

**АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО
РЕКОМБИНАНТНОГО «ДИАСКИНТЕСТ» У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

Н.А. САМОРОДОВ*, В.М. КИБИШЕВ*, Л.А. ТИЛОВА****, Ж.Х. САБАНЧИЕВА**, М.В. ПАВЛОВА***,
В.В. САФОНОВА**, А.В. БОЛОТКОВА**

* *Республиканский противотуберкулезный диспансер, ул. Гастелло, д. 55, г. Нальчик, 360004, Россия*

** *Кабардино-Балкарский Государственный университет, ул. Кирова, д. 242, г. Нальчик, 360000, Россия*

*** *Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии,*

ул. Лиговский проспект, д. 2/4, г. Санкт-Петербург, 194017, Россия, e-mail: Sabanchiyeva@mail.ru

**** *Поликлиника ПТД МЗ КБР, ул. Толстого, д.156а, г. Нальчик, 360000, Россия*

Аннотация. В статье проанализированы результаты применения аллергена туберкулезного рекомбинантного «Диаскинтест» у больных с различными заболеваниями органов дыхания. Анализ проводился у 336 пациентов, поступивших в отделение дифференциальной диагностики ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» МЗ КБР в 2017 году. Помимо клинико-лабораторных, инструментальных, рентгенологических методов исследования всем больным проводился рекомбинантный кожно-аллергический тест «Диаскинтест». У большинства больных верифицированы острые и хронические неспецифические заболевания легких – 107 больных, туберкулез органов дыхания – 106 больных, рак легких – 83 больных, саркоидоз органов дыхания – 22 больных, прочие заболевания – 18 больных. По данным проведенного исследования с применением тест установлено, что наибольшее число положительных результатов пробы (57,5%) приходится на больных туберкулезом, тогда как у больных с саркоидозом результат пробы в 100% случаев был отрицательным. В 37,3% случаев результат теста оказался положительным у больных раком легких, у больных с прочими заболеваниями результат теста (+) определялся лишь в 11,1% случаев. При этом наблюдается корреляция между стадией опухолевого процесса и частотой положительных результатов – с прогрессированием онкопатологии возрастает число положительные результаты пробы. Таким образом, на наш взгляд, рекомбинантный «Диаскинтест» можно считать дифференциально-диагностическим критерием при проведении обследования больных с патологией легких.

Ключевые слова: Диаскинтест, заболевания органов дыхания, диагностический тест.

**ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE USE OF RECOMBINANT TB ALLERGEN "DIASKINTEST"
IN PATIENTS WITH RESPIRATORY DISEASES**

N.A. SAMORODOV*, V.M. KIBISHEV*, L.A. TILOVA****, J.H. SABANCHIEVA**, M.V. ПАВЛОВА***,
V.V. SAFONOVA**, A.V. BOLOTKOVA**

* *Republican TB dispensary, Gastello Str., 55, Nalchik, 360004, Russia*

** *Kabardino-Balkaria State University, Kirov Str., d. 242, Nalchik, 360000, Russia*

*** *St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,*

Ligovsky Prospect, 2/4, St. Petersburg, 194017, Russia, e-mail: Sabanchiyeva@mail.ru

**** *Polyclinic PTD MH KBR, Tolstoy Str., 156a, Nalchik, 360000, Russia*

Abstract. The article analyzes the results of the use of tuberculosis recombinant allergen "Diaskintest" (DST) in patients with various respiratory diseases. The analysis was carried out in 336 patients admitted to the Department of differential diagnosis of "Tuberculosis dispensary" MZ KBR in 2017. In addition to the clinical laboratory, instrumental, x-ray methods examination, all patients underwent recombinant skin-allergic test "Diaskintest". The majority of patients had acute and chronic non-specific lung diseases – in 107 patients, tuberculosis of respiratory organs – in 106 patients, lung cancer – in 83 patients, sarcoidosis of respiratory organs – in 22 patients, other diseases – in 18 patients. According to a study using the test, it was found that the largest number of positive test results (57.5%) were in tuberculosis patients, whereas in patients with sarcoidosis the test result was negative in 100% of cases. In 37.3% of cases, the test result was positive in patients with lung cancer, in patients with other diseases, the test result (+) was determined only in 11.1% of cases. In these cases, there is a correlation between the stage of the tumor process and the frequency of positive results – with the progression of cancer pathology, the number of positive results of the sample increases. Thus, in our opinion, the recombinant "Diaskintest" can be considered as differential diagnostic criterion in the examination of patients with lung disease.

