Laboratorinė medicina.
2021, t. 23, Nr. 1(87), p. 33–38.

Tuberkulinas PPD-RT 23: sudedamosios dalys ir galimos alerginės reakcijos

Rūta Druskienė[1, 2]
Inga Ivaškevičienė[1, 2]
Elena Sučilienė[1, 2]

Santrauka

Mantoux (tuberkulino) mėginys yra naudojamas užsikrėtimui tuberkuliozės mikobakterijomis nustatyti. Praktikiniame darbe neretai pasitaiko, kad teigiamą *Mantoux* reakciją odoje pacientai ar net ir medikai vertina kaip alerginę reakciją, atsiradusią dėl sušvirkšto tuberkulino, o ne kaip užsikrėtimo tuberkulioze įrodymą. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti mokslinę literatūrą apie pasaulyje dažniausiai naudojamą tuberkuliną PPD-RT 23 ir tuberkulino bei jo sudedamųjų dalių galimybę sukelti alerginę reakciją. Aptariama tuberkulino sukūrimo istorija, jo sandaros kaita, dažniausiai pasaulyje naudojami tuberkulinai ir jų sudedamosios dalys. Aprašomas tuberkulino veikimo mechanizmas bei *Mantoux* mėginio atlikimo metodika. Analizuojama mokslinė literatūra apie galimas alergines reakcijas į turberkuliną. Literatūros duomenimis, alerginės reakcijos yra labai retos. Naujų straipsnių ir tyrimų šia tema trūksta, tačiau rasti duomenys leidžia daryti išvadą, kad retas alergines reakcijas dažniausiai sukelia chinozolis arba polisorbatas 80 (*Tween 80*). Jei reakcija į tuberkulino mėginį yra hipererginė (>15 mm, su vezikulėmis, opomis ar limfangitu), rekomenduojama vengti pakartotinai atlikti mėginį. Svarbu tai, kad *Mantoux* mėginio rezultatui įtaką gali daryti aplinkos veiksniai – ultravioletinė spinduliuotė, infekavimas aplinkos mikroorganizmais. Taip pat klaidingai teigiamą *Mantoux* reakciją gali lemti kryžminės reakcijos esant užsikrėtimui ne tuberkuliozės mikobakterijomis ar dėl BCG vakcinacijos. Visgi dažniausiai teigiama tuberkulino reakcija yra imuninis atsakas į buvusį susitikimą su *Mycobacterium tuberculosis*.

Reikšminiai žodžiai: tuberkulinas, *Mantoux* mėginys, įodinis tuberkulino mėginys, *Mycobacterium tuberculosis*, alerginės reakcijos, polisorbatas 80, *Tween 80*, chinozolis.

ĮVADAS

Mantoux (tuberkulino) mėginys naudojamas užsikrėtimui tuberkuliozės mikobakterijomis nustatyti. Neretai gydytojai ir pacientai teigiamą *Mantoux* mėginio reakciją odoje įvertina kaip alerginę reakciją, atsiradusią dėl sušvirkšto tuberkulino, o ne kaip įrodymą, jog pacientas yra užsikrėtęs tuberkulioze. Šio straipsnio tikslas yra apžvelgti literatūros duomenis apie dažniausiai pasaulyje naudojamą tuberkuliną PPD-RT 23 ir jo sudedamąsias dalis bei įvertinti, ar tuberkulinas gali sukelti alerginių organizmo reakcijų atliekant *Mantoux* mėginį.

TUBERKULINAS, JO SUKŪRIMO ISTORIJA IR SANDAROS KAITA

Tuberkulinas yra baltymų bei makromolekulių mišinys, išskirtas iš tuberkuliozę sukeliančių bakterijų. 1890 metais jį išgavo vokiečių gydytojas ir mikrobiologas Robertas Kochas. 1882 metais gavęs Nobelio premiją už tuberkuliozės sukėlėjo, dar vadinto Kocho bacila, atradimą, vėliau šis

[1]*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika*
Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Children's Diseases
[2]*VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pediatrijos centras*
Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Paediatrics Centre
El. paštas: ruta.povilauskaite@gmail.com

mokslininkas intensyviai ieškojo vaisto nuo tuberkuliozės. Jis iškėlė idėją, jog tuberkuliozės mikobakterijų (TM) ekstraktas, pagamintas 6–8 savaites filtruojant glicerolio peptonų mišinyje augintas *Mycobacterium tuberculosis* bakterijų kultūras, gali būti vaistas nuo tuberkuliozės ar prevencinė priemonė (vakcina) nuo užsikrėtimo šia liga. Ekstraktas pavadintas tuberkulinu. Vėliau buvo nustatyta, jog minėtiems tikslams toks tuberkulinas netinka, tačiau Kocho pasiūlyta tuberkulino idėja buvo atspirties taškas ateities mokslininkams sukurti užsikrėtimo tuberkulioze diagnostikos metodą – odos tuberkulino mėginį [1].

