

На правах рукописи

Белокуров Максим Андреевич

**ИНФОРМАТИВНОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ В
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ САРКОИДОЗА
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ II СТАДИИ И ТУБЕРКУЛЕЗА
ЛЕГКИХ**

14.01.16 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Старшинова Анна Андреевна, доктор медицинских наук, руководитель отдела фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Визель Александр Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Слогоцкая Людмила Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделом, ученый секретарь, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом департамента здравоохранения города Москвы"

Ведущее учреждение: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «21» июня 2016 года в 15 часов на заседании диссертационного совета Д 208.092.01 при ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2/4, тел. (812)579-25-54).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на официальном сайте www.spbniif.ru ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2/4, тел.(812) 579-25-87)

Автореферат разослан « _____ » _____ 2016г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Виноградова Татьяна Ивановна

Актуальность исследования

Проблема дифференциальной диагностики туберкулеза и неспецифических заболеваний легких до настоящего времени остается актуальной (Бабанов С.А., 2013; Арчакова Л.И. и др., 2013; Tuna T. et al., 2013; Babu K., 2013). Сохраняются трудности, связанные с отсутствием патогномичных клинико-рентгенологических и морфологических признаков заболевания (Фролова Т.И. и др., 2012; Пономарева Е.Ю., 2013; Лепеха Л.Н. и др., 2013; Двораковская И.В. и др., 2014), что, несмотря на внедрение новых методов диагностики диссеминированных процессов, приводит к большому числу диагностических ошибок (40-60%) при постановке диагноза саркоидоза или туберкулеза органов дыхания (Баранова О.П., 2011; Илькович М.М., 2011; Шмелева Е.И., 2012; Сперанская А.А., 2013; Fan L., 2014; Kim J.S., 2014).

Число больных саркоидозом во всем мире постоянно увеличивается. В России в последние годы показатель распространенности саркоидоза составляет 20 на 100 тыс. населения (Визель И.Ю., 2014; 2015), что связано, прежде всего, с улучшением качества диагностики. Диагноз саркоидоза или туберкулеза органов дыхания может быть установлен с применением инвазивных технологий на основании морфологического исследования, как правило, в условиях противотуберкулезного учреждения. Однако по данным ряда авторов, использование в клинической практике морфологических методов исследования показало, что саркоидоподобные гранулемы (иначе говоря, саркоидная реакция) в лимфатических узлах, легких, а также других органах могут выявляться при различных процессах как инфекционных (вирусных, хламидийных, микоплазменных, микотических), так и аутоиммунных, лимфопролиферативных и паразитарных заболеваниях (Кичигина О.Н., 2012; Двораковская И.В. и др., 2014; А.В. Цинзерлинг и др., 2013, 2015; Gupta D. et al., 2012).

В диагностике туберкулеза в настоящее время широко применяются иммунологические методы (Литвинов В.И., 2011; Слогодская Л. В., 2014; Sun Q.F., 2013; Masoumi Asl. H. et al., 2015). До последнего времени проба Манту с 2 ТЕ входит в обязательный комплекс обследования при проведении дифференциальной диагностики между туберкулезом и саркоидозом (Салина

Т.Ю., 2013; Чучалин А.Г. и др., 2014; Lawn S.D., 2013). Однако данные исследований, проведенных за последние годы, демонстрируют низкую ее информативность в диагностике туберкулеза в отличие от новых диагностических тестов, информативность которых достигает 80-90% (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), квантифероновый тест (КФ) и Т-СПОТ) (Пантелеев А.М. и др., 2014; Лаушкина Ж.А., 2015; Старшинова А.А. и др., 2015; Basirudeen S.A.K. et al., 2012; Adewole O.O. et al., 2013). Исследований, посвященных сравнительной оценке информативности данных тестов в дифференциальной диагностике саркоидоза органов дыхания II стадии и диссеминированного (очагового) туберкулеза легких без бактериовыделения нет, что и послужило основанием для настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Проблема использования современных IGRA-тестов [Interferon-Gamma Release Assays (иммуноферментный метод определения антиген-стимулированной индукции гамма-интерферона)] в диагностике туберкулезной инфекции в последние десятилетия широко обсуждается в научных кругах. При этом абсолютного единства мнений не существует. Исследований, посвященных информативности иммунологических тестов в диагностике туберкулеза, достаточно много (Бородулина Е.А. и др., 2010; Литвинов В.И., 2011; Слогоцкая Л.В., 2013; Манина В.В., 2015; Ling D.I. et al., 2011; Adewole O.O. et al., 2013). Большинство авторов сходятся во мнении, что использование современных IGRA-тестов может повысить возможности диагностики туберкулеза в сложных клинических случаях. Преимущественно исследуют возможности квантиферонового теста и Т-СПОТ. По данным разных авторов, диагностическая точность IGRA-тестов составляет 72-98% (Basirudeen S.A.K. et al., 2012; Sun Q.F. et al., 2013; Sollai S. et al., 2013). Данные варьируют в различных популяционных группах и при различных формах и стадиях специфического инфекционного процесса. В отечественных публикациях в основном исследуют возможности теста с АТР в сравнении с пробой Манту с 2 ТЕ (Бородулина Е.А. и др., 2010; Дорошенкова А.Е., 2012; Старшинова А.А., 2014; 2015).

