

УДК 616.2

Проблема дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания (обзор литературы)

М.А. Белокуров³, Н.Ю. Басанцова^{1,2}, Ю.С. Зинченко^{1,2}, А.А. Старшинова^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург

Difficulties of respiratory tuberculosis and sarcoidosis differential diagnosis (literature review)

M. Belokurov³, N. Basancova^{1,2}, Yu. Zinchenko^{1,2}, A. Starshinova^{1,2}

¹ St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology

² St. Petersburg State University

³ City versatile hospital N 2, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2018 г.

Резюме

Ввиду схожести клинических, морфологических и рентгенологических признаков саркоидоза и туберкулеза легких дифференциальная диагностика данных заболеваний имеет высокую диагностическую, социальную и эпидемиологическую ценность. В обзоре рассматриваются классические и атипичные синдромы в клинико-рентгенологической и морфологической диагностике данных заболеваний, оценивается роль новых диагностических тестов, входящих в клиническую практику. Квантифероновый тест, Т-СПОТ, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным демонстрируют более высокую специфичность при отсутствии токсических компонентов и рисков сенсибилизации по сравнению с классической пробой Манту. Все это позволяет верифицировать диагноз туберкулеза в кратчайшие сроки и уменьшить число пациентов, диагноз которым устанавливается на основании клинико-рентгенологических данных. Важным результатом своевременной диагностики саркоидоза является отсутствие необходимости наблюдения пациента с этим заболеванием в противотуберкулезной службе и проведения необоснованных курсов химиотерапии в течение длительного времени.

Ключевые слова: туберкулез, саркоидоз, дифференциальная диагностика, иммунологические исследования

Summary

Due to the similarity of clinical, morphological and radiological signs of sarcoidosis and pulmonary tuberculosis, differential diagnosis of these diseases has a high diagnostic, social and epidemiological value. In the review, classical and atypical syndromes in clinical, radiological and morphological diagnostics are examined, the role of new diagnostic tests entering into clinical practice is assessed. The quantified test, T-SPOT, and the test with tuberculosis recombinant allergen show higher specificity in the absence of toxic components and risks of sensitization as compared to the classical Mantoux test. These tests allow to verify the diagnosis of tuberculosis as soon as possible and to reduce the number of patients diagnosed on the basis of clinical and radiological data. An important result of the timely diagnosis of sarcoidosis is the absence of monitoring a patient with this disease in the TB service and conducting unreasonable courses of chemotherapy for a long time.

Keywords: tuberculosis, sarcoidosis, differential diagnosis, immunological tests

В настоящее время, невзирая на совершенствование методов рентгенологической и морфологической верификации диагноза, дифференциальная диагностика туберкулеза и саркоидоза, а также других неспецифических заболеваний легких остается трудной и актуальной задачей.

Саркоидоз определяется как доброкачественный мультисистемный гранулематоз неизвестной этиологии с преимущественным поражением легочной ткани, гистологически характеризующийся скоплением активированных CD4⁺ Т-лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов с образованием неказеозных эпителиоидно-клеточных гранул [1, 2].

Распространенность саркоидоза широко варьирует в разных странах мира, составляя от 1 до 40 случаев на 100 тыс. наблюдений, более половины из которых составляют женщины. Основной пик заболеваемости приходится на возраст от 20 до 40 лет, в Германии и Японии и скандинавских странах описан также второй подъем заболеваемости у женщин в возрасте около 50 лет. Наиболее высокая частота встречаемости отмечается среди афроамериканцев и жителей северной Европы (Швеция, Дания), составляя 45–50 наблюдений на 100 тыс. человек. Наиболее подверженной саркоидозу группой остаются пациентки афроамериканского происхождения, общий риск заболеваемости в течение жизни у которых составляет 3%, при этом в их случае саркоидоз имеет тенденцию к более быстрой хронизации и мультиорганному поражению с частым развитием неблагоприятных исходов. Саркоидоз остается актуальной проблемой для США, Японии и стран Европы. В России заболеваемость составляет от 22 до 47 наблюдений на 100 тыс. человек, в зависимости от региона исследования. Более редко данная патология регистрируется в Южной Америке, азиатских странах и Африке. В странах Азии и в некоторых странах Восточной Европы заболеваемость составляет 3–4 случая на 100 тыс. человек. Варьирует и частота встречаемости отдельных симптомов. Так, нодозная эритема ассоциирована с более острым и благоприятным течением заболевания в Финляндии и Великобритании, тогда как в афроамериканской и японской популяции она представляет собой исключительно редкое наблюдение. Число пациентов с саркоидозом постоянно увеличивается, что может объясняться как улучшением диагностических возможностей и осведомленности врачей о данном заболевании, так и ухудшением эпидемиологической ситуации в мире и широким контактом с неблагоприятными факторами окружающей среды [3–7].

Несмотря на совершенствование методик исследования, саркоидоз остается сложным и неизученным заболеванием. Вероятно, его генез является мультифакторным процессом, сочетающим наследственные

факторы, влияние окружающей среды, инфекционных провокаторов и аутоиммунных процессов [8, 9].

