

Иммунологические кожные пробы при дифференциальной диагностике диссеминированных процессов в легких

Н.А. Стогова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Информация об авторе

Стогова Наталья Аполлоновна — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 237-28-53; e-mail: stogova.51@mail.ru

Резюме

Заболевания, рентгенологически проявляющиеся синдромом легочной диссеминации, являются одной из наиболее сложных дифференциально-диагностических проблем пульмонологии и фтизиатрии. Данные литературы об эффективности использования нового внутрикожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) Диаскинтест® при диссеминированных процессах в легких единичны и противоречивы. **Целью** исследования явилось изучение диагностических возможностей внутрикожного теста с АТР при диссеминированных процессах в легких различной этиологии. **Материалы и методы.** По данным сравнительного анализа архивных материалов пациентов ($n = 204$: 85 (41,67 %) женщин, 119 (58,33 %) мужчин; возраст — 19–87 лет) с диссеминированными процессами в легких различной этиологии, поступивших в диагностические отделения Казенного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им Н.С.Похвисневой» (2011–2019), изучены данные иммунологического обследования с помощью внутрикожных проб Манту с 2 ТЕ очищенным туберкулином в модификации Линниковой (ППД-Л) и АТР. **Результаты.** Установлено, что при диссеминированных туберкулезных процессах в легких доля лиц, положительно реагирующих на пробу Манту, была больше только по сравнению с таковой при саркоидозе ($p < 0,01$) без существенных различий с результатами, полученными у больных других групп ($p > 0,05$). В то же время доля пациентов, положительно реагирующих на пробу с АТР, при туберкулезе была больше таковой при пневмонии и саркоидозе ($p < 0,01$) и в некоторой степени — опухолевых процессах. Отмечено также, что доля здоровых лиц с положительной реакцией на АТР по сравнению с таковой при проведении пробы Манту была меньше ($p < 0,01$). При активном диссеминированном туберкулезе легких отмечены гиперергические реакции (11,9 %) на пробу с АТР, не наблюдавшиеся при пробе Манту. При неспецифических процессах в легких на пробу с АТР реже выявлялись положительные, но чаще — отрицательные реакции ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми на пробу Манту с 2 ТЕ. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования пробы с АТР в дифференциальной диагностике туберкулеза и неспецифических заболеваний легких у взрослых пациентов при рентгенологическом синдроме диссеминации.

Ключевые слова: диагностика, диссеминированные процессы в легких, кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®).

Для цитирования: Стогова Н.А. Иммунологические кожные пробы при дифференциальной диагностике диссеминированных процессов в легких. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 446–452. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-446-452

Immunological skin tests in differential diagnostics disseminated processes in the lungs

Natal'ya A. Stogova

N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

Author information

Natal'ya A. Stogova, Doctor of Medicine; professor, Department of Phthysiology, N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 237-28-53; e-mail: stogova.51@mail.ru

Abstract

Diseases that manifest as X-ray syndrome of pulmonary dissemination are one of the most complex differential diagnostic problems in pulmonology and Phthysiology. Literature data on the effectiveness of using a new intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ATR, Diaskintest®) for disseminated processes in the lungs are single and contradictory. **The aim.** To study the diagnostic capabilities of intradermal test with tuberculosis recombinant allergen in disseminated lung processes of various etiologies. **Methods.** The analysis of archival materials of 204 patients with disseminated lung processes of various etiologies who were admitted to diagnostic departments of the N.S.Pokhvisneva Voronezh regional anti-tuberculosis dispensary in 2011 – 2019 was carried out. There were 85 (41.67%) women and 119 (58.33%) men aged 19 to 87 years. The data of immunological examination of patients using intradermal Mantoux samples with 2 TE PPD-L and with ATR were studied, and their comparative analysis was performed. **Results.** In disseminated pulmonary processes in tuberculosis, the proportion of individuals who respond positively to the Mantoux test was greater only in comparison with the group of people with sarcoidosis ($p < 0.01$) and did not significantly differ from the results in other groups of patients ($p > 0.05$). At the same time, the proportion of people who respond positively to a test with ATR in tuberculosis was greater than in patients with pneumonia, sarcoidosis ($p < 0.01$) and, to some extent, with a tumor. In healthy individuals, a lower proportion of positive reactions to ATR was established compared to the Mantoux test ($p < 0.01$). With active disseminated pulmonary tuberculosis, a hyperergic reaction (11.9%) was observed in the sample with ATR, which was not observed with the Mantoux test. In non-specific processes in the lungs, less often than negative

reactions ($p < 0.05$) were detected on the sample with ATR less often than on the Mantoux test with 2 TE. **Conclusion.** The ATR sample compared to the Mantoux test indicates that it is appropriate to use it in the differential diagnosis of tuberculosis and non-specific lung diseases in adult patients with radiological dissemination syndrome.

