

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

Белокуров М.А., Манина В.В., Афонин Д.Н., Чернохаева И.В., Козак А.Р.,
Журавлев В.Ю., Беляева Е.Н.

ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава РФ, г. Санкт – Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования - совершенствование дифференциальной диагностики туберкулеза легких и саркоидоза органов дыхания II стадии с применением иммунологических тестов. **Материал и методы.** В ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, а также в научно-практическом центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии на базе ГУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» г. Санкт-Петербурга проведено ретроспективно-проспективное нерандомизированное исследование с обследованием пациентов с диссеминированными изменениями в легких. Работа основана на результатах обследования и анализа данных 176 пациентов с рентгенологической картиной синдрома легочной диссеминации, поступивших для обследования за период с 2013 по 2015 год. По результатам проведенного комплексного обследования пациенты были распределены на две основные группы: I группа (n=61) - с диссеминированным и очаговым туберкулезом легких), II (n=98) - с саркоидозом органов дыхания. У 17 пациентов диагностированы другие гранулематозные заболевания. **Результаты и их обсуждение.** Всем пациентам проведен иммунологический комплекс обследования с включением пробы Манту с 2 ТЕ, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, квантиферонового теста, Elispot- теста. По результатам проведенного исследования доказана низкая диагностическая значимость

клиническо-рентгенологической симптоматики, пробы Манту с 2 ТЕ. Исследование диагностической значимости современных иммунологических методов (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, квантифероновый тест и Elispot) показало их высокую информативность, что позволило разработать новый алгоритм дифференциальной диагностики с включением данных методов. **Заключение.** Проведенный дискриминантный анализ разработанного алгоритма дифференциальной диагностики с применением пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, квантиферонового теста и Elispot доказал его высокую эффективность (91,4%).

Ключевые слова: туберкулез, саркоидоз, иммунологические тесты, дискриминантный анализ, диагностическая информативность.

FEATURES OF IMMUNOLOGICAL TESTS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PULMONARY TUBERCULOSIS AND RESPIRATORY SARCOIDOSIS STAGE II

Belokurov M.A., Manina V.V., Afonian D.N, Chernokhaeva I.V., Kozak A.R., Zhuravlev V.Yu., Belyaeva Ye.N.

Abstract

Objective. Improvement of differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and respiratory sarcoidosis stage II with the use of immunological tests. **Materials and methods.** We performed non-randomized study with examination of patients with disseminated changes in lungs at St. Petersburg Science Research Institute of Phthisiopulmonology and Scientific Practical Center of intensive pulmonology and thoracic surgery of City Hospital № 2 in St. Petersburg. The study is based on the results of examination and analysis of 176 patients with radiographic pulmonary dissemination syndrome admitted to the survey for the period from 2013 to 2015. According to the results of examination patients were divided into two groups: I group (n = 61) - with disseminated and focal pulmonary tuberculosis, II group (n =

98) - with respiratory sarcoidosis. In 17 patients were diagnosed other granulomatous diseases, they were excluded. **Results and discussion.** All patients underwent an immunological complex (tuberculin skin test, Diaskintest, QuantiFERON-TB Gold, Elispot). Results of the study proved the low diagnostic value of clinical symptoms, tuberculin skin test, and X-ray. Analysis of diagnostic value of modern immunological methods (Diaskintest, QuantiFERON-TB Gold and Elispot) showed its high level that allowed development of new algorithm of differential diagnosis with inclusion of these methods. **Conclusion.** High efficiency (91.4%) of developed diagnostic algorithm of differential diagnosis with the use of Diaskintest, QuantiFERON-TB Gold and Elispot has been proven by discriminant analysis.

Key words: discriminant analysis, diagnostic informative value, immunological tests, sarcoidosis, tuberculosis

Введение. Проблема дифференциальной диагностики туберкулеза и неспецифических заболеваний легких до настоящего времени остается актуальной [1; 2; 3; 4; 5]. Сохраняются трудности, связанные с отсутствием патогномоничных клинико-рентгенологических и морфологических признаков заболевания [6; 7; 8; 9; 10; 11], что приводит, несмотря на внедрение новых методов диагностики диссеминированных процессов, к высокому числу диагностических ошибок (40-60%) при постановке диагноза саркоидоза или туберкулеза органов дыхания [3; 12; 13; 14].

Число больных саркоидозом во всем мире постоянно увеличивается. В России показатель распространенности саркоидоза составляет в последние годы 20 на 100 тыс. населения [2]. Несмотря на повсеместное внедрение в клиническую практику современных методов обследования, диагностика саркоидоза органов дыхания (СОД) представляет большие трудности. 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 при аутоиммунных, лимфопролиферативных и паразитарных заболеваниях [15; 16; 17; 18; 19].

В диагностике туберкулеза в настоящее время широко применяются иммунологические методы [20; 21; 22; 23; 24; 25]. До последнего времени проба Манту с 2 ТЕ входит в обязательный комплекс обследования при проведении дифференциальной диагностики между туберкулезом и саркоидозом [26; 27]. Данные исследований, проведенных за последние годы, демонстрируют низкую информативность пробы Манту с 2ТЕ в диагностике туберкулеза в отличие от новых диагностических тестов (пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), квантифероновым тестом (КФ) и Elispot), информативность которых достигает 80-90% [28; 29; 30; 31; 32; 33].

Проблема использования современных IGRA-тестов 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 [32; 33; 34; 35; 36; 37]. 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 Elispot. По данным разных авторов, диагностическая точность IGRA-тестов составляет 72-98% процентов [24; 28; 32; 37; 38]. 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 [20; 21; 22; 25].

Проблема диагностики туберкулеза 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. Не проводилось сравнения всех четырех указанных тестов для оценки их диагностических возможностей при проведении дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания II стадии и анализа эффективности стандартного комплекса диагностики с применением пробы Манту с 2 ТЕ и с включением высокоинформативных иммунологических тестов (пробы с АТР, IGRA-тестов). Включение данных тестов позволит повысить эффективность алгоритма дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания II стадии, 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 тестов.

