

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НОВОСИБИРСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Лаушкина Жанна Александровна

**ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ  
ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ**

14.01.16 – фтизиатрия

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор,  
Заслуженный врач Российской Федерации  
Владимир Александрович Краснов

Новосибирск – 2016

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ. . . . .	6
ГЛАВА 1 ПРОБЛЕМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). . . . .	16
1.1 Анализ современного состояния диагностики туберкулёза лёгких . . . . .	16
1.2 Современные аспекты дифференциальной диагностики злокачественных новообразований лёгких. . . . .	24
1.3 Вопросы дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии. . .	29
1.4 Трудности дифференциальной диагностики диффузных заболеваний лёгких. . . . .	34
1.5 Диагностические возможности во фтизиопульмонологии. . . . .	42
1.5.1 Бактериологические методы диагностики. . . . .	42
1.5.2 Молекулярно-генетические методы диагностики туберкулёза. . . . .	44
1.5.3 Значение лучевых методов диагностики во фтизиопульмонологии. . . . .	46
1.5.4 Применение иммунологических методов в диагностике туберкулёза лёгких. . . . .	50
1.5.5 Значение морфологической диагностики во фтизиопульмонологии. . . . .	54
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. . . . .	59
2.1 Дизайн исследования. . . . .	59
2.2 Общая характеристика пациентов I и II групп наблюдения. . . . .	71
2.3 Методика проведения QuantiFERON <sup>®</sup> -TB Gold теста. . . . .	74
2.4 Методика постановки проб с препаратом ДИАСКИНТЕСТ. . . . .	75
2.5 Методика проведения теста GeneXpert MTB-RIF. . . . .	76
2.6 Методы статистического анализа данных. . . . .	77
ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЁГКИХ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ ВО ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЕ. . . . .	79
3.1 Анализ структуры заболеваний при госпитализации диагностических пациентов в противотуберкулёзные стационары. . . . .	79

3.2	Социально-демографические особенности пациентов группы ретроспективного исследования. . . . .	80
3.3	Особенности эпидемиологического анамнеза у больных ретроспективного исследования. . . . .	82
3.4	Характеристика начала заболевания у пациентов с различными заболеваниями лёгких. . . . .	84
3.5	Особенности клинических проявлений заболеваний лёгких. . . . .	86
3.6	Результаты лабораторного и инструментального обследования у больных туберкулёзом и нетуберкулёзными заболеваниями лёгких. . . . .	91
3.7	Рентгенологические особенности заболеваний лёгких. . . . .	94
3.8	Социально-демографические, клинические, лабораторные и рентгенологические предикторы анализируемых заболеваний. . . . .	97
3.8.1	Предикторы туберкулёза лёгких. . . . .	97
3.8.2	Предикторы внебольничной пневмонии. . . . .	100
3.8.3	Предикторы злокачественных новообразований лёгких. . . . .	103
3.8.4	Предикторы саркоидоза органов дыхания. . . . .	104
ГЛАВА 4 ОЦЕНКА ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЁГКИХ. . . . .		114
4.1	Длительность диагностического периода в группах наблюдения. . . . .	114
4.2	Факторы, ассоциированные со сроками диагностики. . . . .	124
ГЛАВА 5 ОЦЕНКА СРОКОВ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ЛЁГОЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ В УСЛОВИЯХ ФТИЗИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА. . . . .		137
5.1	Ретроспективный анализ факторов, определяющих длительность госпитализации. . . . .	137
5.2	Ассоциации между факторами, на основании которых принимались диагностические решения. . . . .	147
5.2.1	Значение микробиологических тестов в дифференциальной	

диагностике туберкулёза лёгких. . . . .	147
5.2.2 Анализ ассоциаций факторов при различном характере рентгенологических изменений лёгочной ткани. . . . .	151
ГЛАВА 6 АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ЭТАПОВ ПРОЦЕССА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛЁГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ В ТУБЕРКУЛЁЗНОМ СТАЦИОНАРЕ. . . . .	162
6.1 Первичный диагноз. . . . .	162
6.2 Пути пересмотра или установления окончательного диагноза. . . . .	164
6.3 Роль неопределённости рентгенологических заключений в сроках установления диагноза. . . . .	166
6.4 Анализ факторов, послуживших основанием для установления заключительного диагноза. . . . .	169
6.5 Роль противотуберкулёзной терапии в длительности госпитализации. . . . .	170
ГЛАВА 7 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ВО ФТИЗИАТРИИ. . . . .	174
7.1 Оценка диагностической ценности методики GeneXpert MTB/RIF для выявления туберкулёза лёгких. . . . .	174
7.2 Анализ результатов кожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ. . . . .	177
7.3 Значение квантиферонового теста в диагностике туберкулёза лёгких. . . . .	180
7.4 Оценка сроков госпитализации непрофильных больных в зависимости от применяемого комплекса диагностических мероприятий. . . . .	186
ОБСУЖДЕНИЕ. . . . .	200
ВЫВОДЫ. . . . .	237
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. . . . .	239
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. . . . .	240
СПИСОК ОБОЗНАЧЕНИЙ В РИСУНКАХ. . . . .	242
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. . . . .	244
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. . . . .	277
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Скриншоты компьютерной программы дифференциальной диагностики наличия туберкулёза, саркоидоза,	

злокачественных новообразований лёгких и внебольничной пневмонии. . . . .	283
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Алгоритм дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких. . . . .	286

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность избранной темы**

Ранняя диагностика туберкулёза лёгких и заболеваний органов дыхания является важнейшей составляющей практической деятельности врачей многих специальностей, что обусловлено их распространённостью, социальной и экономической значимостью [57; 61; 108; 160; 322].

