© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-002.5-07

DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-4-26-30

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Ж. А. ЛАУШКИНА, В. А. КРАСНОВ, Т. И. ПЕТРЕНКО

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

Проведен анализ сроков диагностических мероприятий у больных с подозрением на туберкулез легких, представлены результаты изучения диагностических возможностей иммунологических методов (проба с диаскинтестом и тест QuantiFERON®TB Gold) у 70 больных. В результате комплексного обследования у 20 пациентов установлен диагноз туберкулеза, у 50 – верифицированы нетуберкулезные заболевания. Анализ показал достаточно высокую чувствительность пробы с диаскинтестом – 75%, теста QuantiFERON®TB Gold – 90% и специфичность – 86 и 84% соответственно. Выявлены факторы, ассоциированные с позитивными результатами обоих тестов.

Ключевые слова: туберкулез легких, диагностика, сроки, диаскинтест, QuantiFERON®TB Gold

Для цитирования: Лаушкина Ж. А., Краснов В. А., Петренко Т. И. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 26-30. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-4-26-30

IMMUNOLOGICAL TESTS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

ZH. A. LAUSHKINA, V. A. KRASNOV, T I. PETRENKO

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Time period required for diagnosis in those with suspected pulmonary tuberculosis was analyzed; diagnostic value of immunological tests done in 70 patients (diaskintest and QuantiFERON®TB Gold) was studied and the results were presented. As a result of this comprehensive examination 20 patients were diagnosed with tuberculosis and 50 patients were diagnosed with non-tuberculosis diseases. The analysis has proved high sensitivity of diaskintest – 75%, QuantiFERON®TB Gold – 90% and their specificity is 86 and 84% respectively. The factors associated with positive results of both tests have been detected.

Key words: tuberculosis, pulmonary tuberculosis, duration, diaskintest, QuantiFERON®TB Gold

For citations: Laushkina Zh.A., Krasnov V.A., Petrenko T.I. Immunological tests in differential diagnostics of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 4, P. 26-30. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-4-26-30

Проблема дифференциальной диагностики патологии легких до настоящего времени не утратила актуальности.

Несмотря на позитивные тенденции в эпидемической ситуации по туберкулезу в целом, динамика заболеваемости внелегочными формами нестабильна [4, 5].

Существуют объективные трудности своевременной диагностики туберкулеза, рака легкого, пневмонии, саркоидоза органов дыхания, связанные со сходством клинико-рентгенологических проявлений данных заболеваний [3, 6, 7, 12].

Рутинные методы обследования (бактериологические, рентгенологические) имеют ограничения и не всегда способны обеспечить быструю и точную диагностику заболевания [10, 13].

Кроме того, ценность результатов рентгенологического исследования органов грудной клетки зависит от квалификации врача, производящего это исследование, его умения выявлять патологические изменения и правильно их интерпретировать [1, 8].

В настоящее время в диагностике туберкулеза нашли применение новые иммунологические методы – кожная проба с диаскинтестом (ДСТ) и клеточный тест *in vitro* QuantiFERON®TB Gold (КФТ) [2, 9, 11, 12].

Цель исследования: оценить сроки верификации диагноза у больных с подозрением на туберкулез легких и проанализировать диагностические возможности современных иммунологических (проба с ДСТ и КФТ) методов при проведении дифференциальной диагностики туберкулеза легких.

Материалы и методы

В исследование включено 70 больных, поступавших для верификации диагноза и лечения в терапевтическую клинику Новосибирского НИИ туберкулеза. Мужчин было 37 (53%), средний возраст пациентов – 42,9 ± 14,5 года.

Всем больным в стационаре проведено комплексное рентгенологическое, лабораторное, бактериологическое, бронхологическое обследование и установлен клинический диагноз. Пациенты сдавали три образца мокроты. Проводили люминесцентную микроскопию, посев на жидкие среды (Bactec), посев на среду Левенштейна – Йенсена и тест GeneXpert MTB-RIF из одной порции диагностического материала. Бактериовыделение установлено у 10 (50%) больных туберкулезом легких.

