

ВНУТРИКОЖНАЯ ПРОБА С ПРЕПАРАТОМ ДИАСКИНТЕСТ® В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

П.Ю. Евсеев¹, М.Н. Кондакова¹, А.В. Елькин¹, Р.Г. Ковалева¹, Н.И. Александрова²

RESULTS OF THE INTRADERMAL SKIN TEST WITH DIASKINTEST® IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS

P.Y. Evseev, M.N. Kondakova, A.V. Elkin, R.G. Kovaleva, N.I. Alexandrova

В статье приведены результаты применения внутрикожной пробы с препаратом Диаскинтест® у 690 дифференциально-диагностических больных. Показано, что тест эффективен в случае отбора больных туберкулезом из общего числа пациентов и наиболее информативен при дифференциальной диагностике туберкулеза органов дыхания и саркоидоза легких. Кроме того, при онконастороженности гиперергическая реакция на препарат не исключает наличия рака легкого и требует дальнейшего обследования таких пациентов.

Ключевые слова: Диаскинтест, дифференциальная диагностика, туберкулез, саркоидоз, рак легкого

Results of application of the intradermal skin test with Diaskintest® in 690 differential diagnosis patients have been presented in the article. It has been shown, that test is effective for the patients with tuberculosis selection from total number of patients, and the most informative for differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and sarcoidosis. Moreover, in case of cancer alertness a hyperergic reaction to the drug not exclude lung cancer and requires further examination of these patients.

Keywords: Diaskintest, differential diagnosis, tuberculosis, sarcoidosis, lung cancer.

Введение

Дифференциальная диагностика туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний легких является одной из актуальных проблем современной фтизиатрии и пульмонологии. В связи с патоморфозом туберкулеза и изменчивостью возбудителя диагностика процесса нередко бывает трудна не только для клинициста, но и для патоморфолога. Обычные клинкорентгенологические методы исследования в ряде случаев оказываются неэффективными. Среди лабораторных методов значительная роль отводится методам иммунодиагностики, обладающим как высокой специфичностью, так и необходимой чувствительностью [4]. Внутрикожная проба Манту продолжает оставаться одним из наиболее распространенных методов диагностики туберкулеза в мире [10]. Однако положительная реакция Манту не выявляет различий между кли-

нически манифестированным заболеванием и латентной туберкулезной инфекцией. На результат реакции могут влиять аллергические проявления, кожные заболевания, перенесенные инфекции, индивидуальные особенности чувствительности кожи, что затрудняет интерпретацию результатов [3, 5]. Поиск специфических антигенов *M. tuberculosis* (МБТ) привел к выделению пептидов ESAT-6 (*early secreted antigenic target*) и CFP-10 (*culture filtrate protein*), особенностью которых является их связь с вирулентностью МБТ. Специфические белки были использованы при разработке новых диагностических тестов – реакции Т-лимфоцитов *in vitro* с продукцией гамма-интерферона (ИНФ-γ) – IGRA (*Interferon-gamma Release Assay*): QuantiFERON®-TB Gold in Tube и T-SPOT®.TB [6]. Эти тесты показали высокую чувствительность, но недостаточную специфичность в диагностике туберкулезной инфекции [1]. В России был

¹ ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер»

разработан аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР – препарат Диаскинтест®), содержащий два связанных между собой антигена – CFP-10 и ESAT-6 – и предназначенный для внутрикожного введения. Преимуществом внутрикожного теста является то, что тесты *in vitro* определяют образование ИНФ-γ только циркулирующими Т-клетками, а в кожных реакциях участвуют CD4⁺ и CD8⁺ лимфоциты, а также цитокины – ИНФ-γ, фактор некроза опухоли – альфа и др. [11]. АТР не обладает сенсибилизирующим действием и не токсичен, при внутрикожном введении он вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию гиперчувствительности замедленного типа [9]. Чувствительность внутрикожной пробы с АТР сопоставима с чувствительностью пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, а его специфичность выше, чем у туберкулина [8]. Следовательно, проба с АТР является одним из основных тестов, позволяющих отличить поствакцинальную аллергию от инфекционной. Кроме того, целесообразно выполнение пробы с целью дифференциальной диагностики и определения активности туберкулезного процесса [7, 12].

Цель исследования

Оценить возможности внутрикожной пробы с препаратом Диаскинтест® в дифференциальной диагностике туберкулеза, саркоидоза, доброкачественных новообразований легких, рака легких, пневмонии и других неспецифических заболеваний легких у взрослых пациентов.