Туберкулёз продолжает оставаться одной из наиболее существенных проблем здравоохранения, как во всем мире, так и в Российской Федерации. [98; 106; 162; 246; 322].

Несвоевременная диагностика приводит к росту количества осложнений, позднему началу лечения, ухудшает прогноз и увеличивает риск распространения туберкулёзной инфекции в обществе [75; 166; 239; 303].

Имеются объективные трудности своевременной диагностики туберкулёза, рака лёгкого, пневмонии, саркоидоза, что связано со сходством клинико-рентгенологических проявлений данных заболеваний [25; 40; 76; 85; 125; 187; 294; 306].

Стандартные методы обследования (бактериологические, рентгенологические, туберкулинодиагностика) имеют свои ограничения и не всегда способны обеспечить быструю и точную диагностику туберкулёза лёгких [37; 100; 173; 187; 304; 325; 323].

Кроме того, информативность результатов рентгенологического исследования органов грудной клетки зависит как от объективных (разрешающие возможности лучевых методов диагностики), так и от субъективных факторов (квалификации врача-рентгенолога, его умения выявлять патологические изменения в лёгких и правильно их интерпретировать) [186].

### **Степень разработанности темы диссертации**

Анализ литературных данных свидетельствует о наличии сохраняющихся сложностей дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких. Частота случаев

расхождения первичного и установленного диагнозов при туберкулёзе лёгких, злокачественных новообразованиях лёгких, пневмонии и саркоидозе органов дыхания составляют от 16,7 % до 97,1 % [42; 47; 58; 85; 116; 140; 164; 187].

Помимо факта установления точного диагноза при любом заболевании, немалую роль в прогнозе имеют и сроки его верификации [141; 166; 184; 312].

Во фтизиопульмонологии уделяется недостаточно внимания анализу длительности и качества диагностического периода на разных его этапах у больных с заболеваниями лёгких и гипердиагностики туберкулёза у пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями.

Но, тем не менее, в последние годы в диагностике туберкулёза нашли применение новые молекулярно-генетические (GeneXpert MTB/RIF тест) и иммунологические (кожная проба Диаскинтест и клеточный тест *in vitro* QuantiFERON<sup>®</sup> TB Gold) методы [30; 94; 132; 214; 218; 236; 325]. Однако, эффективность комплекса вышеуказанных тестов при проведении дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, злокачественных новообразований лёгких и саркоидоза органов дыхания изучена недостаточно.

Наряду с тем, что во фтизиопульмонологии существуют стандарты дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких, однако, значительную помощь могут оказать компьютерные дифференциально-диагностические программы, основанные на статистическом анализе социально-демографических, анамнестических, клинических, лабораторных и рентгенологических предикторов туберкулёза, внебольничной пневмонии, злокачественных новообразований лёгких и саркоидоза органов дыхания.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности проблемы улучшения дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких с учётом факторов, сопряжённых со сроками верификации диагноза и внедрения современных высокоинформативных диагностических технологий, что определило цель и задачи данного исследования.

## **Цель исследования**

Сокращение сроков дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких на основе системного многофакторного анализа предикторов заболеваний лёгких, причин задержки верификации диагноза, а также применения комплекса современных диагностических методов.

## **Задачи исследования**

1. Выявить и представить комплекс диагностических признаков заболеваний лёгких, наиболее часто выявляемых во фтизиатрической службе, на основе систематизации их социально-демографических, анамнестических, клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений.

2. Оценить продолжительность дифференциально-диагностических мероприятий у больных туберкулёзом лёгких и больных с наиболее часто встречающимися во фтизиатрии лёгочными заболеваниями.

3. Установить факторы, влияющие на сроки диагностического периода в целом и догоспитального его этапа у больных туберкулёзом лёгких и диагностических пациентов.

4. Проанализировать сроки и качество диагностирования заболеваний лёгких в условиях противотуберкулёзного стационара.

5. Провести анализ диагностической информативности комплекса современных лабораторных и иммунологических методов (QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold теста, Диаскинтеста и Gene-Xpert MBT-RIF) для верификации туберкулёза лёгких.

6. Разработать способ вероятностной оценки наличия туберкулёза лёгких и наиболее часто встречающихся лёгочных заболеваний во фтизиатрической практике на основе компьютерной обработки социально-демографических, анамнестических, клинических, лабораторных и рентгенологических предикторов данных заболеваний и оценить его диагностическую информативность.

7. Определить комплекс диагностических мероприятий и оценить его влияние на сроки дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких во фтизиатрическом стационаре.

## **Научная новизна**

Проведено ранжирование признаков заболеваний лёгких, наиболее часто выявляемых во фтизиатрических стационарах, ошибочно диагностированных как туберкулёз лёгких, по их информативности.

Установлены группы предикторов характерных для наиболее часто встречающихся заболеваний лёгких во фтизиатрии (туберкулёз лёгких, саркоидоз органов дыхания, внебольничная пневмония и злокачественные новообразования лёгких).