В 38 (54,3%) наблюдениях имело место патоморфологическое подтверждение диагноза.

Дополнительно к традиционным методам обследования всем больным при поступлении в стационар применяли иммунологические методы диагностики (проба с ДСТ и КФТ).

Результат КФТ считался положительным, если разница между концентрацией IFN-γ в Nil-пробирке и концентрацией IFN-γ в пробирке с «ТВ-антигеном» была более 0,35 МЕ/мл.

Ответную реакцию на пробу с ДСТ оценивали через 72 ч измерением размера инфильтрата (папулы). Реакцию интерпретировали как отрицательную при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии, сомнительную – размер папулы 2-4 мм или только гиперемия любого размера без инфильтрата, положительную – при наличии инфильтрата (папулы) 5-14 мм и гиперергическую – при размере инфильтрата (папулы) 15 мм и более.

Статистический анализ полученных результатов проводили по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 и SPSS 19.0. Определяли среднюю арифметическую, стандартное отклонение, стандартную ошибку средней, медиану, квартили (Q). Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали тест Манна – Уитни. Для анализа связи переменных применяли ранговую корреляцию Спирмена. Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью критерия χ^2. В качестве критического уровня достоверности приняли критерий 0,05.

Для диагностических тестов рассчитали чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного результата (PPV), прогностическую ценность отрицательного результата (NPV).

Результаты исследования

Все пациенты были госпитализированы во фтизиатрический стационар с подозрением на туберкулез легких. У 20 (28,6%) пациентов диагноз туберкулеза был подтвержден, у 50 (71,4%) – верифицированы иные, нетуберкулезные заболевания, преимущественно саркоидоз органов дыхания, злокачественные новообразования легких (ЗНЛ), идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) и внебольничная пневмония (рис. 1). У одного пациента туберкулезная этиология патологического процесса была исключена, но точный диагноз не установлен в связи с отказом больного от проведения биопсии.

Сроки установления диагноза у пациентов с неспецифическими заболеваниями легких были весьма длительными – 40-866 дней. Медиана диагностического периода составила 130 дней (рис. 2).

Значительная часть пациентов – 26 (37%) – с нетуберкулезной патологией легких до поступления во фтизиатрический стационар были неоднократно консультированы различными специалистами – терапевтами, пульмонологами, кардиологами, онкологами, гематологами, но точный диагноз так и не был установлен.

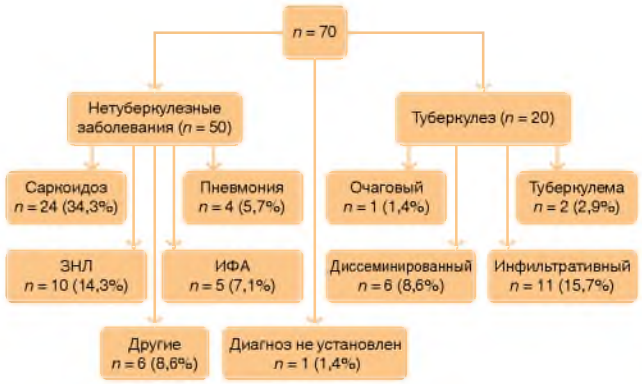

Рис. 1. *Нозологическая структура группы исследования*

Fig. 1. *Nosologic structure of the studied group*

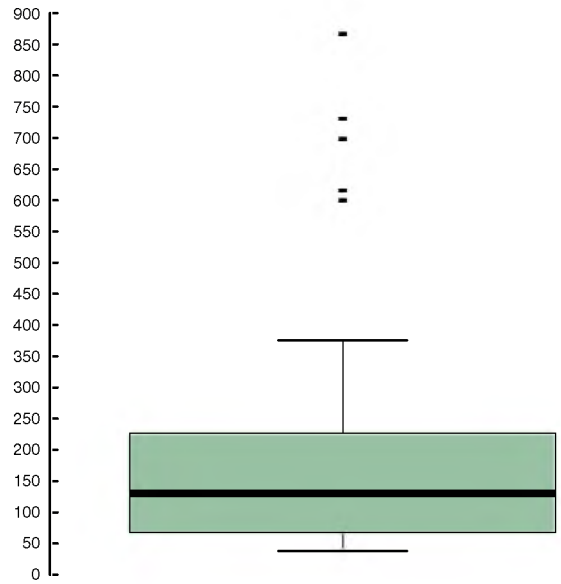

Рис. 2. *Длительность диагностического периода у больных неспецифическими заболеваниями легких*

