



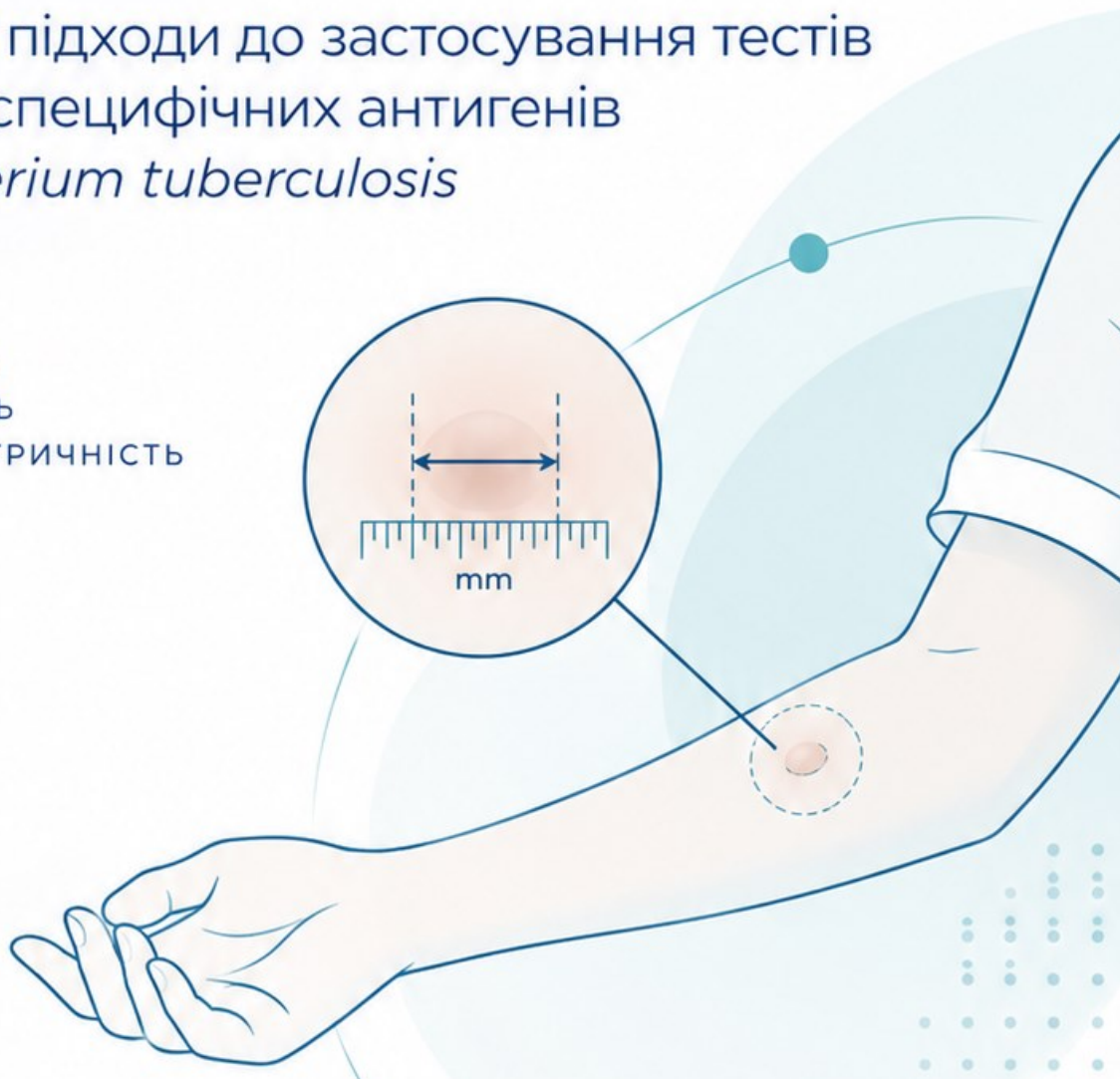
ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я

НАЦІОНАЛЬНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Нові шкірні тести для виявлення ТБ-інфекції

Практичні підходи до застосування тестів
на основі специфічних антигенів
Mycobacterium tuberculosis

ДОКАЗОВІСТЬ
ПРАКТИЧНІСТЬ
ЛЮДИНОЦЕНТРИЧНІСТЬ



ЗМІСТ

	Стор.
ГЛОСАРІЙ ТА СПИСОК СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП	5
НАУКОВО-БІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ ШКІРНИХ ТЕСТІВ НА ОСНОВІ АНТИГЕНІВ <i>M. TUBERCULOSIS</i>	6
Роль антигенів ESAT-6 та CFP-10	6
Механізм імунної відповіді (гіперчутливість уповільненого типу)	6
Наукові дослідження шкірних тестів на основі рекомбінантних антигенів ESAT-6 ТА CFP-10	7
Порівняльна характеристика сучасних методів імунологічної діагностики ТБ-інфекції	8
ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ШПТБ	10
Показання до застосування	10
Характеристики лікарського засобу	13
Спосіб введення	13
Оцінка реакції, інтерпретація результатів	14
Протипоказання	15
Особливі застереження та заходи безпеки при застосуванні	15
ВАЖЛИВЕ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ДЛЯ КЛІНІЦИСТА	18
РЕЗЮМЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЧОГО ЛІКАРЯ	18
ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА	20

ГЛОСАРІЙ ТА СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

ESAT-6 (Early Secreted Antigenic Target 6 kDa) та CFP-10 (Culture Filtrate Protein 10 kDa) – специфічні антигенні білки *M.tuberculosis*.

