

Лекция для студентов 5 курса педиатрического факультета

# *«Туберкулинодиагностика»*



**доцент кафедры фтизиатрии,  
к.м.н. Поздеева Н.В.**

# *Туберкулинодиагностика*

---

это биологический тест, основанный на способности туберкулина вызывать в сенсibilизированном организме специфическую, воспалительно-аллергическую реакцию гиперчувствительности замедленного типа

# *Специфическая сенсibilизация к туберкулину возможна:*

---

- на фоне вакцинации, ревакцинации вакциной БЦЖ
- при инфицировании различными типами микобактерий туберкулеза
- при развитии заболевания

# *Роберт Кох*

---

Немецкий ученый,  
который в 1890-1891 гг.  
впервые приготовил и  
применил туберкулин  
на практике



# Старый туберкулин Коха

представляет собой водно-глицериновую вытяжку из 6-8-недельных культур МБТ, выращенных на мясопептонном 4% глицериновом бульоне, простерилизованную в течение 1 ч. текучим паром, освобожденную путем фильтрации от бактериальных тел и сгущенную при температуре 90°C до 1/10 первоначального объема



- 
- **F.Seibert и S.Glenn (1934г.)** получили сухой очищенный туберкулин PPD (Purified protein derivate – очищенный белковый дериват)-  
**PPD-S**
  - В России сухой очищенный туберкулин - **PPD-L** изготовлен в **1939г.** на безбелковой синтетической среде в Ленинградском НИИ вакцин сывороток, под руководством **М.А. Линниковой**

# *Туберкулин*

---

**это водный экстракт убитой нагреванием культуры МБТ человеческого и бычьего типов, выращенных на синтетической среде. В туберкулин, в основном, входят продукты жизнедеятельности МБТ, живых МБТ в нем нет**

# *Биохимический состав туберкулина*

---

- 1) белки (туберкулопротеины А, В, С) – 80%
- 2) углеводы (полисахарид I, II) – 10-15%
- 3) липидные фракции
- 4) нуклеиновая кислота



# 1 Международная туберкулиновая единица (ТЕ)

---

это количество туберкулина, которое можно вводить без опасения вызвать слишком сильные реакции, 1 ТЕ позволяет выявить 80-90% положительных реакций у спонтанно инфицированных туберкулезом лиц

- 1 ТЕ PPD-S содержит 0,00002 мг чистого препарата и 0,00008 мг буферных солей
- 1ТЕ ППД-Л содержит 0,00006 мг чистого препарата.

Весовое соотношение международного стандарта PPD-S и PPD-L – 1:3

# 2 вида очищенного туберкулина

1. **Аллерген очищенный туберкулезный сухой (сухой очищенный туберкулин).** Выпускается в ампулах, содержащих 50.000 ТЕ. Срок годности – 5 лет
2. **Аллерген туберкулезный очищенный жидкий (очищенный туберкулин в стандартном разведении 1:5000).** Препарат выпускают в ампулах, в 0,1 мл раствора содержится 2ТЕ ППД-Л. Срок годности – 1 год



# *von Pirquet C.*

---

- Австрийский ученый.
- В 1907г. предложил впервые применять туберкулин для выявления латентной туберкулезной инфекции путем скарификации поверхностного слоя кожи.
- Впервые использовал термин «аллергия»



# *Основные виды туберкулиновых проб*

---

- Проба Манту с 2 ТЕ
- Градуированная кожная проба
- Проба Коха
- Диаскинтест

- 
- Реакция по типу ГЗТ начинает развиваться через 6-8 часов после введения туберкулина. Пик реакции ГЗТ приходится на 48-72 часа.
  - Клеточную основу которого составляют лимфоциты, моноциты, макрофаги, при гиперергических реакциях обнаруживаются специфические элементы с эпителиоидными и гигантскими клетками.