Key words: diagnostics, disseminated processes in the lungs, test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®).

For citation: Stogova N.A. Immunological skin tests in differential diagnostics disseminated processes in the lungs. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 446–452 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-446-452

Своевременная диагностика туберкулеза является одной из ключевых задач глобальных программ борьбы с туберкулезом [1]. Заболевания, проявляющиеся рентгенологическим синдромом легочной диссеминации, представляют собой одну из наиболее сложных дифференциально-диагностических проблем в пульмонологии и фтизиатрии, которая характеризуется ошибочной интерпретацией выявляемых на рентгенограммах двусторонних изменений в 80 % случаев [2]. У 60,4 % больных диагноз диссеминированный туберкулез легких (ДТЛ) устанавливается в сроки > 1 мес. с момента выявления рентгенологического синдрома диссеминации, у 42,4 % его распознавание является несвоевременным, т. е. выявляются деструкция в легких и бактериовыделение с мокротой [3], нередко – посмертно [4]. В последние годы ДТЛ часто стал встречаться у больных, получающих препараты группы ингибиторов фактора некроза опухоли- α [5, 6], а также инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), который явился основной причиной их смерти [7, 8]. Так, по данным анализа патологоанатомических исследований, проведенных у умерших ВИЧ-инфицированных пациентов ($n = 3\ 237$), показано, что туберкулез явился причиной смерти в 37,2 % случаев, 87,9 % из них – ДТЛ [4]. Сложность диагностики диссеминированных процессов объясняется сходством клинических и рентгенологических признаков, трудностью получения материала для гистологической верификации диагноза, малой информативностью туберкулиновых проб и микроскопического метода выявления микобактерий туберкулеза (МБТ), используемых в учреждениях общей лечебной сети [9–11]. В ряде случаев встречаются атипичные клинические проявления ДТЛ, маскирующие этиологическую сущность заболевания [12–15]. Наиболее часто ДТЛ первоначально трактуется как саркоидоз [16] и канцероматоз [17]. В ряде случаев ошибки при диагностике ДТЛ приводят к генерализации процесса и летальному исходу [18].

В последние годы для иммунологической и дифференциальной диагностики туберкулеза в России внедрен внутрикожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – Диаскинтест®, показавший высокую специфичность при туберкулезе [19–21]. Данные литературы об эффективности его использования при диссеминированных процессах в легких единичны [3, 22].

Целью исследования явилось изучение диагностических возможностей внутрикожного теста с АТР при диссеминированных процессах в легких различной этиологии.

Материалы и методы

Проведен анализ архивных данных пациентов ($n = 204$: 85 (41,67 %) женщин, 119 (58,33 %) мужчин; возраст – 19–87 лет; 162 (79,41 %) – городские жители, 42 (20,59 %) – сельские) с диссеминированными процессами в легких различной этиологии, взятых методом простой случайной выборки. Больные поступили в диагностические отделения Казенного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.С.Похвисневой» в 2011–2019 гг. Дизайн исследования – ретроспективное когортное. В исследование не включались больные с милиарным и хроническим ДТЛ. По историческим болезням изучены данные иммунологического обследования больных с помощью внутрикожных проб Манту с 2 ТЕ очищенным туберкулином в модификации Линниковой (ППД-Л) и АТР, проведен их сравнительный анализ. Пробы с туберкулином и АТР производились в течение первых 7 дней от поступления больных в стационар. У всех пациентов проводилось стандартное клинико-рентгенологическое и микробиологическое обследование с использованием при необходимости пункционной биопсии париеальной плевры ($n = 10$), компьютерной томографии, фибробронхоскопии, фиброгастроскопии, ультразвукового исследования грудной клетки, почек и органов брюшной клетки; выполнялся также анализ данных внутрикожных иммунологических тестов у здоровых добровольцев ($n = 124$) в возрасте 22–68 лет. Всем обследуемым одновременно выполнялись на разных руках проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтест® (внутрикожное введение 0,2 мкг в 0,1 мл). Оценка реакций на пробу Манту проводилась согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.03 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», на Диаскинтест® – согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации и социального развития Российской Федерации № 855 от 29.10.09 «О внесении изменения в приложение № 4» и Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.03 № 109 (Приложение № 2 к Инструкции по применению туберкулиновых проб «Рекомендации по применению аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении»).