Материалы и методы исследования

Всего с применением пробы с Диаскинтестом® исследовано 690 больных, поступивших в клинко-диагностическое отделение Санкт-Петербургского городского ПТД по направлениям фтизиатров и других специалистов для уточнения диагноза за период с 2012 по 2014 гг. Среди них было 352 мужчины (51,0%) и 338 женщин (49,0%), средний возраст пациентов составил $48,7 \pm 15,6$ лет (мужчин – $48,4 \pm 16,3$, женщин – $49,0 \pm 14,8$ лет).

Внутрикожную пробу с препаратом Диаскинтест® выполняли в соответствии с инструкцией [2] однократно при поступлении в клинику.

Окончательный клинический диагноз выставляли на основании лучевых, бактериологических и эндоскопических методов исследования. Верификация диагноза осуществлялась при помощи морфологического исследования биопсийного или операционного материала.

Данные обрабатывали с помощью системы Portable Statistica 8. Для количественных показателей использовали методы описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение), качественные показатели оценивали в процентном соотношении. Достоверность различий полученных результатов определяли с учетом критерия согласия Пирсона.

Результаты исследования

Из обследованных 690 дифференциально-диагностических больных у 139 (20,1%) диагностирован туберкулез, у 156 (22,6%) – саркоидоз, у 38 (5,5%) – доброкачественное новообразование легкого, у 207 (30,0%) – рак легкого, у 65 (9,4%) – пневмония и у 85 (12,3%) выявлены другие различные неспецифические заболевания легких, из них хронический бронхит – у 19 (22,4%), бронхоэктатическая болезнь – у 14 (16,5%), ХОБЛ – у 11 (12,9%), хронический абсцесс легкого – у 10 (11,8%), идиопатический фиброзирующий альвеолит – у 22 (25,9%), гистиоцитоз Х – у двух (2,4%) и киста легкого – у семи (8,2%) пациентов.

Из 139 больных туберкулезом проба с Диаскинтестом® была положительной в 92 случаях (66,2%), отрицательный результат теста отмечен у 47 чел. (33,8%). Из 551 пациента с прочими заболеваниями положительный результат пробы отмечен лишь у 151 больного (27,4%), в двух случаях наблюдали сомнительную реакцию (0,4%), а у 398 чел. проба оказалась отрицательной (72,2%). Таким образом, по результатам внутрикожной пробы с препаратом Диаскинтест® больные туберкулезом достоверно ($p < 0,00001$) выделялись из общего числа пациентов (табл. 1).

Практически при любой клинической форме туберкулеза в большинстве случаев имела место положительная проба. Однако при диссеминированном туберкулезе и туберкулезе наблюдали примерно одинаковое количество положительных (45,5%) и отрицательных (54,6%) проб, а при туберкулезе ВГЛУ и посттуберкулезных изменениях 75% проб были отрицательными.

Среди полученных результатов при нетуберкулезных заболеваниях следует выделить достоверно ($p < 0,00001$) отличающуюся от остальных группу больных саркоидозом, среди которых в 85,3% случаев проба с Диаскинтестом® была отрицательной и лишь у 14,74% больных – положительной.

При анализе градаций положительных проб с препаратом Диаскинтест® при различных клинических формах туберкулеза (табл. 2) следует обратить внимание на больных инфильтративным туберкулезом, когда за счет большого числа наблюдений (52 чел.) можно отметить явное преобладание гиперергической реакции на препарат (65,4%).

При нетуберкулезных заболеваниях легких наибольшая доля гиперергических проб (33 из 49 – 67,4%) приходилась на рак легкого. Высокий процент гиперергических проб наблюдали у больных с доброкачественными новообразованиями легких (50,0%), но малое число наблюдений (10 чел.) не позволяет сделать однозначные выводы. Кроме того, в представленных результатах вновь обращает на себя внимание достоверно ($p < 0,00001$) отличающиеся от остальных больные саркоидозом: из 23 положительных проб 65,2% наблюдений (15 чел.) приходились на слабовыраженные реакции (< 5 мм), 21,7% (5 чел.) – на умеренно выраженные (5–9 мм), 4,4% (1 чел.) –

Таблица 1. Результаты внутрикожной пробы с препаратом Диаскинест® у больных с различными заболеваниями легких