# 3 типа ответных реакций на введение туберкулина:

---

1. **Местная** - формируется в месте введения туберкулина (*гиперемия, папула, везикулы, лимфангит, некроз*)
2. **Общая** - характеризуется общими изменениями в организме человека (*ухудшения самочувствия, повышения температуры тела, головных болей, артралгий, изменений в анализах крови* )
3. **Очаговая** - возникает в очаге специфического поражения. Проявляется клинически появлением локальных симптомов со стороны патологического процесса; рентгенологически увеличение перифокального воспаления вокруг туберкулезных очагов.

## *По степени интенсивности туберкулиновых реакций различают*

---

- *анергические (отсутствие реакции)*
- *гипоергические (слабые)*
- *нормергические (умеренные)*
- *гиперергические (сильные)*

# *Интенсивность ответной реакции на туберкулин зависит*

---

- 1) от массивности МБТ
- 2) от вирулентности МБТ
- 3) от общей реактивности организма
- 4) дозы туберкулина
- 5) частоты повторного введения
- 6) состояния парааллергии - это состояние измененной чувствительности, вызванной одним антигеном по отношению к другим



# Анергия

---

1. Первичная (абсолютная) – отрицательные туберкулиновые пробы у лиц, не инфицированных МБТ
2. Вторичная – потеря чувствительности к туберкулину у больных туберкулезом или лиц, ранее перенесших туберкулезную инфекцию:
  - a) Пассивная (отрицательную вторичную анергию)- при тяжелых формах туберкулеза
  - b) Активная (положительная вторичная анергию)- как вариант биологического излечения от туберкулезной инфекции или состояние иммуноанергии при «латентном микробизме», при некоторых заболеваниях

# *Снижение туберкулиновой чувствительности может быть при*

---

- кори
- коклюше
- малярии
- вирусном гепатите
- раке
- лимфогранулематозе
- микседеме
- белковом голодании
- при применении антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов, витаминов А, С, Д,
- после вакцинации против полиомиелита, кори
- на фоне приема ПТП (эффективность лечения)

## *Повышение туберкулиновой чувствительности отмечается при*

---

- бронхиальной астме
- гипертиреозе
- ревматизме
- бруцеллезе
- пневмонии
- глистных инвазиях
- скарлатине
- обострении хр. заболеваний (тонзиллит, аденоидит, гепатохолецистит)

# *Туберкулинодиагностика*

---



массовая

индивидуальная

# Цели массовой туберкулинодиагностики

---

1. Выявление лиц, входящих в группы риска заболевания туберкулезом (для ДН у фтизиатра):
  - a) впервые инфицированных МБТ ("вираж" туберкулиновых проб)
  - b) лиц инфицированных более года с гиперергическими и с усиливающимися (увеличение на 6 мм и более) реакциями на туберкулин
2. Отбор контингентов для противотуберкулезной прививки вакциной БЦЖ-М детей в возрасте 2 месяцев и старше, не получивших прививку в роддоме, и для ревакцинации вакциной БЦЖ
3. Ранняя диагностика туберкулеза у детей и подростков
4. Определение эпидемиологических показателей по туберкулезу (инфицированность населения МБТ, ежегодный риск инфицирования МБТ)

***Для проведения массовой туберкулинодиагностики используют одну туберкулиновую пробу – Манту с 2 ТЕ***

# Цели индивидуальной туберкулинодиагностики:

---

1. дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии к туберкулину
2. диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза и других заболеваний
3. определение "порога" индивидуальной чувствительности к туберкулину
4. определение активности туберкулезного процесса
5. оценка эффективности противотуберкулезного лечения

## *Противопоказания для проведения массовой туберкулинодиагностики:*

---

- кожные заболевания, острые и хронические инфекционные и соматические заболевания (в том числе эпилепсия) в период обострения
- аллергические состояния, ревматизм в острой и подострой фазах, бронхиальная астма, идиосинкразии с выраженными кожными проявлениями в период обострения
- карантин
- профилактические прививки

