

УДК: 616.25-002.5

О.В. Косарева¹, С.Н. Скорняков¹, С.В. Цвиренко², О.В. Фадина¹,
С.С. Карсканова¹, С.Ф. Мелях¹

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЛЕВРИТОВ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

¹ Уральский НИИ фтизиопульмонологии — филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

² Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

O.V. Kosareva¹, S.N. Skorniyakov¹, S.V. Tsvirenko², O.V. Fadina¹,
S.S. Karskanova¹, S.F. Melyakh¹

POSSIBILITIES OF MODERN LABORATORY METHODS FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS PLEURISY

¹ Ural Research Institute of Phthisiopulmonology — the branch of the National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infection Diseases of Russian Federation Health Ministry, Yekaterinburg, Russian Federation;

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. Введение. Этиологическая структура плевритов разнообразна, основное место занимают: туберкулез, злокачественные процессы, пневмония. Дифференциальная диагностика туберкулезной этиологии плеврита зачастую сложна. **Цель исследования** — сравнить диагностическую информативность современных бактериологических и иммунологических методов диагностики туберкулезного плеврита и уточнить тактику их клинического применения. **Материалы и методы:** проспективное исследование 74 пациентов с экссудативным плевритом туберкулезной (n=30) и нетуберкулезной этиологии (n=44). Оценили информативность бактериоскопии экссудата, культуральных методов исследования экссудата, обнаружения ДНК *M. tuberculosis* в плевральной жидкости, детекции лимфоцитарной природы выпота, внутрикожной пробы «ДИАСКИНТЕСТ», определения ИНФ гамма в тест-системе «Тубинферон» для подтверждения туберкулезной этиологии плеврита. **Результаты.** Диагностические возможности стандартных методов подтверждения туберкулезной этиологии плеврита ограничены. Диагностическая эффективность детекции ИФН гамма в экссудате выше 50 пг/мл, внутрикожной пробы «ДИАСКИНТЕСТ», молекулярно-генетического исследования экссудата, бактериоскопии, культурального исследования экссудата и определения лимфоцитарной природы выпота составила 74,42%, 72,73%, 69,81%, 61,67%, 57,14% и 51,35% соответственно. **Выводы.** Комплексное исследование плевральной жидкости методом полимеразной цепной реакции и в тест-системе «Тубинферон» является приоритетным в дифференциальной диагностике плевритов туберкулезной этиологии, ввиду улучшения показателей информативности по сравнению с использованием только одного из представленных методов.

Abstract. Background. The etiological structure of pleurisy is diverse, the most common causes of pleural effusion are tuberculosis, malignancy, pneumonia. The accurate etiological diagnosis of pleural effusion is very hard. **We aimed** to compare the clinical efficacy of modern bacteriological and immunological methods for diagnosing tuberculous pleurisy and clarify the tactics of their application in clinical practice. **Materials and methods:** 74 patients with pleural effusion of tuberculosis (n=30) and non-tuberculous etiology (n=44) were studied. We compared the information value of smear of pleural fluid, cultures of exudates, identification of *M. tuberculosis* DNA in pleural fluid, lymphocytic effusion, skin test «Diaskintest», level of INF gamma in “Tubiniferon test” for confirmation of tuberculosis etiology of pleurisy. **Result.** The diagnostic performance of standard methods for diagnosis of tuberculosis pleurisy are limited. The accuracy of the methods for diagnosing tuberculous pleurisy — level of IFN gamma in the pleural fluid with cut off 50pg/ml, the skin test «Diaskintest», identification of bacterial DNA in exudate, the bacterioscopy and culture of the exudate, the determination of the lymphocytic effusion were 74.42%, 72.73%, 69.81%, 61.67%, 57.14%, 51.35% respectively. **Conclusion.** Identification of bacterial DNA in pleural exudate in combination with pleural fluid research in the «Tubiniferon-test» are more informative for the differential diagnosis of tuberculous pleurisy.

Ключевые слова: туберкулез, плеврит, Тубинферон**Keywords:** tuberculous, pleurisy, Tubinferon-test

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Косарева Ольга Викторовна
koc080389@mail.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Olga V. Kosareva
koc080389@mail.ru.

Дата поступления 03.04.2018

Received 03.04.2018

Образец цитирования:

Косарева О.В., Скорняков С.Н., Цвиренко С.В., Фадина О.В., Карсканова С.С., Мелях С.Ф. Возможности современной лабораторной диагностики плевритов туберкулезной этиологии. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №3, с. 353–361, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-353-361

For citation:

Kosareva O.V., Skornyakov S.N., Tsvirenko S.V., Fadina O.V., Karskanova S.S., Melyakh S.F. Possibilities of modern laboratory methods for the diagnosis of tuberculosis pleurisy. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 3, pp. 353–361. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-353-361 (In Russ)

Введение

Среди пациентов с заболеваниями органов грудной клетки значительную долю составляют пациенты с синдромом плеврального выпота (ПВ) [1]. Количество новых случаев ПВ в США составляет почти 1,5 миллиона в год [2, 3, 4, 5].

Этиологическая структура плевритов разнообразна, включает более 50 различных заболеваний, однако, основное место занимают: туберкулез, злокачественные процессы, пневмония, суммарная доля которых в структуре ПВ достигает 60–90% [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Удельный вес туберкулезного плеврита составляет 22,0–44,1% [3, 7, 8, 9].