Дана оценка продолжительности верификации диагноза туберкулёза лёгких, саркоидоза органов дыхания, внебольничной пневмонии и злокачественных новообразований лёгких на догоспитальном, госпитальном этапах и определены ассоциированные с ней факторы.

Проведён анализ влияния неопределённости рентгенологических заключений, клинических, лабораторных данных на принятие врачами ошибочных решений у диагностических больных.

Изучена эффективность применения комплекса новых лабораторных и иммунологических методов (QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold теста, Диаскинтеста и Gene-Xpert MTB-RIF) при дифференциальной диагностике туберкулёза лёгких.

Разработана прикладная компьютерная программа дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких на основе вероятностной оценки наличия туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, саркоидоза органов дыхания, злокачественных новообразований лёгких с учётом социально-демографических, анамнестических, клинических, лабораторных и рентгенологических предикторов данных заболеваний.

Сформирован алгоритм дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких, с использованием разработанной прикладной компьютерной дифференциально-диагностической программы и методов ускоренной диагностики туберкулёза лёгких.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Для снижения риска наиболее частых диагностических ошибок и сокращения сроков дифференциальной диагностики заболеваний лёгких выделены предикторы заболеваний на основании проведённого многофакторного математического анализа социально-демографических, анамнестических, клинических, лабораторных, рентгенологических данных.

Выявлены факторы, ассоциированные с длительностью диагностического периода у больных с подозрением на туберкулёз лёгких, расширяющие возможности его сокращения.

Оптимизация диагностического процесса приобретает решающее значение для более ранней верификации диагноза, начала специфической терапии и предотвращения осложнений.

Результаты проведённого исследования диагностической эффективности комплекса современных лабораторных и иммунологических методов (QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold теста, Диаскинтеста и Gene-Xpert MBT-RIF) позволяют сократить сроки госпитализации непрофильных больных туберкулёзных стационаров.

На основании рассчитанных предикторов вероятности, разработан и внедрён в практику способ вероятностной оценки наличия туберкулёза лёгких, саркоидоза органов дыхания, внебольничной пневмонии и злокачественных новообразований лёгких с применением компьютерной обработки данных; определены чувствительность и специфичность данного способа.

Полученные результаты проведённого клинического исследования с применением комплекса диагностических методов у пациентов с подозрением на туберкулёз лёгких легли в основу рекомендаций, направленных на сокращение сроков установления диагноза туберкулёза лёгких и нетуберкулёзных заболеваний, выявляемых во фтизиатрических учреждениях.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Для решения поставленных задач выполнено ретроспективно-проспективное

когортное исследование, объектом которого явилась медицинская документация пациентов с подозрением на туберкулёз лёгких трёх фтизиатрических стационаров г. Новосибирска за период 2002–2014 гг. Проведена оценка анамнестических сведений, клинико-лабораторных данных, результатов бронхологического обследования, лучевой диагностики, данных патоморфологического исследования у 540 пациентов.

Задачи № 1–4 решены на основании ретроспективного анализа медицинской документации 383 больных. Проведён анализ диагностической деятельности фтизиатрического стационара на примере ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России. Задачи № 5–7 решены в ходе проспективного когортного исследования, объектом которого служили больные туберкулёзом и нетуберкулёзными заболеваниями лёгких ( $n = 70$ ) за период 2012–2014 гг.

В результате проведённого исследования разработан способ вероятностной оценки наличия туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, саркоидоза органов дыхания, злокачественных новообразований лёгких на основе компьютерной обработки социально-демографических, анамнестических, клинических, лабораторных и рентгенологических предикторов данных заболеваний.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Установлен комплекс диагностических предикторов туберкулёза и заболеваний лёгких, наиболее часто ошибочно диагностированных как туберкулёз, на основе анализа их социально-демографических, анамнестических, клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений.

2. Продолжительность сроков верификации диагноза при всех заболеваниях лёгких, выявляемых во фтизиатрической службе, неоправданно затяжная. Определены факторы, сопряжённые с пролонгацией диагностического периода.

3. Выявлены факторы, влияющие на своевременность и качество диагностирования в условиях противотуберкулёзного стационара.

Неопределённость рентгенологических заключений приводит к гипердиагностике туберкулёза лёгких и ошибочному назначению противотуберкулёзной терапии.

4. Применение комплекса диагностических тестов (QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold теста, Диаскинтеста и Gene-Xpert MBT-RIF) при верификации диагноза туберкулёза является высокоинформативным, высокоспецифичным и эффективным. При сопоставимой диагностической эффективности QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold и Диаскинтеста, последний менее затратен и его применение предпочтительно.

5. Разработанный способ вероятностной оценки наличия туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, саркоидоза органов дыхания, злокачественных новообразований лёгких на основе компьютерной обработки социально-демографических, анамнестических, клинических, лабораторных и рентгенологических предикторов данных заболеваний эффективен и имеет высокую чувствительность и специфичность.

6. Предлагаемый комплекс диагностических методов позволяет сократить срок госпитализации больных с нетуберкулёзными заболеваниями лёгких во фтизиатрическом стационаре до  $(19,2 \pm 7,9)$  дней и установить точный диагноз в 98,6 % случаев.