Keyword: Diaskintest, respiratory diseases, diagnostic test.

Актуальность исследования. Туберкулез в Российской Федерации продолжает оставаться актуальной проблемой и заслуживает особого внимания [13, 14]. Отмечается рост распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, что позволяет инфекции в условиях пренебрежения мерами профилактики поражать все слои населения [4, 5].

Для обнаружения сенсибилизации к МБТ многие десятилетия используют различные туберкулиновые пробы, выявляющие реакции гиперчувствительности замедленного типа [8]. С введением в СССР с 1949 года массовой вакцинации новорожденных БЦЖ диагностическое значение пробы с туберкулином снизилось из-за перекрестной сенсибилизации организма вакцинным штаммом *M.bovis BCG* и вирулентными штаммами *M.tuberculosis* при инфицировании [8, 11].

В нашей стране, впервые в мировой практике, на базе двух рекомбинантных белков *ESAT-6/CFP-10* разработан препарат *Диаскинтест* (ДСТ), предназначенный для постановки внутрикожной пробы. В основе его лежит реакция организма на специфические белки, которые встречаются только в вирулентных штаммах микробактерий туберкулеза. По информации разработчиков, ДСТ позволяет четко дифференцировать иммунные реакции, обусловленные инфекцией *M.tuberculosis*, поствакцинальный иммунитет (БЦЖ) и неспецифические реакции [12].

В литературе за последние годы появилось довольно большое количество публикаций, освещающих опыт применения ДСТ в клинической практике. Эти публикации подтверждают высокую чувствительность теста у больных туберкулезом, которая составляет у детей от 90,5 до 96,7%, у взрослых от 78,4 до 81,5%. При этом, чувствительность ДСТ при всех формах специфического процесса составляет 93,3%, а при туберкулезе органов дыхания – от 84,8 до 92,0% [1, 2, 7, 10].

Дальнейшее изучение и сопоставление результатов применения ДСТ у больных туберкулезом и лиц с заболеваниями неспецифической этиологии установило возможность его применения для дифференциальной диагностики туберкулеза. На основании проведенных исследований были сформулированы показания для применения препарата Диаскинтест, одним из которых является дифференциальная диагностика туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний легких [3, 9].

Цель исследования – проанализировать результаты применения аллергена туберкулезного рекомбинантного «Диаскинтест» у больных с различными заболеваниями органов дыхания.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ результатов пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении ДСТ у 336 пациентов, поступивших в отделение дифференциальной диагностики ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» МЗ КБР (ПТД) в 2017 году с подозрением на туберкулез органов дыхания. Средний возраст больных составил 37,1±1,1 года. Срок с момента заболевания до поступления в стационар составил от 1 до 6 месяцев. Все обследованные больные были с отрицательным ВИЧ-статусом.

Следует отметить, что 2/3 пациентов до госпитализации в ПТД находились на стационарном обследовании и лечении в других лечебных учреждениях.

После проведения комплексного обследования больных с подозрением на туберкулез органов дыхания (согласно приказу №951 МЗ РФ), у них верифицированы следующие патологии: *острые и хронические неспецифические заболевания легких* (ОиХНЗЛ) – 107 больных, туберкулез органов дыхания – 106 больных, рак легких – 83 больных, саркоидоз органов дыхания – 22 больных, *прочие заболевания* (ПЗ) – 18 больных (из них: идиопатический фиброзирующий альвеолит – 2, ТЭ легочной артерии – 2, альвеолярный протеиноз – 2, мезотелиома плевры – 1, гемосидероз легких – 1, микобактериоз – 1, диафрагмальная грыжа – 1, лимфогранулематоз – 1, эхинококкоз легких – 1, аспергиллез легких – 1, саркома легкого – 1, узелковый периартериит – 1, силикоз – 1, бронхиальная астма – 1).