IGRA (ТВГІ) — тест на вивільнення гамма-інтерферону; використовується для діагностики ТБІ, заснований на вимірюванні імунної відповіді Т-лімфоцитів людини на мікобактеріальні антигени, що проявляється продукцією гамма-інтерферону

WHO/BOOЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я

АМБП — антимікобактеріальний препарат

Анти - ФНП-α — інгібітори фактору некрозу пухлин альфа

АРТ — антиретровірусна терапія

БЦЖ — бацила Кальметта-Герена, вакцина проти туберкульозу, виготовлена зі штаму ослабленої мікобактерії штаму *M.bovis*

ВІЛ — вірус імунодефіциту людини

ЗОЗ — заклад охорони здоров'я

Імуносенесценція (або імуностаріння) — це поступове природне погіршення функцій імунної системи з віком, через що організм втрачає здатність ефективно розпізнавати та знищувати інфекції.

ІФА — імуноферментний аналіз

ЛЖВ — люди, які живуть з ВІЛ

МБТ — мікобактерія туберкульозу

PPD (від англ. *Purified Protein Derivative*) — це очищений туберкулін, тобто суміш білків, отриманих зі знешкоджених/вбитих мікобактерій туберкульозу.

ОГК — органи грудної клітки

ПЛТБ — профілактичне лікування туберкульозу - лікування, яке пропонується особам із ризиком можливого розвитку захворювання на ТБ з метою зменшення цього ризику

ТБ — туберкульоз

ТБ-інфекція, (латентна) туберкульозна інфекція (ТБІ) — стан стійкої імунної відповіді на антигени МБТ, не пов'язаний з вакцинацією БЦЖ за відсутності будь-яких клінічних проявів захворювання на ТБ (пацієнт клінічно здоровий, не має симптомів, схожих на ТБ, рентгенографія органів грудної клітки без вогнищевих та інфільтративних змін, позитивні проба Манту/новий шкірний тест або ТВГІ (IGRA)

ТШП — туберкулінова шкірна проба - тест, заснований на внутрішньошкірному введенні комбінації мікобактеріальних антигенів (стандартний метод ідентифікації людей, інфікованих МБТ, з використанням

проби Манту з препаратами туберкуліну в стандартному розведенні), що викликають імунну реакцію (гіперчутливість сповільненого типу), представлену індурацією, яку можна вимірювати в міліметрах.

ШПТБ - шкірна проба на туберкульозну інфекцію на основі антигену *M. tuberculosis*

ВСТУП

Проблема ТБ залишається одним із найбільш критичних викликів для системи охорони здоров'я України, особливо в умовах соціально-економічної нестабільності та міграційних процесів. Сучасна стратегія боротьби з цим захворюванням вимагає радикального переходу від лікування активних форм до превентивної моделі, центральним елементом якої є точна діагностика ТБІ[3].

ТБІ визначається як стан стійкої імунної відповіді на антигени *Mycobacterium tuberculosis* без клінічних проявів активного захворювання. Ефективне виявлення та лікування ТБІ є важливими для профілактики туберкульозу, оскільки лікування ТБІ знижує ризик розвитку активного захворювання та, відповідно, появи нових випадків туберкульозу [1,2].

Протягом понад століття основним інструментом діагностики була проба Манту, однак її специфічність значно знижується у країнах із масовою вакцинацією БЦЖ та високою поширеністю нетуберкульозних мікобактерій. Це обумовило розробку нових шкірних тестів, заснованих на специфічних антигенах *M. tuberculosis* — ESAT-6 (Early Secreted Antigenic Target 6 kDa) та CFP-10 (Culture Filtrate Protein 10 kDa). Дані білки відсутні у вакцинному штамі БЦЖ та більшості нетуберкульозних мікобактерій, що забезпечує значно вищу специфічність діагностики.

Поява інноваційних ШПТБ, відкриває нові можливості для точної діагностики ТБІ. Цей клас діагностичних засобів поєднує в собі операційну простоту традиційної проби Манту з високою специфічністю лабораторних тестів IGRA.

Мета — надати медичним працівникам актуальну інформацію щодо ШПТБ для виявлення ТБІ, а також визначити підходи до їх застосування та місце в алгоритмах діагностики ТБІ залежно від ризику інфікування та розвитку ТБ.

НАУКОВО-БІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ ШПТБ

Щоб зрозуміти особливості та переваги ШПТБ, необхідно розглянути генетичні та молекулярні властивості збудника ТБ. Основна проблема традиційного туберкуліну (PPD) полягає в тому, що він є сумішшю понад 200 антигенів, багато з яких є спільними для *M. tuberculosis*, вакцинного штаму *M. bovis* (БЦЖ) та численних видів нетуберкульозних мікобактерій. Це призводить до високої частоти хибнопозитивних результатів у популяціях з високим охопленням вакцинацією БЦЖ, що характерно для України.

Роль антигенів ESAT-6 та CFP-10

На відміну від PPD, нові шкірні тести ШПТБ базуються на використанні двох рекомбінантних білків: раннього секреторного антигену (ESAT-6) та білка фільтрату культури (CFP-10). Ці антигени кодуються в ділянці геному, відомій як RD1 (Region of Difference 1). Ця ділянка є унікальною для комплексу *M. tuberculosis* і була втрачена штамом *M. bovis* у процесі аттенуації під час створення вакцини БЦЖ. Таким чином, імунна відповідь на ці конкретні білки виникає лише у осіб, які були інфіковані диким патогенним штамом мікобактерії, і не виникає у тих, хто отримав лише вакцинацію БЦЖ.

