

УДК: 616.25-002.5

О.В. Косарева<sup>1</sup>, С.Н. Скорняков<sup>1</sup>, С.В. Цвиренко<sup>2</sup>, О.В. Фадина<sup>1</sup>,  
С.С. Карсканова<sup>1</sup>, С.Ф. Мелях<sup>1</sup>

## ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЛЕВРИТОВ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

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

<sup>2</sup> Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

O.V. Kosareva<sup>1</sup>, S.N. Skorniyakov<sup>1</sup>, S.V. Tsvirenko<sup>2</sup>, O.V. Fadina<sup>1</sup>,  
S.S. Karskanova<sup>1</sup>, S.F. Melyakh<sup>1</sup>

## POSSIBILITIES OF MODERN LABORATORY METHODS FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS PLEURISY

<sup>1</sup> 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;

<sup>2</sup> 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,  $\chi^2$ . 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. *Respirology*. 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. *Respirology*. 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- $\gamma$  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- $\gamma$  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- $\gamma$  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- $\gamma$  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.

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