Материалы и методы. Ретроспективно-проспективное нерандомизированное исследование проведено на базе отделения дифференциальной диагностики и терапии туберкулеза легких, в лаборатории патоморфологии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, а также в научно-практическом центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии на базе ГУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» г. Санкт-Петербурга, в отделе тканевых и патоморфологических методов исследования ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» федерального медико-биологического агентства. Работа основана на результатах обследования и анализа 176 пациентов с рентгенологической

картиной синдрома легочной диссеминации, поступивших для обследования за период с 2013 по 2015 гг.

Обследовано 176 пациентов с рентгенологической картиной синдрома легочной диссеминации (96 (54,5%) женщин и 80 (45,5%) мужчин). При анализе распределения по возрасту отмечалось значительное преобладание пациентов в возрасте от 26 до 45 лет - 81 пациент (46%). В 71% (125) случаев заболевание выявлено при профилактической ФЛГ, и лишь в 29% (51) случаев - пациенты обратились в связи с жалобами. При этом несколько чаще с жалобами обращались пациенты в возрасте от 46 до 75 лет.

Проведен анализ жалоб, клинической и рентгенологической симптоматики у пациентов с синдромом легочной диссеминации. Согласно полученным данным, пациенты чаще всего предъявляли жалобы на кашель (41,1%), значительно реже на повышение температуры тела (15,9%), одышку (14,9%), потливость (12,8%) и боль в грудной клетке (9,2%). Редко отмечалось снижение аппетита (3,5%) и массы тела (2,8%). Рентгенологические изменения характеризовались преимущественно очагами в легочной ткани (154; 96,9%), в 34% (54) случаев выявлялись инфильтраты. В 42,1% (67) случаев изменения были единичные, а в 57,9% (92) случаев – множественные, чаще всего (72,3%; 115) двусторонние, реже (27,7%; 44) – односторонние. Лимфаденопатия имела место в 77% (124) случаев.

Всем больным был выполнен комплекс обследования, по результатам которого пациенты были распределены на две основные группы: I группа (n=61) - с диссеминированным и очаговым туберкулезом легких (ТЛ), II группа (n=98) - с саркоидозом органов дыхания. У 17 пациентов диагностированы другие гранулематозные заболевания, которые анализировались отдельно.

В первой части исследования для оценки информативности традиционного алгоритма дифференциальной диагностики саркоидоза органов дыхания и туберкулеза легких был проведен анализ клинических и рентгенологических

данных, а также показателей пробы Манту с 2 ТЕ. После проведения стандартного комплекса и постановки диагноза проводилась постановка комплекса иммунологических реакций с включением серологических реакций, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, квантиферонового теста и Elispot с целью оценки их информативности. 29 пациентам для уточнения морфологических данных выполнено иммуногистохимическое исследование. Проведено сопоставление результатов молекулярно-генетического исследования мокроты, иммунологических тестов и данных морфологического исследования. Далее рассчитывалась информативность всех применяемых в дифференциальной диагностике туберкулеза легких и саркоидоза II стадии методов и разработанного алгоритма.

Критерием включения в исследование являлось наличие синдрома легочной диссеминации. Критериями невключения – наличие у больного злокачественного новообразования, ВИЧ-инфекции, а также деструктивного туберкулеза легких, генерализованных форм туберкулеза. Всем пациентам, включенным в исследование, проведено комплексное обследование с включением клинических, рентгенологических, этиологических и иммунологических методов.

Обследование включало физикальные, лучевые (обзорную рентгенограмму, МСКТ- грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов), инвазивные и лабораторные методы (исследование мокроты методом люминисцентной микроскопии для определения МБТ; посев на жидкую питательную среду Миддлбрук 7Н9 в системе Bactec MGIT 960, посев на плотную питательную среду Левенштейна-Йенсена).

Всем пациентам проведен иммунологический комплекс обследования с включением пробы Манту с 2 ТЕ (очищенным туберкулином в стандартном разведении), пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (АТР) (регистрационный номер: ЛСР–006435/08 от

11.08.2008). Проводилась постановка квантиферонового теста (КФ) (рег. КРД № 5393 от 02.02.10 приказом Росздравнадзора от 04.03.10 № 1682-Пр/10). Тест Elispot зарегистрирован в РФ с 2012 года (рег. УД № ФСЗ 2012/648).

Обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США) с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Количественные данные рассчитывались в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Степень связи между изучаемыми признаками определяли с помощью коэффициента корреляции по формуле Пирсона (r) для количественных данных. Различия или показатели связи считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Проведен расчет показателей относительного риска (RR), отношения шансов (odds ratio (OR)), диагностической значимости (ДЗ), диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), прогностической значимости положительного (ПЗПР) и отрицательного результата (ПЗОР) [Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова, 2006].

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

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ (протокол №9.3 от 25.02.14).

Результаты и обсуждение. При сравнении данных клинической симптоматики в группах были выявлены достоверные различия только по наличию одышки у больных саркоидозом органов дыхания ($\chi^2=5,6$, $p<0,05$). Другие симптомы отмечались у пациентов обеих групп с одинаковой частотой. Анализ рентгенологических синдромов позволил выявить некоторые достоверные различия в группах. Так пациенты II группы с СОД чаще имели

двусторонние ($\chi^2 = 26,4$ при $p < 0,01$) множественные ($\chi^2 = 9,4$ при $p < 0,01$) очаговые изменения легочной ткани и явления лимфаденопатии ($\chi^2 = 59,3$ при $p < 0,01$).

По результатам пробы Манту с 2 ТЕ достоверные различия по отрицательной чувствительности к туберкулину проявились во II группе. Однако у каждого четвертого пациента с туберкулезом отмечалась отрицательная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ, а у каждого второго пациента с саркоидозом - положительная реакция.

Далее проводился анализ результатов гистологического исследования и расчет показателей диагностической значимости метода по данным молекулярно-генетического исследования мокроты, так как, по последним данным ВОЗ (2011), молекулярно-генетические методы входят в число методов, на основании которых возможно верифицировать диагноз туберкулеза. Показатели диагностической информативности методов представлены в таблице 1.