При проведении дифференциальной диагностики, помимо саркоидоза, нужно учитывать и наличие саркоидной реакции. Эпителиоидно-клеточная гранулема не всегда свидетельствует о наличии саркоидоза, являясь в некоторых случаях следствием различных инфекционных и неинфекционных заболеваний, включая опухоли. На современном уровне развития науки выяснение истинной причины образования гранул не всегда является возможным. Диагностические тесты призваны, с одной стороны, установить причину развития заболевания — инфекционный (вирусный, грибковый, микоплазменный, хламидийный, паразитарный), аутоиммунный или онкологический генез, а с другой стороны — изучить генетическую предрасположенность пациента с возможным выявлением аллелей, способствующих развитию саркоидоза [10, 11].

Генетическая предрасположенность играет важную роль в развитии саркоидоза, что нередко подтверждается наличием семейного анамнеза данного заболевания. Наиболее изученным вопросом является связь между генотипом HLA и клиническими особенностями течения заболевания. Проводилось изучение как I класса HLA (HLA-A, B или C), так и II (HLA-DR). Показано, что HLA-A1, -B7, -B8 и DR3 являются провокаторами развития саркоидоза. При фенотипе HLA-B22 имелась склонность к системной диссеминации, фенотип DR17 способствовал благоприятному течению заболевания, тогда как при наличии фенотипов DR15 и DR16 отмечалось тяжелое течение. Таким образом, анализ HLA генов в некоторых случаях может способствовать уточнению тяжести течения и прогноза заболевания. Помимо этого, развитие саркоидоза связывают с генами ангиотензинпревращающего фермента, BTNL2, ANXA11, генами фактора некроза опухолей- α и другими [10, 12].

До 70% пациентов отмечают благоприятное течение саркоидоза с развитием спонтанной ремиссии, тогда как в остальных случаях саркоидоз неуклонно прогрессирует, что приводит к полиорганному поражению, нередко угрожая жизни пациента. Летальные исходы наиболее часто связаны с кардиологическими и неврологическими осложнениями данного заболевания, а также с присоединением инфекции, и при отсутствии лечения достигают 5–8%, тогда как при назначении адекватной терапии составляют порядка 0,3% от общего числа заболевших [9, 13].

При обследовании пациента с саркоидозом клиническая картина может полностью отсутствовать (бессимптомное течение) либо проявляться как неспецифическими симптомами, например, обмороками или снижением массы тела, так и прогрессирующими

полиорганными нарушениями. Саркоидоз иногда называют «великим раздражателем», так как его манифестация может напоминать широкий спектр разнообразных процессов, таких как туберкулез, метастатическое поражение, разнообразные первичные опухоли, васкулиты и другие гранулематозные заболевания. К примеру, поражение лимфатических узлов средостения может быть диагностировано как лимфома, метастазы, проявление грибковой или микобактериальной инфекции. Паренхиматозное поражение легких может напоминать бронхиолит, карциному, пневмонию различного генеза или гистиоцитоз Х. С учетом многообразия клинической и рентгенологической картины диагноз саркоидоза в целом базируется на трех группах данных, полученных при обследовании: клиническая и рентгенологическая картина, гистологическая верификация эпителиоидно-клеточных гранулем и исключение других гранулематозов [9, 14].

Поскольку саркоидоз протекает с полиорганным поражением, клиническая манифестация может быть разнообразной. Начало заболевания может быть острым (20–25% пациентов), постепенным (70–75% пациентов) либо бессимптомным (10% пациентов) [15]. Следует отметить, что указать точное число бессимптомных больных не представляется возможным, так как в этом случае диагноз саркоидоза может быть только случайной находкой при проведении рентгенологического исследования. Острое начало саркоидоза может иметь вид синдрома Лефгрена, представляющего собой сочетание лихорадки (наиболее часто характеризуется субфебрилитетом, но в редких случаях может достигать 40° С), увеличения лимфатических узлов средостения и корней легких, болей в суставах и узловатой эритемы. К неспецифическим симптомам при саркоидозе также относят снижение массы тела (в среднем 2–6 кг за 10–12 нед до обследования), обморочные состояния и слабость и обильную ночную потливость, что обуславливает необходимость включать саркоидоз в протокол исследования при лихорадке неясного генеза [1, 4, 7].

Саркоидоз с острым началом считается благоприятным и более чем в 70% случаев приводит к спонтанному регрессу симптомов болезни в течение двух лет. К сожалению, нередко заболевание дебютирует в виде первично-хронической формы, при которой преимущественно характеризуется поражением внутренних органов, что снижает частоту благоприятных исходов до 20–25%. В 90% случаев поражаются легкие, что сопровождается нарушением дыхания, сухим кашлем, болью в груди [11, 16].

Особенную сложность представляет собой дифференциальная диагностика между саркоидозом органов дыхания II стадии и диссеминированным

туберкулезом легких ввиду сходности клинической и рентгенологической картины, а также патофизиологических и патоморфологических механизмов [6, 16, 17].

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений саркоидоза является поражение нервной системы. К многообразным проявлениям нейросаркоидоза можно отнести периферические нейропатии крупных и малых нервных волокон, менингиты, миелопатии, краниалгии и цефалгии, нейроэндокринные, нейрососудистые и нейропсихиатрические осложнения. Одной из наиболее распространенных патологий является нейропатия малых волокон, остающаяся в настоящий момент по-прежнему малоизученным заболеванием. К основным ее симптомам относятся боли и парестезии, связанные с нарушением болевой и температурной чувствительности, а также широкий спектр вегетативных нарушений [17, 18].

У пациентов с саркоидозом симптомы нарушения сенсорной сферы или нарушения вегетативных функций отмечаются с частотой от 44 до 80% наблюдений, из которых до трети случаев могут быть проявлениями нейропатии малых волокон, однако распространенность и клинические симптомы данного осложнения требуют дальнейшего изучения [14, 18].

Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на жжение и чувство покалывания в конечностях, ощущения «хождения по камням», нарушение болевой и температурной чувствительности, болевые ощущения при легких прикосновениях (аллодинию), трудности с засыпанием в связи с жжением и дискомфортом в конечностях при соприкосновении с постельным бельем и гиперчувствительность кожи. К наиболее частым проявлениям вегетативной дисфункции относятся жалобы на изменение цвета кожи (покраснение, побледнение), нарушение температуры и потоотделения, мышечные спазмы, учащенное сердцебиение, нарушение моторики мочевыделительного и желудочно-кишечного тракта, сухость глаз, размытость зрения и головокружения. Нередко наблюдается дисфункция сердечно-сосудистой системы в виде нарушения регуляции артериального давления, развития синкопальных состояний, ортостатической гипотензии и возникновения аритмий [19].

Поражение малых волокон требует специфических методов диагностики в виде биопсии кожи и проведения иммуноферментного анализа с подсчетом плотности малых нервных волокон, не выявляясь при проведении электронейромиографии, в связи с чем подобные нейропатические жалобы пациентов могут быть расценены как проявление психосоматических расстройств и оставлены без внимания лечащим врачом. При этом неврологические осложнения наравне с изменениями со стороны сердечно-сосудистой

системы являются одними из ведущих причин инвалидизации и смертности пациентов с саркоидозом, приводя, к примеру, к нарушению зрения, развитию фатальных аритмий или гипоперфузии внутренних органов с формированием ишемических изменений, что требует совершенствования диагностических и лечебных подходов в ведении саркоидоза и его осложнений [20, 21].

Туберкулез остается одной из лидирующих причин инвалидизации и смертности по всему миру, нанося непоправимый вред здоровью и благополучию населения земного шара. В 2016 г. 10,4 млн людей заболели туберкулезом, в результате чего 1,7 млн человек скончалось. По данным Всемирной организации здравоохранения в связи с проводимыми программами профилактики и лечения с 2000 по 2016 г. удалось сохранить 53 млн жизней по всему миру [22].

В последние годы в Российской Федерации наблюдается тенденция к снижению частоты данного заболевания, что обусловлено улучшением условий жизни населения и методов диагностики и лечения [23]. Широкое применение компьютерной томографии позволяет диагностировать минимально выраженные изменения в паренхиме легких и лимфатических узлах, в то время как успехи в молекулярно-генетических методах позволяют верифицировать диагноз в кратчайшие сроки [24]. Несмотря на то, что существует широкий спектр диссеминированных заболеваний легких, требующих дифференциальной диагностики с туберкулезом, такие как гистиоцитоз Х, фиброзирующий альвеолит и опухолевые процессы, чаще всего требуется проведение дифференциальной диагностики с саркоидозом легких [24, 25]. Пациенты с саркоидозом могут длительное время пребывать в туберкулезных отделениях, принимая специфическую терапию, в то время как пациенты с туберкулезом легких проходят процедуру длительной и сложной диагностики, в результате которой удлиняются сроки лечения, ухудшается состояние пациента, формируется лекарственная устойчивость и ухудшаются прогнозы заболевания [26].

Согласно утвержденному в 1999 г. Всемирной ассоциацией по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям плану обследования при подозрении на саркоидоз органов дыхания необходимо применение лучевых и функциональных методов обследования, лабораторных исследований и туберкулинового кожного теста для дифференциальной диагностики с туберкулезом легких [27, 28].

Диагноз саркоидоза базируется на следующих критериях:

- 1) соответствующая клиническая и/или радиологическая картина;
- 2) гистологическое подтверждение неказеозной эпителиоидно-клеточной гранулемы;

- 3) исключение других заболеваний, способных привести к сходной клинической или гистологической картине [29].

При подозрении на саркоидоз должны быть проведены соответствующие исследования для достижения следующих диагностических целей:

- 1) гистологическое подтверждение диагноза;
- 2) получение данных о количестве и объеме поражения органов;
- 3) оценка скорости прогрессирования заболевания;
- 4) определение необходимости и объема лекарственной терапии [30].

Около 90% пациентов с саркоидозом имеют поражение легких и/или поражение внутригрудных лимфатических узлов [31, 32]. Билатеральная, симметричная аденопатия с увеличением лимфатических узлов средостения — наиболее значимый признак манифестации заболевания, представленный более чем в 85% наблюдений и нередко являющийся случайной находкой при рентгенографии у бессимптомных пациентов. Также могут наблюдаться асимметричные изменения, что усложняет проведение дифференциальной диагностики с туберкулезом.

При рентгенографии для определения стадии саркоидоза пользуются следующей классификацией: стадия 0 — нормальная рентгенограмма легких (10% пациентов), стадия I — средостенная аденопатия (50% пациентов), стадия II — аденопатия и изменения в легочной ткани (25–30%), стадия III — наличие изменений в легочной ткани без явлений аденопатии, стадия IV — легочный фиброз и буллезные изменения в верхних долях легких [1, 8].

Таким образом, у пациентов с подозрением на саркоидоз проведение рентгенографии является важной диагностической процедурой. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки дает более детализированную оценку состояния легочной ткани и лучше выявляет аденопатию средостения. К другим показаниям к проведению КТ или ПЭТ/КТ при саркоидозе относятся наличие атипичной клинической картины или данных рентгенограммы, выраженная клиническая картина при отсутствии изменений на рентгенограмме, поиск метаболически активных очагов в легочной ткани для проведения биопсии при неудовлетворительных результатах морфологического исследования ткани слизистой оболочки бронха [8, 10, 23].