Fig. 2. *Duration of diagnostic period in those with non-specific pulmonary diseases*

Средний срок первичной консультации пациентов фтизиатром у больных туберкулезом составил 35,0 ± 32,8 дня, а с неспецифическими процессами – 114,3 ± 213,4 дня (p = 0,001), что наглядно демонстрирует проблемы верификации диагноза у больных, имеющих легочную патологию на уровне общей лечебной сети.

Восемь (11,4%) больных с нетуберкулезной этиологией заболевания длительно (в течение нескольких лет) получали противотуберкулезное лечение на амбулаторном этапе.

Диагностика туберкулеза легких представляла меньшие трудности для клиницистов, медиана общего срока диагностики – 50 дней (рис. 3).

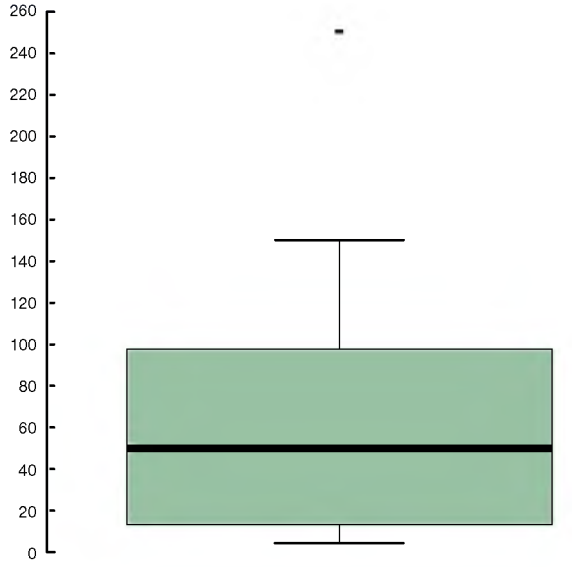

Рис. 3. *Длительность диагностического периода у больных туберкулезом легких*

Fig. 3. *Duration of diagnostic period in pulmonary tuberculosis patients*

В исследовании проанализированы дифференциально-диагностические возможности современных иммунологических методов.

Установлено, что положительный результат кожной пробы с ДСТ зафиксирован у 15 (75%) больных туберкулезом легких и у 7 (14%) пациентов с нетуберкулезной природой заболевания (p = 0,0005). Размер папулы у больных туберкулезом составил в среднем 10,5 ± 3,5 мм. Интервал – от 0 до 17 мм, медиана – 10 мм, Q_1 – 7 мм, Q_3 – 15 мм.

У больных неспецифическими заболеваниями легких размер папулы составлял от 0 до 22 мм; медиана, Q_1, Q_3 – 0 мм. У этих пациентов средний размер папулы составил 12,6 ± 5,3 мм.

Большинство – 5 (71,4%) из 7 положительных результатов ДСТ – зафиксировано у больных ЗНЛ, среди которых у 1 пациента наблюдалось сочетание рака легкого и туберкулемы; в 1 случае – верифицирован ИФА и в 1 – диагностирована патология сердечно-сосудистой системы. У данной пациентки имелся длительный профессиональный контакт с больными туберкулезом.

Отрицательный результат зафиксирован у 4 (20%) больных туберкулезом и сомнительный – у 1 (5%). Среди пациентов с нетуберкулезной этиологией заболевания не отмечено случаев с сомнительным результатом пробы с ДСТ.

У 43 из 50 (86%) больных с нетуберкулезными заболеваниями была установлена отрицательная реакция на ДСТ.

