лечебни заведения за диагностика и лечение на туберкулоза на базата на броя регистрирани, лекувани и съобщени случаи с ЛТБИ във всяка област през предходния отчетен период. Лекарствените продукти за лечение на ЛТБИ са напълно безплатни за пациентите по време на целия курс на химиопрофилактика.

7.6.2. Всяко областно лечебно заведение за диагностика и лечение на туберкулоза води регистър и съобщава на „Националната програма за превенция и контрол на туберкулозата“ лицата с ЛТБИ от областта (включително случаите, съобщени от мястото/та за лишаване от свобода в областта). В регистъра се включват:

7.6.2.1. Контактни на болни с активна туберкулоза.

7.6.2.2. Деца от 0 до 17 години с хиперергичен ТКТ на Манту, установен при предреваксинално изследване по повод реимунизация с ваксината БЦЖ в рамките на Националния имунизационен календар.

7.6.2.3. HIV серопозитивни лица с ЛТБИ.

7.6.2.4. Лица с други прояви на имunosупресия и с висок риск от развитие на активна туберкулоза, които са с установена ЛТБИ.

7.6.2.5. Медицински персонал с ЛТБИ.

7.6.2.6. Други лица с ЛТБИ, установена по време на други диагностични изследвания.

7.6.3. Преди започване на лечението медицинският специалист (областен DOTS мениджър, лекар, наблюдаващ лечението, патронажна медицинска сестра) предоставя информация на достъпен език на лицето с ЛТБИ и неговите близки за естеството на инфекцията, за лечението и потенциалните нежелани лекарствени реакции, и за необходимостта от сътрудничество и спазване на целия терапевтичен курс.

7.6.4. Мониторингът на лечението се извършва ежемесечно, с насочен разпит и клинично наблюдение на пациентите за прояви на нежелани реакции на лекарственият/те продукт/и. Лекарствените продукти се дават на лицето за периода до следващото посещение.

7.6.5. При лицата с ЛТБИ, които е по-вероятно да не спазват лечението или които принадлежат към рискови социални групи, следва да се потърси съдействието на ОПЛ, НПО, работещи с рисковите групи и сътрудници в общността, за оказване на

съдействие и придържане на пациентите към терапията. Могат да се предложат стимули (ваучери за храна, покриване на транспортни разходи за контролните прегледи и т.н.), които да улеснят и мотивират пациентите да спазват лечението. За лицата с ЛТБИ, при които има доказателства за прекъсване на лечението, лекарственият продукт може да се прилага интермитентно, но при стриктно пряко наблюдение на приема от страна на медицински специалист, със съдействието на НПО или обучен сътрудник от общността.

7.6.6. След приключване на курса на лечение на ЛТБИ се извършва контролно имунологично изследване.

8. ИНФЕКЦИОЗЕН КОНТРОЛ ПРИ ЛАТЕНТНАТА ТУБЕРКУЛОЗНА ИНФЕКЦИЯ

Степента на риска от разпространяване на ЛТБИ е различен за различните географски райони, сред общото население и в лечебни заведения в един и същ район, различните структури в едно и също лечебно заведение и сред различните медицински специалисти.

Рискът от развитие на ЛТБИ сред медицинския персонал в лечебните заведения за лечение и диагностика на туберкулоза е много по-голям в сравнение с разпространението на ЛТБИ сред общото население или сред медицински персонал от други лечебни заведения, при които вероятността да бъдат изложени на риск от заразяване с *M. tuberculosis* е малка.

Рискът от развитие на ЛТБИ сред лица в затворени колективи (затвори, приюти, домове за стари хора, домове за временно настаняване) и сред контакти на болни с туберкулоза лица от първи и втори кръг е по-висок в сравнение с този сред общото население.

Оценката на риска за развитие на ЛТБИ е специфична за всяко лечебно заведение и за всяко лице и определя необходимите мероприятия за контролиране на инфекцията.

8.1. Кръгове контактни лица според риска от инфектиране и заболяване от туберкулоза

8.1.1. Първи кръг – лица, които живеят и/или работят в близък контакт с болния от туберкулоза и са в контакт повече от 8 часа дневно:

8.1.1.1. Лица от семейството, с които болният живее съвместно;

8.1.1.2. Лица от работното място;

8.1.1.3. Лица от детски и учебни заведения;

8.1.1.4. Лица от обкръжението в местата за лишаване от свобода;

8.1.1.5. Лица от психиатрични заведения, социални заведения, места за бежанци, бездомни и др.