### **Степень достоверности**

Достоверность обусловлена соответствием поставленных цели и задач структуре исследования, на основе достаточного количества наблюдений ( $n = 540$ ).

Результаты исследования получены при ретроспективной и проспективной оценке обширного клинического материала с использованием современных методов диагностики на основе глубокого анализа клинико-рентгенологических проявлений заболеваний лёгких, наиболее часто встречающихся во фтизиатрической практике; проведённого детального анализа продолжительности диагностического периода на всех этапах оказания диагностической помощи при основных четырёх группах заболеваний и установления ассоциированных

факторов; применения современных методов статистического и математического анализа, позволивших решить поставленные в работе задачи.

### **Апробация работы**

Основные материалы исследования доложены и обсуждены на: внутренней конференции ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России (Новосибирск, 2007); 8-м съезде врачей-фтизиатров (Москва, 2007); юбилейной конференции посвящённой 70-летию образования Новосибирской области (Новосибирск, 2007); конгрессе Европейского респираторного общества (Берлин, 2008); конгрессе Европейского респираторного общества (Вена, 2009); научно-практической конференции с международным участием «Мониторинг туберкулёза и сопутствующие заболевания» (Иркутск, 2011); всероссийской научно-практической конференции «Модернизация фтизиатрии. Современные технологии оказания противотуберкулёзной помощи населению» (Екатеринбург, 2011); конгрессе Европейского респираторного общества (Вена, 2012); Учёном совете ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России (Новосибирск, 2012); международной конференции международного союза по борьбе с туберкулёзом и болезнями легких (Куала-Лумпур, 2012); международной конференции международного союза по борьбе с туберкулёзом и болезнями легких (Париж, 2013); 2-м конгрессе национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2013); 2-ой конференции молодых учёных Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза (Новосибирск, 2014); юбилейной научно-практической конференции, посвящённой 70-летию образования Новосибирского научно-исследовательского туберкулёза «Эффективное решение проблем туберкулёза: от научной идеи до медицинской практики» (Новосибирск, 2014); конгрессе Европейского респираторного общества (Мюнхен, 2014); международной конференции международного союза по борьбе с туберкулёзом и болезнями легких (Барселона, 2014); конгрессе Европейского респираторного общества (Амстердам, 2015);

международной конференции международного союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких (Кейптаун, 2015).

Диссертационная работа апробирована на заседании Ученого совета ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России (Новосибирск, 2016).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, номер государственной регистрации 01201361711.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практику ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, КГКУЗ «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер», КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер» (г. Омск); ряд положений диссертационной работы внедрён в курс лекций кафедры туберкулеза факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 37 научных работ, в том числе 1 монография, 1 патент на изобретение и 11 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 286 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка обозначений в рисунках, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы

представлен 327 источниками, из которых 160 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 23 таблиц и 47 рисунков.

### **Личный вклад автора**

Автором определены цель и задачи работы, разработан дизайн исследования, проведён поиск и анализ литературы. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

# ГЛАВА 1 ПРОБЛЕМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЕЁ ЭФФЕКТИВНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Анализ современного состояния диагностики туберкулёза лёгких

Ранняя диагностика туберкулёза лёгких (ТБ) и заболеваний органов дыхания является важнейшей составляющей практической деятельности врачей многих специальностей, что обусловлено их распространённостью, социальной и экономической значимостью [33; 57; 60; 61; 98; 104; 157; 160; 212; 258; 322].

Туберкулёз продолжает оставаться одной из наиболее существенных проблем здравоохранения, как во всем мире, так и в Российской Федерации [28; 106; 108; 145; 162; 173; 246; 260; 322].

Несмотря на интенсивное развитие фтизиатрической помощи, разработку и внедрение новых методов диагностики и эффективных средств лечения, заболеваемость туберкулёзом остаётся на высоком уровне. В 2014 году, по оценкам ВОЗ, 9,0 млн. людей заболели ТБ и 1,5 млн. – умерли от этого заболевания [322].

На данный момент уровень заболеваемости в Российской Федерации остаётся на стабильно высоком уровне и составил в среднем 59,5 человек на 100 000 населения в 2014 г. И, хотя, в последние годы отмечается некоторая тенденция к снижению смертности от туберкулёза, этот показатель значительно превышает общемировой уровень и составляет 10,0 человек на 100 000 населения на 2014 год. В общей структуре смертности от инфекционных заболеваний в Российской Федерации туберкулёз занимает первое место [145].

В Сибирском федеральном округе (СФО) также остаётся неблагоприятной эпидемическая ситуация по туберкулёзу. Уровень заболеваемости впервые в жизни установленным диагнозом туберкулёза в 2014 г. по СФО составил – 98,8 случаев на 100 000 населения (в 2013 г. – 104,8, 2012 г. – 109,3). По Новосибирской области (НСО) данный показатель в 2014 г – 106,3 случаев на

100 000 населения [106].

Смертность от туберкулёза населения НСО составила 20,4 на 100 000 населения, что превышает средне российский показатель в 2 раза (10,0 на 100 000) [106].

Поэтому своевременное выявление больных туберкулёзом органов дыхания является неременным условием надёжного контроля распространения среди населения туберкулёзной инфекции, успешного лечения больных и снижения смертности от него [74; 75; 77; 111; 141; 211; 239; 299; 322].