Біологічна функція ESAT-6 та CFP-10 пов'язана з патогенністю збудника. Вони формують гетеродимер, який секретується через систему секреції VII типу (ESX-1) і сприяє руйнуванню мембрани фагосоми, дозволяючи мікобактеріям уникати лізису в макрофагах. Висока імуногенність цих білків робить їх ідеальними маркерами для виявлення специфічної Т-клітинної відповіді. Нові шкірні тести виробляються за допомогою рекомбінантної технології в системі *Lactococcus lactis*, що забезпечує високу чистоту та стандартизацію препарату.

Механізм імунної відповіді (Гіперчутливість уповільненого типу)

При внутрішньошкірному введенні ШПТБ розвивається класична реакція гіперчутливості IV типу. Т-лімфоцити пам'яті (переважно CD4+), сенсibilізовані під час попереднього контакту з *M. tuberculosis*, розпізнають антигени ESAT-6 та CFP-10, представлені антигенпрезентуючими клітинами в дермі (Рис.1). Це запускає каскад вивільнення прозапальних цитокінів, таких як інтерферон-гамма (IFN- γ) та фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α), що призводить до залучення макрофагів та моноцитів у місце ін'єкції.

Результатом цього процесу є формування пальпованого ущільнення — індурації, яка досягає свого піку через 48–72 години.

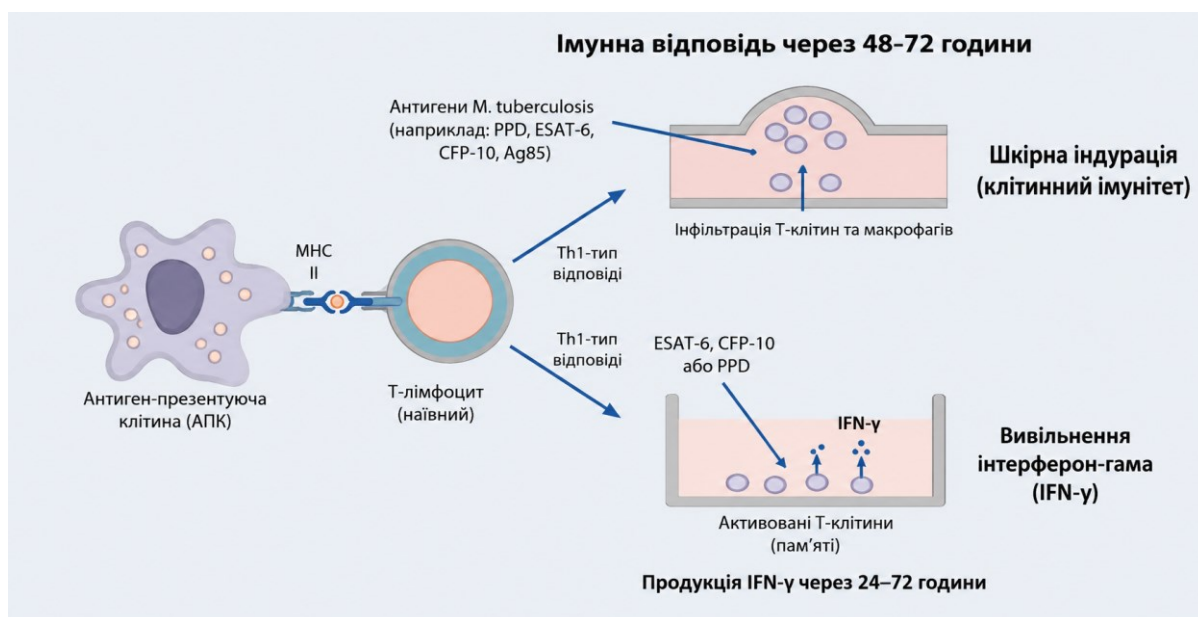


Рис.1. Імунологічний механізм дії ШПТБ та ТВГІ (схематичне зображення)

Наукові дослідження шкірних тестів на основі рекомбінантних антигенів esat-6 та cfp-10

Останніми роками були проведені масштабні клінічні дослідження рекомбінантного алергену ESAT-6/CFP-10 [8, 9].

Діагностичну ефективність ШПТБ для визначення осіб, інфікованих *M. tuberculosis*, було оцінено в трьох основних клінічних випробуваннях: TESEC-05, TESEC-06 та TESEC-07 у порівнянні з іншими схваленими діагностичними імунологічними тестами на ТБ, а саме, очищеним білковим дериватом туберкуліну від Данського інституту сироваток (PPD RT 23 SSI) та ТВГІ QuantiFERON®-TB Gold in-Tube (QFT).

В ході післядослідного аналізу було проведено оцінку чутливості та специфічності ШПТБ та інших діагностичних тестів (QFT та PPD) у популяції для повного аналізу з підтвердженням ТБ та, відповідно, у групі негативного контролю.

Під час досліджень II фази було визначено оптимальну дозу препарату (1,0 мкг). За такого дозування чутливість тесту досягала приблизно 88%, тоді як специфічність перевищувала 98%. Результати практично повністю збігалися з показниками ТВГІ, що свідчило про високу діагностичну точність

шкірного тесту.