---

***Для индивидуальной  
туберкулинодиагностики  
противопоказаний нет***



---

# *Реакция Манту с 2 ТЕ*

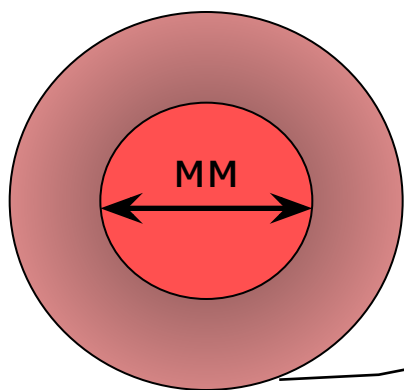
# Организация и техника проведения пробы Манту с 2 ТЕ



- производится только в процедурном кабинете (дома не проводится) специально обученной медицинской сестрой
- применяют однограммовые туберкулиновые шприцы разового использования
- строго внутрикожно на внутреннюю поверхность предплечья вводят 0,1 мл раствора туберкулина, т.е. одну дозу

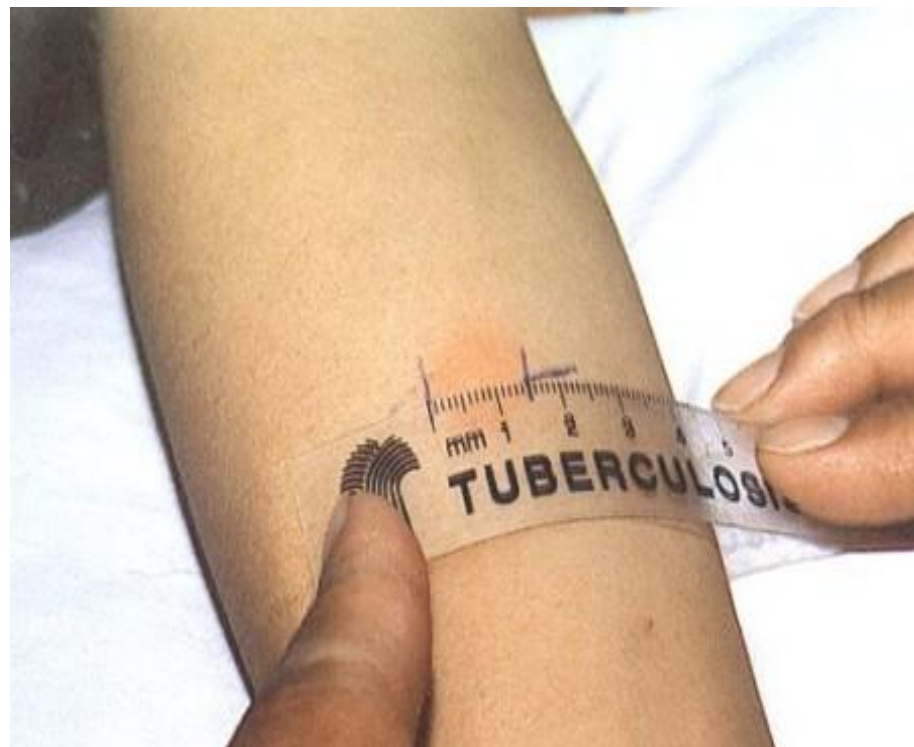
# Оценка результатов пробы Манту (через 72 часа)

---



инфильтрат  
(папула)

гиперемия



# Оценка результатов пробы Манту (через 72 часа)

---

1. **отрицательная** - отсутствии инфильтрата (папулы) или гиперемии или наличие уколочной реакции (0-1 мм)
2. **сомнительная** - инфильтрат 2-4 мм или гиперемия любого размера без инфильтрата
3. **положительная** - инфильтрат диаметром 5 мм и более:
  - *слабоположительные* - инфильтрат 5-9 мм
  - *средней интенсивности* – инфильтрат 10-14 мм
  - *выраженными* – инфильтрат 15-16 мм
  - *гиперергическими* у детей и подростков -инфильтрат 17 и более, у взрослых 21 мм и более, а также везикуло-некротические реакции независимо от размера инфильтрата с лимфангоитом или без него.



# Результаты пробы Манту у детей и подростков фиксируют:

---

- в учетной форме N 063/у,
- в медицинской карте ребенка (форма N 026/у) и
- в истории развития ребенка (форма N 112/у).