Pirmieji mokslininkai, naudoję tuberkuliną užsikrėtimui TM nustatyti, naudojo jį įvairiais būdais ir formomis. Iš pradžių tuberkulinas buvo įmaišomas į lanoliną ir tokiu būdu pagamintas tepalas būdavo tepamas ant odos. Vėliau tuberkulino tirpalas buvo lašinamas į akis. Odos tuberkulino mėginius, kurie labiausiai panašūs į šiandien naudojamus, dar 1907–1908 metais pirmieji sukūrė gydytojai Clemensas Von Pirquet bei Charles'as Mantoux. Von Pirquet pasiūlė odos skarifikacinį mėginį, kuomet ant odos buvo užlašinama tuberkulino ir ties lašu oda įbrėžiama adatėle. Mantoux siūlė suleisti tuberkuliną į odą; atsirado galimybė standartizuoti suleidžiamo tuberkulino kiekį [2].

Pradėjus taikyti tuberkulino mėginius, išryškėjo nauja problema – tyrimų rezultatai dažnai būdavo netikslūs. Pagal Kocho metodą senasis tuberkulinas buvo pagamintas iš nepatikslinto ir nestandartizuoto mikobakterijų baltymų bei makromolekulių mišinio, todėl atliktų mėginių rezultatai dažnai būdavo klaidingi. Vėliau buvo sukurtas kitos sandaros tuberkulinas MA-100. Jis taip pat, kaip ir Kocho sukurtasis, buvo pagamintas iš TM kultūrų filtrato, bet iš jo pašalinti polisacharidai. Su šiuo tuberkulinu atlikti mėginiai buvo tikslesni, tačiau sukeldavo sensibilizaciją ir dėl to atliekant kartotinį tyrimą mėginys tapdavo mažai informatyvus.

1934 metais tuberkulino sudėties problema buvo išspręsta. Biochemikė Florence Barbara Seibert sukūrė stabilesnį ir daug mažiau polisacharidų, nukleino rūgščių, lipidų bei daugiau baltymų turintį tuberkuliną, kuris buvo gaminamas TM kultūras kaitinant sterilizatoriuje ir išgryninant jų baltymus precipitacijos su amonio sulfatu būdu. Šis tuberkulinas pavadintas išgrynintų baltymų dariniu (angl. *purified protein derivative*). Jo pavadinimas pagal anglišką versiją visame pasaulyje trumpinamas PPD. Vėliau šis tuberkulinas buvo patobulintas bei standartizuotas ir pavadintas tuberkulinu PPD-S (angl. *purified protein derivative – standard*), o jo 0,028 g (0,02 g PPD su 0,008 g druskų) tapo tarptautiniu tuberkulino vienetu [1].

TUBERKULINAS PPD-RT 23

Tuberkulinas PPD-S iki šiol yra naudojamas kaip tarptautinis tuberkulino standartas. Pasaulyje yra sukurta įvairių jo formų, kai kurios, pavyzdžiui tuberkulinas PPD-B bei tuberkulinas PPD-G, naudojamos tik mokslininiams tyrimams. Klinikiniame darbe dažnai naudojami tuberkulino PPD-S atitikmenys (firminiai pavadinimai „Tubersol", „Aplisol", „PPD tuberculin Mammalian") bei tuberkulinas PPD-RT 23, kuris pasaulyje plačiausiai naudotas dėl epidemiologinių tuberkuliozės tyrimų gausos [1, 3].

Sukūrus tuberkuliną PPD-RT 23 pagrindinė jo sudedamoji dalis buvo išgrynintas baltymų kompleksas, kuris sudarytas iš septynių žmogui virulentiškų *Mycobacterium tuberculosis* padermių: E5, E9656, E1580, U1921, T3419, T3480, T3487 [4]. Kitos sudedamosios dalys: dinatrio fosfato dihidratas (angl. *disodium phosphate dihydrate*), kalio divandenilio fosfatas (angl. *potassium dihydrogen phosphate*), natrio chloridas (angl. *sodium chloride*), kalio hidroksichinolino sulfatas (angl. *potassium hydroxychinoline sulphate*), polisorbatas 80 (angl. *polysorbate 80* – dar vadinamas *Tween 80*), vanduo [5].

Fosfatai (dinatrio fosfato dihidratas bei kalio divandenilio fosfatas) atlieka buferių funkciją – palaiko nekintantį tirpalo pH ir stabilią joninę sudėtį ruošiant tuberkulino tirpalus [6].

Natrio chloridas – buityje vadinamas valgomaja druska – yra joninis junginys, padedantis organizmo užląstelinėse terpėse išlaikyti elektrolitų balansą ir osmosinį slėgį [7].