По этиологии патологического процесса в легких выделены 5 групп пациентов: 1-ю группу составили 42 (20,59 %) больных ДТЛ (у 27 из них – в фазе распада, у 7 – в сочетании с экссудативным плевритом,

у 1 – в сочетании с инфильтративно-язвенным туберкулезом нёбной миндалины). Средний возраст больных составил $48,31 \pm 2,67$ года (медиана (*Me*) – 44,50; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 42,93–53,69). Туберкулез выявлен впервые у 39 (92,86 %) и являлся рецидивом у 3 (7,14 %) больных. МБТ или ДНК МБТ в мокроте или плевральном экссудате обнаружены у 32 (76,19 %), при этом в мокроте МБТ выявлены методом посева на твердые и жидкие питательные среды ($n = 31$), ДНК МБТ – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) ($n = 23$). МБТ в плевральном экссудате обнаружены у 2, ДНК МБТ методом ПЦР – еще у 2 больных. Кроме того, обнаружены эпителиоидные гигантоклеточные гранулемы с казеозным некрозом в биоптатах легочной ткани ($n = 3$) и нёбной миндалины ($n = 1$). В целом диагноз туберкулез верифицирован микробиологическими методами путем обнаружения МБТ или ДНК МБТ в мокроте или плевральном экссудате, а также гистологическим методом (обнаружение эпителиоидной гигантоклеточной гранулемы) у 36 (85,71 %) пациентов. Из 32 больных с наличием выделенных из мокроты или плеврального экссудата МБТ или ДНК МБТ первичная лекарственная устойчивость возбудителя установлена у 14 (43,75 %), в т. ч. к изониазиду ($n = 3$), стрептомицину ($n = 1$), рифампицину ($n = 1$), одновременно к изониазиду и стрептомицину ($n = 4$), изониазиду и рифампицину (множественная лекарственная устойчивость) ($n = 4$), изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, протионамиду и офлоксацину ($n = 1$).

Во 2-ю группу включены 52 (25,49 %) пациента с двусторонней пневмонией, проявляющейся синдромом диссеминации в легких при рентгенографии, в т. ч. у 9 (17,31 %) больных при пневмонии обнаружена деструкция легочной ткани, у 16 (30,77 %) – в сочетании с экссудативным плевритом, в т. ч. двусторонним ($n = 9$). Средний возраст больных составил $50,12 \pm 2,52$ года (*Me* – 49,00; 95%-ный ДИ – 45,06–55,17).

В 3-ю группу включены 33 (16,18 %) больных с опухолевым процессом в легких, в т. ч. канцероматоз как метастатический процесс установлен у 32 (96,97 %) пациентов, бронхиолоальвеолярный рак легких – у 1 (3,03 %). Средний возраст больных составил $64,85 \pm 1,77$ года (*Me* – 64,85; 95%-ный ДИ – 61,24– 68,46). Чаще всего метастазы наблюдались при раке легких – у 15 (46,88 %) из 32 больных; центральный рак диагностирован у 7, периферический – у 8 больных. Метастазы рака из желудка определены у 3, молочной железы – у 3, кишечника – у 2, почки – у 1, тканей глаза – у 1, матки – у 1, гортани – у 1, щитовидной железы – у 1 больного; у 4 пациентов первичный источник метастазирования в легкие не установлен. Все пациенты были переведены для дальнейшего обследования и лечения в онкологический диспансер. Диагноз рак верифицирован гистологическим методом у 17 (51,52 %) из 33 больных; опухолевая ткань была обнаружена ранее в операционном материале опухоли первичной локализации

($n = 8$) и при биопсиях патологически измененных тканей ($n = 9$), в т. ч. биопсии слизистой бронха ($n = 3$), пункционной биопсии париетальной плевры ($n = 3$), биопсии слизистой желудка ($n = 3$). Опухолевые клетки при цитологическом исследовании плеврального экссудата обнаружены в 2 случаях. Плоскоклеточный рак установлен у 3 (27,27 %), аденокарцинома – у 8 (72,73 %) из 11 больных с впервые установленным диагнозом рак. У остальных пациентов диагноз опухолевого процесса в легких установлен на основании характерных рентгенологических данных, наличия метастазов в другие органы (печень, позвоночник, надпочечник) и отрицательной клинико-рентгенологической динамики процесса.