## При этом отмечают:

- а) предприятие-изготовитель туберкулина, номер серии, срок годности
- б) дату проведения пробы
- в) введение препарата в правое или левое предплечье;
- г) результат в мм с указанием характера пробы (*гип.* или *ar* – гиперемия, ареола; *p* - папула; *ves* – везикула; *lf* – лимфаденит и др.)

**Пример:** РМ с 2 ТЕ ППД-Л (С 10/86 0511, годен до 01.06.12г., изготовлен в г. Санкт-Петербурга) от 25.07.11г., в/к 0,1мл, рука левая, – р 9 мм

## *По результатам массовой туберкулинодиагностики к фтизиатру необходимо направить следующих детей:*

---

- с подозрением на «вираж» туберкулиновых проб
- с усилением чувствительности к туберкулину на 6 мм и более в течение года или увеличение менее чем на 6 мм, но с образованием инфильтрата 12 мм и более
- с гиперергической чувствительностью к туберкулину
- из социальных групп риска, с выраженной реакцией на туберкулин
- со стойко (4-5 лет) сохраняющейся реакцией с инфильтратом 12 мм и более
- с постепенным нарастанием чувствительности к туберкулину в течение нескольких лет, с образованием инфильтрата 12 мм и более
- с монотонной туберкулиновой чувствительностью

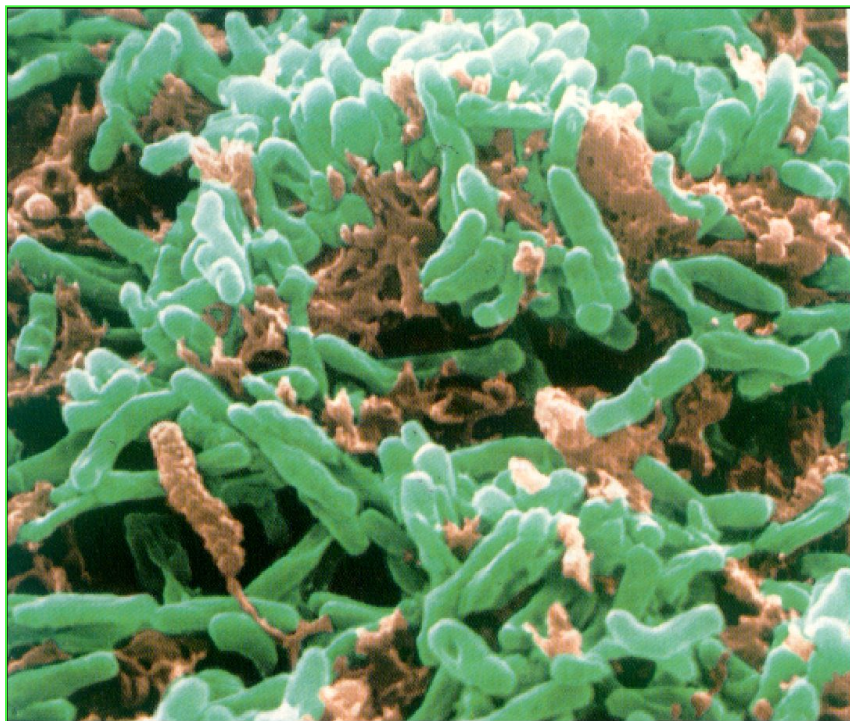
# *Основные принципы ДД поствакцинной и инфекционной аллергии:*

---

- **Связь с V или RV вакциной БЦЖ**  
(количество полученных прививок БЦЖ; наличие и размер послевакцинных рубчиков; срок прошедший после прививки)
- **Динамика и характер туберкулиновых проб** (размер, зависимость от величины поствакцинального рубчика, внешний вид инфильтрата, пигментация после пробы)
- **Контакт** с больным туберкулезом
- **Клинические симптомы туберкулеза**



# ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОГРАФИЯ M.TUBERCULOSIS

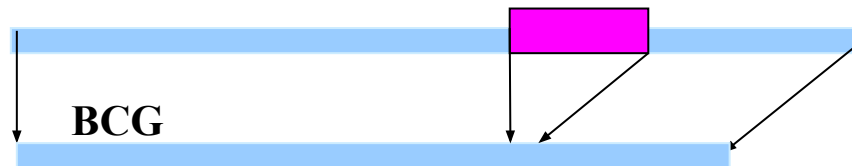


Отсутствуют морфологические и серологические различия между *M.tuberculosis* и BCG (*M.Bovis*)

Генетические

карты  
*M.tuberculosis*

RD 1



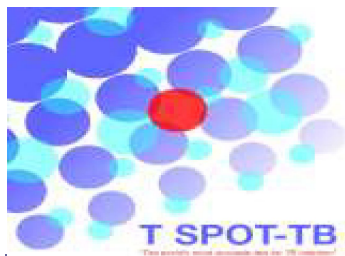
RD1 – 10КВ кодирует:

- early secretory antigenic target (ESAT) – 6 kD
- culture filtrate protein 10 (CFP) – 10 kD

Антигены микобактерий **ESAT-6** и **CFP 10** выделены из региона RD1 *M. tuberculosis*.

Регион RD1 отсутствует у всех штаммов БЦЖ (потерян во время первоначального выделения *M. bovis* BCG в период с 1908 по 1931 в Институте Пастера) – **не дает ложно положительных ответов у БЦЖ вакцинированных лиц**





# Interferon- $\gamma$ Release Assays



## T SPOT TM.TB

## QuantiFERON®- Tb Gold In-Tube

*В настоящее время тесты применяются более чем  
в 20 странах мира.*

Включен в клинический  
минимум обследования  
групп риска по  
заболеванию туберкулезом  
с 2007г:

- Великобритания
- Швейцария
- Канада

Включен в клинический  
минимум обследования  
групп риска по  
заболеванию туберкулезом  
с 2005г:

- США
- Австралия
- Франция

*В России тесты прошли клинические испытания в НИИФП и  
находятся на регистрации в ГИСК им. Тарасевича*

# *Диагностические тесты на основе рекомбинантных белков используемые in vitro: QuantiFERON и T-SPOT*

---

- ❑ Высоко информативны
- ❑ Нетоксичны
- ❑ Безвредны
- ❑ Не обладают сенсibiliзирующими свойствами

## **Однако:**

- ❑ высокая стоимость
- ❑ потребность в дополнительном оснащении клинической лаборатории
- ❑ внутривенные манипуляции у детей

***Не позволяют их использовать для массового обследования на туберкулез***

---

# *Кожная проба с «диаскинтестом»*



# Диаскинтест (ДСТ)

---

- внутрикожный диагностический тест, в основе которого лежит аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) в стандартном разведении, представляющий собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT6.

Препарат содержит два связанных между собой антигена - CFP-10 (culture filtrate protein) и ESAT6 (Early secreted antigenic target), присутствующие в вирулентных штаммах МБТ. Эти антигены отсутствуют у *M. Bovis* вакцинного штамма.

# Различия

---

## Туберкулин

- Аллерген туберкулезный  
Препарат из антигенов МБТ или их культуральных фильтратов
- Изготавливают из смеси убитых нагреванием фильтратов МБТ человеческого и бычьего видов

## ДИАСКИНТЕСТ®

- Аллерген туберкулезный **рекомбинантный** (АТР)
- Антигены микобактерий **ESAT-6 и CFP 10** выделены из региона RD1 *M. tuberculosis*.
- Регион RD1 отсутствует у всех штаммов БЦЖ и НТМБ (не дает положительной реакции)

## Тест обладает:

---

- **высокой чувствительностью** (частота положительных ответных реакций у лиц с активной туберкулезной инфекцией)
- **высокой специфичностью** (частота отсутствия реакции на препарат у здоровых лиц) выше, чем у туберкулина

**НО!** не может быть использован вместо туберкулинового теста для отбора лиц на первичную вакцинацию и ревакцинацию БЦЖ.