8.1.2. Втори кръг – лица, с които болният е във временен, по-кратък, но ежедневен контакт в затворени помещения: на работното място, детски заведения, училища, университети, колежи и други колективи.

8.1.3. Трети кръг – случайни контакти, краткотрайни през годината: редки срещи с членове от семейството или други срещи.

8.1.4. Четвърти кръг – останалите контактни, които не принадлежат към предходните три кръга, но дават информация за случаен контакт с болен от туберкулоза: в заведения за обществено хранене, в обществения транспорт и т.н.

8.2. Отговорни институции при издирване и обхващане на контактните

За активното издирване на контактните са отговорни:

8.2.1. Лечебни заведения за диагностика и лечение на туберкулоза – определят мероприятия за превенция и контрол на вътреболничните инфекции (ВБИ) и определят в кой кръг се намират контактните, провеждат консултация, диагностика и профилактика.

8.2.2. Общопрактикуващи лекари (ОПЛ) – насочват контактните към лечебното заведение за диагностика и лечение на туберкулоза и съдействат при издирването и провеждането на химиопрофилактиката.

8.2.3. Регионални здравни инспекции (РЗИ) – контролират и съдействат за издирването и обхващането на контактните с химиопрофилактика, водят регистър на болни с туберкулоза и контактни лица.

8.2.4. Неправителствени организации (НПО) – издирват, мотивират и съдействат за провеждане на консултации, изследвания и химиопрофилактика сред представителите от рисковите групи.

8.3. Фактори, които повишават риска за трансмисия на туберкулозната инфекция при контактните лица

8.3.1. Близост и времетраене на контакта.

8.3.2. Степен на активност на източника на инфекция – с положителен (с бацилоотделяне) или с отрицателен резултат от микробиологично изследване на храчка.

8.3.3. Контакт с пациент с туберкулоза на белите дробове, ларинкс и/ или трахея, с кашлица, с положителен резултат от директна микроскопия, с наличие на каверна/и и при неспазване на правилна хигиена на кашляне.

8.3.4. Късно или погрешно поставена диагноза.

8.3.5. Несвоевременно започване на лечението на източника на инфекция.

8.3.6. Липса на вентилация, неадекватно почистване и дезинфекция на помещения и апаратура.

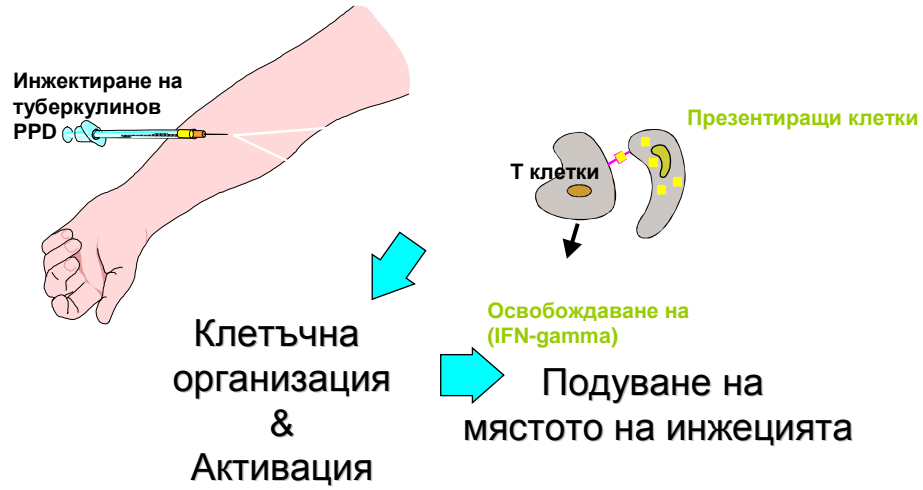
8.3.7. Липса на лични средства за предпазване от въздушно-капковия път на предаване на инфекцията.

8.3.8. Подценяване на риска от страна на медицинските специалисти.