В 4-ю группу включен 61 (29,90 %) пациент с саркоидозом. Саркоидоз легких установлен у 6 (9,84 %), саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов – у 55 (90,16 %) больных. Средний возраст больных составил $42,52 \pm 1,88$ года (*Me* – 44,00; 95%-ный ДИ – 38,77–46,28).

В 5-ю группу включены 16 (7,84 %) пациентов с такими редкими заболеваниями, как идиопатический фиброзирующий альвеолит ($n = 7$), септические эмболии ($n = 4$), пневмокониозы ($n = 3$), неспецифический фиброз легких ($n = 1$) и бронхоэктатическая болезнь ($n = 1$). Средний возраст больных составил $51,38 \pm 4,03$ года (*Me* – 49,00; 95%-ный ДИ – 42,79–59,96).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы *Microsoft Office Excel 2010* и *Statistica 10*. Для сравнения различий данных в 2 группах использовался критерий соответствия Пирсона χ^2 , для сравнения средних величин – критерий Стьюдента. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика реакций и средний размер инфильтрата на внутрикожные иммунологические пробы у обследуемых лиц представлены в табл. 1.

По результатам анализа внутрикожных проб при ДТЛ установлено преобладание положительных реакций как при пробе Манту (66,67 %), так и АТР (52,38 %) при отсутствии статистически достоверной разницы. При введении туберкулина не отмечено гиперергических реакций, в то время как на АТР таковые регистрировались у 11,90 % больных. Установлена высокая доля отрицательных реакций (отрицательная анергия) при ДТЛ как при пробе Манту (26,19 %), так и АТР (45,24 %), что, вероятно, обусловлено значительным угнетением клеточного иммунитета, характерного для больных ДТЛ.

По результатам сравнительного анализа реакций на внутрикожные пробы у больных ДТЛ (1-я группа) и здоровых лиц установлено, что в настоящее время нецелесообразно использовать пробу Манту с 2 ТЕ для диагностики туберкулеза у взрослых вследствие высокого уровня инфицированности населения МБТ. По данным табл. 1 показано, что по сравне-

Таблица 1
Результаты внутрикожных проб с очищенным туберкулином в модификации Линниковой и аллергеном туберкулезным рекомбинантным; n (%)
Table 1
Results of intradermal tests with purified tuberculin modified by Linnikova and recombinant tuberculosis allergen; n (%)

Группа больных	Проба	Результаты внутрикожных проб с туберкулином ППД-Л и АТР							
		положительный			сомнительный	отрицательный	инфильтрат*, мм	95%-ный ДИ	медиана
		нормергический	гиперергический	всего					
1-я (n = 42)									
ДТЛ	Манту	28 (66,67)	0	28 (66,67)	3 (7,14)	11 (26,19)	7,93 ± 0,92	6,08–9,78	8,00
	АТР	17 (40,48)	5 (11,90)	22 (52,38)	1 (2,38)	19 (45,24)	6,07 ± 1,06	3,94–8,21	5,50
2-я (n = 52)									
Пневмония	Манту	25 (48,07)	2 (3,85)	27 (51,92)	3 (5,77)	22 (42,31)	5,87 ± 0,84	4,19–7,54	5,00
	АТР	5 (9,62)	3 (5,77)	8 (15,39)	1 (1,92)	43 (82,69)	1,69 ± 0,60	0,49–2,89	0
3-я (n = 33)									
Злокачественные опухоли	Манту	16 (48,48)	0	16 (48,48)	5 (15,15)	12 (36,37)	5,42 ± 0,92	3,55–7,29	4,00
	АТР	7 (21,21)	3 (9,09)	10 (30,30)	0	23 (69,70)	3,36 ± 1,03	1,27–5,46	0
4-я (n = 61)									
Саркоидоз	Манту	15 (24,59)	0	15 (24,59)	6 (9,84)	40 (65,57)	2,57 ± 0,57	1,43–3,72	0
	АТР	4 (6,56)	0	4 (6,56)	0	57 (93,44)	0,57 ± 0,31	0,04–1,19	0
5-я (n = 16)									
Прочие заболевания легких	Манту	9 (56,25)	0	9 (56,25)	0	7 (43,75)	5,50 ± 1,34	2,65–8,35	7,00
	АТР	2 (12,50)	3 (18,75)	5 (31,25)	0	11 (68,75)	4,19 ± 1,73	0,51–7,87	0
Здоровые лица (n = 124)	Манту	101 (81,45)	1 (0,81)	102 (82,26)	10 (8,06)	12 (9,68)	10,83 ± 0,52	9,81–11,85	12,00
	АТР	6 (4,84)	5 (4,03)	11 (8,87)	1 (0,81)	112 (90,32)	1,14 ± 0,37	0,42–1,86	0

Примечание: ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких; АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный; ППД-Л – очищенный туберкулин в модификации Линниковой; * – средний размер инфильтрата.