Типичными находками при легочном саркоидозе при проведении КТ являются небольшие (2–5 мм) гранулематозные образования, расположенные вдоль бронхов и сосудов, междольковых перегородок, междольковых щелей, а также локализованные субплеврально. Данный признак отличает саркоидоз от туберкулеза легких, при котором расположение

очагов носит произвольный характер. При саркоидозе II и III стадий наибольшие трудности представляет наличие диссеминации в виде множественных очаговых теней различного диаметра, что требует проведения дифференциальной диагностики с диссеминированным туберкулезом легких [31].

Другим морфологическим проявлением саркоидоза, затрудняющим установление диагноза, является синдром локальной тени, характеризующийся скоплением гранул в отдельном участке легкого. Эта нетипичная картина заболевания может привести к ошибочной постановке диагноза «туберкулез» и лечению больным специфической терапии [3, 6, 7].

Около 20% пациентов с саркоидозом легких имеют IV стадию заболевания, при которой изменения необратимы и представлены в виде распространенного фиброза с нарушением архитектуры ткани легкого, уменьшением его объема, формированием тракционных бронхоэктазов, булл и участков гиповентиляции легочной ткани. К более редким проявлениям относятся поражения плевры с ее утолщением и спонтанный пневмоторакс [4, 30].

Биопсия легочной ткани занимает важное место в постановке диагноза саркоидоза легких. Участок ткани для взятия биопсии определяется в соответствии с данными анамнеза и особенностями клинической картины. В предыдущие десятилетия нередко проводилась биопсия лестничных лимфатических узлов или медиастиноскопия, однако в настоящее время оптимальной процедурой считается трансбронхиальная биопсия легочной ткани. Диагностическая значимость теста составляет 80–90% при условии получения 4–5 образцов ткани, при этом даже на I стадии заболевания диагностическая ценность метода может достигать 70–80%. При проведении биопсии слизистой оболочки бронхов возможность гистологической верификации гранулемы составляет 40–60% даже при наличии внешне неизменной слизистой оболочки. При наличии отека и гиперваскуляризации тканей диагностическая ценность процедуры возрастает до 90%. Если выполнить бронхоскопию не представляется возможным, рекомендовано проведение медиастиноскопии или хирургической биопсии легкого. Характерная для саркоидоза неказеозная эпителиоидно-клеточная гранулема состоит из радиально расположенных эпителиоидных клеток, среди которых обнаруживаются единичные гигантские клетки Пирогова–Лангханса. Клетки окружены валом из плазматических клеток, коллагеновых волокон, эозинофилов и лимфоцитов. При спонтанном регрессе гранулемы нивелируются без образования рубца, а при многолетнем персистировании они подвергаются гиалинозу и фиброзу, которые обычно начинаются на периферии и оканчиваются в центре гранулемы, что

может приводить к нарушению архитектуры тканей [30, 32].

Разработана методика проведения трансбронхиальной биопсии лимфатических узлов под контролем ультразвуковой фибробронхоскопии, характеризующаяся высокой диагностической значимостью, составляющей 80–85% [33]. Применение данного метода диагностики позволяет снизить количество осложнений процедуры, таких как кровотечения, и повысить качество получаемого диагностического материала. При сочетании метода с проведением полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления микобактерий туберкулеза и иных возбудителей специфичность и чувствительность метода достигают 97 и 91% соответственно.

Как саркоидоз, так и туберкулез легких приводит к активации и нарушению иммунного ответа. Существует возможность выполнения иммуноферментного анализа сыворотки крови пациентов с определением основных компонентов цитокинового спектра для проведения дифференциальной диагностики между саркоидозом и туберкулезом легких. Так, в раннем периоде развития саркоидоза отмечается увеличение концентрации интерлейкина 12 (ИЛ-12), тогда как при хронизации процесса — повышение интерферона γ . Также существуют данные о различии в концентрациях фактора некроза опухоли- α , ИЛ-8, ИЛ-4 у больных с саркоидозом и туберкулезом. Однако при туберкулезном процессе также отмечаются нарушения регуляции иммунных механизмов, в частности, снижение популяции Т-лимфоцитов и повышение концентрации ИЛ-2 в плазме крови. Таким образом, роль цитокиновой регуляции в развитии данных заболеваний требует дальнейшего изучения [4, 12, 16].

Молекулярно-генетические методы диагностики в виде ПЦР открыли новые перспективы для проведения дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза легких [29]. Ранее считалось, что основным каузальным фактором является микобактерия туберкулеза, тогда как проведение ПЦР-исследований у пациентов с саркоидозом не подтвердило данное утверждение. В настоящий момент к потенциальным антигенным триггерам в развитии саркоидоза относят хламидии, боррелии, пропионобактерии, а также ряд вирусов [19, 20].

У 50–75% пациентов с саркоидозом отмечается повышение уровня ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), вырабатываемого клетками гранулем, что позволяет использовать данный белок в диагностических целях. При этом стоит учитывать, что повышением АПФ характеризуются также такие заболевания, как псориаз, амилоидоз, тиреотоксикоз, ревматоидный артрит и некоторые другие [15, 17].