Подальші дослідження III фази підтвердили ці результати в реальних клінічних умовах. Узгодженість між ШПТБ та ТВГІ була високою (коефіцієнт k понад 0,8), що свідчить про практично однакову здатність методів виявляти інфікування *M. tuberculosis*. Особливо важливим результатом стало збереження високої специфічності незалежно від вакцинації БЦЖ, що має принципове значення для країн із масовою імунізацією новонароджених.

Окремі дослідження присвячувалися оцінці безпеки препарату. Найчастішими небажаними явищами були короткочасна еритема, ущільнення та свербіж у місці введення. Системні реакції спостерігалися надзвичайно рідко, а серйозних небажаних явищ, пов'язаних із введенням препарату, практично не зареєстровано.

Порівняльний аналіз сучасних клінічних досліджень демонструє, що ШПТБ забезпечують специфічність, близьку до ТВГІ, але при цьому зберігають простоту виконання, властиву традиційній пробі Манту.

Порівняльна характеристика сучасних методів імунологічної діагностики ТБ-інфекції

Критерій	Проба Манту (PPD)	Новий шкірний тест, заснований на антигенах <i>M.tuberculosis</i> (ШПТБ)	ТВГІ
Методика	Внутрішньошкірне введення	Внутрішньошкірне введення	Дослідження венозної крові
Механізм	Реакція гіперчутливості сповільненого типу	Реакція гіперчутливості сповільненого типу	Визначення продукції інтерферону- γ Т-лімфоцитами
Вплив вакцинації БЦЖ	Значний	Мінімальний або відсутній	Відсутній
Перехресні реакції з нетуберкульозними мікобактеріями	Часті	Поодинокі	Поодинокі
Чутливість	70–90%	75–90%	80–90%
Специфічність	55–80% (нижча у вакцинованих БЦЖ)	95–99%	95–99%
Лабораторне обладнання	Не потрібне	Не потрібне	Потрібне
Вартість	Низька	Помірна	Висока
Основні переваги	Простота,	Висока специфічність при	Найвища лабораторна

Критерій	Проба Манту (PPD)	Новий шкірний тест, заснований на антигенах <i>M.tuberculosis</i> (ШПТБ)	ТВГІ
	доступність	збереженні простоти виконання	точність
Основні обмеження	Низька специфічність після вакцинації БЦЖ	Потребує накопичення довгострокових даних щодо широкого впровадження	Висока вартість, потреба у лабораторії
Кращий тест	Умови поганої лабораторної інфраструктури	- Діти віком до 2 років - Умови поганої лабораторної інфраструктури	Групи, які навряд чи зможуть повернутися для зчитування шкірних тестів, наприклад, бездомні та особи, що вживають наркотичні засоби, або через такі причини, як далекі відстані, безпека чи інші нагальні зобов'язання

Основною перевагою ШПТБ є мінімальний вплив вакцинації БЦЖ на результати дослідження, що значно підвищує їхню клінічну цінність у країнах із високим рівнем охоплення вакцинацією. За сукупністю накопичених доказів ці тести можуть розглядатися як перспективна альтернатива туберкуліновій пробі для виявлення ТБІ.

ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ШПТБ

Масовий скринінг і лікування ТБ-інфекції серед загального населення є недоцільним через недосконалість методів діагностики ТБІ, економічну нерентабельність та недоведений вплив на здоров'я населення [1,2].

ШПТБ - діагностична проба для виявлення ТБІ, у дорослих та дітей віком від 28 днів.

Показання до застосування

Призначення ШПТБ, як і проби Манту чи ТВГІ має бути чітко сфокусоване на групах ризику, визначених стандартами медичної допомоги «Туберкульоз» (далі – Стандарти ТБ).

Відповідно до Стандартів ТБ [3], які розроблені з урахуванням рекомендацій ВООЗ [1,2], виділяють **наступні групи ризику, які підлягають тестуванню на ТБІ та профілактичному лікуванню** [4]:

1. Особи з підвищеним ризиком прогресування від інфекції до активного ТБ :

- діти до 5 років, які не отримали щеплення BCG;
- особи, які живуть із ВІЛ;
- особи з ознаками силікозу та/або антракосилікозу;
- діти та дорослі, які отримують лікування імуносупресантами, препаратами анти-ФНП-α, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, готуються до трансплантації органів чи кісткового мозку, діти із вродженими імунодефіцитними станами.

2. Особи з підвищеною ймовірністю захворювання на ТБ:

- діти віком до 5 років, які мали контакт з особою з бактеріально підтвердженим випадком легеневого ТБ;
- діти віком від 5 років та дорослі, які мали контакт з особою з бактеріально підтвердженим випадком легеневого ТБ.

Застосування тестів для діагностики ТБІ диференціюється за двома основними векторами: медичним (загроза швидкого прогресування ТБІ) та епідеміологічним (висока ймовірність інфікування).

1. Медичні групи ризику (Найвищий пріоритет)

Тестування показане з метою обов'язкового скринінгу перед призначенням профілактичного лікування ТБ, оскільки розвиток активного ТБ у цих пацієнтів загрожує життю через імуносупресію:

Пацієнти перед початком імуносупресивної терапії:

Особи, яким планується призначення імунобіологічної терапії (зокрема,

інгібітори фактора некрозу пухлин альфа — анти - ФНП-α).