нию с высокой долей положительных реакций на пробу Манту в группе здоровых лиц (82,26 %) при всех диссеминированных процессах в легких наблюдается угнетение туберкулиновой чувствительности, что следует учитывать при дифференциальной диагностике заболеваний у лиц с рентгенологическим синдромом диссеминации. Так, доля лиц, положительно реагирующих на пробу Манту, среди здоровых была больше, чем при туберкулезе ($\chi^2 = 6,37$; $p < 0,05$), пневмонии ($\chi^2 = 17,22$; $p < 0,01$), опухолевых процессах ($\chi^2 = 15,92$; $p < 0,01$), саркоидозе ($\chi^2 = 58,49$; $p < 0,01$) и прочих заболеваниях легких с синдромом диссеминации ($\chi^2 = 5,83$; $p < 0,05$).

При сравнительном анализе реакций на пробу с АТР оказалось, что доля лиц, положительно реагирующих на пробу с АТР, среди здоровых была значительно меньше, чем в группах больных туберкулезом ($\chi^2 = 24,14$; $p < 0,01$), лиц с опухолевым процессом ($\chi^2 = 10,33$; $p < 0,05$) и прочими заболеваниями ($\chi^2 = 7,01$; $p < 0,05$). Различия долей положительных реакций на АТР у здоровых людей и в группах больных пневмонией ($\chi^2 = 1,61$; $p > 0,05$) и саркоидозом ($\chi^2 = 0,29$; $p > 0,05$) были незначительными. Кроме того, установлено, что при туберкулезе гиперергические реакции на АТР наблюдаются значительно чаще, чем у здоровых лиц ($\chi^2 = 11,09$; $p < 0,01$). Таким образом, в связи с тем, что доля положительных реакций на АТР у здоровых лиц по сравнению с пробой Манту ($\chi^2 = 134,62$; $p < 0,01$) была меньшей, сделан вывод о том, что кожная проба с АТР может быть успешно использована при

диагностике туберкулеза у взрослых в условиях учреждений общей лечебной сети. Однако следует учитывать, что у больных ДТЛ могут наблюдаться отрицательные реакции как на туберкулин, так и на АТР, наличие которых не исключает диагноз туберкулеза.

При сравнении информативности кожных иммунологических тестов в группах лиц с различной патологией (1–5-я группы) установлено, что при туберкулезе доля лиц, положительно реагирующих на пробу Манту, была больше только по сравнению с группой больных саркоидозом ($\chi^2 = 18,11$; $p < 0,01$) без существенных различий результатов в группах пациентов с пневмонией ($\chi^2 = 2,08$; $p > 0,05$), опухолевыми процессами ($\chi^2 = 2,52$; $p > 0,05$) и прочими заболеваниями ($\chi^2 = 0,54$; $p > 0,05$). В то же время доля лиц, положительно реагирующих на пробу с АТР, при туберкулезе была больше по сравнению с таковой при пневмонии ($\chi^2 = 14,64$; $p < 0,01$), саркоидозе ($\chi^2 = 27,68$; $p < 0,01$) и в некоторой степени – при опухолевых процессах ($\chi^2 = 2,52$; $p = 0,055$). Таким образом, информативность пробы с АТР оказалась выше таковой при пробе Манту для дифференциальной диагностики туберкулеза с рядом неспецифических диссеминированных процессов в легких.

По результатам анализа реакции на кожные пробы (инфильтрат средних размеров) (см. табл. 1) показано, что при ДТЛ размер инфильтрата на пробу Манту был даже меньше ($t = 2,74$; $p < 0,05$), чем у здоровых, а на пробу с АТР – значительно больше

Таблица 2
Результаты иммунологических проб (n = 193) при диссеминированном туберкулезе легких и неспецифических заболеваниях легких; n (%)
Table 2
Results of immunological tests (n = 193) for tuberculosis and non-specific lung diseases; n (%)