# *Препарат ДИАСКИНТЕСТ®*

---

реагирует на **наличие** в организме

**растущей популяции МБТ,**

то есть является отражением достаточной  
бактериальной нагрузки на организм

# *Препарат используется во всех возрастных группах с целью*

---

1. Диагностики туберкулеза и оценки активности процесса
2. Дифференциальной диагностики туберкулеза
3. Дифференциальной диагностики ПВА и ИА
4. Наблюдения за эффективностью лечения в комплексе с другими методами

## *Для раннего и своевременного выявления туберкулеза ДСТ проводят*

---

- Лицам, направленным в ПТУ для дообследования на наличие туберкулезного процесса
- Лицам, относящимся к группе высокого риска по заболеванию туберкулезом с учетом эпидемиологических, медицинских и социальных факторов риска
- Лицам, направленным к фтизиатру по результатам массовой туберкулинодиагностики

## ***Одна доза препарата (0,1 мл) содержит:***

---

- рекомбинантный белок CFP-ESAT6 (0,2 мкг)
- фенол (0,25 мкг) в качестве консерванта
- полисорбат 80 (твин 80) в качестве стабилизатора
- натрий фосфорно-кислый двузамещенный 2-водный
- натрия хлорид
- калий фосфорно-кислый однозамещенный
- воду для инъекций - до 0,1 мл

*Техника постановки и методика оценки пробы с ДСТ аналогична внутрикожной пробе Манту с 2 ТЕ.*

# Оценка результатов ДСТ (через 72 часа)

---

1. Отрицательная реакция – отсутствие инфильтрата и гиперемии или наличия «уколочной реакции»
2. Сомнительная – наличие гиперемии без инфильтрата
3. Положительная – инфильтрат (папула) любого размера:
  - слабо выраженная – инфильтрата до 5 мм или гиперемия 5 мм и более;
  - умеренно выраженная – инфильтрат 5-9 мм;
  - выраженная – инфильтрат 10 мм и более;
  - гиперергическая – инфильтрат 15 мм и более, везикуло-некротические изменения и (или) лимфангоит, лимфаденит независимо от размера инфильтрата.

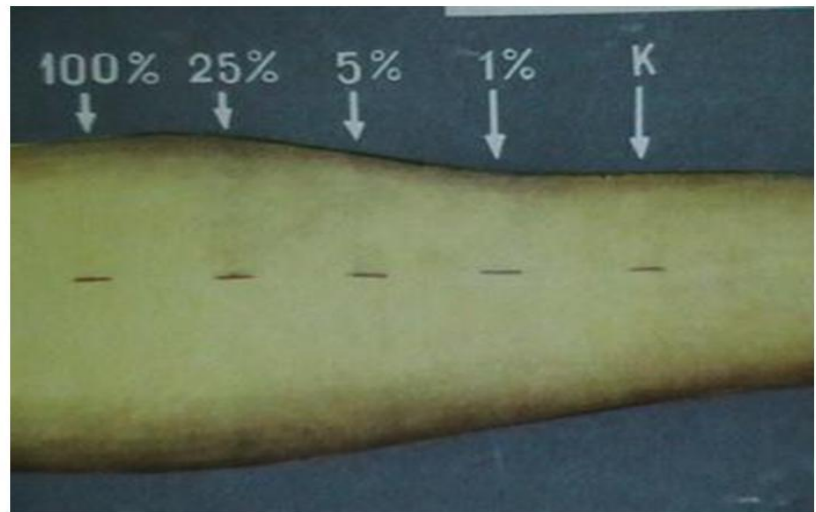
# Отрицательная реакция на пробу может быть:

---

- У неинфицированных *M.tuberculosis* лиц
- У лиц ранее инфицированных *M.tuberculosis* с неактивной туберкулезной инфекцией
- У больных туберкулезом в период завершения инволюции туберкулезных изменений при отсутствии клинических, рентгено-томографических, инструментальных и лабораторных признаков активности процесса
- У лиц, излечившихся от туберкулеза
- У лиц на ранних стадиях инфицирования
- У больных туберкулезом с выраженными иммунодефицитом

# Градуированная кожная проба

- представляет собой накожную туберкулиновую пробу со 100%, 25%, 5% и 1% туберкулином. Проводится в условиях противотуберкулезного стационара. ГКП имеет дифференциально-диагностическое значение при выяснении характера туберкулиновой аллергии