Пацієнти, які готуються до трансплантації органів або кісткового мозку.

Пацієнти, які планують отримувати тривалі курси системних кортикостероїдів чи хіміотерапію.

Пацієнти на замісній нирковій терапії: особи на хронічному гемодіалізі або перитонеальному діалізі.

Особи з професійними захворюваннями легень: пацієнти з силікозом та антрасилікозом.

2. Епідеміологічні групи ризику

Тестування показане через перебування людей в умовах підвищеної циркуляції збудника *M. tuberculosis* або тривалого контакту з джерелом інфекції:

Близькі та осередкові контакти: особи, які контактували з людьми, хворими на ТБ органів дихання з бактеріовиділенням.

Перед тестуванням на ТБІ обов'язково потрібно виключити активний туберкульоз відповідно до Стандартів.

NB!

Тестування ТБІ не обов'язкове, оскільки не залежно від результату тестування призначатиметься курс ПЛ ТБ:

- Люди (діти і дорослі), які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), перед або під час призначення лікування АРТ;
- ВІЛ-позитивні вагітні (після виключення активного ТБ); незважаючи на тяжкість імуносупресії, призначається ПЛ ТБ;
- Діти віком до 5 років, які мали контакт з особою з бактеріально підтвердженим випадком легеневого ТБ.

Тестування ТБІ не показане :

- діти і дорослі, у яких в анамнезі був ТБ (в тому числі ЛЖВ) – позитивна реакція може зберігатися тривалий час.
- Задokumentовані позитивні результати тестів на виявлення ТБ-інфекції, проведені раніше.
- З метою обстеження дорослих та дітей для **діагностики захворювання на ТБ** або моніторингу лікування чи профілактичного лікування ТБ.

Тестування на ТБ-інфекцію рекомендується відтермінувати:

Протягом місяця після вакцинації з приводу будь-яких захворювань або перенесеного вірусного захворювання.

За наявності в анамнезі алергічних реакцій на туберкулінові шкірні проби

(ТШП) рекомендується застосовувати тест вивільнення гамма-інтерферону (ТВГІ) (рис.2).

