

Бородина Г. Л., Кривошеева Ж. И., Бондаренко Т. С., Секацкий П. Н.
ПРОБА МАНТУ КАК КРИТЕРИЙ ДИАГНОСТИКИ САРКОИДОЗА

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Согласно многочисленным международным данным полиморфизм клинической симптоматики саркоидоза замедляет процесс постановки диагноза и приводит к большому числу диагностических ошибок, количество которых при первичном обращении к врачу во всем мире остается очень высоким (до 78%), даже если пациент предъявляет респираторные жалобы. Вызывает настороженность отсутствие заметной тенденции к снижению числа диагностических ошибок [1, 2].

В настоящее время общепризнано, что для диагностики саркоидоза ведущее значение имеют методы визуализации [3]. Однако зачастую рентгенологические методы, даже обладающие столь высокой разрешающей способностью, как компьютерная томография, не позволяют идентифицировать саркоидоз. В тех случаях, когда саркоидоз манифестирует внелегочными проявлениями, задача диагностики становится еще более сложной.

Несмотря на многочисленные попытки разработки надежных и безопасных диагностических и прогностических лабораторных критериев саркоидоза, задача не может считаться решенной.

С целью совершенствования диагностики заболевания мы поставили задачу оценки частоты диагностических ошибок при первичной диагностике саркоидоза и сравнения эффективности тестов для определения латентной туберкулезной инфекции с точки зрения диагностики саркоидоза. Для саркоидоза характерен отрицательный результат реакции Манту (отрицательная чувствительность к туберкулину), в то время как обычно у взрослых здоровых лиц, и тем более пациентов с туберкулезом, реакция положительная. Это объясняется парадоксальным характером иммунных реакций при саркоидозе: одни звенья активизируются, и это сопровождается выбросом большого количества провоспалительных цитокинов, а с другой стороны отмечается неспособность отвечать на многие антигенные стимулы, например, туберкулин, приводя к «отрицательной анергии» [1]. Новый российский тест на наличие латентной туберкулезной инфекции - диаскинтест (аллерген туберкулёзный рекомбинантный — белок CPF10-ESAT6), имеет преимущества перед пробой Манту при диагностике туберкулеза за счет более высокой специфичности. Эффективность тестов для диагностики саркоидоза в белорусской популяции не анализировалась.

Исследование проводилось на базе клиники ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» и противотуберкулезных диспансеров г. Минска в период с 1996 по 2014 гг. Материалом для анализа числа диагностических ошибок явились данные обследования 400 пациентов с саркоидозом органов дыхания.

Для сравнительного исследования диагностической значимости туберкулиновой пробы Манту с 2ТЕ и диаскинтеста при саркоидозе сформированы группы из 70 пациентов с саркоидозом (54% женщин и 46% мужчин, средний возраст $33 \pm 9,8$; медиастинальная форма, $n=28$; легочно-медиастинальная форма, $n=35$; легочная форма, $n=7$) и 50 пациентов с туберкулезом органов дыхания, находившихся на лечении в ГУ «РНПЦ ПФ» в период с 2014-2015 гг. (42% женщин и 58% мужчин, средний возраст $34,5 \pm 10,3$), которым выполнялись данные диагностические тесты. В качестве группы сравнения использовались 20 относительно здоровых лиц (50% женщин и 50% мужчин, средний возраст $29 \pm 7,1$).

Установлено, что в целом в Республике Беларусь отмечается тенденция к уменьшению диагностических ошибок при первичной диагностике саркоидоза (30 из 146 пациентов (20,5%) в 1996-2000 гг.; 21 из 113 пациентов (18,6%) в 2001-2005 гг. и 17 из 141 (12,3%) в 2006-2014 гг. ($\chi^2=5,916$; $p=0,052$), однако число ошибок снижается очень медленно. Их основными причинами являлись, как уже было нами отмечено, отсутствие патогномичной клинической картины и связанная с этим сложность диагностики, а также недостаточное знакомство врачей общей практики с многообразием клинико-рентгенологических проявлений саркоидоза и особенностями внелегочных локализаций заболевания.

Саркоидоз был правильно диагностирован в сроки до 1 месяца у 253 (63,25%) пациентов. На первом этапе чаще всего выставлялись диагнозы: лимфоаденопатия неясной этиологии – 35,2%, диссеминация неясного генеза – 26,9%, туберкулез – 12,7% случаев, ревматизм – 4,2%, лимфогрануломатоз –

5,8%, узловатая эритема неясной этиологии – 10,4% случаев и т. д. У 17,4% пациентов диагноз был выставлен только после безуспешной терапии по поводу различных заболеваний (рожистое воспаление, инфекционный полиартрит, туберкулез, пневмония и т. д.).

У пациентов с саркоидозом результат пробы Манту в 77% (95% ДИ 57,3-89,4%) был отрицательным, в то время как в группе практически здоровых лиц отрицательный результат наблюдался только у 10% обследованных (χ^2 составил 15,368, $p=0,000$ – высокая степень достоверности различий). Диаскин тест был отрицательным и у всех пациентов с саркоидозом, и у всех практически здоровых лиц, что свидетельствует об отсутствии диагностической ценности для диагностики саркоидоза ($\chi^2=0,032$; $p=0,858$ по сравнению со здоровыми).