Проблема диагностики туберкулеза при отсутствии бактериовыделения в группе заболеваний, сопровождающихся синдромом легочной диссеминации, также широко исследована в современной науке. Изучаются возможности рентгенологических, бронхологических, морфологических методов исследования, однако возможности IGRA-тестов в этой области изучены недостаточно хорошо: мы нашли небольшое количество публикаций, затрагивающих данную проблему (Basirudeen S.A.K. et al., 2012; Masoumi A.H. et al., 2015). Также не проводилось сравнения всех четырех указанных тестов для оценки их диагностических возможностей при проведении дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания. Включение данных тестов (АТР, IGRA-тестов) в алгоритм диагностики может повысить его эффективность, что сократит сроки постановки диагноза и позволит направить пациента для дальнейшего наблюдения к пульмонологу.

Цель исследования: совершенствование дифференциальной диагностики туберкулеза легких и саркоидоза органов дыхания II стадии с применением иммунологических методов.

Задачи исследования:

1. Оценить информативность различных методов (клинических, рентгенологических, пробы Манту с 2 ТЕ) в дифференциальной диагностике туберкулеза легких и саркоидоза органов дыхания II стадии.

2. Определить информативность иммунологических тестов (пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, квантиферонового теста, теста Т-СПОТ) в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза легких.

3. Выявить взаимосвязь между результатами иммунологических методов, данными лучевого и морфологического исследований в дифференциальной диагностике туберкулеза легких (диссеминированного и очагового) и саркоидоза органов дыхания II стадии.

4. Разработать алгоритм дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания с применением иммунологических методов.

Научная новизна исследования

Впервые проведено сравнение иммунологических тестов (пробы с АТР, КФ теста, теста Т-СПОТ) в дифференциальной диагностике саркоидоза и

туберкулеза органов дыхания и впервые установлена их высокая информативность.

В результате проведенного исследования и статистического анализа полученных результатов доказана низкая диагностическая значимость клинического, рентгенологического методов и пробы Манту с 2 ТЕ в дифференциальной диагностике туберкулеза легких и саркоидоза органов дыхания II стадии.

Выявлен высокий процент совпадений положительных результатов [в 94,3% (АТР), 93,8% (КФ) и 94,1% (Т-СПОТ) случаев соответственно по сравнению с результатами пробы Манту с 2 ТЕ (48,4%)] иммунологических тестов с данными морфологического исследования при диссеминированном и очаговом туберкулезе легких.

Выявлено, что при саркоидозе органов дыхания II стадии морфологические изменения имеют сильную корреляционную связь с результатами пробы с АТР и Т-СПОТ, а также умеренную корреляционную связь с КФ тестом и слабую - с пробой Манту с 2ТЕ.

Теоретическая и практическая значимость

Предложен новый подход в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания с применением пробы с АТР, КФ теста и Т-СПОТ, позволяющий повысить эффективность диагностического алгоритма до 91,4%.

У пациентов с подозрением на саркоидоз органов дыхания, у которых невозможно проведение морфологической верификации диагноза, при выборе иммунологических тестов предпочтение следует отдать тесту с АТР или Т-СПОТ, которые имеют сопоставимую диагностическую эффективность и сильную корреляционную связь с морфологическими данными, характерными для саркоидоза легких.

Полученные данные позволяют обосновано ограничить необходимость проведения инвазивного вмешательства при отрицательных результатах бактериологического и молекулярно-генетического исследования мокроты, при отрицательном результате одного из иммунологических тестов (пробы с АТР, КФ теста и Т-СПОТ), при характерных для саркоидоза органов дыхания рентгенологических

изменениях.

Методология и методы исследования

При подготовке и проведении исследования была использована стандартная для диссертационного исследования методология: обоснование актуальности темы, определение целей и задач исследования. В процессе решения поставленных задач использовались математико-статистический, аналитический и графический методы. Исследование является нерандомизированным ретроспективно-проспективным типа "группа – контроль", класс доказательности – III, и основывается на результатах обследования 176 пациентов с диссеминированным и очаговым поражением легких, из которых 61 пациент с туберкулезом легких и 98 пациентов с саркоидозом органов дыхания II стадии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Стандартные методы диагностики (клиническая симптоматика, рентгенологические изменения и проба Манту с 2 ТЕ) имеют низкую диагностическую значимость в диагностике туберкулеза легких и саркоидоза органов дыхания II стадии.

2. Иммунологические тесты (проба с АТР (ДЧ (диагностическая чувствительность) – 75,0%, ДС (диагностическая специфичность) – 95,1%, ДЭ (диагностическая эффективность) – 84,7%, ПЗПР (прогностическая значимость положительного результата) – 94,2%, ПЗОР (прогностическая значимость отрицательного результата) – 78,0%), КФ тест (ДЧ – 76,9%, ДС – 90,9%, ДЭ – 82%, ПЗПР – 93,75%, ПЗОР – 69%), Т – СПОТ (ДЧ – 84,2%, ДС – 86,9%, ДЭ – 86,7%, ПЗПР – 94,1%, ПЗОР – 76,9%)) имеют высокую и сопоставимую друг с другом информативность в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания.