Туберкулезный плеврит является одной из наиболее распространенных форм внелегочного туберкулеза [10]. Удельный вес туберкулезного плеврита среди всех клинических форм туберкулеза составляет 5–8% [11].

Дифференциальная диагностика туберкулезной этиологии плеврального выпота сложна. Чувствительность культурального исследования плеврального экссудата варьирует от 7 до 48%, чувствительность гистологического исследования — от 27 до 67% [12, 13]. Большой разброс показателей информативности обусловлен патогенетическими особенностями ПВ при туберкулезе: в случае туберкулеза плевры вероятность обнаружения *M. tuberculosis* высока, при развитии плеврита по механизму реакции гиперчувствительности замедленного типа выявление возбудителя или фрагментов его геномного материала в экссудате маловероятно. В последнем случае использование иммунологических тестов может быть более информативным.

Высокая информативность тестов на основе высво-

бождения ИФН гамма (IGRA) для диагностики туберкулезного инфицирования общепризнанна. Данные тесты основаны на определении уровня ИФН гамма или детекции количества лимфоцитов, продуцирующих ИФН гамма под воздействием антигенов *M. tuberculosis*. По данным зарубежных авторов, диагностическая чувствительность таких тест-систем различных производителей составляет 43,5–100%, диагностическая специфичность — 54,5–93,3% [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20].

Отечественная тест-система «Тубинферон» («Мона», Россия) разработана для определения туберкулезного инфицирования с помощью количественного анализа антигенспецифической индукции ИФН-гамма в образцах цельной крови. Тест-система, согласно данным производителя, позволяет установить первичную туберкулезную инфекцию с чувствительностью 97,6%, при специфичности 94,4%. Отмечено, что уровень ИФН гамма выше 50 пг/мл в образцах плеврального экссудата имеет клиническое значение и может быть использован для дифференциальной диагностики туберкулезного плеврита [21].

Несмотря на большой спектр современных методов исследования, диагностика туберкулезного плеврита сложна. Частота диагностических ошибок в условиях общей лечебной сети составляет 20–40% [6].

В рутинной клинической практике дифференциальная диагностика туберкулезного плеврита нередко осуществляется на основе исключения других возможных причин [6] и в соответствии с результатами терапии *ex juvantibus*, что нежелательно вследствие длительности диагностики и значительных экономических потерь, а также неблагоприятных последствий запоздалой диагностики в случае нетуберкулезных за-

болеваний.

Стоит отметить, что в современной литературе весьма слабо освещены вопросы сравнительной эффективности методов и критерии выбора на этапах дифференциальной диагностики и верификации туберкулезной природы воспаления.

Цель исследования — сравнительная оценка диагностической информативности современных бактериологических и иммунологических методов диагностики туберкулезного плеврита и уточнение тактики их клинического применения.

Дизайн исследования

Открытое клиническое нерандомизированное проспективное исследование 74 пациентов с экссудативным плевритом туберкулезной и иной этиологии, госпитализированных с целью уточнения диагноза в клинику УНИИФ Минздрава России в 2014–2017 гг.

Материалы и методы

Основную группу составили пациенты с плевритом туберкулезной этиологии — ТП ($n=30$). Средний возраст пациентов $41,1 \pm 3,4$ года. В группу сравнения вошли пациенты с плевральным выпотом нетуберкулезной этиологии — НТП ($n=44$). Средний возраст пациентов $56,2 \pm 2,5$ года. Доля мужчин в основной группе и группе сравнения составила 60,0% (18) и 56,8% (25), доля женщин 40,0% (12) и 43,2% (19) соответственно. Сравнимые группы сопоставимы по полу ($p=0,07$), но различались по возрасту ($p=0,0006$), что определялось существенно большим возрастом пациентов со злокачественными новообразованиями в группе НТП.

Критерии включения пациентов в исследование: объективное подтверждение диагноза на основании наличия общепризнанных критериев диагностики этиологии экссудативного плеврита, согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие заболеваний и состояний, значимо влияющих на параметры иммунного статуса (ВИЧ, состояние после химиотерапии, лучевой терапии).

Диагноз туберкулезного плеврита устанавливался на основании прямых (обнаружение *M. tuberculosis* или фрагментов ДНК в экссудате; обнаружение туберкулезной гранулемы и других проявлений специфических клеточных реакций в биоптате плевры) и совокупности косвенных признаков в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулезного плеврита [22].

Диагноз туберкулезного плеврита у 12 (40,0 %) пациентов основывался на обнаружении ДНК *M.tuberculosis* в плевральной жидкости в сочетании с положительным результатом внутрикожной пробы

«ДИАСКИНТЕСТ»; у 12 (40,0%) пациентов на положительном результате внутрикожной пробы «ДИАСКИНТЕСТ» в сочетании с данными анамнеза; у 2 (6,7%) пациентов имела место гистологическая верификация туберкулезной этиологии; у 1 (3,3%) пациента на основании положительного результата культурального исследования плеврального экссудата; в 3 случаях (10,0%) диагноз основывался на исключении других возможных причин, а также положительной динамике процесса под влиянием специфической терапии.