Речник на използваните съкращения в Методическото указание

АЛАТ	Аланин-аминотрансфераза
АСАТ	Аспартат-аминотрансфераза
BCG	Bacillus Calmette-Guérin, БЦЖ-ваксина
CD4	Cluster of Differentiation 4, Клъстер на диференциране 4
CFP-10	Culture Filtrate Protein 10
ДНК	Дезоксирибонуклеинова киселина
DOTS	Directly Observed Treatment – Short course, Стратегия на СЗО за пряко наблюдавано лечение на туберкулозата в съкратени срокове
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control, Европейски център за превенция и контрол на заболяванията
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, Имуноензимен анализ
ELISPOT	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Spot assay, Имуноензимен спот анализ
ESAT-6	Early Secreted Antigenic Target 6
HIV	Human Immunodeficiency Virus, Вирус на човешкия имуноен дефицит
IFN- γ	Interferon-Gamma, Интерферон-гама
IGRA	Interferon Gamma Release Assay, Тест, базиран на продукцията на Интерферон-гама
ЛТБИ	Латентна туберкулозна инфекция
MDR-ТВ	Multi Drug Resistant Tuberculosis, Мултирезистентна туберкулоза
МОТТ	Mycobacteria Other Than Tuberculosis
МТВ	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , Туберкулозен микобактерий
НПО	Неправителствена организация
НПС	Негативна предиктивна стойност
НТМ	Нетуберкулозни микобактерии (NTM – Non-Tuberculosis Mycobacteria)
НЦЗИ	Национален център по здравна информация
НЦЗПБ	Национален център по заразни и паразитни болести
ОПЛ	Общопрактикуващ лекар
ППД	Пречистен протеинов дериват (PPD – Purified Proteine Derivative)
ППС	Позитивна предиктивна стойност
QFT-GIT	QuantiFERON-TB Gold In-Tube (Квантиферон – ТВ Голд Ин-Тюб)
RD-1	Region of Differences-1, Област на Различие-1
РЗИ	Регионална здравна инспекция
СЗО	Световна здравна организация (WHO – World Health Organization)
СПИН	Синдром на придобита имунна недостатъчност (AIDS – Acquired Immune Deficiency Syndrome)
Th1	T-хелперен тип 1 имуноен отговор
ТКТ	Туберкулинов кожен тест (на Mantoux)
TNF- α	Tumor Necrosis Factor-alpha, Тумор-некротизиращ фактор-алфа
ХБН	Хронична бъбречна недостатъчност
XDR-ТВ	Extensively Drug Resistant Tuberculosis, Екстензивнорезистентна туберкулоза

Измерване на Т-клетъчния отговор към ТБ, използвайки TST (Mantoux Test)

