

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616-002.5-07

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА И САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

М. В. ПАВЛОВА¹, М. А. БЕЛОКУРОВ¹, И. В. ЧЕРНОХАЕВА¹, О. А. ЯКУНОВА¹, А. Р. КОЗАК¹, В. А. ЦИНЗЕРЛИНГ²

DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS AND SARCOIDOSIS

M. V. PAVLOVA¹, M. A. BELOKUROV¹, I. V. CHERNOKHAJEVA¹, O. A. YAKUNOVA¹, A. R. KOZAK¹, V. A. TSINZERLING²¹ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиатрии и пульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург²Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Врачам-фтизиатрам и врачам-пульмонологам давно знакома проблема дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза легких. Несмотря на внедрение новых методов диагностики диссеминированных процессов, большой проблемой является отсутствие патогномичных, клинико-рентгенологических и морфологических признаков заболевания, что приводит к высокому числу диагностических ошибок (60-75%). В комплексе дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза до настоящего времени применяется проба Манту с 2 ТЕ. Среди иммунологических тестов до недавнего времени кожный тест с туберкулином был единственным в диагностике туберкулеза. Однако в последние годы появились новые высокоинформативные иммунологические тесты, которые позволяют на ином уровне проводить диагностику туберкулеза и отказаться от применения пробы Манту с 2 ТЕ. В статье представлен клинический пример, который подтверждает значение иммунологических тестов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза.

Ключевые слова: саркоидоз, дифференциальная диагностика, иммунологические методы, туберкулез.

TB doctors and pulmonologists are very well familiar with the issue of differential diagnostics between pulmonary tuberculosis and sarcoidosis. Despite the introduction of new diagnostic tools for disseminated diseases, the absence of pathognomonic, clinical, X-ray and morphological signs of the disease remains to be the big problem resulting in the significant number of diagnostic mistakes (60-75%). The Mantoux test with 2 TU is still used for differential diagnostics between tuberculosis and sarcoidosis. Till present among immunological tests the skin tuberculin test has remained to be the only one for tuberculosis diagnostics. However recently some new highly informative immunological tests have appeared allowing diagnosing tuberculosis on a higher level and thus giving up Mantoux test with 2 TU. The article presents the clinical case confirming the value of immunological tests in differential diagnostics between sarcoidosis and tuberculosis.

Key words: sarcoidosis, differential diagnostics, immunological methods, tuberculosis.

Врачам-фтизиатрам и врачам-пульмонологам давно известны трудности дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания [1, 4].

В последние годы наблюдается рост заболеваемости саркоидозом с ежегодным увеличением числа больных на 1,9%. Это объясняется как истинным нарастанием частоты случаев заболевания, так и совершенствованием его диагностики [5].

Для диагностики большинство пациентов в регионах, где нет хорошей эндоскопической службы, направляются на видеоторакоскопию или видеомедиастиноскопию, которые могут сопровождаться послеоперационными осложнениями. Недостатком этих исследований является их инвазивность. Трансбронхиальная биопсия легких, выполняемая при бронхоскопии, может приводить к развитию пневмоторакса и/или кровотечения [2]. При этом стандартное патоморфологическое исследование диагностического материала, полученного при бронхоскопических и хирургических вмеша-

тельствах, далеко не всегда обеспечивает установление диагноза в связи с отсутствием надежных дифференциально-диагностических морфологических критериев при диссеминированных поражениях [1, 3]. Приводим клинический пример.

Пациент Г. В., 45 лет, заболевание выявлено при плановом флюорографическом обследовании в 2004 г., где определялась картина двусторонних очаговых изменений верхних долей обеих легких, что стало поводом для направления на обследование в противотуберкулезный диспансер (ПТД) по месту жительства. Жалобы отсутствуют.

Из анамнеза известно, что туберкулезом легких не болел, на учете в ПТД не состоял, контакт с больным туберкулезом не установлен. При обследовании симптомы интоксикации и респираторная симптоматика отсутствовали. Грудная клетка правильной формы, симметрично участвует в акте дыхания без участия вспомогательной мускулатуры. Частота дыхания – 20 в 1 мин. Аускультативно: в легких выслушивается везикулярное дыхание,

хрипов нет. Перкуторно: отмечается притупление легочного звука в нижней доле правого легкого, дыхание ослаблено справа. Пульс: частота – 96 уд./мин, ритмичный, симметричный, удовлетворительного наполнения и напряжения, дефицита нет. Артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Патологическая пульсация отсутствует. Верхушечный толчок в 5-м межреберье. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумов нет. Язык влажный, не обложен, живот мягкий безболезненный. Моченспускание безболезненное.