Клинико-рентгенологические формы туберкулеза органов дыхания, установленные у обследованных больных, представлены на рис. 1.

У подавляющего большинства больных выявлен туберкулез легких (96,3% случаев), в 2,8% случаев встречались больные с туберкулезным плевритом, у 1 больного (0,9% случаев) специфический процесс протекал с поражением легких и позвоночника. Среди больных туберкулезом легких чаще встречалась инфильтративная форма (41,2% случаев), примерно одинаковое число больных было с очаговой и диссеминированной формой (20,6% и 19,6% случаев), реже были выявлены туберкулемы легких (15,7% случаев), в единичных случаях (2,9%) изменения в легких трактованы как фиброзно-кавернозный и цирротический туберкулез (рис. 1).

Немелкоклеточный (НМК) рак выявлен у 77 больных, из которых у 37 больных в I-II стадии, у 40 больных в III-IV стадии. *Мелкоклеточная* (МК) форма рака легких установлена у 6 больных,

Диагнозы «туберкулез» и «микобактериоз» у всех больных подтверждены бактериологически (методом ПЦР или при посеве на *ВАСТЕС MGIT*), опухоли легких, саркоидоз и орфанные патологии во всех случаях подтверждены гистологически. Острые и хронические НЗЛ установлены на основании анамнестических, клинических, лабораторных, лучевых и инструментальных методов, согласно актуальным рекомендациям Российского респираторного общества.

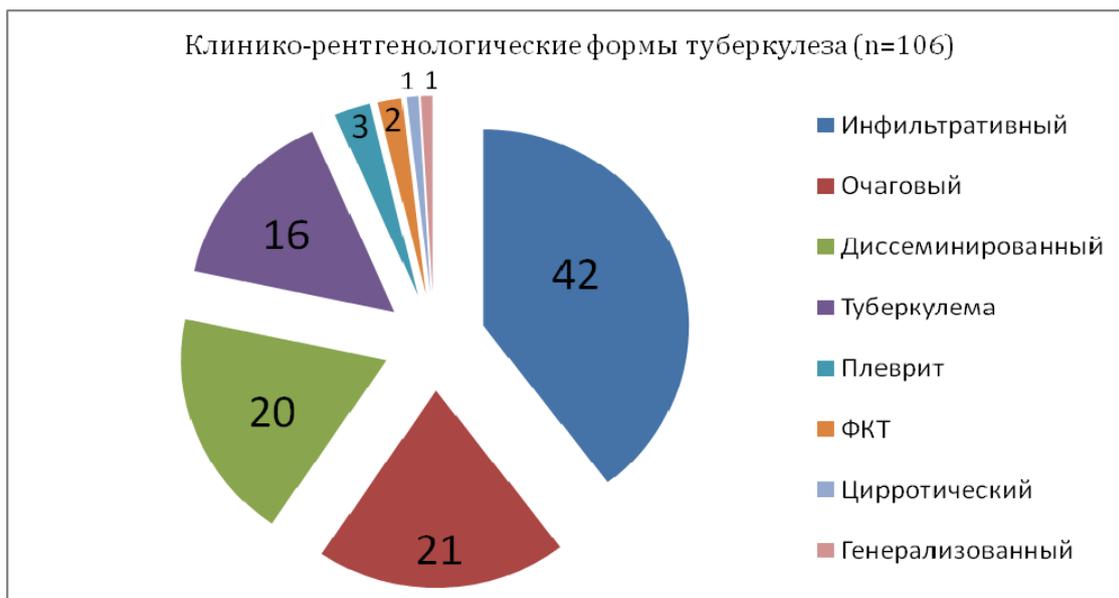


Рис. 1. Клинико-рентгенологические формы туберкулеза

Никто из обследованных больных ранее туберкулезом не болел. Всем больным постановку кожной пробы проводили однократно в первые 2-3 дня после поступления в отделение. Постановку пробы и оценку ее результатов проводили согласно инструкции по оценке тестов в России [6].

К «отрицательному» результату (ДСТ-) относили отрицательную и сомнительную реакцию на введение аллергена рекомбинантного Диаскинтест, к «положительному» результату (ДСТ+) – положительную и гиперэргическую реакции.