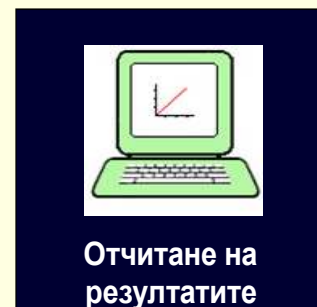


Фиг.1. QuantiFERON-TB Gold In-Tube тест

Етап 1 – Инкубиране на кръвта и събиране на плазми

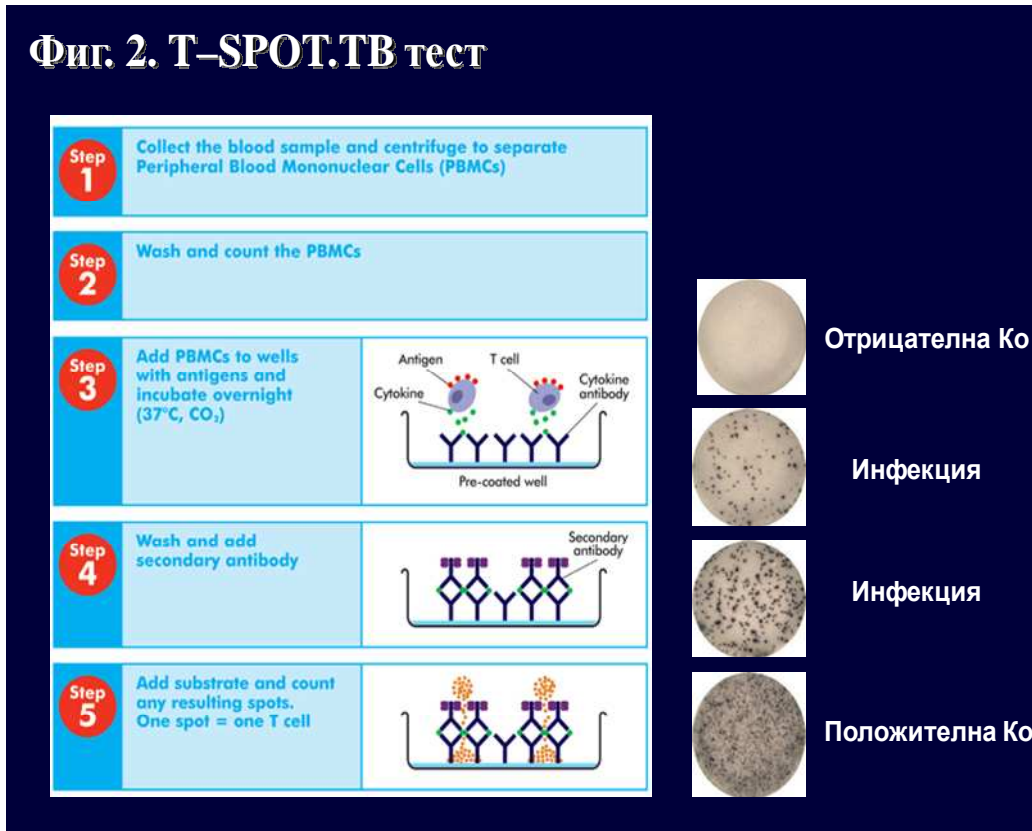


Етап 2 – IFN- γ ELISA

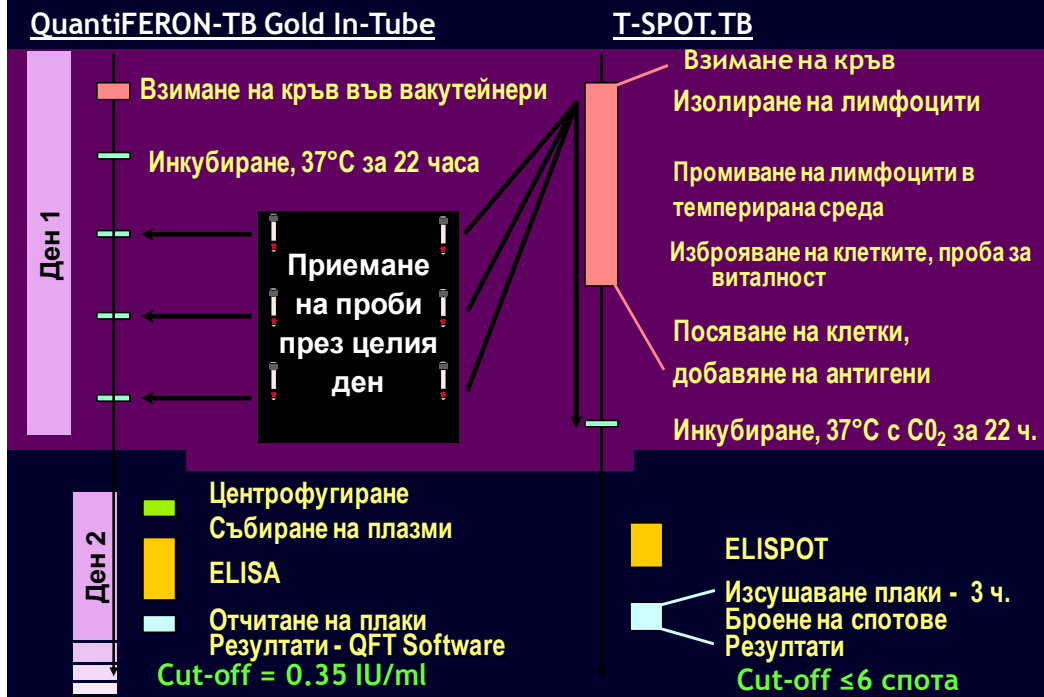


ELISA етапът – автоматизиран, лесен за изпълнение

Фиг. 2. T-SPOT.TB тест



Фиг. 3. Сравнителна характеристика на QFT GIT и T-SPOT.TB



Приложение 5

Сравнителна характеристика на QFT-GIT и T-SPOT.TB

	QFT-GIT	T-SPOT.TB
Специфичност	100%	98%
Чувствителност	92%	95%
ППС за прогресия към активна туберкулоза	2.8%	3.3%
НПС за прогресия към активна туберкулоза	99.8%	97.8%

Приложение 6

Рискови групи медицински персонал, подлежащи на еднократно годишно тестване с IGRA тестове

1. Работещи във фтизиатрично отделение/клиника и бронхологичен кабинет/отделение.
2. Работещи в патологоанатомични отделения.
3. Работещи в микробиологични лаборатории, извършващи диагностика на <i>M. tuberculosis</i> .