В клиническом анализе крови патологические изменения отсутствовали. При трехкратном бактериологическом исследовании мокроты всеми методами – бактериоскопия, посев на твердые и жидкие среды (Bactec) – *M. tuberculosis* не выявлены.

По результатам рентгенологического обследования в верхних долях обоих легких определялись инфильтративные изменения с очагами вокруг. На основании полученных результатов обследования пациенту был поставлен диагноз инфильтративного туберкулеза легких. МБТ(-).

В течение 10 мес. получал противотуберкулезную терапию в стационаре, на фоне которой достигнута умеренная положительная динамика рентгенологических изменений, после чего пациент выписан под наблюдение фтизиатра в ПТД. Дважды в год проводили курсы противорецидивного лечения. В течение 3 лет (с 2004 по 2007 г.) пациенту регулярно выполняли рентгенологическое обследование (рис. 1А), результаты которого свидетельствовали о стабилизации процесса в легких.

При контрольном рентгенологическом обследовании в августе 2007 г. выявлена отрицательная динамика в виде увеличения числа и распространенности очагов (рис. 1Б), что стало поводом для проведения компьютерной томографии грудной клетки (рис. 2), по результатам которой заподозрен саркоидоз органов дыхания. После консультации пульмонолога рекомендована гистологическая верификация диагноза в условиях фтизиатрического стационара, которая не проведена ввиду отказа пациента от биопсии.

Пациент был направлен на диагностическую комиссию, где установлен диагноз: диссеминированный процесс неясного генеза. В октябре 2007 г. выполнили диагностическую видеоторакоскопию с биопсией верхней доли правого легкого и лимфатического узла средостения.

Результаты гистологического исследования (№ 214646-85/07 от 31.10.2007 г.): в легких – немногочисленные, очень мелкие бугорки перибронхиально и по ходу лимфатических сосудов в дыхательной паренхиме. При окраске по Цилю – Нельсену – многочисленные зернистые формы бактерий. Рисунок лимфатического узла стерт, определяются эпителиоидно-клеточные гранулы



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма грудной клетки: 2004 г. (а) и 2007 г. (б)

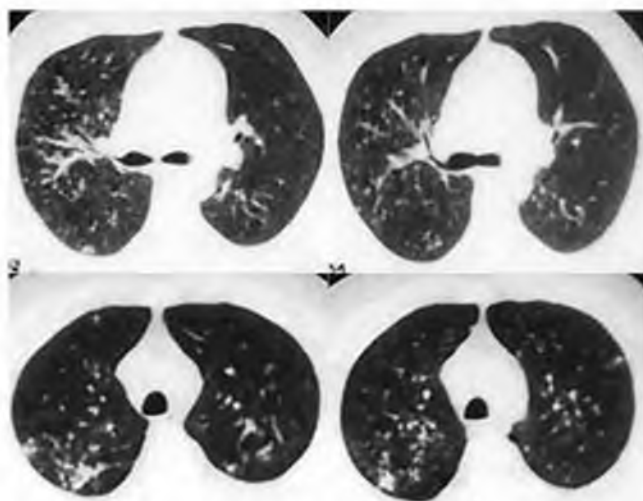


Рис. 2. МСКТ органов грудной клетки. Визуализируются мелкие паравазальные лимфатические узлы, единичный правый аксиллярный – размером 9 мм, паратрахеальные, бифуркационные, бронхопульмональные лимфатические узлы слева размером 12-15 мм, с обызвествлениями в центре. Заключение: очаговые изменения в легких, лимфаденопатия средостения. В сравнении с данными от 06.12.2006 г. отрицательная динамика

с клетками Пирогова – Лангханса. Заключение: диссеминация в легких туберкулезной этиологии и туберкулез лимфатического узла с большим числом кислотоустойчивых бактерий в форме зерен.

Пациент продолжил лечение в стационаре ПТД с диагнозом: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБГ (-). В мокроте наличия микобактерий туберкулеза всеми методами не установлено. При контрольном обследовании: состояние удовлетворительное, клинко-респираторная симптоматика отсутствует, проба Манту с 2 ТЕ – 9 мм. Рентгенологически положительная динамика отсутствовала (рис. 3, 4). При пересмотре микроскопических препаратов от 2007 г. диагноз туберкулеза повторно подтвержден.