Группа больных	Внутрикожная проба	Результаты внутрикожных проб									
		положительный						сомнительный		отрицательный	
		нормергический		гиперергический		всего					
1-я (n = 42)											
ДТЛ	Манту	28 (66,67)		0		28 (66,67)		3 (7,14)		11 (26,19)	
	АТР	17 (40,48)		5 (11,90)		22 (52,38)		1 (2,38)		19 (45,24)	
2-я (n = 162)											
Неспецифические процессы в легких (пневмония, опухоль, саркоидоз и т. п.)	Манту	65 (40,12)		2 (1,24)		67 (41,36)		14 (8,64)		81 (50,00)	
	АТР	18 (11,11)		9 (5,56)		27 (16,67)		1 (0,62)		134 (82,71)	
Достоверность различий по пробам группам:		χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
• Манту		9,47	< 0,01	0,52	> 0,05	8,59	< 0,01	0,10	> 0,05	7,64	< 0,01
• АТР		20,24	< 0,01	2,10	> 0,05	23,31	< 0,01	1,07	> 0,05	24,99	< 0,01

Примечание: ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких; ППД-Л – очищенный туберкулин в модификации Линникова; АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный.

($t = 4,40$; $p < 0,01$), что позволяет использовать этот тест при диагностике туберкулеза у взрослых. При сравнении инфильтрата средних размеров на пробу Манту при ДТЛ и другой неспецифической патологии легких показано, что при туберкулезе они существенно не отличались от таковых при пневмонии ($t = 1,65$; $p > 0,05$), злокачественных опухолях ($t = 1,93$; $p > 0,05$) и прочих редких заболеваниях ($t = 1,49$; $p > 0,05$) и были более выражены только по сравнению с группой больных саркоидозом ($t = 4,96$; $p < 0,01$). При использовании пробы с АТР средний размер инфильтрата у больных ДТЛ был больше, чем при пневмонии ($t = 3,59$; $p < 0,01$) и саркоидозе ($t = 5,00$; $p < 0,01$), что может учитываться при дифференциальной диагностике диссеминированных процессов в легких. При этом средний размер инфильтрата существенно не отличался от такового при злокачественных опухолях ($t = 1,83$; $p > 0,05$) и прочих заболеваниях ($t = 0,93$; $p > 0,05$).

Проведено сравнение результатов внутрикожных проб при активном ДТЛ и всех вместе взятых нетуберкулезных заболеваниях легких (табл. 2). Показано, что при активном ДТЛ (1-я группа) на пробу с АТР реже, чем на пробу Манту с 2 ТЕ, выявлялись положительные нормергические ($\chi^2 = 5,791$; $p < 0,05$) реакции, а также отмечались гиперергические реакции, которые не наблюдались при пробе Манту. При неспецифических процессах в легких (2-я группа) на пробу с АТР реже, чем на пробу Манту с 2 ТЕ, выявлялись положительные ($\chi^2 = 35,780$; $p < 0,05$) и чаще ($\chi^2 = 38,836$; $p < 0,05$) – отрицательные реакции.

По данным анализа положительных реакций на внутрикожные пробы при активном туберкулезе и отрицательных и сомнительных реакций при нетуберкулезных заболеваниях показано, что проба Манту при активном ДТЛ является положительной в 66,67 % случаев, проба с АТР несколько ниже – 52,38 % ($\chi^2 = 1,779$; $p > 0,05$). Реакция на пробу Манту была отрицательной или сомнительной у 95 (58,64 %) пациентов, на пробу с АТР – у 135

(83,33 %) из 162 пациентов с такими неспецифическими заболеваниями легких, как пневмония, опухоли, саркоидоз и прочими более редкими заболеваниями ($\chi^2 = 23,978$; $p < 0,01$). Таким образом, простота выполнения и оценки результатов применения пробы с АТР может оказать существенную помощь в процессе дифференциальной диагностики диссеминированных процессов легких в условиях учреждений общей лечебной сети.

Заключение

Таким образом, продемонстрировано, что при ДТЛ доля лиц, положительно реагирующих на пробу Манту, была больше только по сравнению с больными саркоидозом ($p < 0,01$) и не имела существенных различий с результатами, полученными у пациентов других групп ($p > 0,05$). В то же время доля лиц, положительно реагирующих на пробу с АТР, при туберкулезе была больше по сравнению с таковой больных пневмонией, саркоидозом ($p < 0,01$) и, в некоторой степени, при опухолевых процессах. Доля здоровых лиц с положительной реакцией на АТР по сравнению с пробой Манту ($p < 0,01$) была меньшей. При активном ДТЛ на пробу с АТР отмечались гиперергические реакции (11,9 %), которые не наблюдались при пробе Манту. При неспецифических процессах в легких на пробу с АТР реже, чем на пробу Манту с 2 ТЕ, выявлялись положительные и чаще – отрицательные реакции ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования пробы с АТР при дифференциальной диагностике туберкулеза и неспецифических заболеваний легких у взрослых пациентов с рентгенологически установленным синдромом диссеминации.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

There is no conflict of interest.