## Оценка ГКП пробы по Шмелеву

---

- ▣ **Адекватная** реакция – нормергическая, анергическая, гиперергическая
- ▣ **Неадекватная** реакция –  
уравнительная, парадоксальная



# Оценка ГКП пробы по Шмелеву

---

- 1) **нормэргическая** - умеренная чувствительность на большие концентрации туберкулина, отсутствие реакции на 1%, 5% туберкулин, на 25% туберкулин также может отсутствовать
- 2) **гиперэргическая** – ответные реакции на все разведения туберкулина, размеры инфильтратов увеличиваются по мере увеличения концентрации туберкулина, начиная с 1 до 100%, наличие везикуло-некротических реакций, лимфангита, лимфаденита, отсевов
- 3) **анергическая** - отсутствие ответа на все разведения туберкулина
- 4) **уравнительная** - примерно одинаковая интенсивность на разные концентрации туберкулина.
- 5) **парадоксальная** - меньшая интенсивность реакции на большие концентрации туберкулина, более интенсивные реакции на малые концентрации туберкулина

# Проба Коха

---

- представляет собой подкожное введение туберкулина. Используется для диагностики, определения активности туберкулезного процесса
- туберкулин вводят подкожно под лопатку или в плечо на стороне поражения в дозе 10- 20 ТЕ - детям, 20-50-100 ТЕ – взрослым (в зависимости от результата пробы Манту с 2 ТЕ)
- до постановки пробы проводят полное клинико-лабораторное обследование больного

# *Оценивают реакцию (через 72 часа)*

---

- Общую
- Местную
- Очаговую

## Общая реакция:

---

- проявляется повышением температуры на 0,5 и более °С, по сравнению с температурой до пробы (измерение проводят в течение 3 дней до пробы и на фоне нее – через 3 часа 6 раз в сутки) – у большинства отмечается повышение температуры на 2-е сутки, появлением и нарастанием симптомов интоксикации;
- **проба Михайлова**: осуществляется подсчет эозинофилов спустя через 30 мин. и 1 час после пробы. При положительной пробе отмечается снижение абсолютного числа эозинофилов
- **проба Боброва** (гемотуберкулиновая): при положительной пробе через 24, 48 часов отмечаем повышение СОЭ на 5 мм\ч, увеличение палочкоядерных нейтрофилов на 6 % и более, уменьшение содержания лимфоцитов на 10% и тромбоцитов на 20 %

- 
- **белково-туберкулиновая проба Рабухина Иоффе**: через 24, 48 часов снижается количество альбуминов, увеличивается количество глобулинов, за счет альфа -1, альфа-2 и гамма фракций, снижается альбумин-глобулиновый индекс. Отклонение показателей на 10% и более свидетельствуют в пользу положительной пробы Коха
  - **иммуно-туберкулиновая проба**: при положительной пробе через 72 часа снижается реакция бласттрансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином, увеличивается реакция бласттрансформации с ППД-Л, увеличиваются иммуноглобулины всех классов

## *Местная реакция*

---

- оценивается размер инфильтрата в месте введения туберкулина.

Положительная реакция - инфильтрат 15-20–30 мм

Гиперергическая - более 30 мм.

# Очаговая реакция

---

- оцениваются **жалобы** больного: появление локальных (грудных) симптомов или их нарастание свидетельствует в пользу положительной пробы
- **объективно**: выявление катаральных явлений в легких при перкуссии и аускультации также указывают на положительную пробу;
- выявление МБТ при 3-кратном исследовании мокроты методом люминесцентной **микроскопии и посевом** после пробы – достоверный признак туберкулезной этиологии процесса;
- **рентгенологическое исследование** легких через 7-10 дней после пробы: при положительной пробе контуры очагов, фокусов становятся нечеткими, появляется инфильтрация по периферии их, отмечается появление новых очагов в легких
- на **термографии** в динамике можно выявить участки термоасимметрии.

*Спасибо за внима*

---