У пациентов НТП, составившим группу сравнения, опухолевая этиология плеврита, подтвержденная гистологически и/или цитологически, имела место у 22 (50,0%) пациентов; у 13 (29,6%) пациентов выявлен воспалительный выпот неинфекционного генеза как проявление активности диффузных заболеваний соединительной ткани и других болезней с аутоиммунным механизмом; парапневмонический плевральный выпот выявлен у 3 (6,8%) пациентов; у 6 (13,6%) пациентов природа выпота не уточнена, но туберкулезная этиология исключена на основании применения комплекса методов, а также в процессе наблюдения за течением болезни.

Методы исследования

Стандартные клинико-лабораторные, лучевые, микробиологические методы, применяемые в соответствии с приказом МЗ РФ от № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

Оценка физико-химических свойств экссудата проводилась в соответствии с основами лабораторной аналитики [7, 23]. При относительном содержании лимфоцитов более 50% выпот рассматривался как лимфоцитарный.

Концентрацию ИФН гамма определяли в плевральной жидкости методом иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией производителя («Тубинферон», МОА, Россия). Пороговый уровень ИФН гамма, позволяющий установить туберкулезную этиологию плеврита, составил 50 пг/мл.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программного обеспечения Statistica 6.0. Характер распределения оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова. Данные, имеющие параметрический характер распределения, представлены в виде средней арифметической и ошибки средней. Данные, имеющие непараметрический характер распределения, представлены в виде медианы с указанием первого и третьего квартиля Me ($Q1-Q3$). Статистическую значимость различий оценивали по критериям: Стьюдента, Манна-Уитни, χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез

тез принимали равным 0,05. Оценку диагностической информативности с расчетом диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), диагностической эффективности (ДЭ), предсказательной ценности положительного (ППЦ) и отрицательного результатов (ОПЦ), отношения правдоподобия положительного (ОППР) и отрицательного (ОПОР) результатов провели в соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008 [24]. Для оценки качества диагностической модели выполнен ROC-анализ с подсчетом показателя AUC (Area Under Curve) — площадь под кривой. Качество диагностической модели/теста оценивалось в соответствии с экспертной шкалой значений AUC: 0,9–1,0 — отличное качество; 0,8–0,9 — очень хорошее качество; 0,7–0,8 — хорошее качество; 0,6–0,7 — среднее качество; 0,5–0,6 — неудовлетворительное качество [25, 26].

Результаты

Анализ физико-химических свойств экссудата показал, что медиана концентрации белка в группе ТП и НТП существенно не различается ($p > 0,05$) и составляет 54,05 г/л и 51,2 г/л соответственно, что подтверждает воспалительную природу выпота. Среднее количество лейкоцитов в плевральном экссудате $1,68 \times 10^9$ /л в группе ТП и $1,25 \times 10^9$ /л в группе НТП, что также характеризует экссудативный характер выпота ($p > 0,05$) (табл. 1).

Лимфоцитарный выпот в группе ТП был обнаружен достоверно чаще, чем в группе НТП — 93,3% и 70,5% случаев соответственно ($p < 0,05$). Следует отметить, что разнообразный спектр нозологий в группе НТП определял существенно больший диапазон показателей структуры клеточного состава.

Показатели диагностической информативности методов исследования плеврального экссудата представлены в табл. 2.

Сравнительная оценка методов по критерию ДЧ показала, что лимфоцитарный характер выпота является наиболее чувствительным (93,3%) тестом ($p < 0,05$). ДЧ молекулярно-генетического исследования экссудата, определения ИФН гамма в экссудате и внутрикожной пробы «ДИАСКИНТЕСТ» составляет 50,0%, 55,0% и 57,69%; бактериоскопическое исследование экссудата обладает наименьшей диагностической чувствительностью 4,17%.

ДС культуральных методов исследования экссудата, бактериоскопии, молекулярно-генетического исследования и определения ИФН гамма находится на высоком уровне и составляет 100,0%, 100,0%, 86,21% и 91,3% соответственно. ДС обнаружения лимфоцитарной природы выпота составляет лишь 22,73% ($p < 0,05$).

Положительная прогностическая ценность бактериоскопии и культурального исследования плеврально-

го выпота составила 100%. Прогностичность положительного результата при исследовании уровня ИФН гамма в экссудате, внутрикожной пробы «ДИАСКИНТЕСТ» и молекулярно-генетического исследования экссудата находится практически на одном уровне и составляет 84,62%, 78,95%, и 75,0% соответственно, значимо меньшую ценность положительного результата продемонстрировал метод определения лимфоцитарной природы выпота 45,16% ($p < 0,05$).

Прогностическая ценность отрицательного результата убывает в ряду показателей — лимфоцитарная природа выпота 83,33%, уровень ИФН гамма в экссудате 70,00%, результат внутрикожной пробы «ДИАСКИНТЕСТ» 69,44%, обнаружение ДНК *M. tuberculosis* 65,57%, результат бактериоскопии 61,02% и культурального исследования экссудата 53,85%, но различия статистически незначимы.

Отношение правдоподобия положительного результата бактериоскопии и культурального метода исследований экссудата не вычисляется, поскольку специфичность равна 100%, положительные результаты данных методов дают абсолютные основания для окончательного решения. Определение ИФН гамма в экссудате в концентрации более 50 пг/мл дает умеренные основания (ОППР 6,32) для подтверждения туберкулезной этиологии плеврита. Положительный результат внутрикожной пробы «ДИАСКИНТЕСТ», а также обнаружение ДНК *M. tuberculosis* дает мало оснований для подтверждения вероятности заболевания (ОППР 4,18 и 3,62 соответственно). Выявление лимфоцитарной природы выпота почти не изменяет вероятность туберкулезной этиологии плеврита (ОППР 1,21).