Алгоритм прийняття рішення щодо доцільності проведення тестування на ТБІ

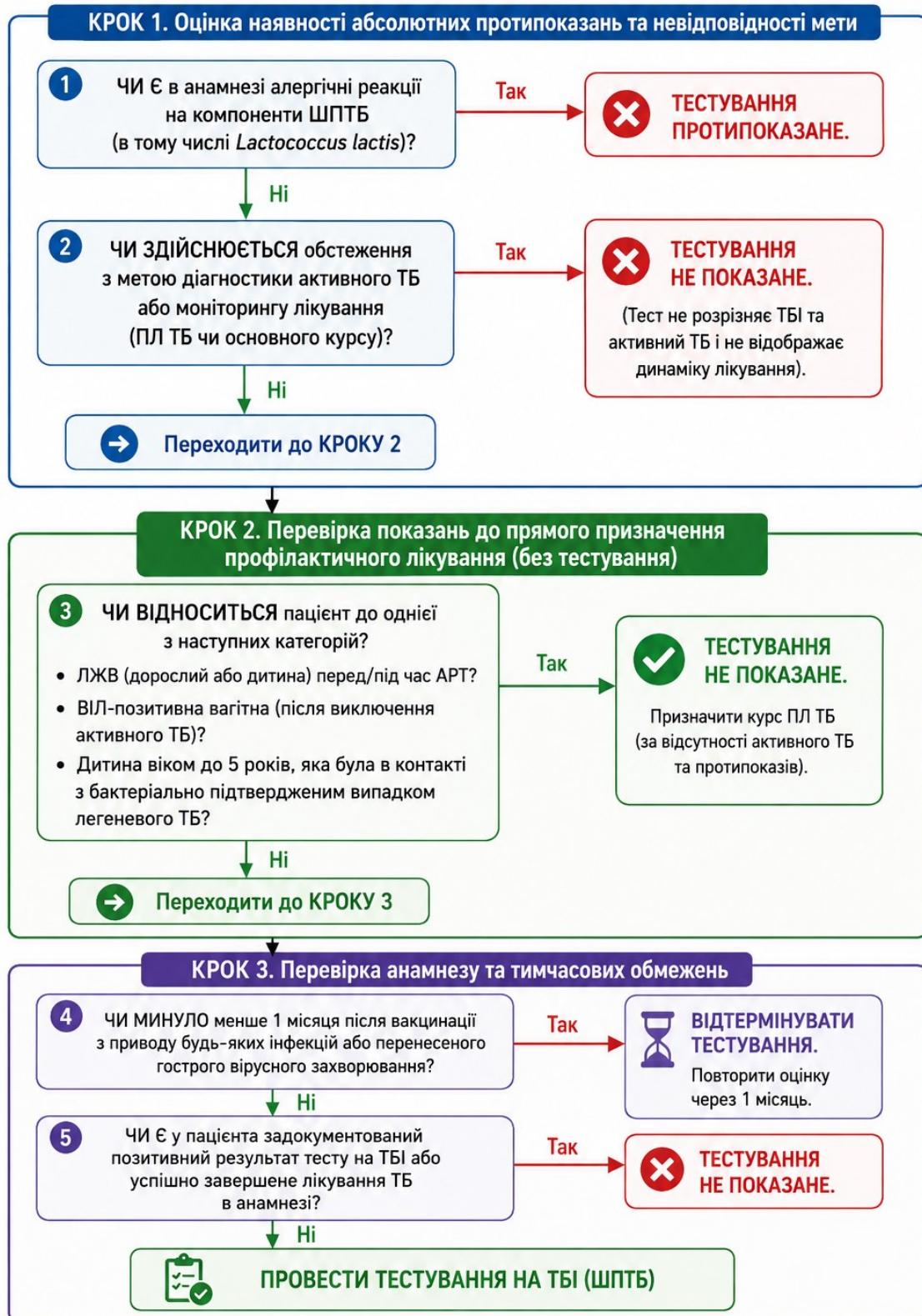


Рис. 2. Алгоритм прийняття рішення щодо тестування на ТБІ

Характеристики лікарського засобу ШПТБ

Розчин для ін'єкцій містить антигени, отримані з *M. tuberculosis* (rdESAT-6 та rCFP-10). Один флакон (1 мл) містить 10 доз по 0,1 мл.

Одна доза (0,1 мл) препарату містить 0,05 мкг rdESAT-6* та 0,05 мкг rCFP-10**.

* Рекомбінований димер раннього секреторного антигенного білка *M. tuberculosis*

** Рекомбінований білок фільтрату культурального середовища *M. tuberculosis*

Лікарська форма - розчин для ін'єкції, прозора рідина від безбарвної до блідо-жовтого кольору, pH 7,2 – 7,6.

Спосіб введення

Підготовка та інтрадермальне введення здійснюється медичними працівниками, навченими техніці внутрішньошкірної проби¹. При введенні лікарського засобу слід дотримуватися адекватної гігієни рук із застосуванням асептичних технік, а саме:

- Набрати 0,1 мл розчину за допомогою шприца об'ємом 1 мл із голкою з коротким зрізом. Перед тим як набирати препарат із багатодозового флакона, видалити повітря зі шприца. Якщо флакон уже було відкрито, рекомендовано протерти його спиртовою серветкою та дати висохнути перед використанням.
- Ввести 0,1 мл препарату інтрадермально (внутрішньошкірно) в середню третину передпліччя. Для цього можна злегка розтягнути шкіру та тримати голку отвором догори майже паралельно поверхні шкіри. Далі - ввести кінчик голки в поверхневий шар дерми. Слід переконатися, що під час ін'єкції голку видно через епідерміс. Не можна застосовувати тест на ділянках шкіри зі шрамами, висипкою, опіками або татуюванням.
- Повільно ввести набрані 0,1 мл розчину (Рис.3). З'явиться невелика папула білуватого кольору діаметром 8–10 міліметрів (мм), яка повинна зникнути приблизно через 10 хвилин. Якщо папула не з'явилася, можна повторити введення 0,1 мл препарату на іншій руці або на тій самій руці, але на відстані не менше 4 см від місця першого введення.

¹ Медичні працівники здійснюють внутрішньошкірне введення відповідно до набутих професійних компетентностей. За потреби додаткового навчання техніці проведення внутрішньошкірної проби рекомендовано звернутися до регіонального фтизіопульмонологічного центру.



Рис. 3. Техніка внутрішньошкірного введення ШПТБ

Зображення є суспільним надбанням, взято з the Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL), ІН #6806.

Після першого відкриття флакону :

Приготовлений препарат демонструє хімічну та фізичну стабільність після зберігання протягом 28 днів при температурі від 2°C до 8°C.

З точки зору мікробіології, препарат повинен зберігатися не довше 28 днів після відкриття при температурі від 2°C до 8°C. Інші строки та умови зберігання приготовленого препарату до його застосування є відповідальністю користувача.

Після проведення маніпуляції слід проінструктувати пацієнтів про необхідність тримати місце ін'єкції в чистоті. Слід уникати чухання місця ін'єкції, однак у випадку свербіння можна прикласти холодний компрес.

Усі невикористані залишки лікарського засобу або відходи необхідно утилізувати у відповідності до місцевих вимог.

Розчин необхідно утилізувати при появі видимих часток.

Оцінка реакції, інтерпретація результатів

Інтрадермальна ін'єкція може спричинити появу ущільнення в місці введення препарату. Ущільнення може виглядати як припіднята ділянка з чітко окресленими краями у місці введення та навколо нього. Хоча ущільнення може супроводжуватися набряком, слід вимірювати лише ущільнення.

Ущільнення вимірюється підготовленим медичним спеціалістом через 48-72 години після ін'єкції. Вимірювати слід діаметр ущільнення перпендикулярно до довжинника осі передпліччя за допомогою гнучкої

прозорої лінійки.

Зазвичай ущільнення та еритема зменшуються через 4 дні і зникають протягом 28 днів після ін'єкції.

Ущільнення розміром ≥ 5 мм вважається **позитивним результатом** тесту, що свідчить про інфікування *M. tuberculosis*.

При інтерпретації результатів шкірного тесту необхідно зважати на спеціальний контекст її застосування та оцінку ризиків. Ризик хибнопозитивних результатів тесту може зрости при повторному застосуванні нових шкірних тестів протягом 6 тижнів. Тому слід дотримуватися інтервалу не менше 6 тижнів при виконанні повторного шкірного тесту [7]. Це може бути актуальним для пацієнтів з груп ризику, учасників програм скринінгу, наприклад, контактних осіб [5,6].

