

6. Rocha. M., Pereira S., Ferreira L. , Barros H. The role of adherence in tuberculosis HIV-positive patients treated in ambulatory regimen. Eur Respir J 2003; 21:785-788
7. Sinanovic E., Floyd K., Dudley L. et all. Cost and Cost-Effectiveness of Community-Based Care for Tuberculosis in Cape Town, South Africa. Int J Tuberc Lung Dis. 2003 Sep;7(9 Suppl 1):S56-62.
8. Westaway M.S., Conradie P.W., Remmers L. Supervised out-patient treatment of tuberculosis: evaluation of a South African rural programme. Tubercle, Volume 72, Issue 2, June 1991, Pages 140-144

## CU OCAZIA CENTENARULUI TESTULUI CUTANAT CU TUBERCULINĂ

Serghei Pisarenco, Diana Condrațchi

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

### Summary

#### *On the occasion of the tuberculin skin test centenary*

This article presents the history, the clinical, immunological and epidemiological phenomena of tuberculin intradermoreaction (TC), changes in its execution, results interpretation, as well as its diagnostic values.

Based on the analysis of the available information from specialized documentation, selected from PubMed, EMBASE, HighWire databases, measures were undertaken to assess the prospects for further application of TC. It was concluded that TC's future is seemingly bound to its change, by substitution of tuberculin with a new antigen.

Key words: tuberculosis, diagnosis, tuberculinum, test, Mantoux

### Rezumat

În articol sunt prezentate istoricul, fenomenele clinico-imunologice și epidemiologice a intradermoreacției cu tuberculină (TC), modificările în executarea ei, interpretarea rezultatelor și valorile ei de diagnostic.

În baza analizei datelor disponibile din literatura pe specialitate, selectată din bazele de date PubMed, EMBASE, HighWire au fost întreprinse măsuri de evaluare a perspectivelor de aplicare ulterioară TC. S-a concluzionat că viitorul TC, se pare că este legat cu modificarea lui, prin substituția tuberculinei cu un antigen nou.

Cuvintele cheie: tuberculoza, diagnostic, tuberculina, test, Mantoux

Tuberculoza este o maladie infecțioasă cauzată de o micobacterie numită *Mycobacterium tuberculosis*. Infectarea, de regulă, are loc pe cale aeriană de la un bolnav cu tuberculoza pulmonară. O persoană infectată poate manifesta clinică de tuberculoză peste câteva săptămâni sau chiar luni din momentul infectării, dar totuși majoritatea infecțiilor nu fac tuberculoză. Infecția tuberculoasă latentă nu se transmite prin contact, la persoanele care pe parcurs se vor îmbolnăvi de tuberculoză, poate decurge asimptomatic timp de luni sau ani de zile.

Scopul principal în diagnosticarea infecției latente este inițierea precoce a tratamentului, pentru preîntâmpinarea îmbolnăvirii prin tuberculoză. Până în prezent în țările cu o incidență înaltă prin tuberculoză, reacția alergică cutanată cu tuberculină rămîne o metodă unică și accesibilă pentru diagnosticarea infecției tuberculoase latente.

Tuberculina a fost inventată în 1890 de către microbiologul german vestit Robert Koch (Heinrich Hermann Robert Koch, 1843-1910). Dreptul de autor în tuberculinodiagnostică, și anume, folosirea tuberculinei lui Koch în scop de diagnostic, îi aparține pediatrului austriac Clemens Pirquet (Clemens Peter Freiherr von Pirquet, 1874-1929). În 1907 el pentru prima dată a propus întrebuintarea tuberculinei pentru diagnosticarea tuberculozei, prin aplicarea ei pe pielea lezată de către un instrument special. În 1908 un medic german Felix Mendel (Felix

Mendel, 1862-1925) pentru prima dată a depistat că doar la persoane infectate cu tuberculoză ca răspuns la administrarea intradermală a tuberculinei, peste 1-3 zile se formează o indurație cutanată localizată [13]. În același an savantul francez Charles Mantoux (Charles Mantoux, 1877-1947) a prezentat studii proprii cu tuberculină Academiei Franceze de Știință [10].