Диагноз	Количество больных		Результат кожной пробы с препаратом Диаскинест®					
			отрицательный		сомнительный		положительный	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Туберкулез органов дыхания, всего	139	20,1	47	33,8	–	–	92	66,2
в том числе:								
туберкулез ВГЛУ	4	2,9	3	75,0	–	–	1	25,0
диссеминированный	11	7,9	6	54,6	–	–	5	45,5
очаговый	2	1,4	–	–	–	–	2	100,0
инfiltrативный	72	51,8	20	27,8	–	–	52	72,2
туберкулема	11	7,9	6	54,6	–	–	5	45,5
кавернозный	3	2,2	1	33,3	–	–	2	66,7
фиброзно-кавернозный	10	7,2	3	30,0	–	–	7	70,0
цирротический	1	0,7	–	–	–	–	1	100,0
туберкулезный плеврит	17	12,2	5	29,4	–	–	12	70,6
кониотуберкулез	2	1,4	–	–	–	–	2	100,0
генерализованный туберкулез	2	1,4	–	–	–	–	2	100,0
посттуберкулезный фиброз	4	2,9	3	75,0	–	–	1	25,0
Нетуберкулезные заболевания легких, всего	551	79,9	398	72,2	2	0,4	151	27,4
в том числе:								
саркоидоз	156	22,6	133	82,3	–	–	23	14,7
доброкачественное новообразование	38	5,5	28	73,7	–	–	10	26,3
рак легкого	207	30,0	126	60,9	1	0,5	80	38,7
пневмония	65	9,4	49	75,4	–	–	16	24,6
другие неспецифические заболевания	85	12,3	62	71,9	1	1,1	22	27,0

Таблица 2. Градация положительных проб с препаратом Диаскинест® при различных клинических формах туберкулеза

Диагноз	Количество положительных проб		Из них по степени выраженности (размер папулы):							
			слабо-положительная (< 5 мм)		умеренная (5-9 мм)		выраженная (10-14 мм)		гиперергическая (≥ 15 мм)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Туберкулез органов дыхания, всего	92	66,2	10	10,9	13	14,1	14	15,2	55	59,8
в том числе:										
туберкулез ВГЛУ	1	25,0	–	–	–	–	–	–	1	100,0
диссеминированный	5	45,5	–	–	2	40,0	2	40,0	1	20,0
очаговый	2		1	50,0	–	–	1	50,0	–	–
инfiltrативный	52	72,2	6	11,5	7	13,5	5	9,6	34	65,4
туберкулема	5	45,5	1	20,0	1	20,0	–	–	3	60,0
кавернозный	2	66,7	–	–	–	–	1	50,0	1	50,0
фиброзно-кавернозный	7	70,0	–	–	1	14,3	1	14,3	5	71,4
цирротический	1	100	–	–	–	–	–	–	1	100,0
туберкулезный плеврит	12	70,6	1	8,3	1	8,34	3	25,0	7	58,3
кониотуберкулез	2	100,0	1	50,0	–	–	1	50,0	–	–
генерализованный туберкулез	2	100,0	–	–	1	50,0	–	–	1	50,0
посттуберкулезный фиброз	1	25,0	–	–	–	–	–	–	1	100,0
Нетуберкулезные заболевания легких, всего										
в том числе:										
саркоидоз	23	14,7	15	65,2	5	21,7	1	4,4	2	8,7
доброкачественное новообразование	10	26,3	4	40,0	1	10,0	–	–	5	50,0
рак легкого	80	38,7	23	28,8	12	15,0	12	15,0	33	41,3
пневмония	16	24,6	5	31,3	4	25,0	3	18,8	4	25,0
другие неспецифические заболевания	22	27,0	9	40,9	6	27,3	2	9,1	5	22,7

на выраженные (10–14 мм) и, наконец, 8,7% (2 чел.) – на гиперергические (≥ 15 мм). Такая особенность пробы с Диаскинтестом® у больных саркоидозом, вероятно, связана с подавлением активности клеточного иммунитета при данном заболевании.

Обсуждение полученных результатов

Достоверно ($p < 0,00001$) отличающиеся от остальных результаты внутрикожной пробы с препаратом Диаскинтест® у больных туберкулезом объясняются возможностью пробы выявлять специфический клеточный иммунитет у инфицированных МБТ пациентов.