3. Положительные результаты иммунологических тестов: пробы с АТР, КФ теста, Т-СПОТ – совпадают с морфологической картиной, характерной для туберкулезного воспаления, в 89,1%, 90,3% и 86,4% случаев соответственно, отрицательные – с гранулематозными изменениями, характерными для саркоидоза, в 80,7%, 65,4% и 80,0% соответственно. Морфологические изменения при саркоидозе имеют сильную

корреляционную связь с результатами пробы с АТР и Т-СПОТ (АТР – $r = 0,71$, Т-СПОТ – $r = 0,73$), а также умеренную связь с КФ тестом ($r = 0,65$) и слабую с пробой Манту ($r = 0,24$).

4. Применение иммунологических тестов в разработанном диагностическом алгоритме повышает его диагностическую эффективность до 91,4% (с АТР до 84%, с КФ до 76,3% и с тестом Т-СПОТ до 81,1%) в сравнении с алгоритмом, использующим пробу Манту с 2ТЕ, эффективность которого составляет 60,6%.

Внедрение результатов работы в практику

Подан патент на изобретение и получено свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ (№ 2015617850 от 23.07.2015). Основные положения диссертации внедрены в практику работы отделения дифференциальной диагностики ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, ГБУЗ "Городская многопрофильная больница №2» г. Санкт-Петербург, ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер №5» г. Санкт-Петербург, ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ «Городская туберкулезная больница №2» г. Санкт-Петербург, а также в учебный процесс медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета и кафедры пульмонологии Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, из них пять публикаций - в ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных Минобрнауки России, две – в международных изданиях.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических мероприятиях различного уровня, в том числе на научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (г. Москва, 2015), на XVIII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, посвященной двадцатилетию медицинского факультета СПбГУ «Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье» (г. Санкт-Петербург, 2015), на XV

Всероссийском форуме с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» имени академика В.И.Иоффе. (г. Санкт-Петербург, 2015), на VIII Съезде фтизиатров и пульмонологов Узбекистана (г. Ташкент, 2015), на VII и VIII Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (г.Москва, 2015), на X Российском съезде фтизиатров «Туберкулез в России: год 2015» (г. Воронеж, 2015), на II, III и IV конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров (г. Санкт-Петербург, 2013, 2014, 2015).

Личный вклад автора. Автором определены цель и задачи работы, разработан дизайн исследования, проведен поиск и анализ 171 источника отечественной и иностранной литературы, осуществлено ведение, обследование и анализ 176 пациентов с диссеминированными и очаговыми изменениями легких. Также автор участвовал в проведении рентгенологических, иммунологических и инвазивных исследований. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, собственных результатов исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций, а также списка литературы. Работа изложена на 126 страницах, содержит 20 таблиц и иллюстрирована 21 рисунком и клиническими примерами. Список литературы включает 73 отечественных и 98 зарубежных источников.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Во **введении** обоснована актуальность темы исследования, степень ее разработанности в литературе, определена цель и задачи исследования, раскрыта научная новизна и практическая значимость работы, основные моменты методологии, а также положения, выносимые на защиту, степень личного вклада автора, данные по апробации и внедрению результатов исследования в практику.

В **первой главе**, состоящей из трех подразделов, проводится анализ научных трудов отечественных и зарубежных авторов, посвященных

проблеме дифференциальной диагностики туберкулеза легких и саркоидоза органов дыхания II стадии.

Во **второй главе** представлено описание методологии и методов исследования. Исследование, одобренное независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол №9.3 от 25.02.14), базируется на результатах обследования 176 пациентов с рентгенологической картиной синдрома легочной диссеминации в возрасте от 18 до 75 лет (96 (54,5%) женщин и 80 (45,5%) мужчин. В возрасте от 26 до 45 лет - 81 (46%), от 18 до 25 лет - 34 (19,3%) и от 46 до 75 лет – 61 (34,7%) пациент.

В 71,1% (125) случаев заболевание выявлено при проведении профилактической флюорографии легких, и лишь в 28,9% (51) – при обращении к врачу с жалобами.

Чаще всего пациентов беспокоили респираторные симптомы, такие как кашель (41,1%), несколько реже встречались субфебрилитет (15,6%), одышка (14,9%) и потливость (12,8%), боль в груди (9,2%), значительно реже снижение аппетита (3,5%) и массы тела (2,8%).

Рентгенологические изменения представлены очагами в легочной ткани, при этом в 57,9% (92) случаев изменения имели множественный характер, в 30,6% (54) – на фоне инфильтрации легочной ткани, и лишь в 27,7% (44) с односторонней локализацией. Лимфаденопатия диагностирована в 70,5% (124) случаях.

Дизайн исследования

В первой части исследования для оценки информативности клинических, рентгенологических данных и результатов пробы Манту с 2 ТЕ в дифференциальной диагностике саркоидоза органов дыхания II стадии и туберкулеза легких был проведен анализ пациентов с диссеминированными и очаговыми изменениями в легких, поступивших в ФГБУ «СПб НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России для уточнения диагноза. Диагноз устанавливался на основании данных комплексного обследования с учетом этиологических и гистологических методов. Согласно диагнозам пациенты распределены на 2 группы, в первую из которых вошли больные с туберкулезом легких, а во вторую - с саркоидозом органов дыхания II стадии. Анализ морфологического материала проводится параллельно двумя

экспертами и при совпадении заключений пациент включался в соответствующую группу. В спорных случаях привлекался третий эксперт. Пациенты с другими гранулематозными заболеваниями (17 пациентов) проанализированы отдельно.