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 представлены результаты применения ДСТ у больных с патологией легких.

Таблица 1

Результаты применения пробы Диаскинтест у больных с заболеваниями легких (n=336)

Заболевания легких	ДСТ(+)	ДСТ(-)
Острые и хронические НЗЛ, абс.(%)	12 (11,2)	95 (88,8)
Туберкулез, абс.(%)	61 (57,5)	45 (42,5)
Рак, абс.(%)	31 (37,3)	52 (62,7)
Саркоидоз, абс.(%)	0 (0)	22 (100)
Прочие, абс.(%)	2 (11,1)	16 (88,9)
Всего, абс.(%)	106 (31,5)	230 (68,5)

По данным проведенного исследования с применением ДСТ установлено, что наибольшее число положительных результатов пробы (57,5%) приходится на больных туберкулезом, тогда как у больных с саркоидозом результат пробы в 100% случаев был отрицательным. В 37,3% случаев результат ДСТ оказался положительным у больных раком легких, у больных с прочими заболеваниями результат ДСТ(+) определялся лишь в 11,1% случаев (табл. 1).

В табл. 2 представлены результаты проведения ДСТ у больных туберкулезом органов дыхания, в зависимости от клинико-рентгенологической формы процесса (n=106).

Результаты применения пробы Диаскинтест у больных туберкулезом (n=106)

Клинико-рентгенологическая форма	ДСТ(+)	ДСТ(-)
Инфильтративный туберкулез, абс.(%)	26 (61,9)	16 (38,1)
Очаговый туберкулез, абс.(%)	12 (57,1)	9 (42,9)
Диссеминированный туберкулез, абс.(%)	10 (50)	10 (50)
Туберкулема, абс.(%)	10 (62,5)	6 (37,5)
Туберкулезный плеврит, абс.(%)	1 (33,3)	2 (66,7)
Фиброзно-кавернозный туберкулез, абс.(%)	2 (100)	0 (0)
Цирротический туберкулез, абс.(%)	0 (0)	1 (100)
Генерализованный туберкулез, абс.(%)	0 (0)	1 (100)
Всего, абс.(%)	61 (57,5)	45 (42,5)

Из данных, представленных в табл. 2 видно, что чаще всего результаты ДСТ(+) встречались в группе больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (100% случаев), примерно одинаково часто результаты ДСТ(+) выявлены у больных с туберкулемами и инфильтративным туберкулезом (62,5% и 61,9% случаев), при очаговом туберкулезе результат ДСТ(+) обнаружен в 57,1% случаев. Результаты проведения ДСТ оказались положительными лишь у половины больных диссеминированным туберкулезом, у трети больных с туберкулезным плевритом и ни у одного больного с генерализованным и цирротическим туберкулезом.

Небольшое число больных в нашем исследовании с туберкулезным плевритом, ФКТ, цирротическим и генерализованным туберкулезом, не позволяет сделать окончательные выводы и требует проведения дополнительных исследований для уточнения результатов ДСТ у этих категорий больных.

В табл. 3 представлены результаты ДСТ у больных раком легких, в зависимости от морфологического типа и стадии опухолевого процесса.

Результаты применения пробы Диаскинтест у больных раком легкого (n=83)

Гистологический тип опухоли	ДСТ(+)	ДСТ(-)	
Немелкоклеточный рак, абс.(%)	Всего	26 (33,7)	51 (66,3)
	I-II стадия	10 (27,0)	27 (73,0)
	III-IV стадия	16 (40,0)	24 (60,0)
Мелкоклеточный рак, абс.(%)	5 (83,3)	1 (16,7)	
Всего, абс.(%)	31 (37,3)	52 (62,7)	

Анализируя данные, представленные в табл. 3, можно констатировать, что у больных с мелкоклеточной формой рака легких результаты ДСТ(+) встречались в 2,5 раза чаще, по сравнению с больными, у которых верифицирован немелкоклеточный рак. Также отмечено, что у больных с распространенным опухолевым процессом результаты проведения ДСТ чаще оказывались положительными (40,0% случаев), по сравнению с больными, у которых опухолевый процесс был локализованным (27,0% случаев).