Методом корреляции Спирмена получена связь между положительным результатом пробы с ДСТ и диагностированным туберкулезом (p = 0,000), положительным результатом КФТ (p = 0,000), ранее перенесенным туберкулезом (p = 0,015), специфическим поражением трахеобронхиального дерева (p = 0,038), деструктивными изменениями легочной ткани (p = 0,0007), положительным результатом микроскопии мокроты (p = 0,0006) и посева (p = 0,0000), положительным результатом теста GeneXpert MTB-RIF (p = 0,001).

Отрицательная корреляция отмечена только с заключительным диагнозом саркоидоза (p = 0,0000).

Чувствительность ДСТ составила 75,1% (95%-ный ДИ 55,2-88,8), специфичность 86% (95%-ный ДИ 78,1-91,6), PPV – 68,2% (95%-ный ДИ 50,2-80,7), NPV – 89,6% (95%-ный ДИ 81,4-95,5). Эффективность использования данного метода составила 80,6%.

При анализе диагностической эффективности КФТ в 26 (37,1%) случаях получен положительный результат среди всей когорты пациентов.

Среди группы пациентов с туберкулезом тест был положителен у 18 (90%) из 20 человек. Среди пациентов с нетуберкулезными заболеваниями положительный результат КФТ зарегистрирован в 8 (16%) наблюдениях. Наиболее часто КФТ был, так же как и ДСТ, положителен у больных ЗНЛ – 5 (10%) случаев, что, возможно, объясняется нередким развитием рака легкого на фоне старых посттуберкулезных изменений и по 1 пациенту с саркоидозом, ИФА и патологией сердечно-сосудистой системы.

Среди положительных случаев теста у больных с нетуберкулезной патологией 2 (4%) перенесли ранее туберкулез, у 1 (2%) пациента зафиксирован длительный профессиональный контакт с больным туберкулезом. У 1 (2%) больного имело место сочетание рака легкого и туберкулемы. Оба теста были ложноположительны у одних и тех же пациентов.

Чувствительность метода составила 90% (95%-ный ДИ 71-98,2), специфичность – 84% (95%-ный ДИ 76,4-87,3), PPV – 69,2% (95%-ный ДИ 54,6-75,5), NPV – 95,5% (95%-ный ДИ 86,8-99,2). Эффективность метода – 87%.

Сопоставление результатов ДСТ и КФТ у больных туберкулезом легких и нетуберкулезной патологией представлено на рис. 4-5.

Значимой разницы в частоте отрицательных и положительных результатов тестов у больных туберкулезом легких не получено ($p > 0,05$).

Значимой разницы в данном случае не получено ($p > 0,05$). Оба теста обладают высокой чувствительностью и специфичностью.

Выводы

1. Сроки верификации диагноза у пациентов с неспецифическими заболеваниями легких, ошибочно диагностированными как туберкулез, неоправданно длительны.

2. Иммунологические методы (проба с ДСТ и КФТ) обладают достаточно высокой чувствительностью (75 и 90% соответственно) и специфичностью (86 и 84%). Статистической разницы по данным показателям не получено.