При расчете показателей установлено (Табл.1), что клиническая симптоматика заболевания имеет низкую чувствительность и специфичность, что отражается на общей информативности метода (ДЧ=63,2%, ДС=61,0%, ДЭ=62,4%, ППЗП=72,9%, ППЗО=50%). Рентгенологический метод диагностики при высокой диагностической специфичности (83,6,0%) показывает низкую чувствительность (64,2%), что также сказывается на его общей информативности, которая не превышает 71,6% при высокой прогностической значимости положительного результата (86,3%) и низкой - отрицательного (59,3%).

Высокую диагностическую чувствительность имела проба Манту с 2 ТЕ (83,8%), однако специфичность метода не превысила 45,9%, а ДЭ составила 60,2% при низкой ПЗПР (48,4%), и 82,0% - при высокой ПЗОР (35%) соответственно.

Высокие показатели диагностической значимости получены при анализе данных гистологического исследования, так ДС составила 93,3% наряду с низкой чувствительностью метода (42,8%).

Таким образом, на первом этапе исследования доказана низкая диагностическая эффективность всех стандартных методов, которые применяются в современной дифференциальной диагностике саркоидоза органов дыхания и туберкулеза легких, что требует поиска и внедрения новых методов.

Во второй части исследования проведен расчет диагностической информативности иммунологических тестов (пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), квантиферонового теста (КФ-тест) и Elispot. Проба с АТР проводилась после забора крови на КФ и ELISPOT.

Результаты иммунологических тестов у пациентов с диссеминированным и очаговым туберкулезом легких представлены на рисунке 1.

Данные иммунологического обследования у пациентов с саркоидозом органов дыхания II стадии показаны на рисунке 2.

Все современные иммунологические тесты (АТР, КФ-тест и Elispot) показали сравнимые друг с другом высокие результаты показателей диагностической значимости. В сравнении с другими методами тесты показали наиболее значимые результаты, сопоставимые по информативности только с гистологическим методом. Данные корреляционного анализа выявили сильную прямую корреляционную зависимость между результатами КФ теста и Elispot ($r=0,8$), АТР и КФ-теста ($r=0,6$). При этом только результаты АТР имеют среднюю корреляционную зависимость с положительным результатом мокроты на наличие ДНК МБТ, по данным ПЦР ($r=0,5$).

Полученные результаты наглядно демонстрируют высокую информативность иммунологических тестов (пробы с АТР, КФ-теста и Elispot) в отличие от высокой чувствительности пробы Манту с 2 ТЕ и низкой ее специфичности, что суммарно демонстрирует низкую

диагностическую эффективность метода. Нами проведен анализ результатов всех представленных иммунологических тестов и данных морфологического исследования.

Проба Манту с 2ТЕ показывала положительную чувствительность лишь в 45,5% случаев, что подтверждается низкой эффективностью пробы (60,6%). Проба с АТР показывала положительный результат при постановке диагноза туберкулеза в 89,1% случаев, при саркоидозе органов дыхания II стадии - в 80,7%. Сопоставимые результаты с АТР продемонстрировали квантифероновый тест и Elispot (90,3% и 86,4% соответственно), которые имели положительные результаты, что совпало с данными гистологического исследования при постановке диагноза туберкулеза.

Результаты иммунологических тестов (пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, квантиферонового теста, Elispot) имеют сильную корреляционную связь (ELISPOT - 0,73, КФ - 0,65, АТР- 0,71), в отличие от пробы Манту с 2ТЕ (0,24).

Таким образом, полученные данные наглядно демонстрируют низкую информативность клинического метода, высокую чувствительность пробы Манту с 2 ТЕ, но низкую ее специфичность, что не позволяет применять метод для дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза. Рентгенологическая симптоматика диссеминированных изменений в легких же обладает высокой специфичностью, но низкой чувствительностью, что также снижает ее диагностическую эффективность и не позволяет выявить четкие критерии, характерные только для диссеминированного или очагового туберкулеза легких. Из всех стандартных методов диагностики, которые применяются на сегодняшний день, только морфологический метод имеет диагностическую эффективность 86,5%. Однако данный метод требует проведения инвазивной процедуры для забора диагностического материала и имеет субъективную оценку, которая зависит от компетентности специалиста.

Исследование диагностической значимости доступных на сегодняшний день иммунологических методов доказало высокую специфичность Elispot (86,7%), АТР (95,1%) и КФ-теста (84,6%), а также их высокую чувствительность, что важно для диагностики туберкулезной инфекции и исключения неспецифической патологии. Диагностическая значимость данных иммунологических тестов сопоставима с морфологической верификацией диагноза и превышает его по чувствительности, что дает возможность ограничить проведение инвазивной диагностики у пациентов с характерными для саркоидоза органов дыхания изменениями при условии отрицательных результатов бактериологического и молекулярно-генетического исследований мокроты на фоне отрицательных иммунологических тестов (Elispot, АТР, КФ).

Морфологическая диагностика гранулематозных заболеваний может проводиться в условиях общей лечебной сети, но она может вызывать определенные трудности даже при использовании всего арсенала современных методов. Часть гранулематозов не укладывается ни в диагноз туберкулёза, ни саркоидоза. Среди них могут быть выявлены поражения, обусловленные микоплазмами и хламидиями. Несмотря на некоторые характерные морфологические черты, их верификация возможна только при использовании иммуно-гистохимического метода. Клиническая и радиологическая картина таких поражений, а также их реальная частота нуждаются в дальнейшем изучении.

Далее проведен дискриминантный анализ полученных результатов с применением стандартных методов дифференциальной диагностики туберкулеза легких и саркоидоза органов дыхания II стадии, а также разработанного алгоритма с включением иммунологических методов (Elispot, АТР, КФ) и учетом выделенных наиболее информативных критериев клинико-рентгенологической симптоматики.

Анализ клиническо-рентгенологической симптоматики при туберкулезе легких (2) и саркоидозе органов дыхания (1) позволил выделить наиболее значимые симптомы, которые представлены в таблице 2.

Далее проведен дискриминантный анализ представленных переменных. Представленные данные позволили рассчитать точность диагностики с применением данных показателей, которая составила 60%.

На рисунке 3 продемонстрировано распределение пациентов с учетом значимых клиничко-рентгенологических показателей и результатов пробы Манту с 2 ТЕ у пациентов с синдромом легочной диссеминации.