Сходная клинико-рентгенологическая картина заболеваний лёгких специфической и неспецифической природы, патоморфоз туберкулёза и неспецифических заболеваний лёгких, ограниченные возможности применения инвазивных методов обследования пациентов в амбулаторных условиях приводят к диагностическим ошибкам и создают предпосылки как для гипер-, так и для гиподиагностики туберкулёза [40; 41; 43; 47; 64; 78; 110; 111; 116; 142; 153; 168; 172; 211; 233; 244; 260].

Многие авторы отмечают, что несвоевременное выявление, как туберкулёза, так и синдромо-сходных с ним заболеваний лёгких, может быть обусловлено, как поздним обращением больного за медицинской помощью, так и недостатками в организации медицинской помощи врачебными ошибками в процессе верификации диагноза [85; 96; 124; 166; 279].

Ошибки при дифференциальной диагностике заболеваний органов дыхания встречаются достаточно часто. Среди выявляемой конкурирующей лёгочной патологии высокий процент составляют инфильтративный, диссеминированный туберкулёз лёгких, онкозаболевания, саркоидоз органов дыхания и внебольничные пневмонии. Частота случаев расхождения диагноза при данных заболеваниях лёгких составляет от 16,7 % до 97,1 %, а период диагностики у больных с инфильтративными процессами в лёгких в 20 % случаев длится 2–3 недели, а в 80 % – более 1–3 месяца [42; 47; 58; 85; 104; 116; 140; 143; 164; 187; 294; 306].

Установление этапа диагностических проблем и выявление их причин

необычайно важны для разработки программ борьбы с туберкулёзом и улучшения стратегии контроля над этой инфекцией [279; 303]. Кроме того, увеличение периода диагностических мероприятий при ТБ имеет огромное значение в плане финансовых последствий для пациентов, их родственников и системы здравоохранения в целом [197; 303].

Нетипичные клинико-рентгенологические проявления заболевания в ряде случаев, клинико-рентгенологической картины, отсутствие микобактерий туберкулёза в мокроте, нормергические и даже отрицательные туберкулиновые пробы приводят к затруднениям при диагностике туберкулёза [100; 102]. По этим данным достаточно сложно вести отличительную диагностику в пределах заболеваний: рак, туберкулёз, пневмония, саркоидоз [24; 76; 80; 128; 147; 155; 156; 189; 294; 306].

Такие проявления туберкулёза лёгких, как кашель, кровохарканье, одышка, снижение массы тела, повышение температуры тела, общая слабость, повышенная потливость, боль в грудной клетке, неспецифичны и характерны для других заболеваний бронхо-лёгочной системы – ХОБЛ, бронхиальной астмы, интерстициальных заболеваний лёгких, пневмонии, онкопатологии лёгких и пр. и могут быть обусловлены и внелёгочной патологией [40; 56; 78; 80; 90; 93].

Сопутствующие заболевания, патогенетически тесно связанные с туберкулёзом (ВИЧ-инфекция, алкоголизм, ХОБЛ, сахарный диабет, онкологическая патология, наркомания и др.), с одной стороны, являются факторами риска развития туберкулёза, а с другой – маскируют его проявления и затрудняют диагностику [78].

В структуре заболеваемости туберкулёзом органов дыхания основной формой на протяжении многих лет является инфильтративный туберкулёз лёгких и встречается у 70–80 % больных [26; 36; 45].

Проявления инфильтративного туберкулёза лёгких могут быть сходны с клиническими и/или рентгенологическими признаками пневмонии [104; 110].

Полиморфизм клинико-рентгенологических проявлений, недостаточная клиническая настороженность и низкая эффективность традиционных методов

исследования составляют основные трудности в диагностике диссеминированной формы туберкулёза лёгких [8; 43; 49; 54; 80; 93; 100; 126; 142].

Проводя анализ ошибок при диагностике диссеминированного туберкулёза лёгких И. Ю. Бабаева (2001) показала, что в 50,7 % случаев больным туберкулёзом был поставлен клинический диагноз внебольничной пневмонии. В случаях преимущественной лимфогенной диссеминации диагностировались экстрапульмональные заболевания (21,1 %), пневмония (30,9 %), саркоидоз (19,7 %) и рак (12,6 %). При диссеминированном туберкулёзе с бронхообулярной казеозной пневмонией в основном был установлен диагноз неспецифического воспаления лёгких (68,9 %). В своём исследовании автор указывает на позднюю диагностику туберкулёза в 84,7 % случаев. Неоднократно обращались к врачам различных специальностей или были госпитализированы в общесоматические стационары 63,5 % больных, а 19,5 % – консультированы фтизиатрами [8].

На сохраняющиеся трудности дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулёза лёгких указывает О. В. Демихова и соавт.(2012), и рекомендует проведение ФБС с биопсией. Срок лечения по поводу туберкулёза у пациентов с неспецифическими заболеваниями, по данным автора, составлял от 2 недель до 5 лет [43].

Нередко проявления туберкулёза лёгких не всегда укладываются в классические формы течения данного заболевания и способствуют задержке верификации диагноза [230; 304]. Таким образом, важно, чтобы врачи знали о редких проявлениях туберкулёза, чтобы избежать диагностических ошибок [202].