Бронхиолоальвеолярный лаваж остается важным диагностическим инструментом ввиду возможности

исследования лаважной жидкости для оценки характера воспалительных процессов в легочной ткани и выявления микобактерий туберкулеза. При наличии активного воспалительного процесса ожидается увеличение количества лимфоцитов (до 35–40%) и нейтрофилов, снижение количества макрофагов, которые являются важными, но малоспецифичными диагностическими находками у пациента с подозрением на саркоидоз. При этом стоит отметить важность измерения соотношения лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺, ввиду того что если это соотношение превышает 3,5, вероятность саркоидоза у пациента может составлять 95% [33, 34].

Не менее важным аспектом в постановке диагноза саркоидоза является исключение у пациента туберкулезной инфекции. С 1960-х годов вплоть до недавнего времени единственным диагностическим инструментом оставалась проба Манту с 2 ТЕ, чувствительность и специфичность которой составляют 86 и 31% соответственно [3, 7]. При наличии положительного результата в виде формирования инфильтрата в месте внутрикожного введения препарата можно сделать вывод о наличии реакции гиперчувствительности замедленного типа и, как следствие, наличие в организме иммунокомпетентных клеток, сенсibilизированных антигенами *M. tuberculosis* [19].

В последнее время отечественными специалистами разработаны более специфичные тесты для выявления микобактерии туберкулеза. Так, был выявлен ряд белков, экспрессирующихся при размножении микобактерий, к примеру, ESAT-6 и CFP-10. Отличительной особенностью данных белков является их специфичность для микобактерий туберкулеза и отсутствие их экспрессии у непатогенных микобактерий и при вакцинировании пациента БЦЖ. Это позволило синтезировать новый диагностический препарат, представляющий собой рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6 для проведения теста, сходного с пробой Манту, без формирования в организме пациента сенсibilизации и токсического действия [35].

Диагностический тест с антигеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) широко используется в дифференциальной диагностике заболеваний легких. У пациентов с верифицированным внелегочным туберкулезом высокой степени активности диагностическая чувствительность теста составила 90%, что соответствует и даже несколько превышает показатели для пробы Манту [15, 19]. При необходимости верификации диагноза у пациентов с неактивным внелегочным туберкулезом диагностическая значимость теста составляла 95%, что существенно превышает показатели пробы Манту с 2 ТЕ, составляющие в данном случае не более 30%. Подобные результаты отмечались у пациентов с туберкулезом легких, у которых диагностическая ценность теста составила 98% [30, 36].

Тест с АТР демонстрирует высокую значимость при дифференциальной диагностике туберкулеза и внелегочной инфекции. Чувствительность и специфичность метода составили 95 и 83% соответственно, при диагностической значимости положительного результата 92% и отрицательного — 88% [26, 31].

Белки ESAT-6 и CFP-10 также использовались для разработки иммуноферментных методов диагностики туберкулеза легочной и внелегочной локализации. В 2005 г. был разрешен к применению квантифероновый тест, где также использовалась специфичность данных белков для микобактерии туберкулеза. В ходе тестирования в свежей цельной крови пациента, инкубированной со смесью данных белков, методом иммуноферментного анализа определяется концентрация выделяющегося интерферона- γ [35, 36].

Квантифероновый тест широко используется в России и за рубежом как метод, позволяющий провести выявление туберкулеза различной локализации с помощью исследования анализа крови, не прибегая к постановке пробы Манту. Его чувствительность составляет 76%, что несколько ниже, чем показатели пробы Манту, составляющие в ряде случаев 97%, однако специфичность квантиферонового теста значительно выше — 64% по сравнению с 30% для пробы Манту [13, 21]. При постановке квантиферонового теста пациентам с саркоидозом отрицательные результаты определяются в 90–95% наблюдений [25].

Еще одним диагностическим тестом, использующим иммуноферментный анализ и белки ESAT-6, CFP-10, является Т-СПОТ. Тест позволяет оценивать концентрацию активированных эффекторных Т-клеток, которые высвобождают интерферон- γ в ответ на стимуляцию белками, специфическими для микобактерии туберкулеза. Данный анализ ввиду малой инвазивности и отсутствия токсических рисков и рисков сенсibilизации пациента может применяться как скрининговая процедура для выявления туберкулезной инфекции у пациентов любого пола, возраста и состояния здоровья [23, 27, 36–38].

К достоинствам теста Т-СПОТ можно отнести отсутствие ложноположительных и ложноотрицательных результатов, характерных для интерпретации кожных проб. Подсчет количества Т-клеток характеризуется большей диагностической значимостью, однако к ложноотрицательным результатам по-прежнему могут приводить нарушения правил сбора, хранения и транспортировки образцов крови. Т-СПОТ, так же как квантифероновый тест, показал высокую информативность в диагностике туберкулезной инфекции.

В последнее время разработано множество современных эффективных методик, позволяющих осуществлять дифференциальную диагностику тубер-

кулеза и саркоидоза органов дыхания. К ним относятся компьютерная томография, различные варианты проведения биопсии, квантифероновый тест, Т-СПОТ, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Неоспоримыми при этом остаются методы этиотропной диагностики с выявлением, верификацией возбудителя и оценкой чувствительности к антибактериальным препаратам. Однако именно отсутствие бактериовыделения при схожей рентгенологической картине вызывает трудности при проведении дифференциальной диагностики между саркоидозом органов дыхания и туберкулезом легких.