В результате моделирования были построены функции классификации, позволяющие рассчитать вероятность того или иного диагноза. Представленные данные позволили рассчитать точность диагностики с применением данных показателей, которая составила 60%.

Как представлено на рисунке 3, пациенты с диагнозами туберкулез легких и саркоидоз органов дыхания недостаточно четко сгруппированы и не образуют два отдельных поля.

Данные, полученные при расчете иммунологических тестов, наглядно демонстрируют высокую информативность новых иммунологических тестов (пробы с АТР, КФ и Elispot) и низкую диагностическую значимость пробы Манту с 2 ТЕ в связи с ее низкой специфичностью. При использовании пробы с АТР диагностическая эффективность составляет 84%, с тестом Elispot - до 81,1% и с КФ - до 76,3%, тогда как эффективность алгоритма с пробой Манту с 2ТЕ составляет 60,6%. При этом положительные результаты тестов совпадали с морфологической картиной, характерной для туберкулезного воспаления, в 89,1%, 90,3% и 86,4% случаев соответственно, а отрицательные – с гранулематозными изменениями, характерными для саркоидоза, в 80,7%, 65,4% и 80,0% соответственно.

Низкие результаты диагностической эффективности стандартного алгоритма и высокая диагностическая значимость исследованных иммунологических

тестов (Elispot, АТР, КФ) побудили нас к разработке нового алгоритма с включением в него представленных тестов, что позволило изменить тактику ведения пациента.

Согласно полученным данным, был разработан диагностический алгоритм, который схематически представлен на рисунке 4.

Отрицательные результаты по данным этиологической диагностики требуют проведения иммунологической диагностики с постановкой одного из исследуемых тестов (Elispot, АТР, КФ). В зависимости от результата теста пациенты разделяются на две группы. Отрицательный тест в совокупности с отсутствием клинической симптоматики, с характерными рентгенологическими изменениями в виде двустороннего поражения легких со множественными очаговыми изменениями и с выраженной аденопатией чаще всего свидетельствует о саркоидозе органов дыхания II степени и требует дальнейшего наблюдения пациента в условиях стационара общей леченой сети. Положительный результат иммунологического теста с рентгенологическими изменениями в виде одностороннего поражения легких с очаговыми изменениями в легких и с односторонней аденопатией чаще всего свидетельствует о специфическом характере изменений и требует проведения дальнейшей верификации диагноза с поиском микобактерий туберкулеза в морфологическом материале.

Для оценки эффективности разработанного диагностического алгоритма с помощью дискриминантного анализа была создана математическая модель со следующими характеристиками: Wilks' Lambda =0,19096, F (48,64) =1,7178, $p < 0,0216$ - что говорит о ее достаточно высокой достоверности, а следовательно, и прогностической значимости. Наибольший вклад в диагностику оказали такие показатели, как положительный иммунологический тест, наличие инфильтративных изменений в легких и изменений внутригрудных лимфатических узлов, размер и число групп

внутригрудных лимфатических узлов; наименьшее же влияние оказала односторонность поражения легких.

На основании результатов исследования определены наиболее информативные показатели. Исходя из того, что любой математический аппарат, используемый при построении прогностического решающего правила, первоначально ставит задачу объективного выбора информативных признаков, достаточных для классификации прогнозируемых состояний, были разработаны способы формализации клинической информации, включавшие структуризацию дискретных и непрерывных параметров.

Математическое моделирование проводилось с использованием дискриминантного анализа. В результате анализа была построена модель, обладающая следующими характеристиками: Wilks' Lambda = 0,19096, $F(48,64) = 1,7178$, $p < 0,0216$ - что говорит о ее достаточно высокой достоверности, а следовательно, и прогностической значимости.

В результате моделирования были построены функции классификации, позволяющие рассчитать вероятность того или иного диагноза:

$$k_{\text{туберкулез}} = 10,6696 \times X_1 - 8,3496 \times X_2 - 2,9118 \times X_3 + 0,6685 \times X_4 + 2,9662 \times X_5 - 8,4108 \times X_6 + 4,8254 \times X_7 + 4,9738 \times X_8 + 8,8597 \times X_9 + 6,4014 \times X_{10} + 19,3563 \times X_{11} - 7,3112 \times X_{12} + 4,438 \times X_{13} + 10,3143 \times X_{14} + 49,2591 \times X_{15} + 0,0576 \times X_{16} - (6) 5,9347 \times X_{17} + 26,5516 \times X_{18} - 6,3212 \times X_{19} + 9,1482 \times X_{20} + 20,9144 \times X_{21} + 10,6201 \times X_{22} + 6,4935 \times X_{23} - 9,7992 \times X_{24} - 47,4166;$$

$$k_{\text{саркоидоз}} = 9,9773 \times X_1 - 9,2927 \times X_2 - 3,2007 \times X_3 + 1,9316 \times X_4 - 5,4915 \times X_5 - 7,5088 \times X_6 + 1,1495 \times X_7 + 6,1658 \times X_8 + 9,1983 \times X_9 + 7,0633 \times X_{10} + 15,0011 \times X_{11} - 7,2163 \times X_{12} + 3,3225 \times X_{13} + 11,499 \times X_{14} + 52,8208 \times X_{15} + 0,2014 \times X_{16} - 4,1805 \times X_{17} + 25,6674 \times X_{18} - 7,4948 \times X_{19} + 12,1744 \times X_{20} + 17,6304 \times X_{21} + 10,9167 \times X_{22} + 5,4342 \times X_{23} - 10,1921 \times X_{24} - 49,2169;$$

$$kf_{\text{другое заболевание}} = 7,64 \times X1 - 7,9964 \times X2 - 3,4779 \times X3 - 0,9997 \times X4 - 5,0929 \times X5 - 4,013 \times X6 + 8,9737 \times X7 + 5,9109 \times X8 + 12,7611 \times X9 + 10,76 \times X10 + 14,6214 \times X11 - 6,6561 \times X12 + 2,8278 \times X13 + 7,0959 \times X14 + 50,3366 \times X15 - 0,0584 \times X16 - 7,5855 \times X17 + 21,571 \times X18 - 4,2932 \times X19 + 8,2371 \times X20 + 17,1436 \times X21 + 6,809 \times X22 + 5,3092 \times X23 - 8,6003 \times X24 - 46,6542.$$

Вероятность заболевания рассчитывалась по формуле:

$$P_i = \frac{kf_i}{\sum_j^n kf_j} \times 100\%,$$

где P_i – вероятность i -го диагноза,

kf_i – функция классификации для i -го диагноза,

$\sum_j^n kf_j$ – сумма всех функций классификации, построенных в модели.