Во второй части исследования проводилась постановка комплекса иммунологических тестов с включением серологических реакций, пробы с АТР, КФ теста и Т-СПОТ с целью оценки их информативности.

На основании полученных результатов проведен расчет информативности различных методов диагностики, дискриминантный анализ полученных данных, создана математическая модель алгоритма дифференциальной диагностики саркоидоза II стадии и туберкулеза легких с применением иммунологических тестов, который применен в ГБУЗ "Городская многопрофильная больница №2» (г Санкт-Петербург).

Следует отметить, что бактериовыделение наблюдалось лишь у 29,5% пациентов с туберкулезом легких, что отражает реальную распространенность бактериовыделения у этой группы больных. При этом в обычной клинической практике диагноз саркоидоза и туберкулеза часто устанавливают лишь на основании данных клинического и рентгенологического обследований, что приводит к большому числу ошибок и длительному наблюдению в условиях противотуберкулезной службы больных с саркоидозом, а также к получению ими специфического лечения.

Методы обследования. Всем пациентам, включенным в исследование, проведено комплексное обследование с включением клинических, рентгенологических, этиологических и иммунологических методов.

Статистический анализ полученных результатов. Обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 фирмы StatSoftInc. (США). Средние значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Для оценки взаимосвязей между признаками использовались таблицы сопряженности с применением критерия согласия Пирсона. Также использовался коэффициент корреляции Пирсона (r). Различия или показатели связи считались значимыми при уровне $p < 0,05$ и

более. Проведен расчет показателей относительного риска (RR), отношения шансов (oddsratio (OR)), диагностической эффективности, диагностической чувствительности, диагностической специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости.

Для оценки эффективности диагностического алгоритма с помощью дискриминантного анализа была построена дифференциально-диагностическая модель для диагностики саркоидоза, обладающая следующими характеристиками: Wilks' Lambda = 0,19096, F (48,64) = 1,7178, $p < 0,0216$.

В **третьей главе** для решения поставленных в исследовании задач на первом этапе была оценена диагностическая эффективность клинической и респираторной симптоматики, рентгенологического исследования, а также пробы Манту с 2ТЕ и морфологического методов.

Клиническая симптоматика имела место в 60,7% случаев в I группе и в 54,0% – во II группе пациентов. Проведен анализ наиболее значимых клинических симптомов в группах обследованных пациентов. В группе у пациентов с саркоидозом органов дыхания достоверно часто встречалась только одышка (18,4 (II) против 4,9 (I), где $\chi^2=5,9$ при $p < 0,05$). При анализе остальных симптомов достоверных различий в группах выявлено не было.

Все пациенты обследовались по поводу синдрома легочной диссеминации, однако указанный рентгенологический синдром не однороден по своим проявлениям и может встречаться при различных заболеваниях. При саркоидозе органов дыхания достоверно чаще встречались множественные (67,3 (II) против 42,6 (I), где $\chi^2 = 9,4$, $p < 0,01$) двусторонние (86,7 (II) против 49,2 (I), где $\chi^2 = 26,4$, $p < 0,01$) очаговые уплотнения легочной ткани. Достоверные различия между группами были получены также по встречаемости лимфаденопатии (97,9 (II) против 45,9 (I), где $\chi^2 = 59,3$, $p < 0,01$). Полученные данные позволили выявить наиболее характерные для саркоидоза органов дыхания II стадии рентгенологические изменения и рассчитать информативность рентгенологического метода обследования.

При анализе чувствительность к туберкулину в группах закономерно распределилась не однородно. У каждого четвертого пациента с

туберкулезом легких отмечалась отрицательная реакция на туберкулин, а у каждого второго пациента с саркоидозом – положительная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ.

Проведенный расчет показателей информативности традиционных методов диагностики представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Показатели информативности (%) клинического, рентгенологического и морфологического методов, пробы Манту с 2 ТЕ

Методы диагностики	ДЧ	ДС	ДЭ	ПЗПР	ПЗОР	RR	OR
Клинический	63,2	61,0	62,4	72,9	50,0	1,5	2,7
пр. Манту с 2 ТЕ	77,5	53,5	62,2	48,4	80,9	2,5	4,0
Рентгенологический	64,2	83,6	71,6	86,3	59,3	2,1	9,2
Морфологический	42,8	93,3	86,5	50,0	91,3	5,75	10,5

Согласно полученным данным, оценка клинической симптоматики имеет самую низкую диагностическую значимость. Высокую чувствительность, но низкую специфичность демонстрирует проба Манту с 2 ТЕ, что в целом отражает ее низкие диагностические возможности. Рентгенологическая симптоматика обладает высокой специфичностью, но низкой чувствительностью, что также снижает ее диагностическую эффективность.

Полученные данные бактериологических и молекулярно-генетических исследований позволили провести расчет информативности морфологического метода, который имеет высокую специфичность, но низкую чувствительность. Общая диагностическая эффективность морфологического исследования выше, чем у всех представленных методик (86,5%).

Таким образом, согласно полученным нами результатам на первом этапе исследования, выявлена низкая диагностическая эффективность традиционных методов, используемых в дифференциальной диагностике саркоидоза органов дыхания и туберкулеза легких, что требует поиска и внедрения новых методов диагностики.