În mod laconic autorul a descris tehnica intradermoreacției: prin administrarea tuberculinei diluate strict intradermal. La citirea rezultatelor testului Mantoux autorul considera necesară evidențierea nu doar evaluarea dimensiunilor papulei, dar și palparea ei. După afirmațiile lui Mantoux, maxima exprimare a reacției se desfășoară la 48 ore. Papula aparentă imaginar o compara cu o cocardă și mai atras atenția la posibilitatea apariției reacției generale cu creșterea febrei pînă la 38-39°C. Modificările apărute în locul administrării tuberculinei peste câteva ore după injectare nu trebuie luate în considerație, ele „...aproape întotdeauna dispar peste 2 zile, cu toate că reacția veridică către acest timp atinge apogeul: este imposibilă confundarea ei cu prima”. În concluzie Mantoux a zis: „suntem în drept să facem concluzie că testul intradermal în comparație cu cel dermal posedă o tehnică simplă de realizare, este absolut inofensivă, avantajele ei sunt – claritatea înaltă și sensibilitatea elocventă”. Cu toate că a trecut un centenar, este dificil de adăugat ceva la caracteristica lui Mantoux dată testului său.

Experiența acumulată, care reflectă avantajele metodei cutanate comparativ cu cea prin scarificare al lui Pirquet și-a găsit oglindirea într-o lucrare științifică publicată în 1910 de către Ch. Mantoux [11]. Ulterior, testul cutanat cu tuberculină, numit ca test Mantoux (în țările germanolingve se cunoaște ca test Mendel-Mantoux), și-a căpătat recunoașterea în medicină ca fiind mai precis și mai larg întrebunțat.

În diferite perioade de timp au fost întreprinse încercări de a perfecționa testul devenit deja clasic. Unele din teste noi propuse, în primul rînd, cele care folosesc metoda injectărilor multiple (realizată cu ajutorul dispozitivului special cu picătura de tuberculină aplicată pe el) au fost recunoscute ca reușite. Aceste teste se întrebunțau pe larg de rînd cu testul Mantoux, pînă nu au fost înlocuite de ultimul, el fiind mai specific și mai sensibil.

În Marea Britanie pe larg și-a găsit răspîndirea metoda injectărilor multiple - Heaf Test (propusă în anul 1951 de către medicul britanic Frederick Roland George Heaf) [9]. Heaf test se efectuează cu ajutorul unei plastine mici, pe care sunt fixate ace scurte de oțel (pistolul Heaf). Cu ajutorul unui arc 6 ace străpung pielea la adîncimea de 2mm, dispozitivul, care permite adîncirea doar cu 1mm, se poate utiliza la copii. Preventiv pe pielea antebrațului se aplică o picătură de substanță folosită în test. Pielea se întinde cu mîna sîngă, instrumentul se apasă cu cea dreaptă. Pentru procedură se folosește tuberculina PPD în doza de 2 mg/1 ml sau tuberculina pură veche, la fiecare mililitru a căreia se adaugă o picătură de adrenalină. Injectarea preparatului nu trebuie administrată în venele superficiale a antebrațului. Rezultatul acestui test se evaluează între 72 ore și 6 zile. Interpretarea testului se efectuează conform scalei: negativ – indurația lipsește; gradul I – 4-6 papule (la fel se consideră un test negativ); gradul II – papule conflente cu un inel de indurație (test pozitiv); gradul III – zonă cu umplere centrală și formare de disc, infiltrația se răspîndește peste limitele inelului; gradul IV – disc mai mare de 10mm cu/fără pustulă (pronunțat pozitiv). Copiii cu rezultatul testului de gradele I și II, se consideră ca BCG vaccinați sau infectați cu *M. avium*. Copiii cu rezultatul de gradul III-IV necesită investigații suplimentare pentru diagnosticarea sau excluderea tuberculozei. Heaf Test a fost folosit în Marea Britanie pînă în anul 2005.

În SUA se folosește o alta metodă a injectărilor multiple - Disc-Tine-Tuberculin-Test Rosenthal (propusă în a. 1958 de către medicul american de Sol Roy Rosental) [17]. Disc-Tine-Tuberculin-Test Rosenthal sau Tine test este la fel o metodă a injectărilor multiple, care se realizează cu ajutorul instrumentelor corespunzătoare. Fiecare buton este înzestrat cu 4 ace mici sau „taine” cu lungimea de 2 mm, montate pe un disc. Acele se cufundă în tuberculina veche și se sterilizează. Acele sterile sunt montate pe o planșă din plastic. Acele se apasă pe pielea feței interne a antebrațului, pe care se lasă o amprentă sub forma de 4 puncte de injecție. Interpretarea testului se face peste 48 și 72 ore, infiltratul palpat de mărimea a 2 mm și mai mult în jurul unui sau mai multor puncte se egalează cu reacția a 5 mm cu 5 UT ai testului Mantoux. Tine Test și-a

găsit întrebuințarea în SUA pînă în 2000, iar în Republica Federativă Germană - pînă în anul 2005.