При контрольном рентгенологическом обследовании в марте 2014 г. (рис. 5) установлено нарастание очаговых изменений в легочной ткани, вновь рекомендована гистологическая верификация. Госпитализирован повторно в ПТД с диагнозом: диссеминированный туберкулез легких в фазе рассасывания и уплотнения, МБГ(-).

В декабре 2014 г. предъявлял жалобы на боли в суставах, появление и нарастание одышки. Проведено комплексное фтизиатрическое и иммунологическое обследование. Объективно: без особенностей.

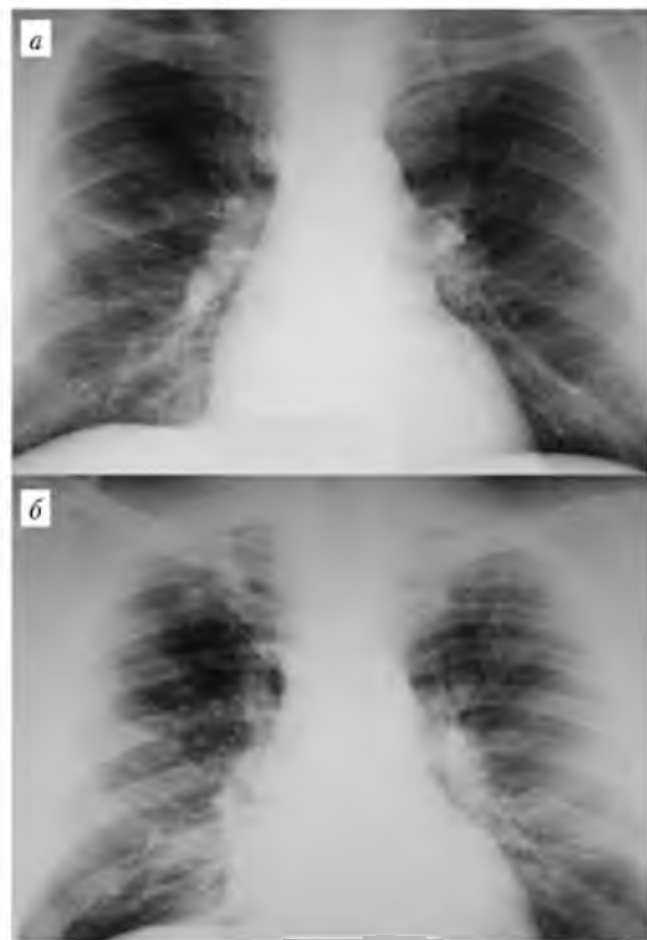


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма грудной клетки: 2011 г. (а) и 2012 г. (б)