Распределение пациентов на пространстве первых двух дискриминантных функций представлено на рисунке 5.

Для количественной оценки информативности построенных диагностических моделей была рассчитана их точность, чувствительность и специфичность. Точность построенной модели составила 91,4%, чувствительность - 92,6%, специфичность - 75,0%.

Алгоритм дифференциальной диагностики туберкулеза легких и саркоидоза органов дыхания включает несколько этапов:

- первый этап – оценка клинико-рентгенологической симптоматики;
- второй этап – выявление бактериовыделения любыми доступными методами (бактериологическими и молекулярно-генетическими);
- третий этап – определение активности туберкулезной инфекции при постановке иммунологических тестов (пробы с АТР, квантиферонового теста и Elispot);
- четвертый этап – использование инструментальных (инвазивных) и хирургических методов получения диагностического материала

Практическая реализация построенных дифференциально-диагностических моделей получила отражение в программе для ЭВМ «Дифференциальная диагностика туберкулёза и саркоидоза органов дыхания» (свидетельство о регистрации программы № 2015617850 от 23.07.2015). Программа реализована на языке программирования PHP 5, имеет WEB-ориентированный интерфейс и расположена по адресу <http://spbniif.ru/s/sarcoidos11.php>

Программа состоит из двух модулей: модуля ввода данных и модуля обработки результатов - реализована на языке программирования PHP 5, имеет веб-ориентированный интерфейс и расположена по адресу <http://spbniif.ru/s/sarcoidos11.php> в сети Internet, что делает ее доступной для любого пользователя Сети.

Выводы. Таким образом, по результатам проведенного исследования установлено, что стандартные методы (клиническо-рентгенологическая симптоматика, проба Манту с 2ТЕ) в алгоритме дифференциальной диагностики диссеминированного и очагового туберкулеза легких с саркоидозом органов дыхания 2 стадии обладают низкой диагностической эффективностью. Исследование диагностической значимости иммунологических методов (Elispot, АТР, КФ) показало их высокую информативность, что позволило разработать новый алгоритм дифференциальной диагностики с включением данных методов. Проведенный дискриминантный анализ и создание математической модели с разработкой программы для ЭВМ доказал его высокую эффективность, которая составила 91,4%. Применение данного алгоритма позволяет проводить дифференциальную диагностику туберкулеза органов дыхания и саркоидоза II стадии, своевременно направить пациента с саркоидозом к пульмонологу и не назначать курсы противотуберкулезной терапии пациентам с синдромом легочной диссеминации неспецифического характера.

Литература

1. Баранова О.П., Илькович М.М., Сперанская А.А. Трудности диагностики саркоидоза органов дыхания. *Практ. Медицина* 2011; 3 (51): 58–62.
2. Визель И.Ю. Анализ выступлений и тезисов по саркоидозу, представленных на XXIII национальном конгрессе по болезням органов дыхания. *Пульмонология* 2013; 5: 115–118.
3. Илькович М.М. Диссеминированные заболевания легких. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2011; 480 с.
4. Очерки клинической пульмонологии: (к 25-летию отдела гранулематозных заболеваний легких Центрального НИИ туберкулеза РАМН) избранные труды / под ред. проф. Е.И. Шмелева. – М.: Атмосфера, 2012. – 186 с.
5. Babu, K. Sarcoidosis in tuberculosis-endemic regions: India. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* 2013; 3 (1): 53.
6. Борисов С.Е. Саркоидоз как биологическая и медицинская проблема. *Проблемы туберкулеза и болезней легких* 2006; 4: 4-8.
7. Лепеха Л. Н, Березовский Ю. С., Бурцева С. А., Ерохина М. В., Карпина Н. Л., Демьяненко Н. Г. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких и некротизирующего саркоидного гранулематоза по данным морфологического исследования. *Туберкулез и болезни легких* 2013; 2: 36–41.
8. Белокуров М.А., Старшинова А.А., Яблонский П.К. и соавт. Дифференциальная диагностика диссеминированных процессов в легких с применением иммунологических методов. *Материалы Конгресса Российской ассоциации радиологов.* Москва; 2014; 52-54.
9. Старшинова А.А., Белокуров М.А., Журавлев В.Ю. и соавт. Сравнение показателей диагностической значимости иммунологических тестов в

диагностике туберкулеза органов дыхания. Туберкулез и болезни легких 2015; 7: 132-133.

10. Двораковская И.В., Майская М.Ю., Насыров Р.А., Баранова О.П., Ариэль Б.М. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза. Архив патологии. 2014;76(1):27-31.

11. Цинзерлинг В.А., Свистунов В.В., Карев В.Е., Семенова Н.Ю. Проблемы морфологической диагностики туберкулеза. Арх. Патологии 2015; 3: 3–9.

12. Визель И.Ю., Визель А.А. Саркоидоз: взгляд на реалии сегодняшнего дня. Consilium medicum. 2012; 14 (3): 86-88.

13. Визель И.Ю., Визель А.А. Саркоидоз: современное понимание полиорганного гранулематоза. Практ. медицина 2011; 3(51): 35-38.

14. Tuna T, Ozkaya S, Dirican A, Erkan L. An intracerebral mass: tuberculosis or sarcoidosis . BMJ Case Rep 2013; 5.

15. Двораковская И.В, Рыбакова М.Г., Ариэль Б.М., Маркусевиц Е.В. Гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса как проблема клинической морфологии. Вопр. онкологии 2014; 60 (1): 109-117.

16. Фролова Т.И., Дорошенкова А.Е., Шаповалова Т.В., Ставицкая Н.В. Значение иммунопатогенетических исследований для ранней диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания. Перм. мед. журн. 2012; 29 (4): 78–84.