По данным литературных источников, средняя продолжительность диагностического периода туберкулёза лёгких составляет 2–4 месяца и более, и в указанные сроки пациентов лечат от другого предполагаемого заболевания [40; 41; 76; 166; 229].

Исследование, проведённое О. В. Демиховой (2007), показало значительный процент (16,7 % – 33,4 %) несовпадений предварительных и заключительных диагнозов при диагностике туберкулёза лёгких, пневмонии, саркоидоза и рака лёгкого. В данной работе автор указывает, что среди причин ошибочных

диагнозов на догоспитальном этапе наиболее часто встречались неполный и неквалифицированный сбор анамнеза, недостаточный объём исследований (однократное исследование мокроты на МБТ было проведено только у 46,3 %, трёхкратное – отсутствовало), неверная трактовка клинико-рентгенологической картины заболевания [42].

По данным С. Ю. Посажениковой (2016) частота расхождения первичного и установленного диагнозов при инфильтративном туберкулёзе лёгких зарегистрирована в 41,7 % случаев, при внебольничной пневмонии – 63,4 %; при онкологическом заболевании лёгких, экзогенном аллергическом альвеолите и саркоидозе органов дыхания частота расхождения диагнозов – 97,1 %, 96,0 % и 71,4 % соответственно [116].

Несвоевременная диагностика лёгочного ТВ была изучена в странах с высоким и низким уровнями дохода. Длительность диагностического периода у больных туберкулёзом лёгких колеблется в пределах от 8 до 26 недель по данным зарубежных исследователей [198; 206; 213; 229; 242; 309; 327].

К факторам, влияющим на сроки установления диагноза туберкулёза, ряд авторов относят – нетипичные рентгенологические проявления заболевания, медленный рост МБТ, редкое использование туберкулиновых проб, тяжесть заболевания, пожилой возраст, доступ к медицинскому обслуживанию, наличие медицинского страхования [166; 215; 240; 327].

Y. Ismail (2002), анализируя 52 случая лёгочного туберкулёза, выдвинул на первый план проблему пропущенного диагноза. Пациенты были консультированы терапевтами и узкими специалистами. Однако диагноз туберкулёза врачи не рассматривали во многих случаях и у 40 % пациентов никаких лабораторных исследований для выявления туберкулёза выполнено не было [253].

S. Yimer et al. (2005) провели подробный анализ причин длительного периода верификации туберкулёза лёгких. Мужчины в данном исследовании составили 52,6 % и женщины – 47,4 %. Средний возраст – 28 лет. Основными симптомами в начале заболевания были – кашель (96,4 %), утомляемость (92,2 %), потеря в весе (90,2 %), потеря аппетита (86,5 %), ночное потоотделение (85,2 %),

боль в груди (79,4 %), фебрильная температура (76 %) и кровохарканье (2 %). Средний срок обращения пациентов за медицинской помощью составил 15 дней, средний срок диагностики туберкулёза – 80 дней (44,2–129,8 дней). Как показали авторы в своём исследовании, позднее обращение к врачу было связано с возрастом пациентов старше 45 лет и удалённостью (> 10 км) от места проживания до объекта здравоохранения [327]. Эти же факторы отмечены и в других зарубежных работах [210; 266; 291; 324]. Наблюдалась отчётливая связь между самолечением и увеличением сроков диагностики.

Ряд учёных указывает на взаимосвязь задержки диагностики туберкулёза и наличием у пациента хронического кашля, либо хронических нетуберкулёзных заболеваний лёгких [228; 237], алкогольной и наркотической зависимости [230].

Иными факторами риска пролонгации верификации диагноза туберкулёза по литературным источникам явились – курение [237; 256], слабовыраженные симптомы заболевания, либо их отсутствие [181; 228].

Среди социально-экономических факторов по результатам некоторых исследований оказывало негативное влияние на сроки установления диагноза туберкулёза – сельское место жительства в связи с низким доступом к объектам здравоохранения [230; 291; 237; 256], пожилой возраст [213; 230; 256; 279], недостаточная осведомлённость пациентов о ТБ [210; 266; 291].

Ряд учёных отмечают значимое влияние на задержку диагностики туберкулёза лёгких принадлежность пациентов к женскому полу [181; 228; 237; 301; 313], другие считают фактором риска пролонгации диагностического периода принадлежность к мужскому полу [198].

R. Alison et al. (2003) приводят результаты анализа 853 пациентов, у которых были зарегистрированы данные о времени между появлением симптомов и установлением диагноза. Средний возраст пациентов составил 34 года, 60 % были мужчины. Медиана периода диагностики составила 49 (14–103) дней. В данной работе было продемонстрировано, что факторами, существенно связанными со сроком более чем 49 дней до постановки диагноза ТБ или начала лечения явились: возраст  $\geq 40$  лет, место рождения (Великобритания или другие

страны), женский пол и этническая группа [205].