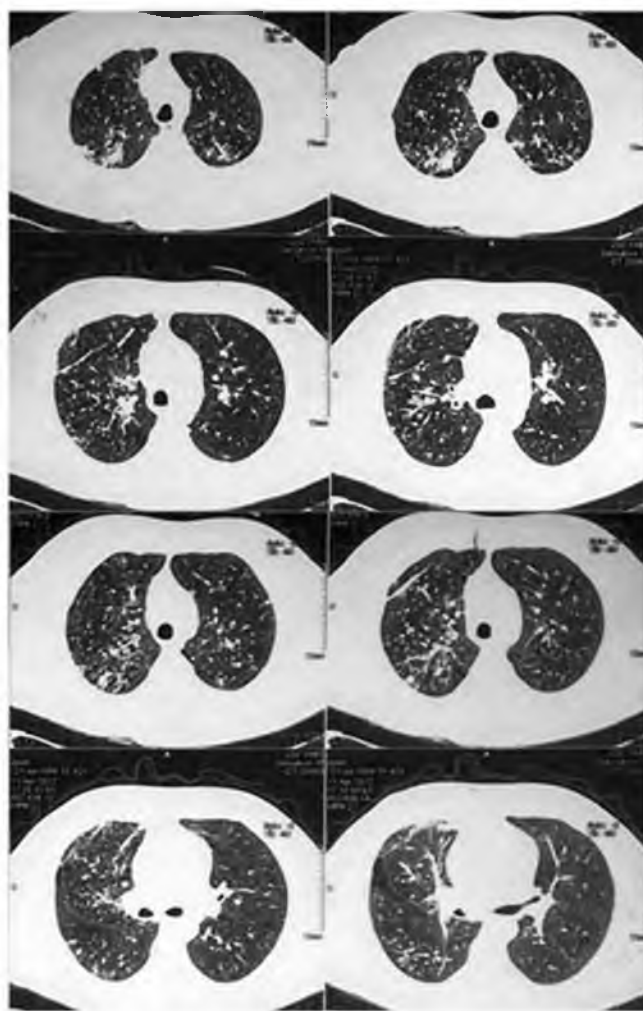


Рис. 4. МСКТ органов грудной клетки (11.04.2012 г.). Признаки диссеминированного очагово-инфильтративного поражения легких, аденопатия внутригрудных лимфатических узлов

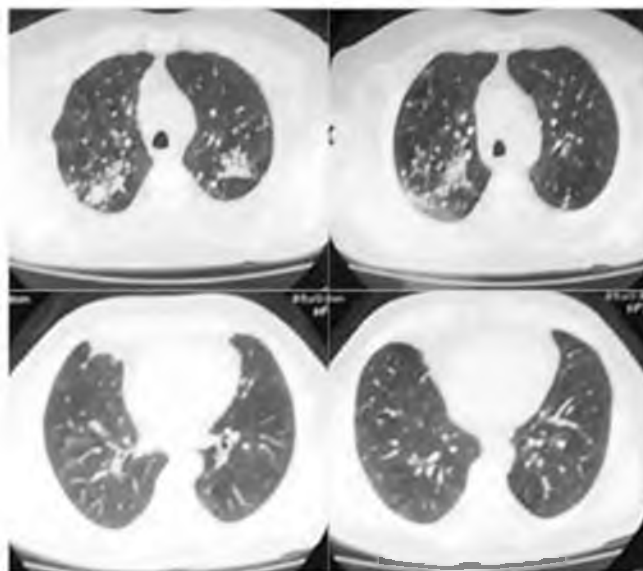


Рис. 5. МСКТ грудной клетки (2014 г.). КТ-картина наиболее характерна для саркоидоза 3-й стадии. В сравнении с КТ от 11.04.2012 г. – увеличение количества очагов в средних и базальных отделах обеих легких, нарастание фиброзных изменений

По данным бактериологического и молекулярно-генетического обследования мокроты микобактерий туберкулеза не выявлено. Проведен анализ мокроты на ДНК *M. tuberculosis complex* методом ПЦР, ответ – отрицательный. Выполнен иммунологический комплекс обследования (проба с диаскинтестом, QuantiFERON®-TB Gold, T-SPOT.TB тест), результаты всех иммунологических тестов и серологических реакций – отрицательные. Анализ крови на ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) (24.09.2014 г.) – 54,2 ед. АПФ в пределах нормы.

Результаты лабораторного исследования мокроты (люминесцентная микроскопия), посева на плотные среды – отрицательные. При выполнении фибробронхоскопии (ФБС) выявлены следующие изменения: отек слизистой оболочки бронхов, косвенные признаки увеличения бифуркационных и бронхопульмональных лимфатических узлов с обеих сторон в виде расширения шпор бронхов в В 1, 2 справа. Имеются изменения слизистой в виде неровной поверхности.

При цитологическом исследовании смывов, полученных при ФБС, обнаружены клетки многослойного плоского эпителия, скопления лейкоцитов и эозинофилов, макрофаги, группы клеток с признаками плоскоклеточной метаплазии, а также крупные и мелкие пласты бронхиального эпителия с небольшим количеством бокаловидных клеток с реактивными изменениями (рис. 6). Опухолевые клетки не обнаружены.

Отрицательные результаты иммунологических тестов, появление жалоб на боли в суставах и нарастание одышки, отсутствие бактериовыделения на всем протяжении наблюдения и лечения, отсутствие положительной рентгенологической динамики на фоне противотуберкулезной терапии потребовали повторного пересмотра гистологического материала.

Гистологические препараты пересмотрены в двух независимых учреждениях.

Заключение № 1: хроническое воспаление неуточненной природы. Бесспорных данных, подтверждающих туберкулез, нет. Должна проводиться дифференциальная диагностика между саркоидозом и гранулематозом неуточненной природы.