Литература

- World Health Organization. IRIS. Licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2018. Available at: <http://apps.who.int/iris> [Accessed: January 02, 2020].
- Илькович М.М., ред. Диссеминированные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
- Салина Т.Ю., Морозова Т.И., Балашов Д.В. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных поражений легких в условиях противотуберкулезного диспансера и пути их решения. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 90 (12): 50–54.
- Gupta R.K., Lucas S.B., Fielding K.L., Lawn S.D. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2015; 29 (15): 1987–2002. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000802.
- Cortez de Almeida R.F., Cortez Cardoso Penha R., do Nascimento Barbosa L. Two cases of disseminated tuberculosis after negative screening before adalimumab treatment for immune-mediated inflammatory diseases. *JAAD Case Rep*. 2019; 5 (11): 1002–1005. DOI: 10.1016/j.jidcr.2019.09.008.
- Ikuta K., Ota Y., Kuroki S. et al. Development of disseminated tuberculosis with intestinal involvement due to adalimumab administration despite latent tuberculosis treatment. *Intern. Med*. 2020; 59 (6): 849–853. DOI: 10.2169/internalmedicine.3295-19.
- Abdi-Liae Z., Moradnejad P., Alijani N. et al. Disseminated tuberculosis in an AIDS/HIV-infected patient. *Acta Med. Iran*. 2013; 51 (8): 587–589.
- Corleis B., Bucsan A.N., Deruaz M. et al. HIV-1 and SIV infection are associated with early loss of lung interstitial CD4⁺ T cells and dissemination of pulmonary tuberculosis. *Cell Rep*. 2019; 26 (6): 1409–1418. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.01.021.
- Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Коган Е.А. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство; 2016.
- Лепшина С.М., Миндрул М.А., Мирошниченко Д.С. и др. Сложности диагностики диссеминированных заболеваний легких. *Университетская клиника*. 2016; 12 (3): 60–63.
- Sharma S.K., Mohan A., Sharma A. Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. *Indian J. Med. Res*. 2012; 135 (5): 703–730.
- Li J.C.H., Fong W., Wijaya L., Leung Y.Y. Disseminated tuberculosis masquerading as a presentation of systemic lupus erythematosus. *Int. J. Rheum. Dis*. 2018; 21 (1): 352–355. DOI: 10.1111/1756-185X.13195.
- Elzein F., Elzein A., Mohammed N., Alswailem R. Miliary tuberculosis mimicking systemic lupus erythematosus flare. *Respir. Med. Case Rep*. 2018; 25: 216–219. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.09.005.
- Dev N., Bhowmick M., Chaudhary S., Kant J. Tuberculous encephalopathy without meningitis: A rare manifestation of disseminated tuberculosis. *Int. J. Mycobacteriol*. 2019; 8 (4): 406–408. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_131_19.
- Mondoni M., Centola M., Viganò O. et al. Chest pain and a left parasternal soft tissue swelling in an immunocompetent refugee with disseminated tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis*. 2020; 90: 116–118. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.10.033.
- Hansen K.C., Jensen-Fangel S., Hønge B.L. Contribution to differential diagnosis of sarcoidosis and disseminated tuberculosis. *BMJ Case Rep*. 2019; 12 (11): e230652. DOI: 10.1136/bcr-2019-230652.
- Voit F.M., Abdelhafez M., Rothe K. et al. [Disseminated tuberculosis mimicking metastatic gastric cancer – a case report]. *Z. Gastroenterol*. 2019; 57 (12): 1487–1492. DOI: 10.1055/a-1030-4781 (in German).
- Barbosa O.A., Teles F.M., Maia A.C.C. et al. Disseminated hematogenous tuberculosis in puerperium-case report. *Oxf. Med. Case Reports*. 2019; 2019 (11): 479–481. DOI: 10.1093/omcr/omz116.
- Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97 (9): 59–67. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67.
- Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгалоук И.Ф. и др. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2019; 98 (4): 229–235.
- Слогоцкая Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97 (11): 46–58.
- Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A. et al. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur. Respir. J*. 2012; 40 (Suppl. 56): P416.