17. Кичигина О.Н. Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности различных вариантов саркоидоза легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Кичигина Оксана Николаевна. М. 2012; 24 с.

18. Цинзерлинг В.А., Старшинова А.А., Карев В.Е. и соавт. Гранулематозное воспаление при микоплазменной и хламидийной инфекциях. Журнал инфектологии 2015; 7 (4): 5-9.

19. Белокуров М.А., Чернохаева И.В., Цинзерлинг В.А. и соавт. Случай дифференциальной диагностики заболеваний легких с другими заболеваниями легких. Медицинский альянс 2015; 4: 99–109.
20. Чугаев Ю.П., Тюлькова Т.Е., Голубев Д.Н. и соавт. Инновационные подходы к выявлению и диагностике туберкулеза у детей. Туберкулез и болезни легких 2015; 10: 4-9.
21. Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Корнева Н.В., Якунова О. Новый подход в диагностике туберкулеза органов дыхания у детей // Медицинский альянс. 2013; 2: 43-48.
22. Корнева Н.В., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Довгалюк И.Ф. Сравнение результатов пробы Манту и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких 2013; 6: 49.
23. Литвинов В.И., Слогодская Л.В. Диаскинтест – новый иммунологический «инструмент» для диагностики туберкулеза. Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика 2011; 15: 11–21.
24. Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М. Диагностическая значимость иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Медицинская иммунология 2015; 17: 137.
25. Слогодская Л. В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность. Туберкулез и болезни легких 2013; 5:39-46.
26. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть I. Классификация, этиология, клиника. Вестник современной клин. Медицины 2014; 7 (4): 62–70.
27. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть II. Классификация, этиология, клиника. Вестник современной клин. Медицины 2014; 7 (5): 73-81.

28. Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. и соавт. Иммунологические методы в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания. Медицинская иммунология 2015; 17: 192.
29. Пантелеев А.М., Манина В.В., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. Применение T-spot у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких 2014; 9: 52-53.
30. Истомина Е.В., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. и соавт. Применение QuantiFERON®-TB Gold, TB.SPOT теста и ДИАСКИНТЕСТА в выявлении латентной туберкулезной инфекции среди контактных лиц. Медицинская иммунология 2015; 17: 135.
31. Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Васильева Е.В., Манина В.В., Павлова М.В., Сапожникова Н.В. Применение современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Журнал инфектологии 2015; 7 (3): 126-131.
32. Старшинова, А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика): дис. ...д-ра мед. наук / Старшинова Анна Андреевна. СПб. 2013; 200 с.
33. Козлова О.Ф., Тюлькова Т.Е., Козлова А.В. и соавт. Анализ реакции на Диаскинтест у детей и подростков с различными проявлениями туберкулезной инфекции. Фтизиатрия и пульмонология 2013; 1 (6): 33-34.
34. Старшинова А.А., Ананьев С.М., Корнева Н.В. и соавт. Современные иммунологические тесты в диагностике латентной туберкулезной инфекции у детей. Медицинская иммунология 2015;17 (S): 210.
35. Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф., Корнева Н.В., Ананьев С.М., Гаврилов П.В., Якунова О.А. Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей. Туберкулез и болезни легких 2014;11: С. 23-29.
36. Довгалюк И.Ф., Корнева Н.В., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Ананьев С.М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у

детей на территориях Северо-Западного региона России при внедрении в диагностику туберкулеза кожной пробы с Диаскинтестом и компьютерной томографии. Туберкулез и болезни легких 2015; 1: 4-9.

37. Masoumi A., Alborzi A., Pourabbas B., Kalani M. QuantiFERON-TB Gold and Tuberculin Skin Test for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Children. Iran J. Med. Sci. 2015; 40 (5): 411-417.

38. Лаушкина, Ж.А. Возможности применения Quantiferon-TB Gold –теста при проведении дифференциальной диагностики туберкулеза легких и саркоидоза . Туберкулез и болезни легких 2015; 5: 106-107.

Ответственный за переписку: Старшинова Анна Андреевна, +79052043861, e-mail: starshinova_777@mail.ru

Таблица 1

Показатели информативности методов диагностики

Методы диагностики	ДЧ	ДС	ДЭ	ППЗП	ППЗО	RR	OR
клинический	63,2	61,0	62,4	72,9	50,0	1,5	2,7
проба Манту 2 ТЕ	83,8	45,9	60,2	48,4	82,3	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