Вторая часть **третьей главы** посвящена исследованию диагностической значимости иммунологических тестов (пробы с АТР, КФ теста, Т-СПОТ). Распределение результатов иммунологических тестов у пациентов представлено на рисунках 1 и 2.

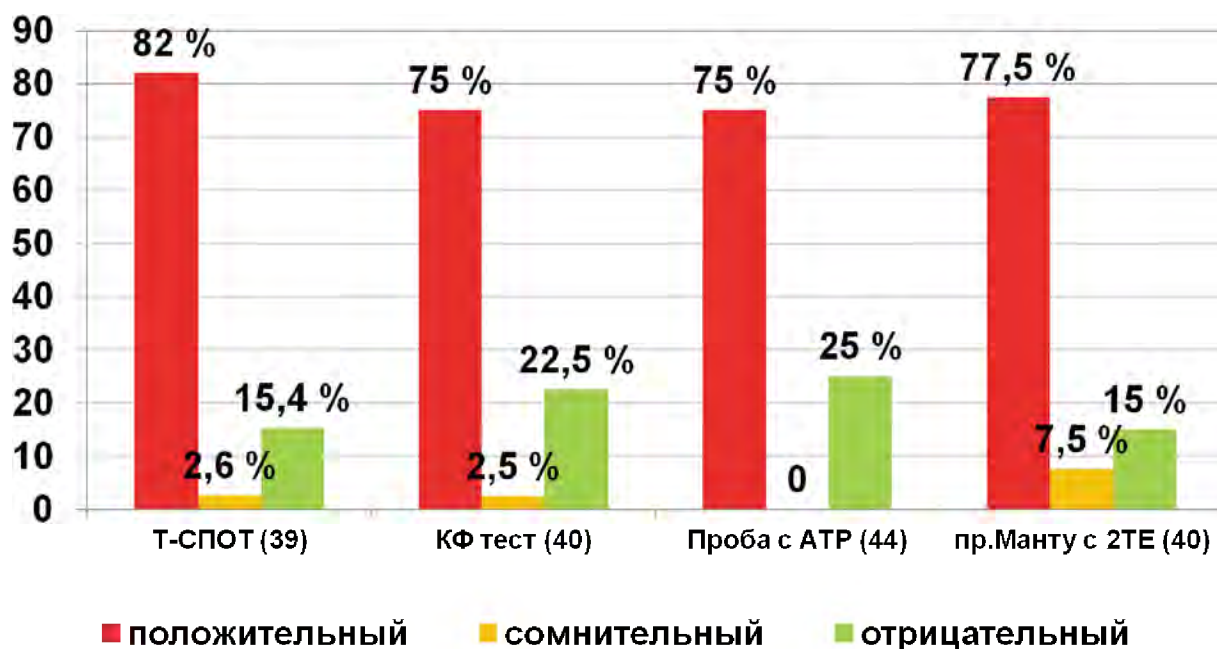


Рисунок 1. Результаты иммунологического обследования в группе I у пациентов с диссеминированным и очаговым туберкулезом легких.

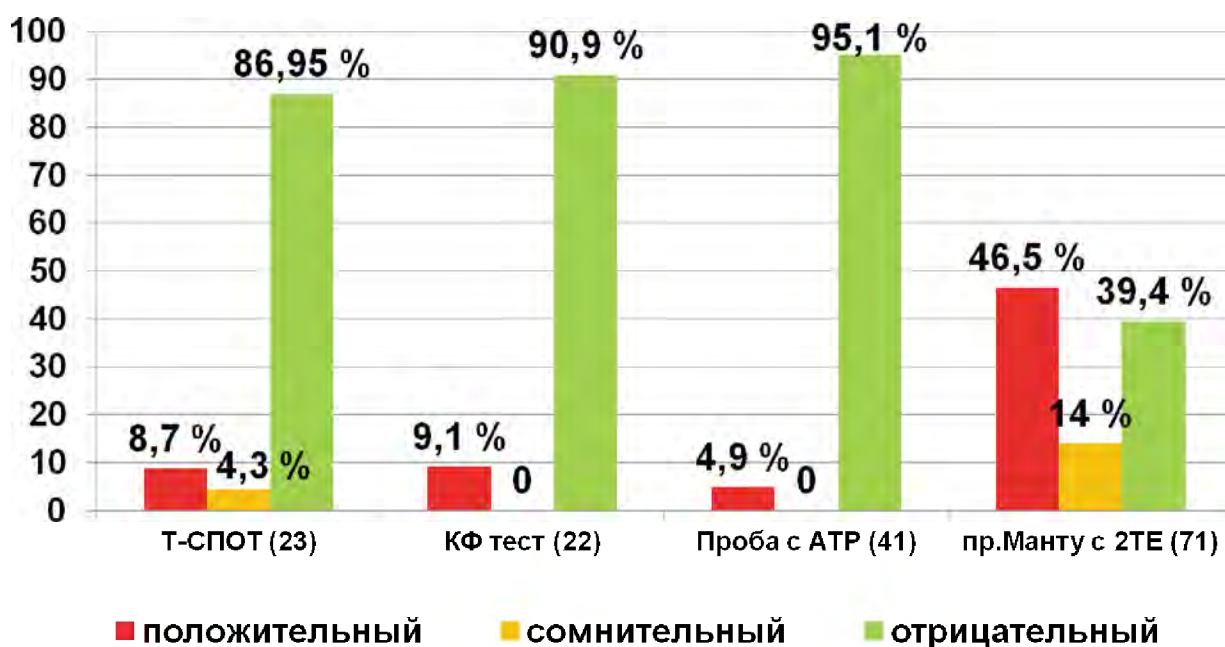


Рисунок 2. Результаты иммунологического обследования в группе II у пациентов с саркоидозом органов дыхания II стадии.