Kalio dihidroksichinolino sulfatas, dar vadinamas chinozoliu (angl. *chinosol*), yra konservantas [8]. Kituose tuberkulinuose, tokiuose kaip „Tubersol", „Aplisol" ar bulgariškame, yra naudojamas kitas konservantas – fenolis [9].

Polisorbatas 80, dar vadinamas *Tween 80*, naudojamas kaip stabilizatorius, didinantis medžiagų tirpumą ir skirtas tam, kad tirpalas būtų patvarus ir neiškristų į nuosėdas [10]. Jis gaminamas iš esterifikuoto sorbitolio ir etileno oksido [11].

Lietuvoje naudojamas tuberkulinas PPD-RT 23, gaminamas Danijoje. Šiuo metu, esant PPD-RT 23 tuberkulino trūkumui, naudojamas bulgariškas tuberkulinas „PPD tuberculin Mammalian", kuris nuo PPD-RT 23 skiriasi tuo, kad yra pagamintas iš kitokių TM kamienų ir vietoje konservanto chinozolio yra naudojamas fenolis. Abiejų tuberkulinų 0,1 ml dozių gebà sukelti imuninį atsaką yra ekvivalentiška [12].

MANTOUX MĖGINYS, TUBERKULINO DOZAVIMAS IR VEIKIMO MECHANIZMAS

Dažniausiai pasaulyje naudojamas įodinis tuberkulino mėginys yra vadinamas *Mantoux* mėginiu. Taip jis pavadintas pagal reakcijos vertinimo kriterijus sukūrusio prancūzų gydytojo Charles Mantoux pavardę [1]. Mėginys yra skirtas diagnozuoti užsikrėtimui *Mycobacterium tuberculosis* bakterijomis ir atliekamas dilbio vidurinio trečdalio delninio paviršiaus srityje, į paviršinius odos sluoksnius įšvirkščiant 0,1 ml tuberkulino (1



1 pav. ***Mantoux* mėginio atlikimas**
Fig. 1. ***Mantoux* test technique**

pav.). Mėginio vieta vertinama po 48–72 valandų – apžiūrima injekcijos vieta, išmatuojamas skersinis rankos ašiai infiltracijos dydis milimetrais. Paraudimas nematuojamas, kadangi tai yra normali organizmo reakcija į mėginį, ypač pirmą parą po injekcijos. Pacientams, kurių rizika sirgti tuberkulioze yra didelė, *Mantoux* mėginys vertinamas kaip teigiamas, kai infiltrato dydis siekia 5 mm ir daugiau. Kitiems žmonėms mėginys laikomas teigiamu, kai infiltrato dydis yra 10 mm ir daugiau. Esant hipererginei reakcijai, kai infiltrato dydis yra 15 mm ar daugiau, atsiranda pūslių, išopėjimų, limfangitas – tuberkuliozės tikimybė ypač didelė [12].

Tuberkulino mėginio reakcija priklauso nuo suleistos dozės. Dozės matuojamos tarptautiniais tuberkulino vienetais (TV). Vienas tarptautinis TV atitinka tokį tuberkulino aktyvumą, kurį sukelia 0,02 g į odą suleisto tuberkulino PPD-S. Standartinė PPD-S tuberkulino diagnostinė dozė yra 5 TV [3]. Pagal biologinį aktyvumą tai atitinka apie 2 TV PPD-RT 23 [13].

Mantoux reakcijos veikimo mechanizmas yra paremtas imuniniu atsaku, kuris atsiranda dėl ketvirto tipo, dar vadinamos lėto (uždelsto) tipo, padidėjusio jautrumo reakcijos. Antrą kartą su ta pačia infekcija susidūręs organizmas reaguoja ląstelinio imuniteto atsaku. Reakcijose dalyvauja T limfocitai, makrofagai, monocitai, kurie aktyvuojasi organizmui atpažinus antigeną per 48–72 valandas, keliauja į pažeistą organizmo vietą ir išskiria citokinus, kurie sukelia vazodilataciją, edemą, fibrino kaupimąsi ir vietinį uždegimą [14]. Todėl po 48–72 valandų nuo *Mantoux* reakcijos atlikimo žmogui, kuris jau yra užsikrėtęs TM bakterijomis, dūrio vieta parausta, atsiranda infiltracija (2 pav.).

ALERGIJA TUBERKULINUI BEI JO SUDEDAMOSIOMS DALIMS

Ieškant informacijos apie alergiją tuberkulinui naudotasi moksline duomenų baze www.pubmed.gov. Į paiešką įvedus ieškinius „tuberkulinas“ ir „alergija“ atrinkti literatūros šaltiniai, labiausiai susiję su šia tema. Naujų tyrimų bei straipsnių šia tema trūksta.