Отрицательный результат внутрикожной пробы «ДИАСКИНТЕСТ», концентрация ИФН гамма в плевральной жидкости менее 50 пг/мл и отсутствие лимфоцитоза в экссудате дает мало оснований для исключения туберкулезной этиологии плеврита (ОПОР 0,49; 0,49 и 0,29 соответственно). Отрицательный результат бактериоскопии, культурального, а также молекулярно-генетического исследования экссудата почти не дает оснований для исключения туберкулезной этиологии плеврита (ОПОР 0,96; 0,86 и 0,58 соответственно).

По показателю диагностическая эффективность исследуемые методы расположились в порядке убывания следующим образом: определение ИФН гамма в экссудате 74,42%, внутрикожная проба «ДИАСКИНТЕСТ» 72,73%, молекулярно-генетическое исследование экссудата 69,81%, бактериоскопия 61,67%, культуральное исследование экссудата 57,14%, определения лимфоцитарной природы выпота 51,35%, но различия статистически незначимы.

В соответствии с показателем AUC метод определения лимфоцитарной природы выпота охарактеризо-

вался нулевой степенью прогнозирования (AUC 0,41). Бактериоскопия и культуральное исследование экссудата продемонстрировали неудовлетворительное качество диагностической модели (AUC 0,52 и 0,57) соответственно. Внутрикожная проба «ДИАСКИН-ТЕСТ» и молекулярно-генетическое исследование экссудата продемонстрировали среднее качество диагностической модели (AUC 0,68 и 0,65 соответственно). Детекция ИФН гамма в экссудате с точкой отсечки 50 пг/мл продемонстрировало хорошее качество диагностической модели AUC 0,72.

Обсуждение

Метод детекции лимфоцитарной природы экссудата представил нулевую степень прогнозирования туберкулезной этиологии плеврита (AUC 0,41). Доминирование лимфоцитов в экссудате позволило с большей вероятностью выявить больных туберкулезным плевритом (ДЧ 93,33%) среди всех пациентов с плевральным выпотом, но данный параметр обозначил большое количество ложноположительных результатов (ДС 22,73%). В случае нелимфоцитарного характера выпота туберкулезная природа экссудации не может быть исключена (ОПОР 0,29), в то же время преобладание лимфоцитов в выпоте дает мало оснований для этиологической диагностики (ОППР 1,21), в связи с чем рекомендовать данный параметр для дифференциальной диагностики туберкулезного плеврита нецелесообразно.

Бактериоскопия и культуральные методы исследования продемонстрировали неудовлетворительное качество диагностической модели (AUC 0,52 и 0,57 соответственно). Хотя данные методы исключают вероятность получения ложноположительного результата (ДС 100,0% и 100,0% соответственно), они охарактеризовались крайне низкой способностью давать достоверную оценку в случае наличия заболевания, что обусловило большое количество ложноотрицательных результатов (ДЧ 4,17% и 14,29% соответственно). Отрицательный результат как бактериоскопии осадка экссудата, так и посева экссудата не позволяет исключить туберкулезную этиологию плеврита (ОПОР 0,29 и 0,96 соответственно), в то время как положительный результат подтверждает специфический плеврит со 100% вероятностью (ППЦ 100%).

Среднее качество диагностической модели продемонстрировали: МГМ исследование плеврального экссудата и внутрикожная проба «ДИАСКИНТЕСТ» (AUC 0,65 и 0,68 соответственно), которые охарактеризовались одинаковой способностью давать положительный результат в случае туберкулезного плеврита (ДЧ 50,0% и 55,0% соответственно) и отрицательный результат в случае неспецифического процесса (ДС 86,21 и 91,30 соответственно). Положительные результаты данных методов дают мало оснований

для окончательного решения (ОППР 3,62 и 4,18), в то же время отрицательные результаты не исключают туберкулезную этиологию плеврита (ОПОР 0,58 и 0,49).

Метод детекции ИФН гамма в экссудате с точкой отсечки 50 пг/мл продемонстрировал хорошее качество диагностической модели (AUC 0,72). По показателям ДЧ и ДС метод сопоставим с МГМ исследованием экссудата, определение ИФН гамма в экссудате в концентрации выше порогового уровня дает умеренные основания для подтверждения туберкулезной этиологии плеврита, в концентрации ниже порогового уровня дает мало оснований для исключения туберкулезного плеврита. Использование тест-системы «Тубинферон» является перспективным наряду с детекцией ДНК *M. tuberculosis* в качестве дополнительного при отрицательном результате молекулярно-генетического исследования, а также в качестве альтернативного ввиду более простого технического исполнения.

Комплексная оценка результатов исследования плевральной жидкости в тест-системе «Тубинферон» и МГМ исследования плевральной жидкости позволила с большей вероятностью выявить больных туберкулезным плевритом, нежели использование одного из представленных методов, ДЧ — 72,22% (46,52–90,31%). Показатели ДС, ППЦ, ОПЦ, ОППР, ОПОР комплексной оценки составили 87,5 % (61,65–98,45%), 86,67% (63,28–96,08%), 73,68% (56,51–85,78%), 5,78 (1,53–21,80), 0,32 (0,15–0,68). Диагностическая эффективность комплексной оценки составила 79,41% (62,1–91,3%), в то время как ДЭ МГМ исследования экссудата составила 69,81% (55,66–81,66%), ДЭ исследования экссудата в тест-системе «Тубинферон» составила 74,42% (58,83–86,48%). AUC при одновременном использовании МГМ исследования плевральной жидкости и тест-системы «Тубинферон» составила 0,75 (0,59–0,91).