Inițial, pentru efectuarea testului cu tuberculină se foloseau diferite diluții a tuberculinei brute (ATK - Alt Tuberculin Koch), care era compusă doar din produsele vitalității bacteriilor tuberculoase, fragmente a celulelor microbiene și părți din mediu nutritiv. Independența de specificitate, prezența alergiei nespecifice către proteina străină din tuberculina ATK, a contribuit la substituția ei cu tuberculoproteina purificată (PPD - Purified Protein Derivative). Avantajul PPD față de ATK constă nu doar în specificitatea mai sporită, și prin aceasta evitarea greșelilor în timpul producerii diluțiilor necesare, dar și în sterilitatea soluțiilor gata preparate pentru utilizare.

PPD a fost preparat de Florence Seibert (Florence B. Seibert, 1897-1991) în anul 1934. În anul 1951 PPD-S a fost adoptat de OMS ca standard internațional. Există diferite tipuri de PPD: PPD-S, PPD-RT21, PPD-RT23, PPD-CT68, PPD-IC65, PPD-L, IP48 Pasteur și altele. Cel mai frecvent utilizat în plan mondial și recomandat în anul 1963 de către OMS este PPD-RT23.

Tuberculina contemporană reprezintă un extract din cultura micobacteriană de tip uman și bovin, cu vechime de 6-8 săptămîni, sedimentată cu acid tricloracetic, prelucrată cu alcool etilic și eter, concentrată prin evaporare pînă la 1/10 din volumul inițial. În general preparatul este eliberat de balast, dar totuși îl conține ca urme, ce poate influența rezultatul testului. Se dozează în unități tuberculinice - UT.

Mecanismul interacțiunii tuberculinei cu sistemul imun pînă acum nu este elucidat pe deplin. Cu exactitate, reacția organismului la tuberculină este o varietate a alergiei de tip întârziat, fiindcă lizatul proteic (peptide, aminoacizi) nu se consideră un antigen propriu-zis, dar mai degrabă un alergen. Anume din această cauză, prezența deja a unei maladii alergice poate influența testul Mantoux. Și într-adevăr, tuberculina nu provoacă formarea imunității. Dar opinia aceasta nu explică „efectul booster”, ca la vaccinare, reacția ce apare la efectuarea frecventă a testului Mantoux. Majorarea diametrului papulei la efectuarea frecventă (mai frecvent de odată pe an) a testului Mantoux, probabil este legată de creșterea sensibilității limfocitelor la tuberculină. Efectul are și o altă latură – persoanele infectate cu bacteria tuberculoasă, cu anii pierd capacitatea de a reacționa la tuberculină și în cele din urmă testul la ei devine fals-negativ. Efectul în ambele manifestări este întâlnit la adolescenți și adulți, ce probabil, este determinat de nivelul de dezvoltare a sistemului imun. La copii efectul este mai puțin exprimat, însă, efectuarea testului Mantoux mai des de odată pe an este nedorită.

Testul cutanat cu tuberculină demonstrează existența stării de hipersensibilitate a organismului la proteinele *M. tuberculosis*, dobândită mai frecvent în rezultatul infectării cu agentul patogen natural al tuberculozei, cu toate că hipersensibilitatea poate fi indusă și de bacilul Calmette-Guerin (BCG) după vaccinare sau infectarea cu micobacterii atipice.

Testul cutanat cu PPD se realizează prin injectarea a 0,1 ml (2 sau 5 UT) de derivat proteic purificat de tuberculină pe fața internă a treimii medii a antebrațului. Injectarea trebuie efectuată cu o seringă specială pentru tuberculină, cu tăietura vârfului acului îndreptată în sus. Tuberculina trebuie injectată strict intradermal. Dacă testul a fost realizat corect, în locul inoculării tuberculinei se formează o indurație albicioasă, cu aspect de “coajă de portocal” cu dimensiuni de 5-6 mm în diametru.

