

З.Ярилин А.А. Иммунология. / А.А. Ярилин// ГОЭТАР Медиа, 2011. – С. 145 – 147.

УДК 616.25-002:616-07

**Г.И. Гильмиярова, Е.С. Дружинина, О.В. Косарева, С.С. Карсканова,
О.В. Фаина**

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ, ЛАБОРАТОРНОЙ И
ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО
ПЛЕВРИТА В СОВРЕМЕННЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ
УСЛОВИЯХ**

Кафедра фтизиатрии и пульмонологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**G.I. Gilmiyarova, E.S. Druzhinina, O.V. Kosareva, S.S. Karskanova, O.V.
Fadina**

**FEATURES OF CLINICAL, LABORATORY AND IMMUNOLOGICAL
DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS PLEURISY IN MODERN
EPIDEMIOLOGICAL SETTINGS**

Department of Tuberculosis and Pulmonology
Ural State Medical University
Ekaterinburg, Russian Federation

Контактный E-mail: koc080389@mail.ru

Аннотация. Туберкулезный плеврит является распространенной формой внелегочного туберкулеза во всем мире. Современные методы диагностики туберкулезного плеврита немногочисленны. Мы сравнили эффективность использования коммерческой тест системы на основе детекции ИФН – гамма в плевральной жидкости и информативность внутрикожной пробы с использованием специфических антигенов ESAT-6 и CFP-10 для диагностики туберкулезного плеврита у 29 пациентов с плевральным выпотом различной этиологии. Наши результаты показали, что исследуемые методы имеют основное значение в подтверждении диагноза туберкулезного плеврита, при несущественном различии в диагностической информативности. Среди стандартных лабораторных методов подтверждения туберкулезной этиологии плеврита наибольшую информативность показали молекулярно генетические методы исследования плеврального экссудата. Уровень IFN – гамма в плевральной жидкости у пациентов с туберкулезным плевритом значительно выше, чем у пациентов с экссудативным плевритом нетуберкулезной этиологии.

Annotation. Tuberculous pleurisy is a common extrapulmonary form of tuberculosis worldwide. Current methods for diagnosing of etiology of tuberculosis pleurisy are poor. We aimed to compare the clinical efficacy of commercial IFN- γ release assay from pleural fluid and modern skin test with specifically antigens ESAT-6 and CFP-10 for the diagnosis in tuberculosis pleurisy in 29 patients with pleural effusion of different etiology. Our results showed that the tested methods have a major importance in confirming the diagnosis of tuberculosis pleurisy. Diagnostic informativeness of methods is compared at the same level. Identification of bacterial DNA in pleural exudate more informative among the standard laboratory techniques to confirm the tuberculosis etiology of pleurisy. The level of IFN - gamma in the pleural fluid of patients with tuberculosis pleurisy was significantly higher than in patients with exudative pleurisy of nontuberculosis etiology.

Ключевые слова: туберкулез, плеврит

Keywords: tuberculosis, pleurisy

Плевральный выпот сопровождает около 50 различных заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой и других систем [1].

В настоящее время отмечается рост числа больных с сочетанной патологией: туберкулез и ВИЧ – инфекция [2].

ВИЧ индуцированная иммунодепрессия значительно повышает риск развития туберкулеза. По мере прогрессирования ВИЧ инфекции отмечается уменьшение числа и ослабление функции CD-4 лимфоцитов, вследствие чего иммунная система теряет способность предупреждать рост и локализовать распространение микобактерий туберкулеза

Туберкулезный процесс у больных с ВИЧ-инфекцией, особенно на поздних стадиях заболевания (стадия 4Б, 4В и 5) характеризуется склонностью к генерализации и поражению серозных оболочек.

В настоящее время пациенты с туберкулезным плевритом составляют до 20 % среди людей, страдающих туберкулезом органов дыхания [4].

Дифференциальная диагностика этиологии синдрома плеврального выпота сложна, в виду неспецифичности клинических проявлений, олигобацилярной природе плеврального выпота, низкой чувствительности и низкой отрицательной прогностической ценности существующих методов диагностики [3, 5].

Согласно действующим федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулезного плеврита, окончательный диагноз устанавливается на основании прямых (абсолютных) или совокупности косвенных признаков специфической этиологии поражения плевры. Прямыми (абсолютными) признаками ТБ плеврита являются: обнаружение МБТ в экссудате; обнаружение казеозного некроза, специфической гранулемы или возбудителя в биоптате плевры; достоверные признаки активного туберкулеза внутригрудных лимфоузлов, легких, бронхов. Косвенными признаками ТБ плеврита являются: указание на контакт с больным ТБ; гиперергическая

реакция на пробу Манту или положительный ответ на диаскинтест; постепенное начало заболевания или наличие продромального периода до острых клинических проявлений; массивный серозный, преимущественно лимфоцитарный (у больных ВИЧ-инфекцией – лимфоцитарный или лимфоцитарно - нейтрофильный) выпот; отсутствие патологических изменений в легочной ткани; отсутствие эффекта от терапии антибиотиками широкого спектра действия; склонность к формированию плевральных сращений, осумкованию жидкости).