Заключение № 2: гранулематозное воспаление без признаков некроза/казеоза. Кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены. Легочные гранулемы с инородными кристаллоподобными железосодержащими включениями.

С учетом клинических и микробиологических данных при коллегиальном просмотре отмечено, что диагноз туберкулеза не является бесспорным и необходима дифференциальная диагностика с саркоидозом и другими гранулематозами.

На основании результатов комплексного обследования, появления жалоб, отсутствия рентгено-

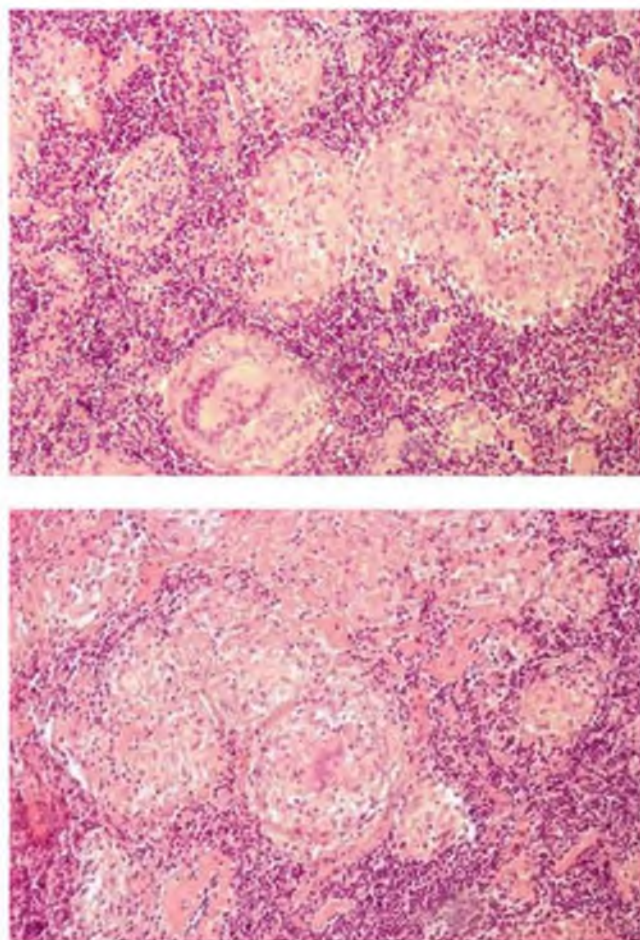


Рис. 6. Гранулематозное хроническое воспаление, не противоречащее клиническому диагнозу саркоидоза. Окраска гематоксилином-эозином, ув. × 600

логической динамики на протяжении многих лет, в том числе на фоне химиотерапии, результатов иммунологического и лабораторного обследования поставлен диагноз саркоидоз органов дыхания II стадии, хроническое течение.

Пациент выписан под наблюдение пульмонолога по месту жительства, назначено лечение: трентал (пентоксифиллин) 100 мг по 1 таб. 3 раза в день; 1 месяц перерыв и повторный курс.

В настоящее время состояние пациента на фоне терапии стабильное, удовлетворительное. Одышка уменьшилась, усиливается при физической нагрузке. Рентгенологически без отчетливой динамики (рис. 7).

Таким образом, отрицательные результаты иммунологических тестов при отсутствии бактериовыделения и при соответствующей рентгенологической картине (синдром легочной диссеминации, увеличение внутригрудных лимфатических узлов) могут являться поводом для направления пациента к пульмонологу без назначения тест-терапии. Результаты гистологического исследования не всегда позволяют выявить различия между туберкулезом или саркоидозом. Обнаружение в морфологическом препарате лишь зернистых форм кислотоустойчивых