2002 metais buvo publikuotas Jungtinių Amerikos Valstijų mokslininkų straipsnis, kuriame nagrinėti per 11 metų surinkti duomenys apie gamintojui praneštas alergines reakcijas į tuberkuliną PPD-S (firminis pavadinimas „Tubersol“) [15]. Tokie pranešimai, kuriuose nebuvo pateikta pakankamai informacijos apie alerginę reakciją, arba jei reakciją galėjo sukelti kiti akivaizdūs veiksniai ar tuo pačiu metu naudoti medikamentai, į apžvalgą nebuvo įtraukiami. Manoma, kad apie dalį šalutinių alerginių reakcijų iš viso nebuvo pranešta. Viską apibendrinus, iš 24 gautų pranešimų įtraukimo kriterijus atitiko tik 9. Aštuonioms moterims ir vienam vyrui, kurių vidutinis amžius buvo 35,8 metų, per 48 valandas nuo tuberkulino mėginio atlikimo prasidėjo alerginė reakcija, pasireiškusi angioedema, dilgėline arba kvėpavimo sutrikimu. Nors alerginių reakcijų ir buvo užfiksuota, jų dažnis šalyje buvo labai mažas – vos 0,08 % vienam milijonui suleistų dozių. Nėra aišku, ar tuberkulinas, ar kiti ingredientai sukėlė alerginę reakciją. Visgi straipsnyje atkreipiamas dėmesys į tai, kad *Mantoux* mėginys turi būti atliekamas saugioje aplinkoje, kurioje galima suteikti kvalifikuotą pagalbą įvykus alerginei reakcijai.

Kanados Otavos universiteto 2005 metų ataskaitoje minima, kad pastebėta, jog atliekant *Mantoux* mėginį su tuberkulinu PPD-S (firminis pavadinimas „Tubersol“) kartais pasitaiko sisteminių alerginių reakcijų, pasireiškiančių anafilaksija, dilgėline, angioedema, Kvinkės edema [16]. Svarbu tai, kad bent daliai pacientų, kuriems pasireiškė minėtos reakcijos, anksčiau jau buvo darytas *Mantoux* mėginys, taigi organizmas buvo įsijautrinęs. Manoma, jog sisteminės alerginės reakcijos išsivysto 1 iš 1 000 000 tuberkulinu tiriamų žmonių. Toks dažnis yra labai panašus į vakcinacijos metu atsirandančios anafilaksijos dažnį, kuris yra 1,1–3,1 atvejo iš 1 000 000 skiepytų žmonių. Nuo



2 pav. **Teigiama *Mantoux* reakcija**
Fig. 2. **Positive *Mantoux* test**

1993 iki 2005 metų pasaulyje buvo užregistruotos 26 (9 iš jų Kanadoje) sisteminės alerginės reakcijos atliekant *Mantoux* mėginį su šiuo turberkulinu. Manoma, kad nors tokios reakcijos yra retos, reikia būti joms pasirengus, todėl patariama atlikti *Mantoux* mėginius tik ten, kur galima suteikti skubią pagalbą ištikus anafilaksijai, o pacientai po tuberkulino injekcijos į odą turėtų būti stebimi bent 15 minučių [16].

Nagrinėjant literatūros šaltinius rastas 1986 metų klinikinio atvejo aprašymas, kai pacientui po atliktos *Mantoux* reakcijos su tuberkulinu PPD (tipas nepatikslintas) išsivystė į anafilaksiją panaši reakcija, kuri komplikavosi ūminiu inkstų nepakankamumu, kepenų funkcijos sutrikimu [17]. Šiuo atveju *Mantoux* tyrimas su 1 TV buvo atliktas 35 metų amžiaus moteriai, kuri apie vieną mėnesį skundėsi kaklo limfmazgių padidėjimu. Ištyrus limfmazgių biopsinę medžiagą rasta granuloma, tepinėliuose rūgščiai atsparių bakterijų nenustatyta, bet paimti pasėliai įtariamoms TM kultūroms auginti. Bendrųjų klinikinių tyrimų rezultatai, įskaitant kepenų ir inkstų funkcijos rodiklius iki *Mantoux* mėginio atlikimo, atitiko normos ribas. Atliktas *Mantoux* mėginys ir po 3 valandų moteris pradėjo febriliai karščiuoti, ją kamavo šaltkrėtis, prakaitavimas, profuzinis vėmimas. Praėjus 48 valandoms išryškėjo galūnių skausmai, sausas kosulys bei oligurija. Atvykusios į ligoninę moters temperatūra buvo febrili, jai buvo ryški tachikardija, sumažėjęs sistolinis bei diastolinis kraujospūdis. Išsivystė inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas. *Mantoux* mėginio vietoje pokyčių nebuvo. Paskirtas gydymas intravenine skysčių infuzija, hidrokortizonu bei antibiotikais ir po 24 valandų būklė stabilizavosi, vėliau normalizavosi inkstų bei kepenų funkcija. Tik po 4 parų nuo *Mantoux* mėginio atlikimo mėginio vieta ryškiai paraudo, atsirado 5 × 6 cm infiltracija ir ji išliko dar 8 savaites. Iš limfmazgių bioptatų medžiagos tepinėlių išaugo TM, jautrios standartiniams vaistams nuo tuberkuliozės. Atvejo aprašyme minima, kad po tuberkulino įodinės injekcijos tokios į anafilaksiją panašios reakcijos, pasireiškiančios karščiavimu, šaltkrėčiu, vėmimu, yra galimos, nors ir labai retos.