Выводы

Стандартные лабораторные методы подтверждения туберкулезной этиологии плеврита охарактеризовались невысокими показателями диагностической информативности.

Комплексное исследование плевральной жидкости методом полимеразной цепной реакции и в тест-системе «Тубинферон» является приоритетным в дифференциальной диагностике плевритов туберкулезной этиологии, ввиду улучшения показателей информативности по сравнению с использованием только одного из представленных методов.

Таблица 1
Основные характеристики плеврального выпота
Table 1
The main characteristics of pleural effusion

| | ТП (n=30) / TP Me (Q1–Q3) | НТП (n=44) / NTP Me (Q1–Q3) | p / p value |
|---|---------------------------|-----------------------------|-------------|
| Белок, г/л / Protein, g / l | 54,05 (30,2–90,2) | 51,2 (24,9–116,0) | 0,297 |
| Уд. Вес, ед / Specific gravity, units | 1,020 (1,020–1,030) | 1,020 (1,015–1,030) | 0,12 |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л / leucocytes, $\times 10^9$ /l | 1,68 (0,250–10,0) | 1,250 (0,375–20,0) | 0,509 |
| Лимфоциты, $\times 10^9$ /л / Lymphocyte, $\times 10^9$ /l Лимфоцитарный выпот, % / Lymphocytic effusion, % | 1,171 (0,0–9,2) | 1,2 (0,0–6,5) | 0,351 |
| | 93,3% (28) | 70,5% (31) | 0,024 |

TP — the group of patients with tuberculosis pleuritis; NTP — the group of patients with non-tuberculous pleuritis

Таблица 2
Сравнительная информативность методов лабораторной диагностики туберкулезного плеврита
Table 2
Comparative informative methods of laboratory diagnostics of tuberculosis pleurisy

| Показатель / Variables | Лимфоцитарная природа экссудата / Lymphocytic effusion | | Бактериоскопия экссудата / Smear – PF (positive acid-fast bacilli) | | Культуральные методы исследования экссудата / Cultures – PF | | Детекция ДНК M.tuberculosis в экссудате / PCR - PF | | Детекция ИФН гамма в экссудате, 50 пг/мл / PF IFN gamma, cut-off point 50 pg/ml | | Внутрикожная проба «ДИАСКИН-ТЕСТ» / Skin-test - Diaskintest | |
|------------------------|--|----------------|--|----------------|---|----------------|--|----------------|---|----------------|---|----------------|
| | % | 95%ДИ / 95% CI | % | 95%ДИ / 95% CI | % | 95%ДИ / 95% CI | % | 95%ДИ / 95% CI | % | 95%ДИ / 95% CI | % | 95%ДИ / 95% CI |
| ДЧ, % / Sensitivity, % | 93,33 | 77,93-99,18 | 4,17 | 0,11-21,12 | 14,29 | 1,78-42,81 | 50,00 | 29,12-70,88 | 55,00 | 31,53-76,94 | 57,69 | 36,92-76,65 |
| ДС, % / Specificity, % | 22,73 | 11,47-37,84 | 100,0 | 90,26-100,0 | 100,0 | 76,84-100,0 | 86,21 | 68,34-96,11 | 91,30 | 71,96-98,93 | 86,21 | 68,34-96,11 |
| ППЦ, % / PPV, % | 45,16 | 40,59-49,81 | 100,0 | - | 100,0 | - | 75,00 | 52,61-89,02 | 84,62 | 57,99 – 95,64 | 78,95 | 58,76-90,80 |
| ОПЦ, % / NPV, % | 83,33 | 54,09-95,50 | 61,02 | 59,02-62,98 | 53,85 | 48,51-59,10 | 67,57 | 57,65-76,13 | 70,00 | 58,58-79,38 | 69,44 | 58,64-78,46 |
| ОПР / LR+ | 1,21 | 1,00-1,46 | - | - | - | - | 3,62 | 1,34-9,79 | 6,32 | 1,59-25,20 | 4,18 | 1,59-11,01 |
| ОПОР / LR- | 0,29 | 0,07-1,24 | 0,96 | 0,88-1,04 | 0,86 | 0,69-1,06 | 0,58 | 0,38-0,89 | 0,49 | 0,3-0,81 | 0,49 | 0,31-0,79 |
| ДЭ, % / Accuracy, % | 51,35 | 39,44-63,15 | 61,67 | 48,21-73,93 | 57,14 | 37,18-75,54 | 69,81 | 55,66-81,66 | 74,42 | 58,83-86,48 | 72,73 | 59,04-83,86 |
| AUC | 0,41 | 0,28-0,54 | 0,50 | 0,37-0,67 | 0,57 | 0,36-0,79 | 0,65 | 0,5-0,8 | 0,73 | 0,55-0,86 | 0,68 | 0,54-0,82 |

PF — pleural fluid; PCR — PF-identification of M. tuberculosis DNA in pleural exudates; PPV — positive predictive value; NPV — negative predictive value; LR+ — likelihood ratio of a positive; LR– — result likelihood ratio of negative result