Rezultatul testului Mantoux este interpretat peste 72 ore (rezultatul preliminar peste 48 ore). Inițial este examinat locul injecției, astfel, putem aprecia lipsa oricărei reacții, hiperemia sau papula. E necesar de diferențiat indurația (care este o zonă palpabilă, ridicată, îndurată sau o umflătură) de hiperemie. Pentru aceasta palpator se determină grosimea pliului cutanat deasupra pielii sănătoase, apoi – în locul injecției tuberculinei. Pielea deasupra indurației, în comparație cu hiperemie este îngroșată. Cu un pix se limitează hotarele indurației și apoi cu o riglă transparentă se măsoară diametrul indurației de-a latul antebrațului (perpendicular pe axul lung). Un pacient care nu revine în 48-72 ore pentru citirea testului va trebui replanificat pentru o alta testare. Nu există contraindicații pentru repetarea IDR-ei, în afara cazurilor în care a existat o reacție severă anterior.

Există mai multe „versiuni” de interpretare ai testului Mantoux. Ne v-om opri la trei opinii de interpretare a testului - rusească, americană și autohtonă. Deci, în practica rusească și autohtonă testul Mantoux se face cu 2 UT PPD-L, pe când în SUA - cu 5 UT PPD-S. Metoda americană și autohtonă de citire a rezultatelor posedă trăsături comune, și anume, prin evidența gradului de risc de infectare cu tuberculoză, în dependență de care se interpretează și mărimea infiltratului.

**Clasificarea reacțiilor cutanate la tuberculină (Rusia și unele țări CSI) [23].**

Testul Mantoux se consideră:

- negativ în lipsa completă a indurației (papulei) sau hiperemiei și prezența locului injectiei (0-1 mm);
- suspect – mărimea indurației este de 2-4mm sau doar hiperemia de orice mărime în lipsa infiltratului;

- pozitiv la prezența indurației de 5mm și mai mult.

Slab-pozitive sunt considerate reacții cu diametrul indurației de 5-9 mm, de intensitate medie – 10-14 mm, și exprimate – 15-16 mm.

Reacții hiperergice la copii și adolescenți se consideră reacții cu diametrul indurației de peste 17 mm și mai mult, la adulți de 21 mm și mai mult, la fel și reacții veziculo-necrotice independent de mărimea indurației cu/fără limfangită; reacție la tuberculină în creștere se consideră creșterea indurației comparativ cu reacția precedentă.

**Clasificarea reacțiilor cutanate la tuberculină (SUA și țările UE) [1, 4].**

1. O indurație de 5 mm sau mai mult este considerată pozitivă la:

- persoanele HIV infectate;
- un contact recent cu o persoană bolnavă de TBC;
- persoane cu modificări radiologice pulmonare de tip fibros ca rezultat al unei TBC anterioare;
- pacienți supuși transplantului;
- persoane supresive din alte cauze (ex.: cei care primesc medicație echivalentă cu > 15mg/zi de prednison timp de o lună sau mai mult, cei care urmează tratament cu antagoniști de TNF-alfa).

2. O indurație de 10 mm sau mai mult este considerată pozitivă la:

- imigranți recent (< 5 ani) din țări cu prevalență mare a TBC;
- utilizatorii de droguri injectabile;
- rezidenți și angajații ai instituțiilor cu risc înalt;
- personalul din laboratorul micobacteriologic;
- persoane cu condiții clinice care-i plasează la risc înalt;
- copiii sub 5 ani;
- copiii și adolescenții contacti cu adulții din categoriile cu risc sporit.

3. O indurație de 15 mm sau mai mult este considerată pozitivă la orice persoană, inclusiv la cei fără un risc cunoscut de TBC. Oricum, programele de screening cutanat țintite ar trebui dirijate doar către grupurile cu risc înalt.

**Clasificarea reacțiilor cutanate la tuberculină (Republica Moldova) [15].**

Negativă:

- prezența unui punct numai la locul inoculării tuberculinei;
- prezența hiperemiei;
- prezența papulei pînă la 4 mm (inclusiv) la cei nevaccinați și pînă la 9 mm (inclusiv) la cei vaccinați.