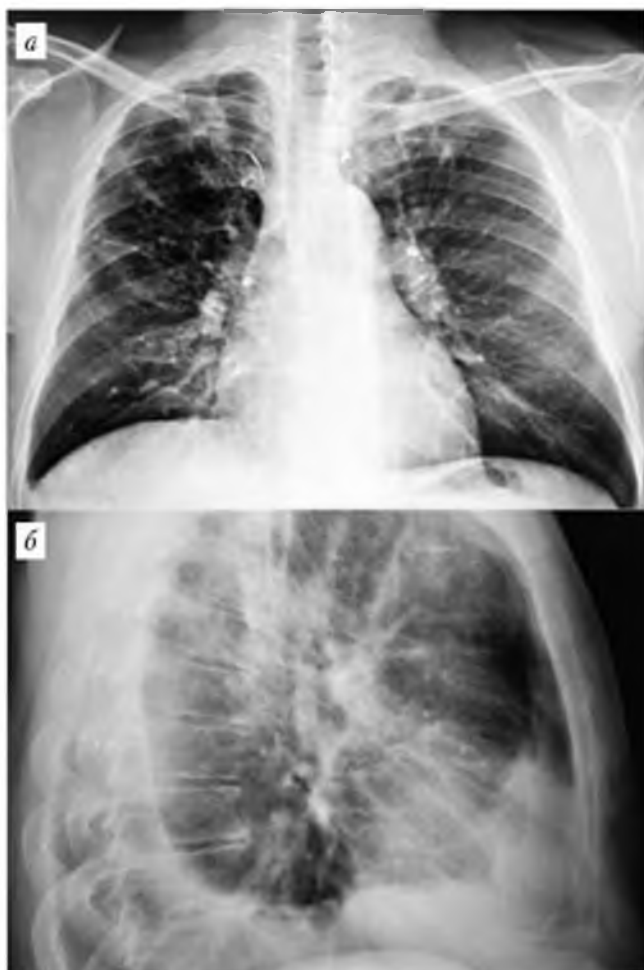


Рис. 7. Обзорная рентгенограмма грудной клетки (2014 г.) в прямой (а) и в боковой (б) проекциях

бактерий не является надежным основанием для постановки диагноза туберкулеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С. Е., Соловьева И. П., Гончарова Е. Л. Морфологическая характеристика саркоидоза и особенности его диагностики при различных локализациях процесса // Саркоидоз: от гипотезы к практике / под ред. А. А. Визеля. – Казань, 2004. – С. 56-64.

2. Васильев И. В. Диагностическая эффективность метода EBUS TBNA для верификации изолированной лимфаденопатии средостения // Эндоскоп. хирургия. – 2013. – № 2. – С. 199-200.
3. Дворакoвская И. В. и др. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза // Архив патологии. – 2014. – № 76 (1). – С. 27-31.
4. Чучалин А. Г., Визель А. А., Илькович М. М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Ч. 1 / Вестн. совр. клин. мед. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 62-70.
5. Чучалин А. Г., Визель А. А., Илькович М. М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Ч. 2 / Вестн. совр. клин. мед. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 73-81

REFERENCES

1. Borisov S.E., Solovtjeva I.P., Goncharova E.L. *Morfologicheskaya kharakteristika sarkoidoza (osobennosti ego diagnostiki pri razlichnykh lokalizatsiyakh protsesssa. Sarkoidoz: ot gipotezy k praktike.* [Morphological description of sarcoidosis and its specific diagnostics of various localizations. Sarcoidosis: from hypothesis to practice]. Ed. by A. A. Vigel, Kazan, 2004, pp. 56-64. (In Russ.)
2. Vasiliev I.V. Diagnostic efficiency of EBUS TBNA technique for verification of isolated lymphadenopathy of mediastinum. *Endoscopich. Khirurgiya*, 2013, no. 2, pp. 199-200. (In Russ.)
3. Dvorakovskaya I.V. et al. Morphological testing in differential diagnostics of tuberculosis and sarcoidosis. *Arkhiv Patologii*, 2014, no. 76 (1), pp. 27-31.
4. Chuchalin A.G., Vigel A.A., Ilkovich M.M. et al. Diagnostics and treatment of sarcoidosis. Summary of federal conciliation clinical recommendations. Part 1. *Vestnik Sovr. Klin. Med.*, 2014, vol.7, no. 4, pp. 62-70 (In Russ.)
5. Chuchalin A.G., Vigel A.A., Ilkovich M.M. et al. Diagnostics and treatment of sarcoidosis. Summary of federal conciliation clinical recommendations. Part 2. *Vestnik Sovr. Klin. Med.*, 2014, vol.7, no. 5, pp. 73-81 (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Павлова Мария Васильевна
ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ
фтизиопульмонологии» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отделения терапии туберкулеза легких.
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.
Тел./факс: 8 (812) 579-25-06, 8 (812) 579-25-73.
E-mail: m@spbniif.ru, starshinnova_777@mail.ru

Получена 21.07.2015