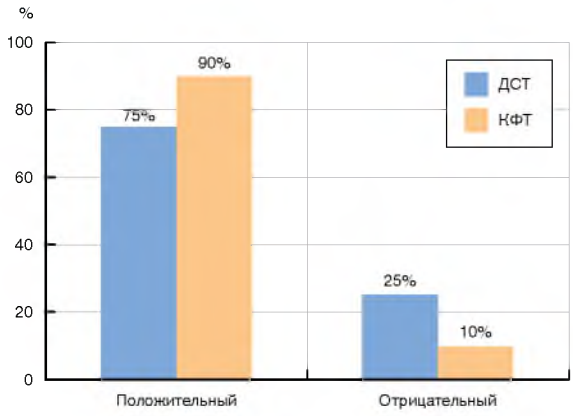

Рис. 4. *Результаты пробы с ДСТ и КФТ у больных туберкулезом легких*

Fig. 4. *Results of DST and QFT tests in pulmonary tuberculosis patients*

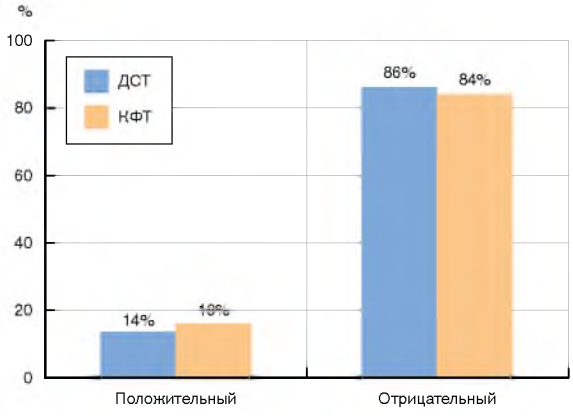

Рис. 5. *Результаты пробы с ДСТ и КФТ у больных нетуберкулезными заболеваниями*

Fig. 5. *Results of DST and QFT tests in non-tuberculosis patients*

3. Результаты исследования свидетельствуют, что применение обоих тестов возможно не только для выявления латентного туберкулеза, но и для дифференциальной диагностики активного туберкулеза легких в качестве дополнения к рутинным методам исследования.

4. Целесообразно более широкое применение данных тестов на догоспитальном диагностическом этапе.

5. Факторы, ассоциированные с положительными результатами тестов, напрямую связаны с туберкулезом.

6. Наиболее часто ложноположительные результаты обоих тестов были зарегистрированы у больных раком легкого. Вопрос требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Я. М., Крюков Н. Н., Кузнецов С. И. и др. Оценка вариаций в интерпретации рентгенограмм грудной клетки в диагностике туберкулеза и прочих заболеваний органов дыхания // Сибир. мед. журнал. – 2005. – № 1. – С. 48-52.
2. Васильева Е. В., Паукер М. Н., Грицай И. Ю. и др. Возможности и ограничения теста QuantiFERON-TB GOLD IN-TUBE в лабораторной диагностике туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 2. – С. 13-17.
3. Карпина Н., Посаженникова С., Перфильев А., Лепеха Л., Демихова О. Диагностические ошибки при инфильтративных изменениях в легких // Врач. – 2015. – № 7. – С. 59-62.
4. Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В., Ковешникова Е. Ю., Свешникова Н. Н. Новые тенденции в эпидемической ситуации по туберкулезу экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке // Туб. и болезни легких. – 2009. –№ 10.– С. 27-31.
5. Кульчавеня Е. В., Краснов В. А., Скорняков С. Н. и др. Современные тенденции эпидемической ситуации по внеторакальному туберкулезу // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 12.– С. 34-38.
6. Лаушкина Ж. А., Филимонов П. Н. Гипердиагностика туберкулеза у больных злокачественными новообразованиями легких // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 56-59.
7. Нейштадт А. С., Ивановский В. Б., Паукер М. Н. Этапы и качество лечебной диагностики пневмоний затяжного течения в туберкулезном стационаре // Клин. медицина. – 2011. – № 1. – С. 31-34.
8. Николаева Г. М. Диагностика диссеминированного туберкулеза и других гранулематозных заболеваний: Автореф. дис. …д-ра мед. наук. – М., 2004. – 44 с.
9. Слогоцкая Л. В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным, содержащим рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулезной инфекции: Автореф. дис. …д-ра мед. наук. – М., 2011. – 45 с.