Persoanele cu IDR Mantoux 2 UT negativă se consideră persoane neinfectate. O reacție negativă la PPD sugerează o afecțiune netuberculoasă, dar nu exclude tuberculoza.

Pozitivă:

- prezența papulei de la 5 mm la nevaccinați și de la 10 mm la cei vaccinați, respectiv pînă la 16 mm (inclusiv) la copii și pînă la 20 mm (inclusiv) la maturi.

Pentru HIV infectați și copii nevaccinați o reacție de 5 mm poate fi apreciată ca pozitivă.

Reacția pozitivă este marker al infecției tuberculoase fără corelație cu tuberculoza activă.

Hiperergică:

- diametrul papulei - 17 mm și mai mare la copii și adolescenți; 21 mm și mai mare la maturi;

- reacția veziculonecrotică;
- limfangită și/sau adenopatia regională.

Papula peste 17 mm, cu sau fără ulcerării, limfangită regională, nu semnifică neapărat o TB activă, ci doar probabilitatea unui risc crescut.

Pentru utilizarea corectă a testului Mantoux, în afara clasificăției primite a testelor cutanate la tuberculină, e necesar de atras atenție asupra unor momente.

Unele persoane pot reacționa la testul cutanat chiar dacă nu sunt infectate cu *M. tuberculosis*.

Cauzele acestor reacții fals-pozitive pot include, fără a fi limitate la următoarele: infecția cu *Mycobacterii* nontuberculoase; vaccinarea BCG anterioară; metoda incorectă de administrare a tuberculinei; interpretarea incorectă a reacției; antigenul incorect folosit pentru testare.

Unele persoane pot să nu reacționeze la testarea cutanată chiar dacă sunt infectate cu *M. tuberculosis* („anergie pozitivă”). Astfel de reacții le numim fals-negative și pot fi întâlnite în mai multe situații ca:

- factorii individuali: „anergie negativă” cutanată (anergia este incapacitatea de a reacționa la testarea cutanată din cauza unui sistem imunitar slăbit); vaccinare recentă cu virus viu (ex. urlian, rujeolic, poliomieltic); unele patologii virale cum ar fi rujeola și varicela; tratament cu corticosteroizi, citostatice; stări de șoc (traumatic, arsuri grave etc.); infecție TB recentă (între 8-10 săptămîni de la expunere); diverse stări fiziologice (nou-născuții; primul trimestru de sarcină, vîrsta înaintată); stări patologice (sub/malnutriție, distrofie, cașexie, etilism); expunere la radiații ionizante, radioterapie; forme severe de TB la copiii sub 2 ani, și în pleurezia TB (10-20% din cazuri).

- factorii legați de produsul utilizat: inactivarea produsului prin expunere la lumină și căldură, diluții improprie, denaturări biochimice, contaminare, adsorbție parțială pe peretii fiolei.

- factorii umani: tehnica defectuoasă de administrare, prea puțin produs, tamponarea energică după injectare, sîngerare, erori de citire.

Testul Mantoux nu are contraindicații. Poate fi amînat în următoarele cazuri: boli infecțioase acute sau cronice în faza de acutizare, stări alergice, patologii cutanate, o lună după orice vaccinare, perioada de convalescență.

Avantajele testului cu tuberculină: ieftin; sigur; epidemiologic operațional; martor al infecției cu bacteria tuberculozei; testul Mantoux: a) dozarea exactă a cantității de antigen injectat; b) motiv pentru care este unicul acceptat ca test diagnostic și epidemiologic.

Dezavantajele testului tuberculinic: erori de tehnică și de interpretare – necesită personal experimentat; nu discriminează între infecția naturală și cea postvaccinală; variază în timp devenind negativă spontan; tuberculina este vulnerabilă la condițiile de păstrare și transportare; citirea rezultatului presupune revenirea la cabinet după 48 și 72 ore (necesare minim 2 vizite).

E nevoie de recunoscut că, în situația actuală, diagnosticarea infecției tuberculoase și riscul dezvoltării tuberculozei se realizează în condițiile unei stări nedeterminate, legate ca bază, cu evaluarea rezultatelor testului cutanat Mantoux. Din cauza sensibilității încrucișate a organismului la tulpina vaccinală cu *M. bovis* BCG (în cazul vaccinării) și cu *M. tuberculosis* (în timpul infectării), reacția pozitivă la tuberculină se poate manifesta în ambele cazuri. Așadar, interpretarea testului cutanat deseori, este însoțită de luarea deciziilor insuficient argumentate, în legătură cu efectuarea investigațiilor suplimentare și terapiei cu preparatele antituberculoase [21].