Приложение 7

Фиш на QUANTIFERON-TB GOLD IN-TUBE тест



1 of 1

Пациент

QuantIFERON®-TB Gold In-Tube Results

Run Date: понеделник 15 Ноември 2010
 Operator: Име на извършващия изследването
 Run Number: 1
 Kit Batch Number: Номер на кита

Valid ELISA test run.

Results						
Subject ID	Nil	TB Ag	Mitogen	TB Ag- Nil	Mitogen- Nil	Result
Патрѐнн	0,08	6,65	17,02	6,57	16,94	POSITIVE

Std	Conc	% CV	QC Result
S1	4,00	0,0	PASS
S2	1,00	0,0	PASS
S3	0,25	N/A	PASS
S4	0,00	N/A	PASS

Intercept: -1,1980 Slope: 0,8670 Correlation Coefficient: 1,00 (PASS)

Raw Data (OD)

Nil TB Ag Mitogen
 0,035 1,560 3,523

QuantIFERON®-TB Gold In-Tube results are interpreted as follows:

Nil? (IU/mL)	TB Antigen minus Nil (IU/mL)	Mitogen minus Nil (IU/mL)	QuantIFERON®-TB Gold IT Result	Report/Interpretation
≤ 8.0	< 0.35	≥ 0.5	Negative	<i>M. tuberculosis</i> infection NOT likely
	≥ 0.35 and < 25% of Nil value	≥ 0.5		
	≥ 0.35 and ≥ 25% of Nil value	Any	Positive	<i>M. tuberculosis</i> infection likely
	< 0.35	< 0.5	Indeterminate	Result are indeterminate for TB Antigen responsiveness
≥ 0.35 and < 25% of Nil value	< 0.5			
> 8.0	Any	Any		

Nil control must be ≤ 8.0 IU/mL and Mitogen - Nil must be ≥ 0.5 IU/mL OR TB Antigen - Nil must be ≥ 0.35 IU/mL for a subject to have a valid QuantIFERON®-TB Gold In-Tube result.

The Mitogen control generally elicits the greatest IFN-gamma response of the 3 samples from each subject. In some cases, the Mitogen control OD value will be above the limit of the microplate reader; this has no impact on the test interpretation. The IFN-gamma level of the Nil control is considered background and is subtracted from the TB Antigen and Mitogen results for that blood specimen. In clinical studies, less than 0.25% of subjects had IFN-gamma levels of > 8.0 IU/mL for the Nil control.

The cut-off for the QuantIFERON®-TB Gold In-Tube test is 0.35 IU/mL above the Nil control (and TB Antigen minus Nil is ≥ 25% of the Nil control) for the TB Antigen stimulated plasma sample. Individuals displaying a response to the TB Antigen above this cut-off are likely to be infected with *M. tuberculosis*.

The magnitude of the measured IFN-gamma level cannot be correlated with stage or degree of infection, level of immune responsiveness, or likelihood for progression to active disease. A positive QuantIFERON®-TB Gold In-Tube result does not necessarily indicate the presence of active tuberculosis disease. Other diagnostic procedures, such as X-ray examination of the chest and microbiological examination of sputum, should be used when TB disease is suspected.

More detailed information can be found in the 'Interpretation of Results' section of the QuantIFERON®-TB Gold In-Tube Package Insert.

Приложение 8

Фиш на T-SPOT.TB тест

Assay	T-SPOT® AutoReporter
Patient ID	Име на пациента
Result	POSITIVE
Sample	1 (A1 - D1)
Plate Layout	- A B + - A B +
Plate Name	1
Processing Date	09.11.2010 г.
User	Име на извършващия изследването

NEGATIVE	PANEL A	PANEL B	POSITIVE
Spot Count: 0	Spot Count: 15	Spot Count: 18	Spot Count: 87
Well: A1	Well: B1	Well: C1	Well: D1

Signed: _____

Dated: _____



Приложение 9

Алгоритъм за използване на IGRA тестове при HIV-серопозитивни лица

I. Основания за тестване на HIV-серопозитивни лица

Туберкулозата е най-често срещаната и тежко протичаща опортюнистична инфекция при HIV-инфектираните лица, тъй като ко-инфектираните с HIV и *M. tuberculosis*, при които се установява силно изразен имунен дефицит, много по-често развиват активна туберкуозна болест. Диагностицирането на ЛТБИ е силно затруднено поради съпътстващите имунологични нарушения, често водещи до фалшиво отрицателен ТКТ.