Отсутствие надежных клинических, морфологических и рентгенологических критериев различий саркоидоза и туберкулеза легких по-прежнему проявляется в сложностях дифференциальной диагностики данных заболеваний. Данные литературы свидетельствуют об отсутствии ярких клинических проявлений как на ранних этапах специфического туберкулезного процесса, так и на ранних стадиях саркоидоза органов дыхания. Классические рентгенологические проявления саркоидоза — увеличение лимфатических узлов грудной полости, наличие распространенных интерстициальных и очаговых изменений различного диаметра, которые имеют низкую специфичность. Кроме того, при саркоидозе могут встречаться локальные затенения, однако такие изменения считаются атипичными. Фиброзные и буллезно-дистрофические изменения являются поздними признаками саркоидоза, и их специфичность также представляется невысокой [38–40].

Морфологическая верификация диагноза, как говорилось ранее, является «золотым стандартом» в диагностике диссеминированных поражений легочной ткани. В то же время согласно рекомендациям ВОЗ для подтверждения диагноза туберкулеза недостаточно выявления морфологических признаков специфического воспаления, а требуется выделение культуры

возбудителя с оценкой чувствительности к противотуберкулезным препаратам. При этом по последним данным ВОЗ (2011) молекулярно-генетические методы позволяют верифицировать диагноз туберкулеза, что происходит только в 58% случаев.

Среди обязательных методов обследования пациентов с диссеминированными процессами в течение многих лет прочное место занимала проба Манту с 2 ТЕ, что объясняется ее дешевизной, относительной простотой и широким распространением. Однако в настоящее время доказали свою высокую информативность новые методы иммунологической диагностики (диаскинтест, квантифероновый тест и Т-СПОТ), которые имеют схожую с морфологическим методом диагностики (89–92% против 86%) диагностическую значимость и могут существенно повысить эффективность диагностического алгоритма до 90%. Однако возможность получения положительных результатов в определенном проценте случаев у больных саркоидозом требует дальнейшего изучения и рассмотрения гипотезы о значении микобактерий туберкулеза в развитии саркоидоза, в том числе в качестве триггерного фактора.

Таким образом, проведение дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику современных методов исследования, до настоящего времени представляет трудности. Необходимость проведения всего спектра исследований с целью исключения туберкулезной инфекции, а в дальнейшем подтверждения саркоидоза по-прежнему требует применения хирургических и инвазивных методов для получения морфологической верификации диагноза, который не является однозначным и оставляет вопросы для дальнейшего изучения. Саркоидоз остается одним из загадочных заболеваний с различными проявлениями и неизвестной этиологией, требующим дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Cornejo C.M., Haun P., English J. 3rd, Rosenbach M. Immune checkpoint inhibitors and the development of granulomatous reactions // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018. pii: S0190-9622(18)32355-7 (in press).
2. Nachiappan A.C., Rahbar K., Shi X. et al. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management // *Radiographics.* 2017. Vol. 37, N 1. P. 52–72.
3. Alsowey A.M., Amin M.I., Said A.M. The Predictive Value of Multi-detector High Resolution Computed Tomography in Evaluation of Suspected Sputum Smear Negative Active Pulmonary Tuberculosis in Egyptian Zagazig University Hospital Patients // *Pol. J. Radiol.* 2017. Vol. 15, N 82. P. 808–816.
4. Disayabutr S., Pattanaprichakul P., Ruangchira-Urai R. A case series of sarcoidosis with pulmonary involvement: various clinical and radiographic manifestations // *J. Med. Assoc. Thai.* 2013. Vol. 96, N 8. P. 888–897.
5. Bingoli S., Dagan A., Torres-Ruiz J.J. et al. Sarcoidosis and autoimmunity: from genetic background to environmental factors // *IMAJ.* 2016. Vol. 18. P. 197–202.
6. Цинзерлинг А.В., Карев В.Е., Аветисян А.О. К вопросу об этиологии макрофагальных гранулем в органах дыхания и лимфатических узлах: наблюдения из практики // *Журнал инфектологии.* 2013. № 3. С. 67–70. Tsinzerling A.V., Karev V.E., Avetisian A.O. K voprosu ob ehtiologii makrofagal'nyh granulem v organah dyhaniya i limfaticeskikh uzlah: nablyudeniya iz praktiki // *Zhurnal infektologii.* 2013. N 3. S. 67–70.
7. Зинченко Ю.С., Ариэль Б.М., Степаненко Т.А., Волчков В.А. Генерализованный саркоидоз с вовлечением сосудов и ANCA-ассоциированный васкулит как нозология: к вопросу дифференциальной диагностики (описание клинического