Una din direcții îndreptată pentru optimizarea diagnosticului infecției tuberculoase, este utilizarea antigenelor specifice pentru *M. tuberculosis*. [2, 6, 16]. Decodificarea genomurilor diferitor tipuri de micobacterii a permis separarea la *M. tuberculosis* a unui segment, care lipsește la *M. bovis* BCG. Porțiunea dată a *M. tuberculosis* este responsabilă pentru codificarea

sintezei a două proteine secretorii ESAT-6 (early secreted antigenic target) și CFP-10 (culture filtrate protein).

Posibilitatea utilizării proteinelor ESAT-6 și CFP-10 pentru depistarea infecției tuberculoase este studiată în mai multe țări. Cercetările au arătat că cu ajutorul acestor proteine se depistează hipersensibilitatea de tip întârziat, legată în general cu infecția tuberculoasă. [6, 7, 12, 14]. Cele mai perspective se consideră reagenții pe baza de proteine CFP-10 și ESAT-6, la fel și peptide sintetice (cu lungimea de 15-20 aminoacizi), corespunzătoare acestor proteine. Diferența în sensibilitate și specificitate a testului la folosirea proteinelor sau peptidelor nu a fost constatată. În cercetări ulterioare ESAT-6 și CFP-10 au fost depistate la un șir de alte micobacterii, cât patogene, atît și nepatogene. Totodată, este notat faptul că micobacteriile nepatogene prezente în mediu ambiant, nu încurcă la diagnosticarea infecției tuberculoase, dificultăți pot apărea doar cu *M. leprae*, *M. kansasii*, *M. marinum*. Însă, aceste infecții sunt destul de rare.

Pentru diagnosticul infecției tuberculoase latente au fost elaborate teste in vitro, bazate pe determinarea  $\gamma$ -interferonului (IFN- $\gamma$ ), secretat de T-limfocitele persoanei infectate la contactul cu ESAT-6 și CFP-10.

QuantiFERON-TB Gold – aprecierea cantității  $\gamma$ -interferonului în plasma sîngelui după incubarea cu antigenii specifici ESAT-6 și CFP-10 (metoda ELISPOT). Sensibilitatea testului atinge 89%, specificitatea – 98%. Rezultatul este obținut peste 24 ore. În conformitate cu U.S. Centers for Disease Control în 2001 QuantiFERON-TB test a fost aprobat ca un ajutor pentru detectarea TB latente. Acum, în Statele Unite, în loc de testare QuantiFERON-TB este utilizat QuantiFERON-TB Gold test.

T-SPOT.TB – detecția in vitro a  $\gamma$ -interferonului specific, produs de T-limfocite sensibilizate de către antigene micobacteriene (metoda ELISPOT). Sensibilitatea testului atinge 92-96%, specificitatea – 98%. Rezultatul este obținut peste 24 ore. Testul constă în calcularea celulelor Lf-T, producătoare de  $\gamma$ -interferon din mostra de sînge. Aceasta oferă o evaluare de ansamblu a încărcăturii antigenului în sistemul imun, care poate dezvălui prezența bolii subclinice. Pentru ca acest test să nu se bazeze pe producția de anticorpi siguri sau agent patogen reparabil, tehnica poate fi utilizată pentru a detecta stări, cum ar fi tuberculoza latentă. T-SPOT TB este un test ELISPOT utilizat pentru diagnosticul TB în Europa și, mai recent, a devenit disponibil în Statele Unite.

Meta-analiza datelor despre utilizarea testelor QuantiFERON-TB și T-SPOT.TB [14] a arătat, că la bolnavii cu tuberculoză activă sensibilitatea lor e mai sporită în raport cu testul tuberculinic. Ele oferă cu mult mai rar reacții pozitive la persoanele neinfectate și la cei vaccinați BCG. Dezavantajele de bază a acestor metode sunt: costul înalt, cerința unui laborator echipat, cerința în prelucrarea sîngelui cu scopul întreținerii vitalității celulelor, la fel și cerința în manipulații intravenoase în timpul recoltării sîngelui.