Выделяющиеся результаты теста у больных саркоидозом, вероятно, связаны с патогенетической особенностью заболевания – угнетением клеточного звена иммунитета и, как следствие, анергией к кожным тестам.

Отрицательные результаты пробы у больных туберкулезом, скорее всего, могут быть связаны с отсутствием в период обследования выраженной метаболизирующей активности МБТ ввиду давности специфического процесса.

Положительные результаты пробы с Диаскинтестом® у пациентов с другими заболеваниями легких могут быть связаны с их инфицированием МБТ и развитием латентной туберкулезной инфекции.

Однако наблюдение большого процента (41,3%) гиперергических проб у онкологических больных является парадоксальным, так как такие пациенты по определению пребывают в состоянии иммуносупрессии (Т-клеточная недостаточность, подавление гуморального иммунитета), потому данное обстоятельство требует дальнейшего исследования.

Выводы

По результатам проведенного у 690 дифференциально-диагностических больных исследования возможностей внутрикожной пробы с препаратом Диаскинтест® можно констатировать, что чувствительность теста составляет 66,0% и специфичность – 72,0%, а тест эффективен в первую очередь в случае отбора больных туберкулезом из общего числа пациентов ($p < 0,00001$). Рассматривая возможности пробы в зависимости от нозологической формы заболевания, установлено, что Диаскинтест® наиболее информативен ($p < 0,00001$) лишь в случае дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза. Также следует заметить, что гиперергическая реакция на препарат не исключает наличия рака легкого, потому данная категория больных требует более тщательного обследования.

Литература

1. Ахмерова Т.Е. Иммунодиагностика различных проявлений туберкулезной инфекции у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. – 23 с.
2. Инструкция по применению. Диаскинтест®. Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, раствор для внутрикожного введения [Электронный ресурс] URL: http://www.diaskintest.ru/page_14.html. (Дата обращения 20.09.2015 г.).
3. Киселев В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-6 // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 28-34.
4. Кноринг Б.Е. Клиническая иммунология // Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. Ю. Н. Левашева, Ю. М. Репина. – СПб.: Элби-СПб, 2006. – С. 133-134.
5. Лебедева Л.В., Грачева С.Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза у детей. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 1. – С. 5-9.
6. Литвинов В.И., Слогоцкая Л.В. Диаскинтест – новый иммунологический «инструмент» для диагностики туберкулеза // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. – 2011. – Т. 15. – № 2. – С. 11-21.
7. Лысов А.В., Казакова А. В., Рязцева И. А. Диаскинтест в работе врача-фтизиатра // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т. 72. – № 6. – С. 110-113.
8. Мишин В.Ю. Туберкулинодиагностика: учебное пособие. – М., 2013. – 136 с.
9. О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109: приказ Минздравсоцразвития России от 29 октября 2009 г. № 855 / Приложение. Рекомендации по применению аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении. [Электронный ресурс] URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=155939>. (Дата обращения 20.09.2015 г.)
10. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109 (в редакции 29 октября 2009 г.). [Электронный ресурс «Право.ru»] URL: <http://docs.pravo.ru/document/view/14788944/33116287>. (Дата обращения 20.09.2015 г.).
11. Слогоцкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12. – № 1. – С. 1– 5.
12. Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: методические рекомендации / Министерство здравоохранения России. – М., 2014. – 47 с.

Сведения об авторах

Евсеев Павел Юрьевич – аспирант кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Адрес: 196158, г. Санкт-Петербург, ул. Звездная, д. 12

Тел. +7 (812) 305-37-53

e-mail: ftiziotorax@szgmu

Кондакова Марина Николаевна – профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 196158, г. Санкт-Петербург, ул. Звездная, д. 12

Тел. +7 (812) 305-37-53

e-mail: ftiziotorax@szgmu

Елькин Алексей Владимирович – заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 196158, г. Санкт-Петербург, ул. Звездная, д. 12

Тел. +7 (962) 696-86-02

e-mail: Aleksei.Elkin@szgmu.ru

Ковалева Раиса Георгиевна – ассистент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 196158, г. Санкт-Петербург, ул. Звездная, д. 12

Тел. +7 (812) 305-37-53

e-mail: ftiziotorax@szgmu

Александрова Нина Ивановна – врач-пульмонолог Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер», кандидат медицинских наук

Адрес: 196158, г. Санкт-Петербург, ул. Звездная, д. 12

Тел. +7 (812) 305-37-53

e-mail: ftiziotorax@szgmu