Полученные данные позволили рассчитать показатели диагностической значимости иммунологических методов и сравнить их (табл.2).

Таблица 2 - Сравнение показателей диагностической значимости иммунологических методов.

Иммунологические тесты	Показатели диагностической значимости, %						
	ДЧ	ДС	ДЭ	ПЗПР	ПЗОР	RR	OR
Т-СПОТ	84,20	86,95	86,70	94,10	76,90	4,10	53,30
КФ	76,90	90,90	82,00	93,75	69,00	3,00	33,30
АТР	75,00	95,10	84,70	94,20	78,00	4,30	58,50
пр. Манту с 2 ТЕ	77,50	53,50	62,20	48,40	80,90	2,50	4,00

Согласно приведенным в таблице 2 данным, проба с АТР и Т-СПОТ имеют наиболее высокие показатели диагностической эффективности, которые несколько превышают таковые КФ теста. Как говорилось ранее, проба Манту с 2 ТЕ имеет низкую специфичность, что в значительной степени отражается на ее общей диагностической эффективности, которой составляет лишь 62,2%.

Полученные показатели диагностической значимости иммунологических тестов (АТР (84,7%) и Т-СПОТ (86,7%)) могут быть сопоставлены с таковыми у морфологического метода (86,5%).

Согласно полученным нами данным, результаты иммунологических тестов (пробы с АТР, Т-СПОТ) имеют сильную корреляционную связь с данными морфологического исследования (АТР- $r=0,71$, Т-СПОТ - $r=0,73$), результаты КФ теста – среднюю (КФ - $r= 0,65$), в отличие от пробы Манту с 2ТЕ ($r=0,24$), которая имеет слабую связь.

В **четвертой** главе представлены результаты дискриминантного анализа полученных данных при использовании стандартного и разработанного алгоритма дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза с включением иммунологических (АТР, Т-СПОТ, КФ) методов.

Разработанный алгоритм дифференциальной диагностики схематически представлен на рисунке 3.



Рисунок 3. Алгоритм дифференциальной диагностики туберкулеза и других патологических процессов, проявляющихся синдромом легочной диссеминации с использованием современных иммунологических тестов

Для количественной оценки информативности построенных диагностических моделей была рассчитана их точность, чувствительность и специфичность.

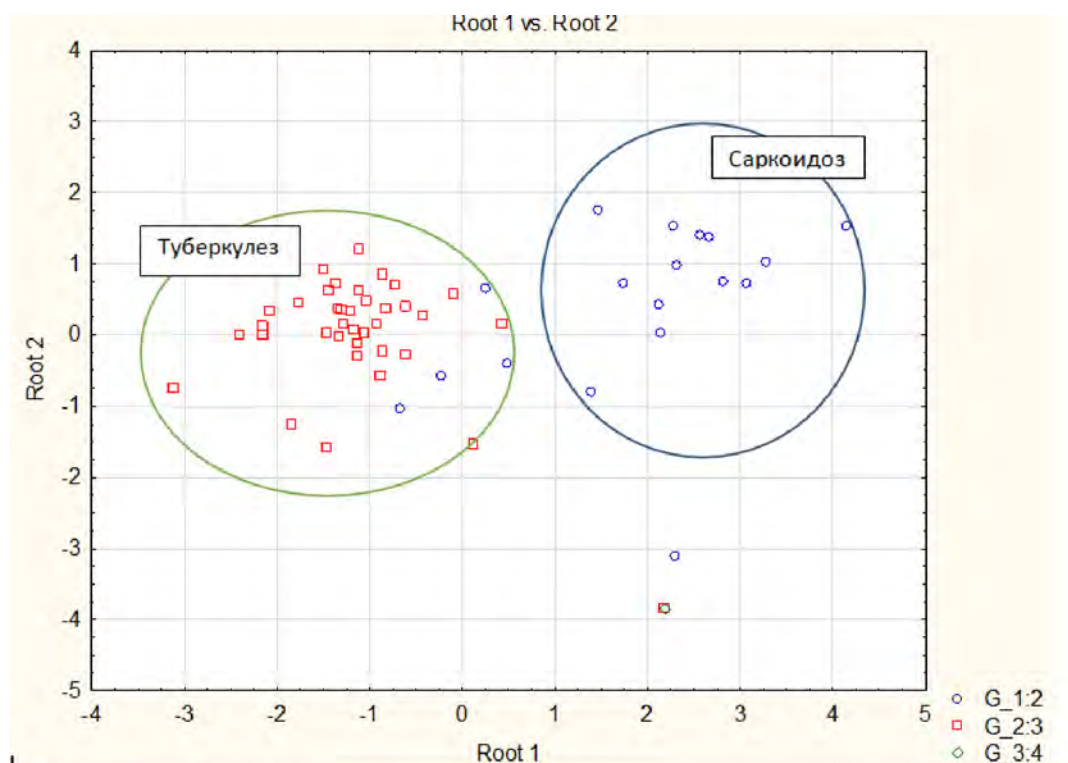


Рисунок 4. Распределение пациентов на пространстве первых двух дискриминантных функций

Согласно проведенному анализу, точность построенной модели составила 91,4%, чувствительность - 92,6%, специфичность - 75,0%.