- случая) // Медицинский альянс. 2017. № 3. С. 78–83. *Zinchenko Yu.S., Ariel B.M., Stepanenko T.A., Volchkov V.A.* Generalizovannyj sarkoidoz s вовлечением сосудов i ANCA-associirovannyj vaskulit kak nozologiya: k voprosu differencial'noj diagnostiki (opisanie klinicheskogo sluchaya) // Meditsinskii al'yans. 2017. N 3. S. 78–83.
8. *Shoenfeld Y., Agmon-Levin N.* ASIA — Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants // *Journal of Autoimmunity*. 2011. Vol. 36, N 1. P. 4–8.
 9. *Karpathiou G., Batistatou A., Boglou P. et al.* Necrotizing sarcoid granulomatosis: A distinctive form of pulmonary granulomatous disease // *Clin. Respir. J.* 2018. Vol. 12, N 4. P. 1313–1319.
 10. *Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. и др.* Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания // *Журнал инфектологии*. 2015. Т. 7, № 2. С. 98–104. *Belokurov M.A., Starshinova A.A., Zhuravlev V.Yu. i dr.* Vozmozhnosti immunologicheskikh metodov v differencial'noj diagnostike sarkoidoza i tuberkuleza organov dyhaniya // *Zhurnal infektologii*. 2015. T. 7, N 2. S. 98–104.
 11. *Bialek E.J., Jakubowski W.* Mistakes in ultrasound diagnosis of superficial lymph node // *J. Ultrason.* 2017. Vol. 17, N 68. P. 59–65.
 12. *Chanda D., Otoupalova E., Smith S.R. et al.* Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis // *Mol. Aspects. Med.* 2018. Aug 18. pii: S0098-2997(18)30071-2 (in press).
 13. *Bindoli S., Dagan A., Torres-Ruiz J.J. et al.* Sarcoidosis and Autoimmunity: From Genetic Background to Environmental Factors // *IMAJ*. 2016. Vol. 18. P. 197–202.
 14. *Цинзерлинг В.А.* Проблемы морфологической диагностики туберкулеза // *Арх. патологии*. 2015. № 3. С. 3–9. *Tsinzerling V.A.* Problemy morfologicheskoy diagnostiki tuberkuleza // *Arkh. patologii*. 2015. N 3. S. 3–9.
 15. *Yatsynovich Y., Valencia D., Petrov M. et al.* Updates on the Role of Imaging in Cardiac Sarcoidosis // *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.* 2018. Vol. 20, N 9. P. 74.
 16. *Цинзерлинг В.А.* Школа инфекционной патологии А.В. Цинзерлинга: достижения и перспективы // *Арх. патологии*. 2014. № 1. С. 3–9. *Tsinzerling V.A.* Shkola infekcionnoj patologii A.V. Cinzerlinga: dostizheniya i perspektivy // *Arkh. patologii*. 2014. N 1. S. 3–9.
 17. *Белокуров М.А., Чернохаева И.В., Цинзерлинг В.А. и др.* Случай дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями легких // *Медицинский альянс*. 2015. № 4. С. 99–109. *Belokurov M.A., Chernokhaeva I.V., Tsinzerling V.A. i dr.* Sluchaj differencial'noj diagnostiki tuberkuleza s drugimi zabolevanijami legkih // *Meditsinskii al'yans*. 2015. N 4. S. 99–109.
 18. *James W.E., Vaughan R.* Treatment of sarcoidosis: grading the evidence // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2018. Vol. 11, N 7. P. 677–687.
 19. *Birnbaum A.D., French D.D., Mirsaedi M., Wehrli S.* Sarcoidosis in the national veteran population: association of ocular inflammation and mortality // *Ophthalmology*. 2015. Vol. 122. P. 934–938.
 20. *Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А.* Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. Т. 95, № 5. С. 7–16. *Vasil'eva I.A., Belilovskii E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A.* Global'nye otchety Vsemirnoj organizacii zdavoohraneniya po tuberkulezu: formirovanie i interpretaciya // *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017. T. 95, N 5. S. 7–16.
 21. *Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф., Корнева Н.В. и др.* Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей // *Туберкулез и болезни легких*. 2014. № 11. С. 23–29. *Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Korneva N.V. i dr.* Sovremennye vozmozhnosti v diagnostike tuberkuleza vnutrigrudnykh limfaticeskikh uzlov u detej // *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014. N 11. S. 23–29.
 22. *Ершов Г.А., Чурилов Л.П.* О возможной аутоиммунной природе саркоидоза: какие аутоантигены вовлечены и почему? // *Клиническая патофизиология*. 2017. № 3. С. 77–82. *Ershov G.A., Churilov L.P.* O vozmozhnoi autoimmunnoj prirode sarkoidoza: kakie autoantigeny вовлечены i почему? // *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2017. N 3. S. 77–82.
 23. *Kudryavtsev I.* Peripheral blood memory TH17 subsets in patients with chronic and acute sarcoidosis // *International Congress of Autoimmunity*. Lisbon, 2018. Auto1-0367.42.
 24. *Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I. et al.* A Comparison of Intradermal Test with Recombinant Tuberculosis Allergen (Diaskintest) with Other Immunologic Tests in the Diagnosis of Tuberculosis Infection // *Int. J. of Mycobacteriology*. 2018. N 7 (1). P. 32–39.
 25. *Старшинова А.А., Ананьев С.М., Овчинникова Ю.Э. и др.* Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. Т. 95, № 5. С. 46–52. *Starshinova A.A., Anan'yev S.M., Ovchinnikova Yu.E. i dr.* Rezul'taty primeniya immunologicheskikh testov novogo pokoleniya u detej v usloviyah massovoj vakcinacii protiv tuberkuleza // *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017. T. 95, N 5. S. 46–52.
 26. *Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Васильева Е.В. и др.* Применение современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *Журнал инфектологии*. 2015. Т. 7, № 3. С. 126–131. *Starshinova A.A., Panteleyev A.M., Vasil'yeva Ye.V. i dr.* Primenenie sovremennykh immunologicheskikh metodov v diagnostike tuberkuleza u pacientov s VICH-infekciej // *Zhurnal Infektologii*. 2015. T. 7, N 3. S. 126–131.
 27. *Takayama K., Harimoto K., Sato T. et al.* Age-related differences in the clinical features of ocular sarcoidosis // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N 8. P. 0202585 (in press).
 28. *Abughanimeh O., Qasrawi A., Abu Ghanimeh M.* Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Complicating Systemic Sarcoidosis // *Cureus*. 2018. Vol. 10, N 6. P. 2838 (in press).
 29. *Pathmanathan I., Pasipamire M., Pals S. et al.* High uptake of antiretroviral therapy among HIV-positive TB patients receiving co-located services in Swaziland // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N 5. P. e0196831.
 30. *Malakooti S.K., Simon L.V.* A Sarcoidosis Patient Presents with Adrenal Insufficiency: A Standardized Patient Scenario for Medical Students and Residents // *Cureus*. 2018. Vol. 10, N 6. P. e2833 (in press).
 31. *Zhang H., Xin H., Li X. et al.* A dose-response relationship of smoking with tuberculosis infection: A cross-sectional study among 21008 rural residents in China // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 4. P. e0175183.
 32. *Hinz A., Geue K., Zenger M. et al.* Daytime Sleepiness in Patients Diagnosed with Sarcoidosis Compared with the General Population // *Can. Respir. J.* 2018. Jul. 10. Vol. 2018. P. 6853948 (in press).
 33. *Ke C.C., Lin C.S., Yeh C.C. et al.* Correction: Adverse Outcomes after Non-Chest Surgeries in Patients with Pulmonary Tuberculosis: A Nationwide Study // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 4. P. 0175603.
 34. *Akaike G., Itani M., Shah H. et al.* PET/CT in the Diagnosis and Workup of Sarcoidosis: Focus on Atypical Manifestations // *Radiographics*. 2018. Aug. 17. P. 180053 (in press).
 35. *Jachiet V., Lhote R., Rufat P. et al.* Clinical, imaging, and histological presentations and outcomes of stroke related to sarcoidosis // *J. Neurol.* 2018. Aug 14. (in press).