В то же время в отношении диагностики туберкулеза отрицательный диаскинтест в отличие от пробы Манту продемонстрировал диагностическую значимость. Только у 4% пациентов с туберкулезом тест был отрицательным ($\chi^2=23,994$; $p=0,000$ по сравнению со здоровыми). Отрицательные проба Манту и Диаскинтест не исключают диагноза туберкулез, но это наблюдается (в отсутствии ВИЧ - инфицирования) лишь в отдельных случаях при тяжелом течении заболевания. С целью дифференциальной диагностики заболевания можно использовать оба теста, но предпочтительным является диаскинтест, так как при туберкулезе оба теста были положительными в 96% случаев, а при саркоидозе – диаскинтест не был положительным ни у кого из обследованных, а проба Манту была положительной в 23% случаев (табл. 1).

Таблица 1

Результат кожных туберкулиновых проб при саркоидозе и туберкулезе органов дыхания

Пробы для оценки латентной туберкулезной инфекции	Саркоидоз, n=70	Здоровые лица, n=20	Туберкулез, n=50
Отрицательная проба Манту с 2 ТЕ	54 (77%)	2 (10%)	2 (4%)
$\chi^2_{1-2, P1-2}$	$\chi^2=15,368$; $p=0,000$		
$\chi^2_{2-3, P2-3}$		$\chi^2=0,122$; $p=0,727$	
$\chi^2_{1-3, P1-3}$		$\chi^2=24,821$; $p=0,000$	
Отрицательный Диаскинтест	70 (100%)	20 (100%)	2 (4%)
$\chi^2_{1-2, P1-2}$	$\chi^2=0,032$; $p=0,858$		
$\chi^2_{2-3, P2-3}$		$\chi^2=23,994$; $p=0,000$	
$\chi^2_{1-3, P1-3}$		$\chi^2=32,520$; $p=0,000$	

Таким образом, отрицательный результат реакции Манту с 2 ТЕ у взрослых пациентов с отсутствием данных о позитивном ВИЧ статусе является одним из диагностических критериев саркоидоза. Положительная реакция Манту при саркоидозе требует исключения сопутствующего туберкулеза.

В результате статистического анализа выявлено, что в условиях высокой инфицированности населения Республики Беларусь микобактериями туберкулеза (85-90% взрослых) отрицательный результат пробы Манту имеет не только высокую чувствительность (77,14%), но и, прежде всего, специфичность (90,0%) и предсказательную ценность «-» теста (96,43%) для диагностики саркоидоза (77,14%). Диаскинтест не обладает специфичностью (0%) и предсказательной ценностью «+» теста, и соответственно, не может использоваться в данном качестве.

Следовательно, проба Манту сохраняет свое диагностическое значение при саркоидозе как в Республике Беларусь, так и в странах с высоким уровнем распространения туберкулеза. Таким образом, в план первичного обследования пациентов при подозрении на саркоидоз рационально включать именно туберкулиновую пробу Манту, а не диаскинтест.

Результаты реакции Манту с 2 ТЕ, по нашим данным, не зависели от формы заболевания, а также от проведения ревакцинации вакциной БЦЖ (табл. 2, 3).

Таблица 2

Результаты реакции Манту с 2 ТЕ у пациентов с разными формами саркоидоза

Показатель	Медиастинальная форма, n=28	Легочно-медиастинальная форма, n=35	Легочная форма, n=7	χ^2 , p
«-» проба Манту с 2 ТЕ	22 (79%)	27 (77%)	5 (71,0%)	$\chi^2=0,021$; p=0,989

Таблица 3

Результаты реакции Манту с 2 ТЕ у пациентов с саркоидозом при выполнении ревакцинации вакциной БЦЖ

Показатель	Ревакцинация, n=11	Отсутствие ревакцинации, n=59	χ^2 , p
«-» проба Манту с 2 ТЕ	7 (64%)	47 (80,0%)	$\chi^2=0,030$; p=0,862

При оценке динамики туберкулиновой чувствительности отмечена тенденция к нарастанию частоты отрицательных проб Манту с 2 ТЕ, однако различия статистически не были достоверны (74,5% в период 1996-2003 гг. и 76,3% в период 2004-2014 гг., $\chi^2=0,131$; p=0,646).

Таким образом, при высоком уровне инфицированности популяции микобактериями проба Манту может использоваться как один из критериев диагностики саркоидоза, и ее результат не зависит от формы заболевания, а также от проведения ревакцинации вакциной БЦЖ. В план первичного обследования пациентов при подозрении на саркоидоз рационально включать именно туберкулиновую пробу Манту, а не диаскинтест.

ЛИТЕРАТУРА

1. Визель, А. А. Саркоидоз / А. А. Визель // Серия монографий Российского респираторного общества / под ред. А. Г. Чучалина. М. : Атмосфера, 2010. 416 с.
2. Борисов, С. Е. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.26 / С. Е. Борисов. М., 1995. 42 с.
3. *Baughman, R. P.* A concise review of pulmonary sarcoidosis / R. P. Baughman, D. A. Culver, M. A. Judson // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 183, № 5. P. 573-581.