Tikėtina, jog alergija atliekant *Mantoux* mėginį gali pasireikšti ne tik dėl reakcijos į tuberkuliną, bet ir dėl reakcijos į kitas sudedamąsias mišinio dalis.

Ieškant mokslinių tyrimų ar straipsnių apie dinatrio fosfato dihid-

rato bei kalio divandenilio fosfato sukeliamas alergines reakcijas, duomenų nerasta.

Natrio chlorido nuolat gaunama su maistu. Duomenų apie alergiją taip pat nerasta, tačiau skiriant intraveninę infuziją su natrio chloridu yra aprašytos retos galimos šalutinės reakcijos, kurios gali priminti alerginę reakciją: atsiranda tachikardija, karščiavimas, odos paraudimas, niežulys, bėrimas, vietinis odos sudirginimas, sąnarių skausmas ar tinimas, kvėpavimo sutrikimas, veido ar galūnių tinimas, sunkumo jausmas krūtinės ląstoje. Tačiau *Mantoux* mėginys atliekamas tuberkuliną leidžiant į odą, tad minėtų reakcijų tikimybė tinkamai atliekant mėginį yra minimali [18].

Mokslinėje literatūroje aprašomi keli tyrimai, susiję su galima alergija chinozoliui. Vokietijoje tirta 316 žmonių, kuriems buvo įtariama alergija bent vienai iš 25-ių chinolinų grupės medžiagų, tarp jų ir chinozoliui [19]. Daliai (110) tiriamųjų nustatyta alerginė reakcija bent į dvi chinolinų grupės medžiagas. Chinozolis buvo viena dažniausių medžiagų, sukėlusių alerginę reakciją. Vis dėlto daugelyje tyrimų, kuriuose minimi chinolino dariniai, aprašomos ant odos tepamų tepalų, į kurių sudėtį įeina šios medžiagos, sukeltos alerginės reakcijos. Lietuvoje atliktame tuberkulino PPD-RT 23 su chinozoliu ir be jokio konservanto tyrime nepastebėta, kad šis konservantas padidintų vietinę reakciją [20].

Yra duomenų, jog polisorbatas 80 (*Tween 80*) gali sukelti alerginių reakcijų. 2018 metais šveicarų publikuotame straipsnyje minima, kad gydant pacientus biologiniais vaistais, į kurių sudėtį įeina polisorbatas, gana dažnai pastebimi šalutiniai poveikiai injekcijos vietoje. Reakcijos būna įvairaus sunkumo – nuo paraudimo iki sisteminės anafilaksinės reakcijos – ir gali būti siejamos su biologinės terapijos imunogeniškumu ir tuo, jog prieš šiuos vaistus susidaro antikūnai, bet gali atsirasti ir dėl pagalbinių sudedamųjų dalių. Aprašytas vienas atvejis paciento, kuriam buvo nustatyta alergija polisorbatui [21]. Yra duomenų, jog polisorbatas 80 sukelia padidėjusio jautrumo reakciją dėl to, jog aktyvina komplemento sistemą – komponentus C3a, C5a ir C5b-9, o šie savo ruožtu skatina uždegiminių mediatorių išsiskyrimą ir jų nulemtus simptomus [22]. 2005 metais Vokietijoje atliktas tyrimas, kurio metu nagrinėta tikimybė *Tween 80* sukelti į anafilaksiją panašias reakcijas. Nustatyta, jog polisorbatas gali sukelti būtent neimunogeninės kilmės į anafilaksiją panašias reakcijas [23]. Kita vertus, rasta ir viena publikacija apie tyrimą, kuriame vertintas *Tween 80* poveikis būtent tuberkulino mėginiams. Tarpusavyje lygintas tuberkulinas su polisorbatu *Tween 80* ir be jo. Tyrimo duomenimis, *Mantoux* reakcija naudojant tuberkuliną su šiuo polisorbatu dažnai būna mažesnė, nei naudojant tuberkuliną be polisorbato. Taip pat retesnės vidutinio (5–10 mm) dydžio reakcijos [24]. Taigi duomenys dėl polisorbato sukeliamos alergijos ar pseudoalerginių reakcijų yra prieštaringi.

Apibendrinant galima teigti, kad aprašyti alergijos į tuberkuliną atvejai yra labai reti ir įvykę ne su tuberkulinu PPD-RT 23.