В рутинной клинической практике нередко диагноз туберкулезного плеврита ставится на основании исключения других возможных причин, отсутствия эффективности проводимой терапии, наличия положительной динамики при терапии противотуберкулезными препаратами. Все это определяет необходимость внедрения в широкую клиническую практику современных высокоспецифичных методов диагностики туберкулезной этиологии плеврита.

Известные иммунологические методики диагностики плеврита туберкулезной этиологии по плевральной жидкости основаны на однократном определении уровня ИФН гамма в плевральной жидкости. Данный метод реализован в отечественной тест системе «Тубинферон». Согласно инструкции производителя уровень ИФН гамма в плевральной жидкости определяется однократно, так, концентрация ИФН гамма 50 пг/мл и более свидетельствует в пользу туберкулезной этиологии плеврального выпота.

Цель исследования – оценка особенностей клинической, лабораторной диагностики плевритов туберкулезной этиологии, а также диагностической информативности тест системы «Тубинферон» для дифференциальной диагностики туберкулезных плевритов

Задачи:

1. Изучить основные клинические особенности плевритов туберкулезной этиологии в современных условиях
2. Определить средний уровень ИФН-гамма в плевральной жидкости у пациентов с плевральным выпотом туберкулезной и нетуберкулезной этиологии
3. Оценить показатели диагностической информативности тест системы «Тубинферон», а также внутрикожной пробы «ДИАСКИНТЕСТ» для диагностики плевритов туберкулезной этиологии

Материалы и методы исследования

Открытое проспективное клиническое нерандомизированное исследование 29 пациентов с экссудативным плевритом туберкулезной и нетуберкулезной этиологии, прошедших стационарный этап диагностики и лечения в клинике УНИИФ Минздрава России в 2015-2016г

Пациенты разделены на две группы:

- 1 – ая группа – пациенты с плевральным выпотом нетуберкулезной природы (НТ)(n=13);

2 – ая группа – пациенты с плевритом туберкулезной этиологии (Т) (n=16).

Диагноз был установлен в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулезного плеврита.

Методы исследования:

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

Детекция концентрации ИФН гамма в образцах плевральной жидкости методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческой тест системы «Тубинферон»

Статистическая обработка результатов с использованием программного обеспечения Statistica 6.0. Статистическая достоверность оценивалась по параметрическим – критерий Стьюдента и по непараметрическим критериям - Манна-Уитни, Уилкоксона, χ^2 . Расчёт показателей диагностической информативности производился по общепринятым формулам: чувствительность (ДЧ): $[a/(a + c)]$, специфичность (ДС): $[d/(d + b)]$, предсказательная ценность положительного результата (ППЦ): $[a/(a + b)]$, предсказательная ценность отрицательного результата (ОПЦ): $[d/(d + c)]$, диагностическая эффективность (ДЭ): $[(a + d)/(a + b + d + c)]$, где а — положительный результат при наличии заболевания, b — ложноположительный, т. е. положительный при отсутствии заболевания, c – ложноотрицательный, т. е. отрицательный при наличии заболевания, где d – отрицательный результат при отсутствии заболевания. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Половозрастной состав пациентов исследуемых групп статистически значимо не различался (табл.1).

Таблица 1

Характеристика пациентов по полу и возрасту

	1 – группа (НТ) (n=13)		2 – группа(Т) (n=16)	
	абс	%	абс	%
Мужчины, чел	9	69,2	9	56,2
Женщины, чел	4	30,8	7	43,8
Возраст, лет ($M \pm m$)	50,85 $\pm$ 4,93		38,38 $\pm$ 4,02	

$p > 0.05$

Среди пациентов с нетуберкулезными плевритами достоверных контактов с больными туберкулезом людьми установлено не было, в группе

пациентов с туберкулезом такой контакт установлен у 1 (6%) пациента. Рентгенологические признаки плеврального выпота были выявлены при профилактическом осмотре у 1 (8%) пациента в 1 группе и у 2 (12%) пациентов второй группы. Соответственно по заболеванию было выявлено 11 (84,6%) пациентов 1 группы и 15 (93,75%) – во 2 группе больных. В 1 группе пациентов признаки воспалительного ответа в виде лейкоцитоза и повышения СОЭ отмечены у 3 (23%) и 11 (84,6%) пациентов соответственно. Среди пациентов с туберкулезным плевритом лейкоцитоз отмечался у 2 (12%) пациентов, повышение СОЭ у 13 (76%) пациентов. Статистических значимых отличий по этим характеристикам установлено не было.