36. *Matsuura H., Yamaji Y.* Laryngeal tuberculosis: a forgotten disease // QJM. 2017. Vol. 110, N 8. P. 521.
37. *Tomoda Y., Kawaguchi K., Orihashi T., Tanaka K.* Sarcoidosis with primary pulmonary cavitation // QJM. 2018. Vol. 111, N 7. P. 485.
38. *Wang L.N., Wang L., Liu L.M. et al.* Atypical spinal tuberculosis involved noncontiguous multiple segments: Case series report with literature review // Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 96, N 14. P. e6559.
39. *Bhalla A.S., Das A., Naranje P. et al.* Dilemma of diagnosing thoracic sarcoidosis in tuberculosis endemic regions: An imaging-based approach. Part 1 // Indian J. Radiol Imaging. 2017. Vol. 27, N 4. P. 369–379.
40. *Zhu Y., Wu J., Feng X. et al.* Patient characteristics and perceived health status of individuals with HIV and tuberculosis coinfection in Guangxi, China // Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 96, N 14. P. 6475.

Поступила в редакцию 04.06.2018 г.

Сведения об авторах:

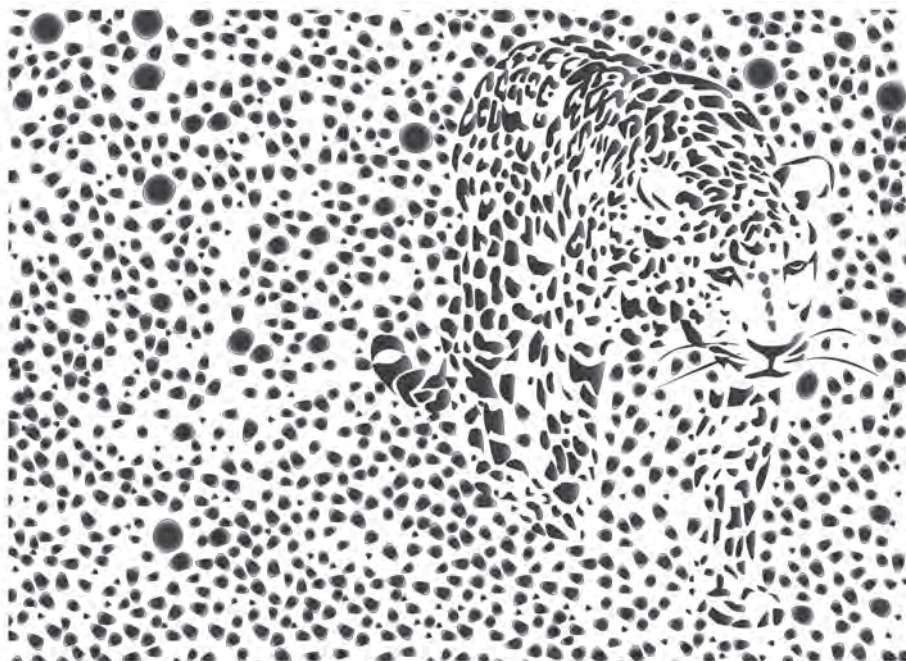
Белокуров Максим Андреевич — кандидат медицинских наук, врач-пульмонолог отделения пульмонологии Городской многопрофильной больницы № 2; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; e-mail: axxx-3d@yandex.ru;

Басанцова Наталия Юрьевна — кандидат медицинских наук, врач-невролог, младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; младший научный сотрудник Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: fromrussiawithlove_nb@mail.ru;

Зинченко Юлия Сергеевна — младший научный сотрудник, врач-пульмонолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; младший научный сотрудник Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru;

Старшинова Анна Андреевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9.

Выявление скрытой угрозы



На правах некоммерческой рекламы

T-SPOT®. TB