Протипоказання

Гіперчутливість до активних компонентів лікарського засобу, гіперчутливість до *Lactococcus lactis*, а також наявність в анамнезі важкої місцевої або системної реакції на інші продукти, похідні від *Mycobacterium tuberculosis*.

Особливі застереження та заходи безпеки при застосуванні

Задля покращення відстежуваності біологічних лікарських засобів необхідно чітко реєструвати назву препарату, що вводиться, та номер партії.

Після введення препарату можлива **анафілактична реакція** або інші реакції алергічного типу. Необхідно завжди забезпечувати наявність належного обладнання для ведення таких реакцій під час здійснення тесту. Рекомендується ретельно спостерігати за станом пацієнта протягом не менше 15 хвилин після проведення тесту.

Для отримання надійних результатів необхідно дотримуватися техніки виконання внутрішньошкірної проби, отже, слід уникати підшкірного або внутрішньом'язевого введення.

Особливі категорії пацієнтів

Реакція на ШПТБ може бути не такою виразною або хибнонегативною у імунокомпроментованих осіб, в тому числі у тих, хто отримує терапію препаратами для імуносупресії та у осіб з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), якщо кількість CD4-позитивних (CD4+) Т-лімфоцитів (Т-клітин) < 200 Т-клітин/мм³.

Позитивний результат тесту вказує на інфікування *M. tuberculosis* незалежно від кількості CD4+ Т-клітин.

Ризик отримання хибнонегативних результатів зростає у людей

похилого віку через вікову імуносенесценцію.

Реакція на ШПТБ, як і на інші шкірні проби на *M. tuberculosis*, може бути зниженою у осіб, які приймають кортикостероїди або засоби для імунної супресії.

Зниження реакції ШПТБ може спостерігатися після вакцинації живими вакцинами (напр., вакцини від кору, паротиту та краснухи). Така знижена реактивність може призвести до хибнонегативного результату. Тому тестування слід проводити або до вакцинації чи одночасно з нею, або провести пізніше, через 4 тижні після вакцинації.

Позитивний результат тесту вказує на інфікування *M. tuberculosis*, незалежно від одночасного застосування інших лікарських засобів.

Нові шкірні тести не реагують з антигенами нетуберкульозних мікобактерій, а отже, не слід використовувати лікарський засіб з метою діагностики інфікування нетуберкульозними мікобактеріями.

Діагностика активного туберкульозу

NB!

Новий шкірний тест ШПТБ не можна використовувати для діагностики активного ТБ.

Для осіб із наявністю симптомів, схожих на активний ТБ, слід провести обстеження відповідно до Стандартів ТБ.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами не досліджувалася.

Фертильність, вагітність та лактація

Через незначну системну дію ШПТБ не очікується, що він впливатиме на фертильність, протікання вагітності, матиме вплив на грудне вигодовування. Використання нових шкірних тестів ШПТБ є безпечним.

Побічні реакції за даними інструкції виробника

Найпоширенішими побічними реакціями були свербіж в місці ін'єкції (20%), біль в місці ін'єкції (8%) та гематома в місці ін'єкції (6%).

Легкі реакції в місці введення ін'єкції були поширеними, зокрема, свербіж, біль, гематома, висипка, везикули, ущільнення, еритема та набряк. Ущільнення та еритема – це очікувані реакції у осіб, інфікованих *Mycobacterium tuberculosis*. Випадки, коли діаметр ущільнення перевищує 50 мм, а розмір еритеми перевищує 80 мм, не є частими. Побічні реакції в місці введення ін'єкції загалом були транзиторними, їхня тяжкість зазвичай знижується протягом 4 днів, а протягом 28 днів реакція зникає.

Інші небажані явища/побічні реакції

Дуже часті (можуть виникати більш ніж у 1 з 10 осіб)

-Свербіння в місці ін'єкції

Поширені (можуть виникати менш у ніж 1 з 10 осіб)

- Гематома, везикули в місці ін'єкції

- Головний біль

- Ущільнення (затвердіння шкіри) в місці ін'єкції

- набряк в місці ін'єкції

- Біль в місці ін'єкції

- Еритрема (почервоніння) в місці ін'єкції

Нечасті (можуть виникати менш ніж у 1 з 100 осіб)

- Лімфаденопатія

- Лихоманка

- Виразки в місці ін'єкції

- Кровотеча в місці ін'єкції

- Нездужання (загальне відчуття дискомфорту, поганого самопочуття)

- Головокружіння

- Свербіж

- Міалгія (біль у м'язах)

- Втома

- Знебарвлення (втрата кольору) шкіри в місці ін'єкції

- Біль у кінцівках (кистях, руках, ступнях чи ногах)

- Гастроентерит

- Діарея

- Грипоподібний стан

- Нудота

Рідко (можуть виникати менш ніж у 1 з 1 000 осіб)

- Лімфаденіт

- Гепатит (запалення печінки)

- Кропив'янка будь-де на тілі

- Біль в пахвовій впадині

- Відчуття дискомфорту в голові

- Озноб

- Втрата чутливості (заніміння) в місці ін'єкції

- Еозинофілія

- Нічна пітливість

- Артрит (біль та набряки суглобів)

- блювання

- Збільшення рівня трансаміназ

- Парестезія (заніміння, відчуття поколювання або лоскотання) в будь-якій ділянці тіла

- Жовтяниця (пожовтіння шкіри та очей)

Про випадки передозування не повідомлялося.