KITI VEIKSNIAI, GALINTYS TURĖTI ĮTAKOS TUBERKULINO MĖGINIO REZULTATUI

Praktikoje gana dažnai pasitaiko atvejų, kai teigiama *Mantoux* mėginio reakcija yra interpretuojama kaip alergija, atsiradusi dėl neva ilgo deginimosi saulėje ar mėginio vietos sušlapinimo. Taip pat esama nuomonės, kad mėginio sritis paraudo, nes pacientas yra alergiškas vabzdžių įgėlimams (taip manoma, kadangi vabzdžio įgėlimo srityje kai kuriems pacientams atsiranda bėrimas, atrodantis panašiai kaip teigiama *Mantoux* reakcija).

Duomenų, jog tuberkulino apšvitinimas saulės ultravioletiniais (UV) spinduliais gali turėti įtakos mėginio rezultatui, yra nedaug. Rastas tik 1955 metais Kopenhagos universitete aprašytas tyrimas, kurio metu buvo atlikti *Mantoux* mėginio bandymai su daniškuoju tuberkulinu PPD-RT 23, kuris buvo išpilstytas į paprastus peršviečiamo stiklo buteliukus, o jie prieš atliekant mėginį buvo palaikyti saulės šviesoje dvylika valandų [25]. Tyrimo metu išsiaiškinta, jog saulės apšvitoje pabuvęs tuberkulinas praranda savo gebėjimą sukelti adekvačią odos reakciją, dėl to ji gali būti mažesnė. 1998 metais publikuotas Australijos mokslininkų straipsnis apie tuberkulino poveikį odai, kuri buvo apšvitinta UV spinduliais. Lygintas *Mantoux* reakcijos dydis odos zonoje, kuri penkias dienas iš eilės buvo apšvitinta UV spinduliais specialia lempa, bei srityje, kuri nebuvo apšvitinta. Nustatyta, jog apšvitintose odos srityse *Mantoux* reakcija buvo reikšmingai mažesnė. Taip pat tyrime buvo lygintas reakcijos dydis UV spinduliais švitinant odą trumpą (5 dienas) ir ilgą laiką (4–5 savaites). Nustatyta, kad daugumai tiriamųjų trumpiau apšvitintose srityse



3 pav. **Grybelinės infekcijos sukeltas bėrimas dilbio srityje (*Mantoux* mėginys buvo atliktas prieš 5 dienas)**
Fig. 3. **A rash caused by a fungal infection on the forearm (*Mantoux* test has been performed 5 days ago)**

mėginio reakcija buvo mažesnė [26]. Taigi, tiek paties tuberkulino, tiek atlikto *Mantoux* mėginio srities švitinimas saulės šviesoje gali turėti įtakos mėginio rezultatui, tačiau reakciją ne padidina, o sumažina.

Mantoux mėginio vietą patartina saugoti. Negalima injekcijos srities šlapinti, klijuoti, tepti kremais, taip pat būtina neišpurvinti, nes ant odos patekusios pašalinės medžiagos gali sukelti su tuberkulinu nesusijusią vietinę alerginę reakciją, o bakterijos ar virusai – infekciją. Dėl to reakcija gali atrodyti klaidingai teigiama [27]. Mūsų praktikoje pasitaikė atvejis, kai merginai *Mantoux* reakcija po 3 parų buvo neigiama, o po 5 parų injekcijos vietoje atsirado koncentriškas apie 15 mm infiltratas. Patvirtinta, kad tai grybelio sukeltas bėrimas, atsitiktinai atsiradęs po *Mantoux* reakcijos (3 pav.).

Svarstoma, ar galimos kryžminės alerginės reakcijos tarp kitų alergenų ir tuberkulino. Vabzdžių įkandimai gali sukelti lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijas, panašias į tuberkulino sukeliamą odos reakciją. Atlikus tyrimą su *Aedes* uodų sugeltais žmonėmis nustatyta, jog po šių įkandimų vystosi ir greito, ir lėto tipo alerginės reakcijos, gaminasi antikūnai bei aktyvuojasi T limfocitai [28]. Tokią pat kaip tuberkulino lėto tipo alerginę reakciją gali sukelti ir į odą suleisti įvairių mikrobų antigenai (*Salmonella typhi*, *Brucella abortus*, *Pfeiferella mallei* ir kiti). Taip pat lėto tipo reakcija yra ir *Pseudo-Schick* reakcija, kuria nustatoma, ar žmogus turi imunitetą difterijai. Ją atliekant į odą suleidžiama difterijos toksino ar toksoido ir stebima, ar po 24 valandų atsiranda erite-

ma. Panašias lėto tipo alergines reakcijas gali sukelti ir daug žmogui infekcijas sukeliančių grybelių ekstraktų, suleistų į odą (blastomicinas, histoplazminas, trichoptinas, oidiomicinas), jei žmogus jiems yra įsijautrinęs. Lėto tipo reakcijos į pirmuonių infekcijas yra retos. Dažnai pasitaiko lėto tipo alerginių reakcijų į virusus [29]. Tačiau atliekant paiešką nerasta duomenų apie galimas kryžmines reakcijas tarp tuberkulino ir minėtų veiksnių. Vis dėlto kryžminės reakcijos galimos tarp tuberkulino ir ne tuberkuliozės mikobakterijų (jei žmogus jomis užsikrėtęs), taip pat tarp tuberkulino ir BCG vakcinacijos metu suleistų mikobakterijų [30]. Į tai reikia atsižvelgti įtariant klaidingai teigiamą *Mantoux* rezultatą.