II. Алгоритъм за приложение на IGRA тестове (QuantiFERON-TB Gold In-Tube/T-SPOT.TB) (QFT- GIT/SPOT.TB) при клинично здрави лица, инфектирани с HIV-1:

- При всички новооткрити.
- При всички лица с HIV инфекция, при които има анамнестични данни за прекарана в миналото туберкуозна инфекция.
- При всички HIV-серопозитивни лица с рентгенологични данни за туберкуозна инфекция.
- При всички HIV-серопозитивни лица, пътували до и пребивавали в държави с високо разпространение на туберкулоза.
- При всички лица с HIV инфекция, при които има анамнестични данни за скорошен контакт с пациент с активна туберкуозна инфекция.
- При всички лица с HIV инфекция, при които няма белег от БЦЖ ваксинация.
- При всички лица с HIV инфекция, с брой на CD4+ Т лимфоцитите под 350 клк/мкл.
- При всички лица с HIV инфекция, с брой на CD4+ Т лимфоцитите под 50 клк/мкл, трябва да се предпочете използването на T-SPOT.TB теста.

1. При **положителен резултат** от IGRA теста (QFT- GIT/SPOT.TB):

- Провеждане на по-задълбочени изследвания за наличие на огнище на МТВ инфекция и при откриване на такова – назначаване на противотуберкуозна терапия, съгласно преценката на клинициста-специалист.
- При липса на огнище на МТВ инфекция – назначаване на профилактична терапия за ЛТБИ.
- IGRA тестът трябва да бъде повторен след приключване на противотуберкуозното лечение.

2. При **отрицателен резултат** от IGRA теста (QFT- GIT/SPOT.TB):

- IGRA тестването трябва да бъде повторено при поява на клинична симптоматика или при наличие на анамнестични данни за риск от заразяване с МТВ.
- При отсъствие на клинични и анамнестични данни за МТВ инфекция, IGRA тестването трябва да бъде провеждано веднъж годишно.

3. При **неопределен резултат** от IGRA теста (QFT- GIT/SPOT.TB):

- Внимателен анализ и изследване на пациента с оглед установяване на други съпътстващи заболявания, водещи до силно изразен имунен дефицит, и провеждане на необходимото лечение.
- Повторно тестване с IGRA тест след три месеца.

III. Алгоритъм за приложение на IGRA тестовете (QFT-GIT/SPOT.TB) при лица с HIV-1 инфекция, при които има клинични данни, суспектни за туберкуозна инфекция:

IGRA (QFT-GIT/SPOT.TB) тестовете трябва да бъде приложени при наличие на поне един от следните клинични симптоми:

- Наличие на субфебрилитет или фебрилитет, неповлияващ се от неспецифична антибиотична терапия.
- Кашлица, продължаваща повече от три седмици и неповлияваща се от неспецифична антибиотична терапия.
- Обилни нощни изпотявания.
- Загуба на тегло.
- Лимфаденопатия, за която не се откриват други причини.

1. При положителен резултат от IGRA теста (QFT-GIT/SPOT.TB):

- Назначаване на противотуберкуозно лечение по преценка на клинициста.
- Повторно изследване на пациента с IGRA тест (QFT-GIT/SPOT.TB), след преустановяване на противотуберкуозната терапия.

2. При отрицателен резултат от IGRA теста (QFT-GIT/SPOT.TB):

- Търсене на друга етиология на клиничната симптоматика и назначаване на съответното лечение. По преценка на клинициста – назначаване на противотуберкуозно лечение. Тестуването с IGRA тест може да бъде повторено след три месеца.

3. При неопределен резултат от IGRA теста (QFT-GIT/SPOT.TB):

- При изключване на други причини за симптомите, се назначава противотуберкуозно лечение по преценка на клинициста. Тестуването с IGRA трябва да бъде повторено след три месеца.