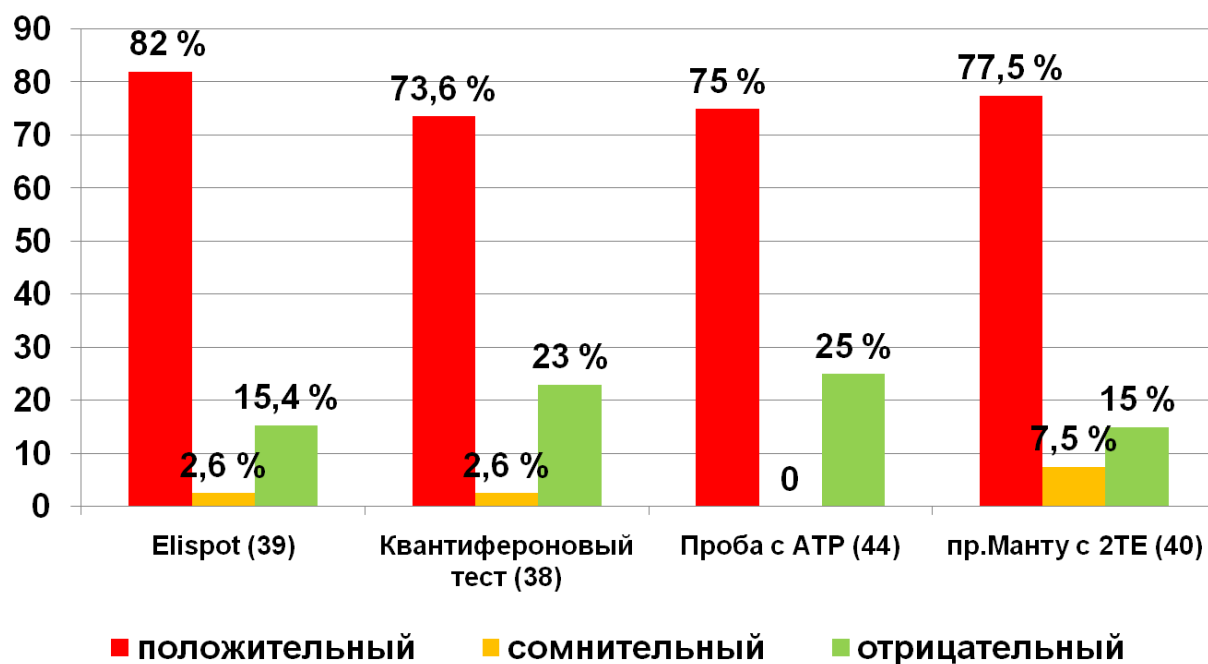


Рис. 1. Результаты иммунологических тестов у пациентов с очаговым и диссеминированным туберкулезом легких с бактериовыделением.

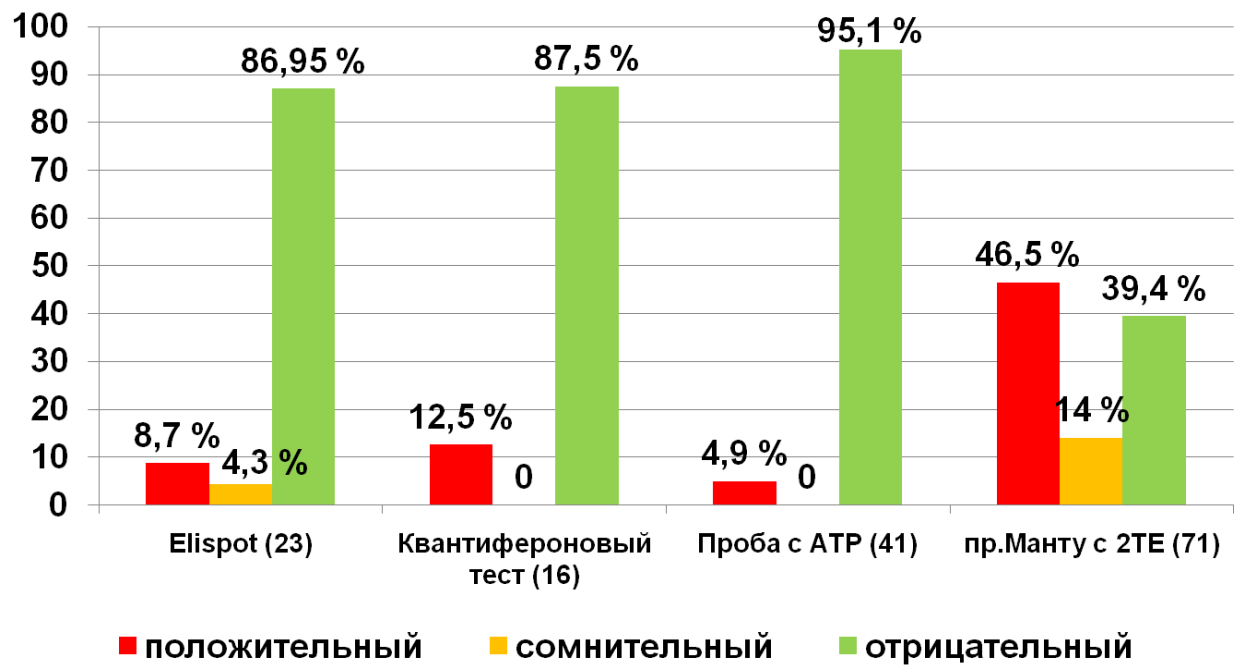


Рис.2 Результаты иммунологических тестов у пациентов с саркоидозом органов дыхания II стадии.

Таблица 3

Показатели информативности методов диагностики

Методы	ДЧ	ДС	ДЭ	ППЗП	ППЗО	RR	OR
Проба с АРТ	75	95,1	84,7	94,2	78	4,3	58,5
Квантифероновый тест	76,9	90,9	82	93,75	69	3,0	33,3
Elispot	84,2	86,9	86,7	94,1	76,9	4,1	53,3
Проба Манту с 2 ТЕ	77,5	53,5	62,2	48,4	80,9	2,5	4,0