Таким образом, согласно результатам исследования традиционные методы обследования (оценка клинической и рентгенологической симптоматики, пробы Манту с 2ТЕ), используемые при проведении дифференциальной диагностики туберкулеза легких и саркоидоза органов дыхания II стадии, имеют низкие показатели диагностической значимости. Высокая специфичность иммунологических методов (Т-СПОТ, АТР, КФ) позволила включить их в новый алгоритм, эффективность которого была доказана проведенным дискриминантным анализом и составила 91,4%. Применение данного алгоритма, позволит сократить сроки наблюдения пациентов с саркоидозом органов дыхания II стадии в условиях противотуберкулезной службы, ограничить проведение инвазивных методик в условиях специализированного стационара, своевременно направить их под наблюдение пульмонолога, а также избежать назначения курсов

противотуберкулезной терапии пациентам с синдромом легочной диссеминации неспецифического характера.

ВЫВОДЫ

1. Клинический (ДЧ – 63,2%, ДС – 61,0%, ДЭ – 62,4%, ПЗПР – 72,9%, ПЗОР – 50,0%), рентгенологический (ДЧ – 64,2%, ДС – 83,6%, ДЭ – 71,6%, ПЗПР – 86,3%, ПЗОР – 59,3%) методы и проба Манту с 2 ТЕ (ДЧ – 77,5%, ДС – 53,5%, ДЭ – 62,2%, ПЗПР – 48,4%, ПЗОР – 80,9) низко информативны в дифференциальной диагностике саркоидоза органов дыхания II стадии и диссеминированного/очагового туберкулеза легких.

2. Иммунологические тесты (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) (ДЧ – 75,0%, ДС – 95,1%, ДЭ – 84,7%, ПЗПР – 94,2%, ПЗОР – 78,0%), квантифероновый тест (ДЧ – 76,9%, ДС – 90,9%, ДЭ – 82%, ПЗПР – 93,75%, ПЗОР – 69%), Т-СПОТ (ДЧ – 84,2%, ДС – 86,9%, ДЭ – 86,7%, ПЗПР – 94,1%, ПЗОР – 76,9%) высоко информативны в диагностике диссеминированного и очагового туберкулеза легких. Их информативность сопоставима с информативностью морфологического исследования (ДЧ – 42,8%, ДС – 93,3%, ДЭ – 86,5%, ПЗПР – 50,0%, ПЗОР – 91,3%;).

3. Результаты пробы с АТР и Т-СПОТ имеют сильную корреляционную связь с морфологической картиной, характерной для туберкулезного воспаления и саркоидоза (Т-СПОТ - $r=0,73$, АТР - $r=0,71$), результаты КФ теста - умеренную корреляционную связь ($r=0,65$), тогда как проба Манту с 2ТЕ - слабую ($r=0,24$).

4. Включение иммунологических тестов (АТР, КФ, Т-СПОТ) в диагностический алгоритм повышают его эффективность до 91,4%, что значительно выше, чем при включении в комплекс диагностики пробы Манту с 2ТЕ (60,6%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дифференциальную диагностику туберкулеза и саркоидоза органов дыхания нецелесообразно проводить на основании сравнительной оценки результатов пробы Манту с 2 ТЕ, клиникой симптоматики и

рентгенологических изменений, необходимо включение иммунологических тестов (пробы с АТР, КФ теста, Т-СПОТ).

2. Положительные результаты иммунологических тестов (пробы с АТР, КФ теста, Т-СПОТ) при отсутствии выделения микобактерий туберкулеза из диагностического материала бактериологическими и молекулярно-генетическими методами требует дальнейшей верификации.

3. Отрицательные результаты тестов (пробы с АТР, КФ теста и Т-СПОТ) при наличии двусторонней лимфаденопатии, множественных очаговых поражений легких не требуют проведения дальнейшего обследования пациента в условиях специализированного фтизиатрического стационара.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации

1. **Белокуров, М.А.** Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания / М.А. Белокуров, А.А. Старшинова, В.Ю. Журавлев, Л.Д. Кирюхина, М.В. Павлова, И.В. Чернохаева, Л.И. Арчакова, В.А. Цинзерлинг, П.К. Яблонский // Журнал инфектологии. – 2015. – Т.7. №2. – С. 98-104.
2. **Белокуров, М.А.** Иммунологические методы в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания / М.А. Белокуров, А.А. Старшинова, В.Ю. Журавлев, П.К. Яблонский, М.В. Павлова, Л.Д. Кирюхина, Н.В. Сапожникова, И. А. Зайцев, О.С. Володич, А.Р. Козак // Медицинская иммунология. – 2015. – Т.17. – С. 129.
3. Старшинова, А.А. Сравнение показателей диагностической значимости иммунологических тестов в диагностике туберкулеза органов дыхания / А.А. Старшинова, **М.А. Белокуров**, В.Ю. Журавлев, П.К. Яблонский,

- М.В. Павлова, Л.Д. Кирюхин, Н.В. Сапожникова, Е.Н. Беляева, О.С. Володич, А.Р. Козак // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №7. – С. 132.
4. Цинзерлинг, В.А. Гранулематозное воспаление при микоплазменной и хламидийной инфекциях / В.А. Цинзерлинг, А.А. Старшинова, В.Е. Карев, Т.А. Новицкая, Ф.М. Мазитова, **М.А. Белокуров**, И.В. Васильев, М.В. Павлова, А.Р. Козак // Журнал инфектологии. - 2015. – Т.7, №4. – С. 5-9.
5. Павлова, М.В. Трудности дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания (наблюдение из практики) / М.В. Павлова, **М.А. Белокуров**, И.В. Чернохаева, О.А. Якунова, А.Р. Козак, В.А. Цинзерлинг // Туберкулез и болезни легких. – 2016. - №3 - С. 57 – 61.