REFERENCES

1. Balabanova Ya.M., Kryukov N.N., Kuznetsov S.I. et al. Evaluation of variations in the chest X-ray interpretation in diagnostics of tuberculosis and other respiratory diseases. *Sibir. Med. Journal*, 2005, no. 1, pp. 48-52. (In Russ.)
2. Vasilieva E.V., Pauker M.N., Gritsayj I.Yu. et al. Advantages and limitations of QuantiFERON-TB GOLD IN-TUBE in laboratory diagnostics of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 2, pp. 13-17. (In Russ.)
3. Karpina N., Posazhennikova S., Perfiliev A., Lepekha L., Demikhova O. Diagnostic errors when assessing infiltrate changes in the lungs. *Vrach*, 2015, no. 7. pp. 59-62. (In Russ.)
4. Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Koveshnikova E.Yu., Sveshnikova N.N. New tendencies in the epidemic situation of extrapulmonary tuberculosis in Siberia and Far East. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2009, no. 10, pp. 27-31. (In Russ.)
5. Kulchavenya E.V., Krasnov V.A., Skornyakov S.N. et al. Current tendencies of epidemiological situation of extrapulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 12, pp. 34-38. (In Russ.)
6. Laushkina Zh.A., Filimonov P.N. Overdiagnosis of tuberculosis in those with malignant pulmonary tumors. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 5, pp. 56-59. (In Russ.)
7. Neyshtadt A.S., Ivanovsky V.B., Pauker M.N. Stages and quality of clinical diagnostics of lingering pneumonia in tuberculosis in-patient department. *Klin. Meditsina*, 2011, no. 1, pp. 31-34. (In Russ.)
8. Nikolaeva G.M. *Diagnostika disseminirovannogo tuberkuleza i drugikh granulematoznykh zabolevaniy. Diss. dokt. med. nauk.* [Diagnostics of disseminated tuberculosis and other granulematous diseases. Doct. Diss.]. Moscow, 2004. 44 p.
9. Slogotskaya L.V. *Effektivnost kozhnogo testa s allergenom tuberkuleznym, soderzhaschim rekombinantniy belok ESAT6 CFP10 v diagnostike, vyavlenii i opredelnii aktivnosti tuberkuleznoy infektsii. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Efficiency of skin test with tuberculous allergen containing recombinant protein of ESAT6 CFP10 for diagnostics, detection and defining of the tuberculous infection activity. Doct. Diss.]. Moscow, 2011, 45 p.

10. Al-Zamel F. A. Detection and diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* // Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. – 2009. – № 7 (9). – P. 1099-1108.

11. Guglielmetti L., Conti M., Cazzadori A., Lo Cascio G., Sorrentino A., Concia E. Diagnostic sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and tuberculin skin test in active tuberculosis: influence of immunocompromission and radiological extent of disease // Infez. Med. – 2012. – № 20 (1). – P. 16-24.

12. Gupta D. et al. Sarcoidosis and tuberculosis: the same disease with different manifestations or similar manifestations of different disorders // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2012. – № 18 (5). – P. 506-516

13. Tigges S., Roberts D. L., Vydareny K. H., Schulman D. A. Routine chest radiography in a primary care setting // Radiology. – 2004. – № 2. – P. 575-578.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81-А.
Тел./факс: 8 (383) 203-78-25.

Лаушкина Жанна Александровна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
E-mail: zlaosh@list.ru

Краснов Владимир Александрович
доктор медицинских наук, профессор,
директор, заслуженный врач РФ.

Петренко Татьяна Игоревна
доктор медицинских наук,
заместитель директора по науке.

Поступила 19.05.2016

10. Al-Zamel F.A. Detection and diagnosis of Mycobacterium tuberculosis. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.*, 2009,no. 7 (9), pp. 1099-108.

11. Guglielmetti L., Conti M., Cazzadori A., Lo Cascio G., Sorrentino A., Concia E. Diagnostic sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and tuberculin skin test in active tuberculosis: influence of immunocompromission and radiological extent of disease. *Infez. Med.*, 2012, no. 20 (1), pp. 16-24.

12. Gupta D. et al. Sarcoidosis and tuberculosis: the same disease with different manifestations or similar manifestations of different disorders. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2012, no. 18 (5), pp. 506-516.

13. Tigges S., Roberts D.L., Vydareny K.H., Schulman D.A. Routine chest radiography in a primary care setting. *Radiology*, 2004, no. 2, pp. 575-578.

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040.
Phone/Fax: +7 (383) 203-78-25.

Zhanna A. Laushkina
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.
E-mail: zlaosh@list.ru

Vladimir A. Krasnov
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Director, Honored Doctor of Russia,

Tatiana I. Petrenko
Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research

Submitted as of 19.05.2016