Поступила 23.06.20

References

- World Health Organization. IRIS. Licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2018. Available at: <http://apps.who.int/iris> [Accessed: January 02, 2020].
- Илькович М.М., ред. [Disseminated Lung Diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian).
- Salina T.Yu., Morozova T.I., Balashov D.V. [Difficulties of differential diagnosis of disseminated lung lesions in an anti-tubercular dispensary and ways to solve them]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2013; 90 (12): 50–54 (in Russian).
- Gupta R.K., Lucas S.B., Fielding K.L., Lawn S.D. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2015; 29 (15): 1987–2002. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000802.
- Cortez de Almeida R.F., Cortez Cardoso Penha R., do Nascimento Barbosa L. Two cases of disseminated tuberculosis after negative screening before adalimumab treatment for immune-mediated inflammatory diseases. *JAAD Case Rep*. 2019; 5 (11): 1002–1005. DOI: 10.1016/j.jidcr.2019.09.008.
- Ikuta K., Ota Y., Kuroki S. et al. Development of disseminated tuberculosis with intestinal involvement due to adalimumab administration despite latent tuberculosis treatment. *Intern. Med*. 2020; 59 (6): 849–853. DOI: 10.2169/internalmedicine.3295-19.
- Abdi-Liae Z., Moradnejad P., Alijani N. et al. Disseminated tuberculosis in an AIDS/HIV-infected patient. *Acta Med. Iran*. 2013; 51 (8): 587–589.
- Corleis B., Bucsan A.N., Deruaz M. et al. HIV-1 and SIV infection are associated with early loss of lung interstitial CD4⁺ T cells and dissemination of pulmonary tuberculosis. *Cell Rep*. 2019; 26 (6): 1409–1418. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.01.021.
- Aver'yanov A.V., Lesnyak V.N., Kogan E.A. [Rare lung diseases: diagnosis and treatment]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2016 (in Russian).

10. Lepshina S.M., Mindrul M.A., Miroschnichenko D.S. et al. [Difficulties in diagnosing of disseminated lung diseases]. *Universitetskaya klinika*. 2016; 12 (3): 60–63 (in Russian).
11. Sharma S.K., Mohan A., Sharma A. Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. *Indian J. Med. Res.* 2012; 135 (5): 703–730.
12. Li J.C.H., Fong W., Wijaya L., Leung Y.Y. Disseminated tuberculosis masquerading as a presentation of systemic lupus erythematosus. *Int. J. Rheum. Dis.* 2018; 21 (1): 352–355. DOI: 10.1111/1756-185X.13195.
13. Elzein F., Elzein A., Mohammed N., Alswailem R. Miliary tuberculosis mimicking systemic lupus erythematosus flare. *Respir. Med. Case Rep.* 2018; 25: 216–219. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.09.005.
14. Dev N., Bhowmick M., Chaudhary S., Kant J. Tuberculous encephalopathy without meningitis: A rare manifestation of disseminated tuberculosis. *Int. J. Mycobacteriol.* 2019; 8 (4): 406–408. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_131_19.
15. Mondoni M., Centola M., Viganò O. et al. Chest pain and a left parasternal soft tissue swelling in an immunocompetent refugee with disseminated tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 90: 116–118. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.10.033.
16. Hansen K.C., Jensen-Fangel S., Hønge B.L. Contribution to differential diagnosis of sarcoidosis and disseminated tuberculosis. *BMJ Case Rep.* 2019; 12 (11): e230652. DOI: 10.1136/bcr-2019-230652.
17. Voit F.M., Abdelhafez M., Rothe K. et al. [Disseminated tuberculosis mimicking metastatic gastric cancer – a case report]. *Z. Gastroenterol.* 2019; 57 (12): 1487–1492. DOI: 10.1055/a-1030-4781 (in German).
18. Barbosa O.A., Teles F.M., Maia A.C.C. et al. Disseminated hematogenous tuberculosis in puerperium-case report. *Oxf. Med. Case Reports.* 2019; 2019 (11): 479–481. DOI: 10.1093/omcr/omz116.
19. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. [Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2019; 97 (9): 59–67. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67 (in Russian).
20. Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F. et al. [Efficacy of new methods of tuberculosis infection immunodiagnosics in the Russian Federation]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N.Speranskogo.* 2019; 98 (4): 229–235 (in Russian).
21. Slogotskaya L.V., Sinityn M.V., Kudlay D.A. [Possibilities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2019; 97 (11): 46–58 (in Russian).
22. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A. et al. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (Suppl. 56): P416.

Received: June 23, 2020