IŠVADOS

Nors teigiama *Mantoux* reakcija kartais yra interpretuojama kaip alerginė reakcija į įvairius veiksnius, duomenų šiai nuomonei pagrįsti trūksta. Tuberkulinas veikia per imunines sistemas ir sukelia lėto tipo padidėjusio jautrumo reakciją tuberkulioze užsikrėtusiems žmonėms, tačiau ši reakcija neparodo įsijautrinimo pačiam tuberkulinui, o atskleidžia, jog žmogaus organizmas jau yra susidūręs su tuberkuliozės mikobakterijomis, kurios turi tuos pačius antigenus. Kitos tuberkulino sudedamosios dalys alergines reakcijas sukelia labai retai, dažniausiai chinozolis arba polisorbatas 80 (*Tween 80*). Aplinkos veiksniai, tokie kaip ultravioletiniai spinduliai ar mėginio vietos sušlapinimas bei infekavimas aplinkos mikroorganizmais, gali turėti įtakos mėginio rezultatui, tačiau informavus pacientus, kaip prižiūrėti mėginio sritį, šio aspekto galima išvengti. Kryžminės reakcijos galimos esant užsikrėtimui ne tuberkuliozės mikobakterijomis ar dėl BCG vakcinacijos. Visgi dažniausiai teigiama tuberkulino reakcija rodo tikrą užsikrėtimą *Mycobacterium tuberculosis* bakterijomis, todėl teigiamos *Mantoux* reakcijos negalima ignoruoti. Tačiau jei reakcija į tuberkulino mėginį hipererginė (>15 mm, su vezikulėmis, opomis ar lokaliu limfangitu), reikėtų vengti pakartotinai atlikti mėginį. ◆

Gauta: 2021 01 08
Priimta spaudai: 2021 03 30

Summary

TUBERCULIN PPD-RT 23: INGREDIENTS AND POSSIBLE ALLERGIC REACTIONS

Rūta Druskienė, Inga Ivaškevičienė, Elena Sučilienė

The Mantoux (tuberculin) test is a tool for screening for tuberculosis infection. Sometimes patients or even medical personal interpret the positive skin reaction to *Mantoux* test as an allergic reaction to injected diagnostic agent, rather than as an evidence of tuberculosis infection. The purpose of this article is to review the scientific literature on the most commonly used tuberculin PPD-RT 23 and the possibility of tuberculin or its components to cause an allergic reaction. This article reviews the history of tuberculin development, the most commonly used tuberculin types and their components. Also, the mechanism of action of tuberculin and the methodology of *Mantoux* test are described. We summarised scientific data on possible allergic reactions caused by tuberculin. Although there is a lack of new articles and research on this topic, the existing data allow us to conclude that allergic reactions to turberculin or its ingredients are very rare. Allergic reactions are most commonly caused by chinosol or polysorbate 80 (*Tween 80*). The result of the *Mantoux* test may be affected by environmental factors such as ultraviolet radiation or infection. Also, a false-positive *Mantoux* reaction may be due to cross-reactions in the presence of non-tuberculous mycobacterial infection or due to BCG vaccination. However, in most cases positive tuberculin reaction is the immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection.

Keywords: Tuberculin, *Mantoux* test, tuberculin skin test, *Mycobacterium tuberculosis*, allergic reactions, polysorbate 80, *Tween 80*, chinosol.