Работы, опубликованные в других изданиях

6. **Белокуров, М.А.** Особенности клинико-рентгенологической картины саркоидоза и характера его течения в различных возрастных группах / М.А. Белокуров, Т.А. Степаненко, А.А. Старшинова // Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки и практический опыт борьбы с туберкулезом: Материалы II Конгресса «Национальная Ассоциация Фтизиатров». – СПб., 2013. – С. 92-93.
7. **Белокуров, М.А.** Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза органов дыхания с применением иммунологических методов / М.А. Белокуров, А.А. Старшинова, В.Ю. Журавлев, Л.Д. Кирюхина, Н.В. Сапожникова, Л.И. Арчакова, А.Р. Козак, О.С. Володич, П.К. Яблонский // Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки и практический опыт борьбы с туберкулезом: Материалы III Конгресса «Национальная Ассоциация Фтизиатров». – СПб., 2014. – С. 210-211.
8. **Белокуров, М.А.** Дифференциальная диагностика диссеминированных процессов в легких с применением иммунологических методов / М.А. Белокуров, А.А. Старшинова, П.К. Яблонский, В.Ю. Журавлев, М.В.

- Павлова, Л.Д. Кирюхина, А.Р. Козак, О.С.Володич// Материалы Конгресса Российской Ассоциации Радиологов. – М., 2014. – С. 52-54.
9. Манина, В.В. Диагностика туберкулеза органов дыхания с применением иммунологических методов / В. В. Манина, А. А. Старшинова, П. К. Яблонский, А. М. Пантелеев, **М. А. Белокуров**, В. Ю. Журавлев, М. В. Павлова, Н. В. Сапожникова // Туберкулез и ВИЧ-инфекция. – Киев, 2014. – №3. – С. 104-105.
 10. **Белокуров, М.А** Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза органов дыхания с применением иммунологических методов / М.А. Белокуров, А.А. Старшинова, В.Ю. Журавлев, Л.Д. Кирюхина, Н.В. Сапожникова, Л.И. Арчакова, А.Р. Козак, О.С. Володич, П.К. Яблонский // Медицинский альянс. – СПб., 2015. – №.1. – С.213-214.
 11. **Белокуров, М.А.** Сравнение информативности иммунологических методов в диагностике диссеминированного туберкулеза легких / М.А. Белокуров, А.А. Старшинова, В.Ю. Журавлев // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей: Материалы науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом. – М., 2015. – С. 53-55.
 12. **Белокуров, М.А.** Сравнение информативности иммунологических методов в диагностике диссеминированного туберкулеза легких / М.А. Белокуров, А.А. Старшинова, В.Ю. Журавлев, М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова, И.В. Чернохаева, П.К. Яблонский // Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с междунар. участием. – М., 2015. – С. 39.
 13. **Белокуров, М.А.** Сравнение информативности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза / М.А. Белокуров// Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье: Тезисы XVIII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, посвященной двадцатилетию медицинского факультета СПбГУ. – СПб., 2015. – С. 72-73.

14. Старшинова, А.А. Сравнение диагностической значимости иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания / А.А. Старшинова, **М.А. Белокуров**, В.Ю. Журавлев, Л.Д. Кирюхина, А.Р. Козак, М.В. Павлова, И.А. Зайцев, О.А. Якунова, П.К. Яблонский // Материалы VIII Съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 99.
15. **Белокуров, М.А.** Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза органов дыхания с применением иммунологических методов / М.А.Белокуров, А.А. Старшинова, В.Ю. Журавлев, Л.Д. Кирюхина, И.А. Зайцев, А.Р. Козак, П.К. Яблонский // Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии: Сборник тезисов V Международного Конгресса «Ассоциация торакальных хирургов России». – СПб., 2015. – С.35-36.
16. **Белокуров, М.А.** Повышение эффективности дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания с применением современных иммунологических тестов / М.А. Белокуров, А.А. Старшинова, В.Ю. Журавлев, А.Р. Козак, О.А. Якунова, П.К. Яблонский // Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки и практический опыт борьбы с туберкулезом: Материалы IV Конгресса «Национальная Ассоциация Фтизиатров». – СПб., 2015. – С. 388-390.
17. **Белокуров, М.А.** Случай дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями легких / М.А. Белокуров, И.В. Чернохаева, В.А. Цинзерлинг, И.В. Двораковская, Т.А. Новицкая, Ф.М.Мазитова, В.Е. Карев, М.В. Павлова, Л.И. Арчакова, А.Р. Козак // Медицинский альянс. – СПб., 2015. – №.4. – С. 99-109.