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов А.Е., Кубачев К.Г., Лищенко В.В., Зайцев Д. А., Заркуа Н.Э., Михайлов В.И. Торакоскопия в верификации и лечении синдрома плеврального выпота в условиях многопрофильного стационара. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2011; 1: 63 – 65.
2. Стогова Н.А. Тухтин Н.С. Особенности диагностики парапневмонического и туберкулезного экссудативного плеврита. Пульмонология. 2004; 5:51-54.
3. Liam CK1, Lim KH, Wong CM. Causes of pleural exudates in a region with a high incidence of tuberculosis. Respiriology. 2000; 5 (1): 33-38.
4. Maldonado F, Lentz RJ, Light RW. Diagnostic approach to pleural diseases: new tricks for an old trade. F1000Research. 2017; 6(1135). doi: 10.12688/f1000research.11646.1
5. Vorster M. J., Allwood B. W., Diacon A.H., Koegelenberg C.F. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. J Thorac Dis. 2015; 7 (6): 981–991.

REFERENCES

1. Borisov A.E., Kubachev K.G., Lishenko V.V., Zajtsev D.A., Zarkua N.E., Mikhajlov V.I. Torakoskopija v verifikacii i lechenii sindroma plevral'nogo vypota v usloviyah mnogoprofil'nogo stacionara. Vestnik chirurgii im. I.I. Grekova. 2011; 2: 63 – 65. (In Russ.)
2. Stogova N.A. Tyuhin N.S. Osobennosti diagnostiki parapnevmonicheskogo i tuberkuleznogo ehkssudativnogo plevrita. Pul'monologiya. 2004; 5: 51-54. (In Russ.)
3. Liam CK1, Lim KH, Wong CM. Causes of pleural exudates in a region with a high incidence of tuberculosis. Respiriology. 2000; 5 (1) 33-38.
4. Maldonado F, Lentz RJ, Light RW. Diagnostic approach to pleural diseases: new tricks for an old trade [version 1; referees: 2 approved] F1000Research 2017, 6(F1000 Faculty Rev): 1135 (doi: 10.12688/f1000research.11646.1)
5. Vorster M. J., Allwood B. W., Diacon A.H.,