P. Tattevin et al. (2012) проанализировали сроки верификации диагноза у 225 пациентов. Из них 172 (76,4 %) имели лёгочный туберкулёз, в том числе 88 больных – с положительным результатом микроскопии мокроты. Период между появлением первых симптомов и диагностикой составил 97 дней, до обращения к врачу – 47 дней и 48 дней между обращением и диагностикой. Это означает, что диагностика ТБ занимает более 2-х месяцев после появления симптомов заболевания у более чем 50 % пациентов. Фактором, связанным с уменьшением суммарного периода диагностики, явился ранее перенесенный ТБ (ОШ 0,28,  $p = 0,049$ ). С уменьшением сроков обращения пациентов за медицинской помощью ассоциировались – повышение температуры тела (ОШ 0,42,  $p = 0,03$ ) и наблюдение у врача общей практики (ОШ 0,22,  $p = 0,004$ ). Эмпирическое лечение антибиотиками было связано с увеличением сроков диагностики (ОШ 4,4,  $p = 0,001$ ) [229].

Ряд авторов связывают увеличение диагностического периода с применением фторхинолонов для проведения неспецифической антибактериальной терапии у больных туберкулёзом лёгких [175; 208; 221; 252; 275; 311].

Однако P. Tattevin et al. (2012) не нашли достоверной разницы в сроках установления диагноза при применении фторхинолонов, макролидов и бета-лактамов [229].

Это может означать, что увеличение срока верификации диагноза связано не с противотуберкулёзным эффектом фторхинолонов, а временем, необходимым для проведения курса неспецифической антибактериальной терапии и оценки клинического эффекта [208].

P. Pezzotti et al. (2015) выявили факторы, связанные с длительным этапом диагностики туберкулёза у 278 больных: отсутствие повышения температуры тела, отсутствие кашля и наличие потери веса, предварительное неспецифическое лечение, консультации с врачом общей практики [204].

C. T. Sreeramareddy et al. (2014), проводя анализ длительности периода

установления диагноза туберкулёза лёгких, приводят сведения о медиане срока обращения пациентов за медицинской помощью 18,4 дня (интервал 14,3 до 27,0 дней), средний общий срок диагностики составил по данным авторов – 55,3 дней (интервал от 46,5 до 61,5 дней) [209].

Е. Д. Юрасова (2011) в своём исследовании установила, что у впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких медиана срока от появления первых симптомов до установления диагноза составляет 42 дня. Автор выявила значимую связь контакта с больным туберкулёзом и поздним общим сроком установления диагноза. Кашель среди первых симптомов отмечался значительно чаще среди больных с очень большим сроком установления диагноза. По мнению автора, проведение микроскопического исследования трёх образцов мокроты на КУМ в общей лечебной сети увеличивало сроки установления диагноза, что могло быть связано с проблемой привлечения пациента для получения третьего образца мокроты на следующий день и качеством работы клиничко-диагностической лаборатории. Исследователем было установлено, что быстрой диагностике туберкулёза способствуют положительные результаты бактериоскопического исследования мокроты, а также обнаружение полостей распада на рентгенограммах органов грудной клетки. Наличие таких симптомов, как снижение веса, одышка и повышение температуры стимулирует активный дифференциально-диагностический процесс и способствует быстрейшему установлению правильного диагноза в условиях лечебного учреждения. В целом, наличие жалоб у больных, обратившихся к врачу, способствует сокращению сроков установления диагноза туберкулёза. Социальными факторами, значительно задерживающими первый визит к врачу больных туберкулёзом, по данным автора, являются отсутствие полиса медицинского страхования, отсутствие определённого места жительства, употребление алкоголя чаще 1 раза в неделю, проживание в сельской местности, безработица, возраст более 30 лет. Медицинскими факторами, задерживающими первый визит к врачу, являются хронические респираторные заболевания, сопровождающиеся одышкой, кашлем с выделением мокроты и снижением массы тела. Факторами, затрудняющими

своевременную диагностику туберкулёза лёгких в системе здравоохранения, являются отсутствие типичной клинической картины туберкулёза, признаков активности процесса, а также жалоб у больных, выявленных в ПМСП и среди лиц «0» группы диспансерного учёта в противотуберкулёзном учреждении. Выявление нетипичных для туберкулёза рентгенологических изменений в лёгких, а также наличие ишемической болезни сердца или гипертонической болезни увеличивают сроки установления диагноза туберкулёза [166].

Проведённый анализ литературных источников показал наличие сохраняющихся до настоящего времени проблем своевременного выявления и дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких. Различными авторами приводятся разнообразные данные о факторах, сопряжённых с длительностью диагностического периода лёгочного туберкулёза.

## **1.2 Современные аспекты дифференциальной диагностики злокачественных новообразований лёгких**

В противотуберкулёзные учреждения направляются не только больные с установленным диагнозом туберкулёза, но и значительное число лиц с заболеваниями лёгких, для проведения дифференциальной диагностики и верификации диагноза. Немалый процент среди этих пациентов составляют больные раком лёгкого [125].

Во всем мире рак лёгкого остаётся одной из наиболее распространённых злокачественных опухолей, характеризующейся высокой заболеваемостью и смертностью [114; 203; 238; 269].

В странах с эффективными мерами по борьбе с курением, заболеваемость раком лёгких начала снижаться у мужчин и достигает плато у женщин [225]. В Европейском союзе в 2013 году смертность от рака лёгких снизилась у мужчин на 6 % по сравнению с 2009 годом, а смертность от рака у женщин увеличилась на 7 % и приближается к показателю у мужчин [225].

В 2014 г. в РФ было выявлено 566 897 новых случаев злокачественного

новообразования (54,2 % у женщин, 45,8 % у мужчин), что на 21,1 % больше по сравнению с 2004 г. [63].