❗ ВАЖЛИВЕ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ДЛЯ КЛІНІЦИСТА:

Як і для будь-якого методу діагностики, існує вірогідність хибнонегативних результатів.

Негативний результат ШПТБ у пацієнтів із глибоким імунodefіцитом (наприклад, ЛЖВ із рівнем CD4 < 200 клітин/мкл, діти з тяжкою гіпотрофією) не виключає наявності ТБІ. Через явище імунної анергії шкіри у разі доведеного контакту з людиною, яка хворіє на ТБ легень з бактеріовиділенням, рішення про призначення профілактичного лікування приймається клінічно, незалежно від результату тесту.

Проведення тесту на ТБ-інфекцію раніше ніж через 8–10 тижнів після останньої експозиції до *M. tuberculosis* може призвести до **хибнонегативного** результату. Якщо тест проведено раніше цього терміну, **негативний результат не виключає ТБ-інфекцію**; рекомендовано повторити тестування після завершення віконного періоду [10].

Результати тесту не залежать від попередньої вакцинації БЦЖ (*Bacillus Calmette-Guérin*, BCG).

РЕЗЮМЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЧОГО ЛІКАРЯ

Для діагностики ТБІ відповідно до Стандартів ТБ, що розроблені на основі рекомендацій ВООЗ, на сьогодні використовується три види тестів: проба Манту, ТВГІ, ШПТБ.

Кожен із цих тестів має своє місце у виявленні ТБІ, а вибір методу залежить від конкретної ситуації, належності до групи ризику та доступності тестування.

Інноваційні тести ШПТБ є потужним інструментом, що поєднує точність сучасних молекулярних технологій з практичністю класичних шкірних проб. Його впровадження в діагностичні алгоритми України дозволяє значно підвищити якість медичної допомоги.

Ключові висновки:

1. ШПТБ не має перехресної реакції з БЦЖ-вакцинацією, що забезпечує високу специфічність тесту та робить його особливо корисним для діагностики ТБ-інфекції в Україні, де охоплення БЦЖ є високим.
2. Результат ШПТБ оцінюють за діаметром інфільтрату відповідно до встановлених критеріїв: позитивним вважається результат ≥ 5 мм.
3. ШПТБ є сучасним інструментом виявлення ТБ-інфекції, який поєднує переваги шкірного тестування з високою специфічністю антигенів, що використовуються для виявлення імунної відповіді на *M. tuberculosis*.

4. Правильне виконання та оцінка тесту мають критичне значення: необхідно дотримуватися вимог до зберігання та транспортування препарату, техніки введення та термінів оцінки результату.
5. Результат ШПТБ не встановлює діагноз ТБ. Позитивний результат свідчить про наявність ТБ-інфекції та потребує подальшої клінічної оцінки для виключення ТБ та визначення показань до профілактичного лікування.
6. Негативний результат не завжди виключає ТБ-інфекцію, зокрема у разі проведення тесту протягом періоду «вікна» після нещодавнього контакту або за наявності факторів, що можуть впливати на імунну відповідь.
7. Застосування ШПТБ дозволяє своєчасно виявляти людей із ТБ-інфекцією та приймати обґрунтовані рішення щодо профілактичного лікування.

Застосування цих рекомендацій дозволить лікарю приймати обґрунтовані клінічні рішення, ефективно захищати пацієнтів від розвитку туберкульозу та сприяти глобальній меті ліквідації цієї хвороби. Відповідальне впровадження ШПТБ — це крок до сучасної, доказової та людино-орієнтованої медицини в Україні.

ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА

1. Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 1. Профілактика. Профілактичне лікування туберкульозу (2020).
2. Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 3. Діагностика. Аналізи на туберкульозну інфекцію (2022).
3. Наказ МОЗ України від 19.01.2023 № 102 «Про затвердження стандартів медичної допомоги "Туберкульоз"».
4. Наказ МОЗ України від 16.02.2022 № 302 «Про затвердження порядку організації виявлення туберкульозу та латентної туберкульозної інфекції».
5. Національні рекомендації дестигматизуючої термінології у сфері протидії туберкульозу (ЦГЗ, 2023).
6. Стратегічні напрямки реалізації заходів з покращення відстеження, обстеження та профілактичного лікування контактних осіб з індексним випадком туберкульозу (ЦГЗ, 2023)
7. Gideon HP, Flynn JL. Latent tuberculosis: what the host "sees"? Immunol Res. 2011 Aug;50(2-3):202-12. doi: 10.1007/s12026-011-8229-7. PMID: 21717066; PMCID: PMC3788603.
8. Ruhwald M, Aggerbeck H, Gallardo RV, et al. Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose *Mycobacterium tuberculosis* infection, compared with an interferon gamma release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial. The Lancet Respiratory Medicine 2017;5(4):259-68.
9. Peng L, Ma W, Zhong L, Yang J, Wu H, Zhu L, Huang X, Yang R, Li B, Ma W, Wu X, Song J, Luo S, Bao F, Liu A. Diagnostic Accuracy of *Mycobacterium tuberculosis* Antigen-Based Skin Tests (TBSTs) for Tuberculosis Infection Compared with TST and IGRA: A Network Meta-Analysis. Pathogens. 2024 Nov 29;13(12):1050. doi: 10.3390/pathogens13121050. PMID: 39770310; PMCID: PMC11728611.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Self-Study Module 8: Contact Investigations for Tuberculosis. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services; 2024.