6. Соколов В.А. Плевриты. Екатеринбург: Изд-во «Баско»; 1998.
7. Стогова Н.А., Тюхтин Н.С. Общие принципы выявления больных и верификации диагноза при туберкулезном плеврите. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2007; 2: 14-17.
8. Aoe K, Hiraki A, Murakami T, Eda R, Maeda T, Sugi K, Takeyama H. Diagnostic significance of interferon-gamma in tuberculous pleural effusions. *Chest*. 2003; 123 (3): 740-744.
9. Kalaaijeh W.K. Etiology of exudative pleural effusions in adults in North Lebanon. *Can Respir J*. 2001; 8 (2): 93-100.
10. Jingge Zhao, Beata Shiratori, Haorile Chagan-Yasutan, Makoto Matsumoto, Toshiro Niki, Michinori Tanaka et al. Secretion of IFN- γ Associated with Galectin-9 Production by Pleural Fluid Cells from a Patient with Extrapulmonary Tuberculosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18 (7): 1382.
11. Gopi A., Madhavan S.M., Sharma S.K., Sahn S.A. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*. 2007; 131 (3): 880-889.
12. Diacon A.H., Van de Wal BW, Wyser C., Smedema J.P., Smedema J.P., Bolliger C.T. et al Diagnosis tools in tuberculosis pleurisy: a direct comparative study. *Eur. Respir. J*. 2003; 22: 589-591.
13. Villegas M.V., Labrada L.A., Saravia N. G. Evaluation of Polymerase Chain Reaction, Adenosine Deaminase, and Interferon- γ in Pleural Fluid for the Differential Diagnosis of Pleural Tuberculosis. *Chest*. 2000; 118 (5): 1355-1364.
14. Старшинова А.А., Пантелеев, А.М., Манина В.В., Истомина Е.В., Афонин Д.Н., Журавлев В.Ю. Возможности различных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94 (8): 14-22.
15. Taki-Eddin L., Monem F. Utility of an interferon-gamma release assay as a potential diagnostic aid for active pulmonary tuberculosis. *J Infect Dev Ctries*. 2012; 6 (1): 67-72.
16. Liu F., Gao M., Zhang X., Du F., Jia H., Yang X. et al. Interferon-Gamma Release Assay Performance of Pleural Fluid and Peripheral Blood in Pleural Tuberculosis. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e83857.
17. Cirak A.K., Komurcuoglu B., Tekgul S., Bilaceroglu S., Tasdogan N., Gunduz A. The diagnostic efficiency of QuantiFERONTB®-Gold test in the diagnosis of tuberculous pleurisy. *International Journal of Mycobacteriology*. 2012; 1 (4): 180-184.
18. Kang J.Y., Rhee C.K., Kang N.H., Kim J.S., Yoon H.K., Song J. S. Clinical Utility of Two Interferon-gamma Release Assays on Pleural Fluid for the Diagnosis of Tuberculous Pleurisy. *Tuberc Respir Dis*. 2012; 73 (3): 143 - 150.
19. Adilistya T., Astrawinata D.A., Nasir U.Z. Use of Pleural Fluid Interferon-gamma Enzyme-
Koegelenberg C.F. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. *J Thorac Dis*. 2015; 7 (6): 981-991.
6. Sokolov V.A. Plevrity. Ekaterinburg: Izd-vo «Basko», 1998. (In Russ.)
7. Stogova N.A., Tyuhtin N.S. Obshchie principy vyyavleniya bol'nyh i verifikacii diagnoza pri tuberkuleznom plevrite. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkih*. 2007; 2: 14-17. (In Russ.)
8. Aoe K, Hiraki A, Murakami T, Eda R, Maeda T, Sugi K, Takeyama H. Diagnostic significance of interferon-gamma in tuberculous pleural effusions. *Chest*. 2003; 123 (3): 740-744.
9. Kalaaijeh W.K. Etiology of exudative pleural effusions in adults in North Lebanon. *Can Respir J*. 2001; 8 (2): 93-100.
10. Jingge Zhao, Beata Shiratori, Haorile Chagan-Yasutan, Makoto Matsumoto, Toshiro Niki, Michinori Tanaka, Yayoi Takahashi et al. Secretion of IFN- γ Associated with Galectin-9 Production by Pleural Fluid Cells from a Patient with Extrapulmonary Tuberculosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18 (7): 1382.
11. Gopi A., Madhavan S.M., Sharma S.K., Sahn S.A. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*. 2007; 131 (3): 880-889.
12. Diacon A.H., Van de Wal BW, Wyser C., Smedema J.P., Smedema J.P., Bolliger C.T. et al. Diagnosis tools in tuberculosis pleurisy: a direct comparative study. *Eur. Respir. J*. 2003; 22: 589-591.
13. Villegas M.V., Labrada L.A., Saravia N. G. Evaluation of Polymerase Chain Reaction, Adenosine Deaminase, and Interferon- γ in Pleural Fluid for the Differential Diagnosis of Pleural Tuberculosis. *Chest*. 2000; 118 (5): 1355-1364.
14. Starshinova A.A., Panteleev A.M., Manina V.V., Istomina E.V., Afonin D.N., Zhuravlev V.Y. Vozmozhnosti razlichnyh immunologicheskikh testov v diagnostike tuberkuleza u pacientov s VICH-infekciej. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2016; 94 (8): 14-22. (In Russ.)
15. Taki-Eddin L., Monem F. Utility of an interferon-gamma release assay as a potential diagnostic aid for active pulmonary tuberculosis. *J Infect Dev Ctries*. 2012; 6 (1): 67-72.
16. Liu F., Gao M., Zhang X., Du F., Jia H., Yang X. et al. Interferon-Gamma Release Assay Performance of Pleural Fluid and Peripheral Blood in Pleural Tuberculosis. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e83857.
17. Cirak A.K., Komurcuoglu B., Tekgul S., Bilaceroglu S., Tasdogan N., Gunduz A. The diagnostic efficiency of QuantiFERONTB®-Gold test in the diagnosis of tuberculous pleurisy. *International Journal of Mycobacteriology*. 2012; 1 (4): 180-184.
18. Kang J.Y., Rhee C.K., Kang N.H., Kim J.S., Yoon H.K., Song J. S. Clinical Utility of Two Interferon-gamma Release Assays on Pleural Fluid for the Diagnosis of Tuberculous Pleurisy. *Tuberc Respir Dis*. 2012; 73 (3): 143 - 150.
19. Adilistya T., Astrawinata D.A., Nasir U.Z. Use of Pleural Fluid Interferon-gamma Enzyme-

linked Immunospot Assay in the Diagnosis of Pleural Tuberculosis. *Acta Med Indones.* 2016; 48 (1): 41-47.

20. Losi M., Bossink A., Codecasa L., Jafari C., Ernst M., Thijsene S. Use of a T-cell interferon-gamma release assay for the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Eur Respir J.* 2007; 30 (6): 1173–1179.

21. Владимирский М.А., Мордовская Л.И., Аксенова В.А., Шипина Л.А., Аксенова Е.И., Сергиенко О.В и соавт. Разработка и применение отечественной тест-системы диагностики туберкулезного инфицирования на основе количественного анализа индукции интерферона-гамма в образцах цельной крови *in vitro* с использованием специфических рекомбинантных антигенов. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2010; 1: 49-54.

22. Васильева И. А., Амансахедов Р. Б., Багдасарян Т. Р., Багиров М. А., Варин А. А., Викторова И. Б. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулезного плеврита. Российская Федерация, 03.10.2014

23. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П., Андреева З.М., Анкирская А.С., Балаховский И.С. и соавт. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1987.

24. ГОСТ Р 53022.3-2008 Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов».

25. Кривая ошибок [электронный ресурс] <http://www.machinelearning.ru/wiki/index.php?title=ROC-%D0%BA%D1%80%D0%B8%D0%B2%D0%B0%D1%8F>. - Дата обращения. – 6.11.2017

26. Логистическая регрессия и ROC-анализ — математический аппарат [электронный ресурс] <https://basegroup.ru/community/articles/logistic> - эл ресурс. - Дата обращения. - 6.11.2017

vol.73,no.3., pp. 143 - 150.

19. Adilistya T., Astrawinata D.A., Nasir U.Z. Use of Pleural Fluid Interferon-gamma Enzyme-linked Immunospot Assay in the Diagnosis of Pleural Tuberculosis. *Acta Med Indones.* 2016; 48 (1): 41-47.