LITERATŪRA

1. Yang H, Kruh-Garcia NA, Dobos KM. Purified protein derivatives of tuberculin – past, present, and future. FEMS Immunol Med Microbiol 2012; 66(3): 273–80.
2. Jackson M. The Routledge history of disease. Routledge, 2016. 1060 p.
3. Barnes P, Davies PDO, Gordon SB. Clinical tuberculosis. CRC Press, 2008. 558 p.
4. Magnusson M, Bentzon MW. Preparation of purified tuberculin RT 23. Bull World Health Organ 1958; 19(5): 829–43.
5. Heads of Medicines Agencies. Tuberculin PPD RT23: summary of product characteristics. Internetinė prieiga: https://mri.cts-mrp.eu/human/downloads/DK_H_0870_001_FinalSPC.pdf [žiūrėta 2021-04-12].
6. Dacso CC. Skin testing for tuberculosis. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, eds. Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. 3rd ed. Boston: Butterworths, 1990.
7. PubChem. Sodium chloride. Internetinė prieiga: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5234 [žiūrėta 2021-04-12].
8. PubChem. Potassium hydroxyquinoline sulfate. Internetinė prieiga: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23672298 [žiūrėta 2021-04-12].
9. Landi S, Held IHR, Pivnick H. Studies on phenol and chinosol used as preservatives in tuberculin PPD solutions. Bull World Health Organ 1968; 39(5): 809–20.
10. Polysorbate 80: Excipient (pharmacologically inactive substance). Internetinė prieiga: https://www.drugs.com/inactive/polysorbate-80-372.html [žiūrėta 2021-04-12].
11. European Medicines Agency. Information for the package leaflet regarding polysorbates used as excipients in medicinal products for human use. Internetinė prieiga: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-information-package-leaflet-regarding-polysorbates-used-excipients-medicinal-products-human_en.pdf [žiūrėta 2021-04-12].
12. Valiulis A, Misevičienė V, Steponavičienė D, Sučilienė E, Ivaškevičienė I, Valinčiūtė G, ir kt. Lietuvos vaikų tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo metodika: įrodymais pagrįstos metodinės rekomendacijos visų specialybių gydytojams, slaugytojams, visuomenės sveikatos specialistams. Lietuvos vaikų pulmonologų draugija, 2019.
13. Comstock GW, Edwards LB, Philip RN, Winn WA. A comparison in the United States of America of two tuberculins, PPD-S and RT 23. Bull World Health Organ 1964; 31: 161–70.
14. Tuberculosis screening: overview, selecting individuals to screen, selecting a test. Internetinė prieiga: https://emedicine.medscape.com/article/1947912-overview#a4 [žiūrėta 2021-04-12].
15. Froeschle JE, Ruben FL, Bloh AM. Immediate hypersensitivity reactions after use of tuberculin skin testing. Clin Infect Dis 2002; 34(1): E12–3.
16. Youssef E, Wooltorton E. Serious allergic reactions following tuberculin skin tests. CMAJ Can Med Assoc J 2005; 173(1): 34.
17. Spiteri MA, Bowman A, Assefi AR, Clarke SW. Life threatening reaction to

tuberculin testing. Br Med J Clin Res Ed 1986; 293(6541): 243–4.

18. Sodium chloride side effects: common, severe, long term. Internetinė prieiga: https://www.drugs.com/sfx/sodium-chloride-side-effects.html [žiūrėta 2021-04-12].
19. Pevny I, Hutzler D. [Group allergies and multiple reactions in patients with allergy to hydroxyquinoline derivatives]. Dermatosen Beruf Umw Occup Environ 1988; 36(3): 91–8.
20. Suciliene E, Kaminskaite A, Gaidamoniene D, Quensel J, Haslov K. A within-volunteer randomised, blind, controlled trial comparing Mantoux testing with 4 different 2 TU Tuberculin RT 23 formulation. Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5(11): S74.
21. Singh SK, Mahler H-C, Hartman C, Stark CA. Are injection site reactions in monoclonal antibody therapies caused by polysorbate excipient degradants? J Pharm Sci 2018; 107(11): 2735–41.
22. Weiszhár Z, Czúcz J, Révész C, Rosivall L, Szebeni J, Rozsnyay Z. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: Cremophor-EL, Tween-80 and Tween-20. Eur J Pharm Sci 2012; 45(4): 492–8.
23. Coors EA, Seybold H, Merk HF, Mahler V. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 95(6): 593–9.
24. Guld J, Roelsgaard E. The effect of Tween 80 on intradermal tuberculin reactions. Bull World Health Organ 1965; 33(3): 345–63.
25. WHO Tuberculosis Research Office & Biophysics Laboratory of the University of Copenhagen. EFFECT of exposure of tuberculin to light. Bull World Health Organ 1955; 12(1–2): 179–88.
26. Damian DL, Halliday GM, Taylor CA, Barnetson RSC. Ultraviolet radiation induced suppression of Mantoux reactions in humans. J Invest Dermatol 1998; 110(5): 824–7.
27. Centers for Disease Control and Prevention. What you need to know about the tuberculosis skin test. Internetinė prieiga: https://www.cdc.gov/tb/publications/pamphlets/tb_skin_test.pdf [žiūrėta 2021-04-12].
28. Peng Z, Yang M, Simons FE. Immunologic mechanisms in mosquito allergy: correlation of skin reactions with specific IgE and IgG antibodies and lymphocyte proliferation response to mosquito antigens. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 77(3): 238–44.
29. Turk JL. Immunology in clinical medicine. Butterworth-Heinemann, 2014. 272 p.
30. Hansted E, Andriuskeviciene A, Sakalauskas R, Kevalas R, Sitkauskiene B. T-cell-based diagnosis of tuberculosis infection in children in Lithuania: a country of high incidence despite a high coverage with bacille Calmette-Guerin vaccination. BMC Pulm Med 2009; 9: 41.