Заключение. В нашем исследовании чувствительность пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным «Диаскинтест» для больных туберкулезом составила 57,5% и существенно не зависела от клинико-рентгенологической формы процесса.

Обращает на себя внимания большое число (37,3%) положительных результатов пробы с ДСТ у больных раком легкого. При этом наблюдается корреляция между стадией опухолевого процесса и частотой положительных результатов – с прогрессированием онкопатологии возрастает число положительные результаты пробы.

У всех больных саркоидозом органов дыхания результат пробы с ДСТ был отрицательный, что, на наш взгляд, можно считать дифференциально-диагностическим критерием при проведении обследования больных с патологией легких.

Чувствительность пробы с ДСТ для больных мелкоклеточной формой рака легких оказалась в 1,5 раза выше, чем у больных туберкулезом, но небольшая выборка пациентов этой группы (6 больных) требует проведения дополнительных исследований.

Литература

1. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Сокольская Е.А. Новые возможности диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков // Рос. вестн. перинат. и педиатрии. 2011. № 4. С. 90–95.
2. Белова Е.В., Стаханов В.А. Совершенствование комплексной диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 4. С. 52–53.
3. Богданова Ю.В. Использование Диаскинтеста в диагностике туберкулеза у детей раннего возраста // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 4. С. 57.
4. Васильева И.А., Борисов С.Е., Сон И.М. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М., 2015. С. 196–223.
5. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Баласанянц Г.С., Яблонский П.К. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. 2017. Т. 95, № 3. С. 5–12.
6. Инструкция по применению «ДИАСКИНТЕСТ». Аллерген туберкулёзный рекомбинантный в стандартном разведении, раствор для внутрикожного введения. Утверждена 19.06.2008 г. № 01–11/99–08.
7. Корнева Н.В. Особенности выявления и диагностики туберкулеза органов дыхания у детей в территориях северо-запада и их влияние на эпидемические показатели. Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей: науч.-практ. конф. мол. уч. М., 2011. С. 41–44.
8. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция - миф или реальность? //Туберкулез и болезни легких. 2011. № 6. С. 3–9.
9. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT CFP / Киселев В.И. [и др.] // Молекулярная медицина. 2008. № 4. С. 28–34.
10. Слогодкая Л.В., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Использование Диаскинтеста при обследовании социальных контактов с больными туберкулезом среди подростков // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 5. С. 163.
11. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. Перельмана М.И. М., 2007. 512 с.
12. Эффективность применения нового диагностического препарата Diaskintest у детей для выявления и диагностики туберкулеза / Литвинов В.И., Шустер А.М., Слогодкая Л.В. [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2009. № 4. С. 19–22.
13. Юдин С.А. Некоторые аспекты эпидемиологии туберкулеза на модели крупного промышленного региона // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2013. № 4 (48). С. 226–119.
14. Global tuberculosis report 2015 WHO Library Cataloguing in Publication Data, 2015. P. 204.