Metodele serodiagnostice prezintă posibilități largi de screening – testare a TB. Cele mai răspândite teste sunt acelea care permit determinarea anticorpilor la *M. tuberculosis*. Fiind mai puțin costisitoare, mai rapide, cu sensibilitate și specificitate înaltă, ele sunt indispensabile în cercetările în masă. La metodele contemporane de serodiagnostic a TB, folosite pe larg în ultimul timp se referă imunocromatografia și dot-blotting. Test-sistemele, bazate pe aceste metode, prezintă o tehnică simplă de efectuare a expres-analizei cu evaluare vizuală a rezultatului.

„Hexagon TB” (“Human” HMBG) – test imunocromatografic pentru detectarea anticorpilor antimicobacterieni de tip IgG, IgA și IgM în sângele integral, ser sau plasmă. Sensibilitatea test-sistemului este 85%, deoarece aproximativ 15% din pacienții infectați de TB au imunosupresia *M. tuberculosis*. Rezultatul este obținut peste 15 minute.

În Rusia pentru prima dată în practica mondială a fost elaborat DIASKINTEST® [20, 21] - un test cutanat inovator de diagnostic, la baza căruia stă folosirea alergenului tuberculos sub formă de combinație din două proteine recombinante (ESAT6/CFP10), care lipsesc la *M. bovis* BCG și la majoritatea micobacteriilor nepatogene, din contul cărora testul posedă sensibilitate și

specificitate înaltă. Cu ajutorul testului se descoperă reacția alergică de tip întârziat, care se dezvoltă la infecția tuberculoasă în paralel cu formarea imunității. În locul inoculării cutanate (0,2 mcg în 0,1 ml) a preparatului se îndreaptă limfocitele sensibilizate (CD4), provocând o reacție locală specifică sub formă de indurație. Formarea lui ca răspuns la administrarea preparatului este finisată către ziua 2-3. Tehnica aplicării și evidența rezultatelor (prezența și citirea papulei peste 72 ore), cât și destinația testului în general sunt identice cu testul Mantoux, ce îl face comod pentru utilizare pentru personalul medical din instituțiile curative. Testul permite diferențierea strictă a reacțiilor imune, condiționate de infecția cu *M. tuberculosis*, imunitatea postvaccinală (BCG) și reacții nespecifice, apărute la infectarea cu micobacterii nepatogene. Testul permite constatarea prezenței infecției chiar în lipsa manifestărilor clinice a tuberculozei.

Luând în considerație cele relatate mai sus, propunem o întrebare: este oare necesară astăzi metoda de diagnostic propusă cu 100 ani în urmă de către Felix Mendel și Charles Mantoux? Despre aceasta OMS răspunde afirmativ - da, pentru țările cu incidența crescută prin tuberculoză (actual anume aceste sunt majoritatea țărilor CSI) acest test este una din măsuri efective în controlul infecției. În prezent acest test este întrebuințat activ pentru primar infectați, anume acei la care pentru prima dată a fost depistată infectarea cu micobacteria tuberculoasă; depistarea infectaților cu reacția hiperergică la tuberculină cu durata mai mare de un an; infectații la care infiltratul crește timp de un an; diagnosticarea tuberculozei la persoanele care sunt infectați cu micobacteria tuberculoasă, dar la moment nu manifestă simptomele maladiei; pentru selecția contingentului de copii, care v-or fi supuși revaccinării BCG.

Viitorul testului cutanat la tuberculoză, se pare că este legat cu modificarea lui, prin substituția tuberculinei cu un antigen nou, capabil să diferențieze distinct reacțiile imune, condiționate de infecția cu *M. tuberculosis*, *M. bovis* BCG și reacții nespecifice, aparente la infectarea cu micobacterii nepatogene.