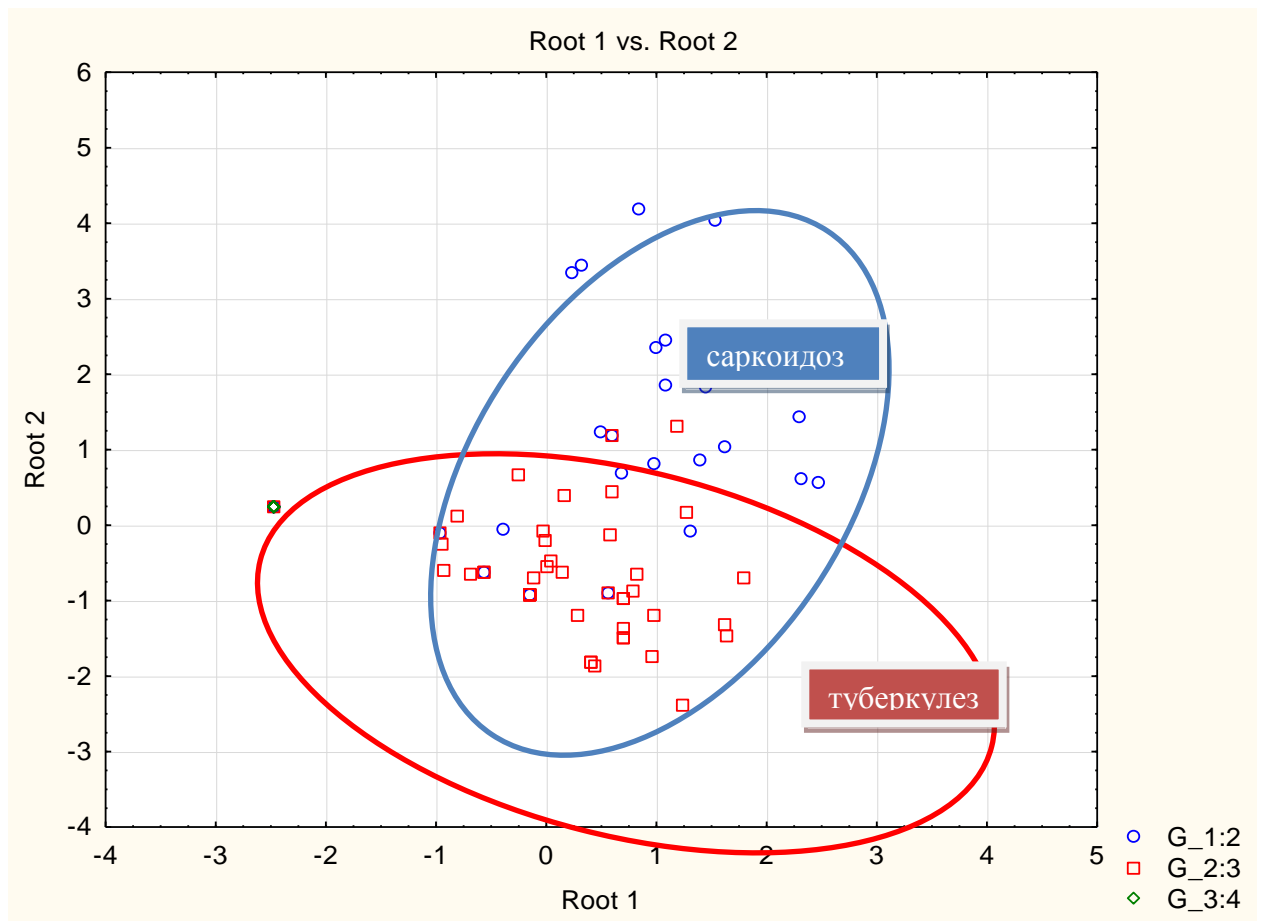


Рис. 3. Распределение пациентов с учетом значимых клиничко-рентгенологических показателей и результатов пробы Манту с 2 ТЕ у пациентов с синдромом легочной диссеминации



Рис. 4 Алгоритм дифференциальной диагностики туберкулеза легких и саркоидоза органов дыхания II стадии.

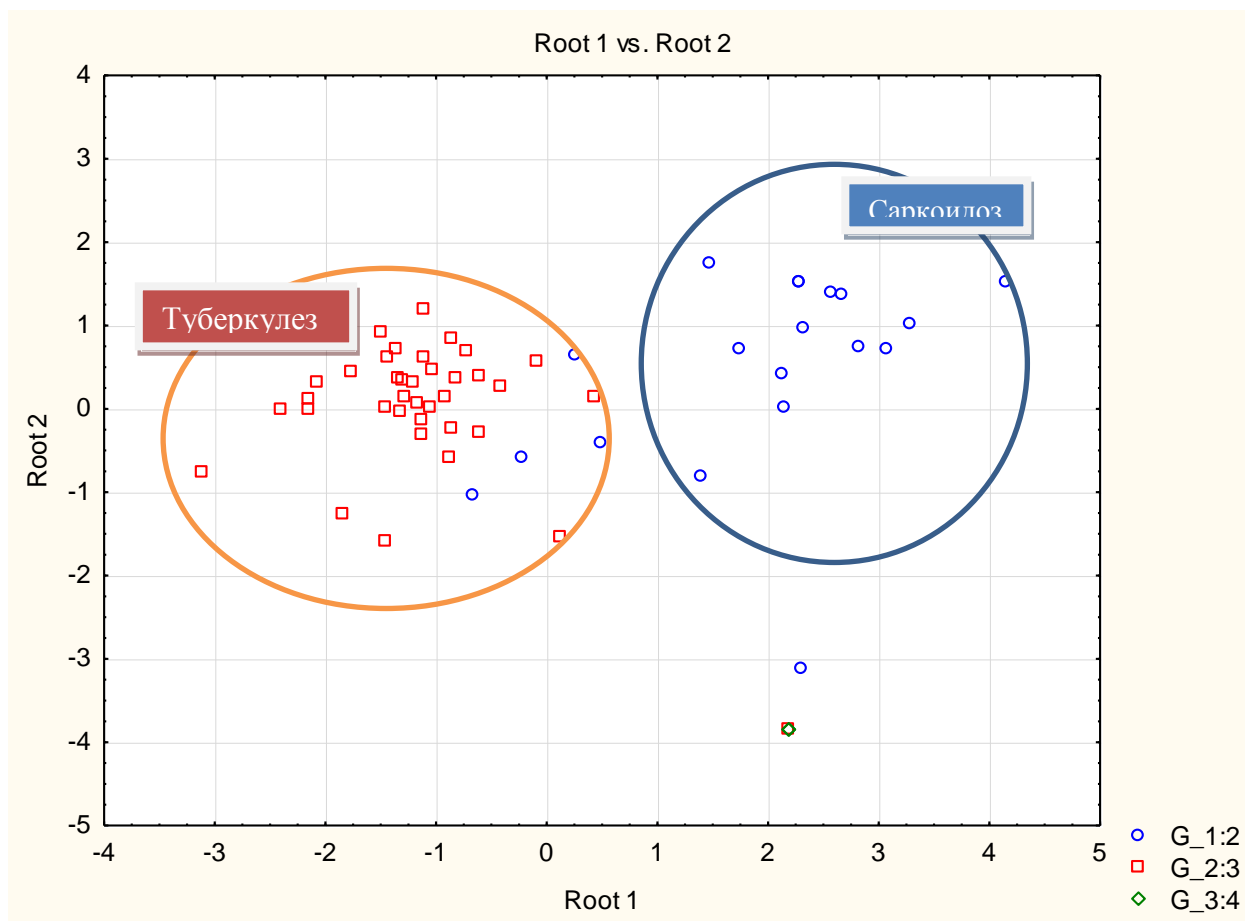


Рис. 5. Распределение пациентов на пространстве первых двух дискриминантных функций