References

1. Aksenova VA, Baryshnikova LA, Sokol'skaja EA Novye vozmozhnosti diagnostiki tuberkuleznoj infekcii u detej i podrostkov [New Opportunities for Diagnosing Tuberculosis Infection in Children and Adolescents]. Ros. vestn. perinat. i pediatrii. 2011;4:90-5. Russian.
2. Belova EV, Stahanov VA. Sovershenstvovanie kompleksnoj diagnostiki tuberkuleznoj infekcii u detej i podrostkov [Improving the comprehensive diagnosis of tuberculosis infection in children and adolescents]. Tuberkulez i bolezni legkih. 2011;4:52-3. Russian.
3. Bogdanova JuV. Ispol'zovanie Diaskintesta v diagnostike tuberkuleza u detej rannego vozrasta [Diaskintest use in the diagnosis of tuberculosis in young children]. Tuberkulez i bolezni legkih. 2011;4:57. Russian.
4. Vasil'eva IA, Borisov SE, Son IM. Tuberkulez s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'ju vozбудitelja. Tuberkulez v Rossijskoj Federacii, 2012/2013/2014 gg [Multidrug-resistant tuberculosis pathogen]. Analiticheskij obzor statisticheskikh pokazatelej, ispol'zuemyh v Rossijskoj Federacii i v mire. Moscow; 2015. Russian.
5. Galkin VB, Sterlikov SA, Balasanjanc GS, Jablonskij PK. Dinamika rasprostrannosti tuberkuleza s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'ju [The dynamics of the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis]. Tuberkuloz i bolezni ljogkih. 2017;95(3):5-12. Russian.
6. Instrukcija po primeneniju «DIASKINTEST». Allergen tuberkuljoznyj rekombinantnyj v standartnom razvedenii, rastvor dlja vnutrikozhnogo vvedenija [Instructions for use "DIASKINTEST". Recombinant tuberculosis allergen in standard dilution, solution for intradermal administration]. Utverzhdena 19.06.2008 g. № 01–11/99–08. Russian.
7. Korneva NV. Osobennosti vyjavlenija i diagnostiki tuberkuleza organov dyhanija u detej v territorijah severo-zapada i ih vlijanie na jepidemicheskie pokazateli [Features of detection and diagnosis of respiratory tuberculosis in children in the territories of the north-west and their impact on epidemic indicators]. Noveye tehnologii v jepidemiologii, diagnostike i lechenii tuberkuleza vzroslyh i detej: nauch.-prakt. konf. mol. uch. Moscow; 2011. Russian.

8. Litvinov VI. Latentnaja tuberkuleznaja infekcija - mif ili real'nost'? [Latent tuberculosis infection - myth or reality?] Tuberkulez i bolezni legkih. 2011;6:3-9. Russian.

9. Kiselev VI, et al. Novyj kozhnyj test dlja diagnostiki tuberkuleza na osnove rekombinantnogo belka ESAT CFP [New skin test for the diagnosis of tuberculosis based on recombinant protein ESAT CFP]. Molekuljarnaja medicina. 2008;4:28-34. Russian.

10. Slogockaja LV, Kochetkov JaA, Senchihina OJu. Ispol'zovanie Diaskintesta pri obsledovanii social'nyh kontaktov s bol'nymi tuberkulezom sredi podrostkov [The use of Diaskintest in the examination of social contacts with tuberculosis patients among adolescents]. Tuberkulez i bolezni legkih. 2011;5:163. Russian.

11. Ftiziatrija: nacional'noe rukovodstvo [Phthisiatry: national leadership]. pod red. Perel'mana MI. Moscow; 2007. Russian.

12. Litvinov VI, Shuster AM, Slogockaja LV, et al. Jeffektivnost' primeneniya novogo diagnosticheskogo preparata Diaskintest u detej dlja vyjavlenija i diagnostiki tuberkuleza [The effectiveness of the use of the new diagnostic drug Diaskintest in children for the detection and diagnosis of tuberculosis]. Problemy tuberkuleza i boleznej legkih. 2009;4:19-22. Russian.

13. Judin SA. Nekotorye aspekty jepidemiologii tuberkuleza na modeli krupnogo promyshlennogo regiona [Some aspects of the epidemiology of tuberculosis on a model of a large industrial region]. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2013;4(48):226-9. Russian.

14. Global tuberculosis report 2015 WHO Library Cataloguing in Publication Data; 2015.

Библиографическая ссылка:

Самородов Н.А., Кибишев В.М., Тилова Л.А., Сабанчиева Ж.Х., Павлова М.В., Сафонова В.В., Болотокова А.В. Анализ результатов применения аллергена туберкулезного рекомбинантного «Диаскинтест» у больных с заболеваниями органов дыхания // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №2. Публикация 1-16. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/1-16.pdf> (дата обращения: 24.04.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16326.*

Bibliographic reference:

Samorodov NA, Kibishev VM, Tilova LA, Sabanchieva JH, Павлова MV, Safonova VV, Bolotkova AV. Analiz rezul'tatov primeneniya allergena tuberkuleznogo rekombinantnogo «Diaskintest» u bol'nyh s zabolevanijami organov dyhanija [Analysis of the results of the use of recombinant tb allergen "Diaskintest" in patients with respiratory diseases] // Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 Apr 24];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/1-16.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16326.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/e2019-2.pdf>