### **Bibliografie**

1. American Thoracic Society and CDC. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161.
2. Brosch, R., Gordon S. V., A. Billault, T. Gamier, K. Eiglmeier, C. Soravito, B. G. Barrel, and S. T. Cole. Use of Mycobacterium tuberculosis H37Rv bacterial artificial chromosome library for genome mapping, sequencing, and comparative genomics. *Infect Immun* 1998, V. 66, 2221-9.
3. Carter, ER, Lee, CM. Interpretation of the tuberculin skin test reaction by pediatric providers. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(3): 200-3.
4. CDC. Mantoux Tuberculin Skin Test: *Training Materials Kit*, 2003.
5. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 2000. *Thorax*, 2000;55:887-901.
6. Ferrara, G., Losi, M., D'Amico, R., Roversi, P., Piro, R., Meacci, M., et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. *Lancet* 2006, V.367, 1328-34.
7. Gerald H., Mazurek, Margarita E., Villarino. "Guidelines for Using the QuantiFERON-TB Test for Diagnosing Latent Mycobacterium tuberculosis Infection". *MMWR January 31, 2003 / 52(RR02);15-1*.
8. Harboe, M., T. Oettinger, H. G. Wiker, I. Rosenkrands, P. Andersen. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in Mycobacterium tuberculosis and virulent Mycobacterium bovis and for its absence in Myco-bacteriuin bovis BCG. *Infect Immun* 1996, V. 64, 16-22.
9. HEAF TEST. [HTTP://EN.WIKIPEDIA.ORG/WIKI/HEAF\\_TEST](http://en.wikipedia.org/wiki/HEAF_TEST)
10. Mantoux, C. *Intradermo-réaction de la tuberculine*. Comptes rendus de l'Académie des sciences, Paris, 1908, 147: 355-7.
11. Mantoux, C. L'intradermo-réaction à la tuberculine et son interprétation clinique. *Presse Méd* 1910; 10-3.

12. Meier T, Eulenbruch HP, Wrighton-Smith P, Enders G, Regnath T. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005, V. 24, 529-36.
13. Mendel, F. *Die von Pirquet'sche Hautreaktion und die intravenöse Tuberkulinbehandlung. Medizinische Klinik, München*, 1908, 4: 402-4.
14. Menzies, D., Pai, M., Comstock, G. Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research. *Ann Intern Med*, 2007, V.146, 340-54.
15. Ministerul sănătății Republica Moldova. Protocol clinic national „Tuberculoza la copii”, Chisinau, 2008, p. 28-31, p. 63-4.
16. Rothel, JS and Andersen, P. Diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: is the demise of the Mantoux test imminent? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005, 3; 981-93.
17. Rosenthal, SR. The disc-method tuberculin test. *American review of tuberculosis.* 06;1958; 77(5):778-88.
18. Skjot, R., Oettinger, T., Rosenkrands, I., Ravn, P., et al. Comparative evaluation of low-molecular-mass T-cell antigens from Mycobacterium tuberculosis identifies members of the ESAT-6 family as immuno-dominant. *Infect Immun* 2000, V. 68, 214-20.
19. Кассич В.Ю., Волосянко Е.В., Нестеренко Т.Г., Овдиенко Н.П., Мовенко А.М. Аллергия и аллергическая диагностика инфекционных заболеваний. Ветеринарна біотехнологія. Бюллетень, 2008, 13.
20. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В. и соавт. Клинические исследования нового кожного теста ДИАСКАНТЕСТ® для диагностики туберкулеза. Проблемы туберкулеза 2009, 2, с. 1-8.
21. Кожная проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® для идентификации туберкулезной инфекции. Пособие для врачей. МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента Здравоохранения г. Москвы, ЗАО «Мастерклон». Москва, 2009, 28 с.
22. Линникова, М.А. Очищенный протеин дериват туберкулина. Проблемы туберкулеза 1939, 12, с. 3-12.
23. Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 № 109 „О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации”, Приложение 4 „Инструкция по применению туберкулиновых проб”), с. 3-4.

## СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Almusein Abdul Razac

Кафедра внутренних болезней №6 ГУМФ им. Николая Тестемицану

### Summary

#### *Content of proinflammatory cytokines in chronic obstructive lung disease*

The aim of the study was to characterize the content of proinflammatory cytokines in the serum of patients with chronic obstructive lung disease. We examined 30 patients (mean age 55,7±2,5 years) with chronic obstructive lung disease hospitalized because of the exacerbation of the pathology. It was established that the concentration of proinflammatory cytokines in patients with COPD was truly rising in accordance with the degree of severity of the disease and was truly higher than norm during all three stages of the pathology, especially in the purulent form. The increasing of the proinflammatory cytokines was followed by systemic manifestations of COPD, one of which is the appearance of erosions and peptic defects in the gastro-duodenal zone.

**Key words:** chronic obstructive lung disease, proinflammatory cytokines.