20. Losi M., Bossink A., Codecasa L., Jafari C., Ernst M., Thijsene S. et al. Use of a T-cell interferon-gamma release assay for the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Eur Respir J.* 2007; 30 (6): 1173–1179.

21. Vladimirovsky M.A., Mordovskaya L.I., Aksenova V.A., Shipina L.K., Aksenova Ye. I., Sergiyenko O.V. et al. Razrabotka i primenenie otechestvennoj test-sistemy diagnostiki tuberkuleznogo inficirovaniya na osnove kolichestvennogo analiza indukcii interferona-gamma v obrazcah cel'noj krovi *in vitro* s ispol'zovaniem specificheskikh rekombinantnykh antigenov. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2010; 1: 49-54. (In Russ.)

22. Vasil'eva I. A., Amansahedov R. B., Bagdasaryan T. R., Bagirov M. A., Varin A. A., Viktorova I. B. et al. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleznogo plevrita ot 03.10.2014 (In Russ.)

23. Men'shikov V.V., Delektorskaya L.N., Zolotnickaya R.P., Andreeva Z.M., Ankiorskaya A.S., Balahovskij I.S. et al. Laboratornye metody issledovaniya v klinike. М.: Medicina, 1987. (In Russ.)

24. GOST R 53022.3-2008 Tehnologii laboratornye klinicheskie. Trebovaniya k kachestvu klinicheskikh laboratornykh issledovaniy. Pravila ocenki klinicheskoy informativnosti laboratornykh testov». Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii, 2010. (In Russ.)

25. Krivaja oshibok [jelektronnyj resurs] <http://www.machinelearning.ru/wiki/index.php?title=ROC-%D0%BA%D1%80%D0%B8%D0%B2%D0%B0%D1%8F>. - Data obrashhenija. – 6.11.2017

26. Logisticheskaja regressija i ROC-analiz — matematicheskij apparat [jelektronnyj resurs] <https://basegroup.ru/community/articles/logistic> - jel resurs. - Data obrashhenija. - 6.11.2017

Авторы

Косарева Ольга Викторовна
Уральский НИИ фтизиопульмонологии — филиал
ФГБУ «НМИЦ ФПИ»
Врач клинической лабораторной диагностики
Российская Федерация, г. Екатеринбург, 620039, 22
Партсъезда 50
koc080389@mail.ru

Скорняков Сергей Николаевич

Уральский НИИ фтизиопульмонологии — филиал
ФГБУ «НМИЦ ФПИ»
Д.м.н., профессор, директор УНИИФ
Российская Федерация, г. Екатеринбург, 620039, 22
Партсъезда 50
urniif@urniif.ru

Цвиренко Сергей Васильевич

Уральский государственный медицинский универси-
тет
Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клиниче-
ской лабораторной диагностики и бактериологии
ФПК и ПП
Российская Федерация, г. Екатеринбург, 620028, ул Ре-
пина д 3.
usma@usma.ru

Фадина Ольга Владимировна

Уральский НИИ фтизиопульмонологии — филиал
ФГБУ «НМИЦ ФПИ»
Врач клинической лабораторной диагностики, заве-
дующая клинико-диагностическим отделением
Российская Федерация, г. Екатеринбург, 620039, 22
Партсъезда 50
fadina@urniif.ru

Карсканова Светлана Сергеевна

Уральский НИИ фтизиопульмонологии — филиал
ФГБУ «НМИЦ ФПИ»
К.м.н., врач-фтизиатр, заведующая хирургическим от-
делением для больных туберкулезом
Российская Федерация, г. Екатеринбург, 620039, 22
Партсъезда 50
urniif@urniif.ru

Мелях Сергей Феликсович

Уральский НИИ фтизиопульмонологии — филиал
ФГБУ «НМИЦ ФПИ»
К.м.н., врач функциональной диагностики
Российская Федерация, г. Екатеринбург, 620039, 22
Партсъезда 50
urniif@urniif.ru

Authors

Olga V. Kosareva
Ural Federal Research Institute for Phtisiopulmonology
Postgraduate student, Laboratory Diagnostics Specialist
620039, Russian Federation, Yekaterinburg, XXII
parts'ezda str., 50
koc080389@mail.ru

Sergey N. Skornyakov

Ural Federal Research Institute for Phtisiopulmonology
Dr. Sci. (Med.), Professor, Director
620039, Russian Federation, Yekaterinburg, XXII
parts'ezda str., 50
urniif@urniif.ru

Sergei V. Tsvirenko

Ural State Medical University
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Clinical
Laboratory Diagnostics and Bacteriology
Repin St. 3, Yekaterinburg, Russian Federation, 620028
usma@usma.ru

Olga V. Fadina

Ural Federal Research Institute for Phtisiopulmonology
Head of the Laboratory Department
620039, Russian Federation, Yekaterinburg, XXII
parts'ezda str., 50
fadina@urniif.ru

Svetlana S. Karskanova

Ural Federal Research Institute for Phtisiopulmonology
Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department for
Tuberculosis Patients
620039, Russian Federation, Yekaterinburg, XXII
parts'ezda str., 50
urniif@urniif.ru

Sergey F. Melyakh

Ural Federal Research Institute for Phtisiopulmonology
Cand. Sci. (Med.), Ultrasound Specialist
620039, Russian Federation, Yekaterinburg, XXII
parts'ezda str., 50
urniif@urniif.ru