Методом ПЦР ДНК МБТ в плевральной жидкости обнаружено у 8 (50%) пациентов с туберкулезным плевритом и у 1 (8%) пациента с плевритом нетуберкулезной этиологии ($p < 0.05$, $t = 2.052$). КУМ в плевральной жидкости обнаружены лишь у 1 (6%) больного с плевритом туберкулезной этиологии. Роста культуры МБТ получено не было ни в одном из исследований.

В группе пациентов с плевральным выпотом нетуберкулезной природы общее количество лейкоцитов в плевральной жидкости составило $4,23 \pm 2,09$ в мкл, в группе пациентов с туберкулезным плевритом $3,08 \pm 0,91$ в мкл, различия между группами статистически не значимы.

Характер экссудата по клеточному составу в группе с туберкулезным плевритом в 94 % ($n = 15$) случаев оказался лимфоцитарным и только в 6% ($n = 1$) случаев преобладали нейтрофилы, а в группе сравнения в равной мере определялся как лимфоцитарный, так и нейтрофильный экссудат 53,8% ($n = 7$) и 46,2% ($n = 6$) соответственно ($p < 0.05$, $t = 2.052$).

При иммунологической диагностике средний уровень ИФН гамма в образцах плевральной жидкости у пациентов с плевритом туберкулезной этиологии в 13,4 раза выше чем в группе сравнения и составляет $223,27 \pm 97,82$ и $16,67 \pm 15,76$ соответственно ($p < 0.05$).

В таблице 2 представлены показатели диагностической информативности использования коммерческой тест системы «Тубинферон», а также внутрикожной пробы «ДИАСКИНТЕСТ» для диагностики туберкулезной этиологии плеврита.

Положительный Диаскин тест был определен у 10 (59%) пациентов с плевритом туберкулезной этиологии, в группе с нетуберкулезным плевритом – у одного пациента (7,7%) ($p < 0.05$), этиология плеврального выпота у данного пациента подтверждена исследованием биоптата плевры - инкапсулированная гематома, положительные иммунологические реакции можно объяснить возможным туберкулезным инфицированием.

Таблица 2

Информативность иммунологических методов диагностики этиологии
плеврального выпота

показатели диагностической информативности	Тубинферон n=29, %	ДИАСКИНТЕСТ n=20, %
ДЧ	56,25	57,1
ДС	90,0	83,3
ППЦ	90,0	88,8
ОПЦ	56,25	45,5
ДЭ	69,2	65,0

Положительный Диаскин тест был определен у 10 (59%) пациентов с плевритом туберкулезной этиологии, в группе с нетуберкулезным плевритом – у одного пациента (7,7%) ($p < 0.05$), этиология плеврального выпота у данного пациента подтверждена исследованием биоптата плевры - инкапсулированная гематома, положительные иммунологические реакции можно объяснить возможным туберкулезным инфицированием.

Выводы:

1. В условиях низкой специфичности клинико-лабораторных проявлений плевритов туберкулезной этиологии в современных условиях основное значение приобретают иммунологические методы диагностики, такие как:

определение концентрации ИФН – гамма в образцах плевральной жидкости, внутрикожная проба с использованием специфических для *M. tuberculosis* антигенов – ESAT-6, CFP-10.

2. Показатели диагностической информативности использования интерфероновых тестов как *in vitro*, так и *in vivo* находятся на одном уровне.

3. Среди прочих лабораторных и бактериологических методов диагностики туберкулезных плевритов наиболее информативными являются ПЦР исследование плевральной жидкости и определение характера экссудата по клеточному составу.

Литература:

1. Соколов В.А. Плевриты / В.А. Соколов // Екатеринбург: Баско, 1998. – 240 с.

2. Панкратова. Л. Э. Течение туберкулезного менингита в современных условиях / Л. Э. Панкратова, Н. Е. Казимирова, И.Л. Волчкова // Российский медицинский журнал . 2009. – вып.1. – С. 49 – 57.

3. Bedrossian C.M. Diagnostic problems in serous effusions / Bedrossian C.M. // Diagn Cytopathol, 1998. – Vol.19(2). – P. 131 – 137.

4. Porcel J.M. Tuberculous pleural effusion / J.M. Porcel // Lung, 2009. Vol.187. – P. 263 – 270.

5. Hooper C, Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010 / Y.C. Gary Lee, N. Maskell // Thorax. 2010.65 (Suppl 2):ii4eii17. doi:10.1136/thx.2010.136978