Уровень показателя общей заболеваемости новообразованиями в Новосибирской области составил – 49,5 на 1 000 населения. Число выявленных больных с I–II стадией заболевания составило в среднем по СФО – 60,2 % (2012 г. – 61,0 %; 2011 г. – 64,2 %; 2010 г. – 43,93 %) [105].

В общей структуре онкологических заболеваний рак лёгкого, трахеи и бронхов занимает доминирующие позиции и составляет 10,2 % среди обоих полов и первое место среди мужского населения – 17,8 % [63; 120].

Заболеваемость раком лёгкого, трахеи и бронхов в НСО в 2014 г составила 32,9 на 100 000 населения, что превышает общероссийский показатель, смертность по НСО составила 25,66 на 100 000 населения [63].

Анализируя эпидемические показатели, наглядно прослеживается неблагоприятная ситуация в НСО не только по заболеваемости и смертности от туберкулёза лёгких, но и злокачественных новообразований органов дыхания.

Несмотря на внедрение новых методов лучевой, эндоскопической и патоморфологической диагностики, результаты лечения больных раком лёгкого остаются неутешительными у 80 % пациентов в связи с поздней диагностикой заболевания [265; 312].

Задержка начала лечения при раке лёгкого, связанная с ошибочной его диагностикой, составляет от 3 месяцев до года и более [140].

Проявлениями рака лёгкого часто являются кашель, одышка, боль в грудной клетке, слабость, кровохарканье, потеря веса, анорексия, которые являются общими для многих заболеваний бронхо-лёгочной системы и могут способствовать трудностям в диагностике [182; 187; 203; 319].

M. Bhatt et al. (2012) в своём исследовании показали, что в Индии, где туберкулёз является распространённым заболеванием, пациентов с раком лёгкого нередко лечат от туберкулёза на начальном этапе. Помимо клинических проявлений, туберкулёз и злокачественные новообразования лёгких нередко имеют и сходную рентгенологическую картину [187].

Выявление рака лёгкого с помощью классического рентгенологического исследования часто бывает затруднительным, что объясняется сходством клинико-рентгенологических симптомов рака лёгкого и ряда заболеваний опухолевого и неопухолевого генеза [122; 249].

Внедрение в клиническую практику компьютерной томографии существенно повысило точность диагностики [37; 121; 144; 147].

Однако при развитии вторичных воспалительных процессов в окружающей опухоль лёгочной паренхиме возникают проблемы дифференцировки границ опухоли при проведении компьютерной томографии [37].

При анализе причин ошибочной диагностики рака лёгкого показано, что, наряду со сходством рентгенологической картины, немалую роль играет и переоценка фактора локализации процесса. Рак лёгкого также, как и туберкулёз, может локализоваться в пределах верхней доли лёгкого. Если опухолевый процесс развился в нижней или средней долях, его нередко ошибочно диагностируют как пневмонию. От 12,7 % до 50 % пациентов с нераспознанным раком лёгкого на различных этапах диагностического процесса подвергаются непоказанному лечению по поводу ошибочного диагноза туберкулёза [117].

Подробному анализу сроков верификации рака лёгкого и выявлению ассоциированных с ним факторов у пациентов злокачественными новообразованиями лёгких посвящены преимущественно работы зарубежных учёных, в которых приводятся данные о сроке диагностики рака лёгкого в диапазоне от 16 до 189 дней [183; 192; 203; 220; 257; 262; 263].

Р. М. Ellis (2011), изучая задержку верификации диагноза у больных раком лёгкого, установил срок от появления первых симптомов до начала лечения в среднем 138 дней (79–175). Средний срок от появления первых симптомов заболевания до обращения к врачу, по данным автора, составил 21 (7–51) день. Наиболее частыми клиническими проявлениями рака лёгкого являлись: кашель – 40 %, одышка – 40 %, боль в груди – 23 %, кровохарканье – 21 % больных [220].

М. Vjerager et al. (2006) проанализировали диагностический процесс в группе пациентов с раком лёгкого и идентифицировали важные причины поздней

диагностики данного заболевания в общей практике. Средний срок верификации диагноза рака лёгкого в первичном звене здравоохранения составил 32,5 дней (интервал 12–68 дней). Важными причинами отсроченного диагноза, по мнению авторов, были: наличие симптомов, не связанных с лёгкими; пропуск патологии при рентгенографии органов грудной клетки; коморбидность; время ожидания исследований. Всего 64 пациента (76,2 %) предъявляли терапевту респираторные жалобы на кашель, одышку, кровохарканье, боли в грудной клетке. У этих пациентов средний срок установления диагноза составил 29 дней. Четырнадцать больных (16,7 %) имели атипичные симптомы, такие как артралгия, боли в мышцах, недомогание. У данной группы пациентов средний период установления диагноза – 104 дня. Сопутствующая патология привела к отсрочке диагностики у 19 пациентов (22,6 %). Для 17 пациентов (89,5 %) симптомы рака лёгкого были приписаны уже имеющейся болезни и у двух пациентов (10,5 %) острое начало заболевания отклонило диагностический поиск от симптомов рака лёгкого. Исследование гемограммы было выполнено у 28 пациентов (33,3 %). У 14 (50,0 %) из них результаты анализов крови имели влияние на диагностическую оценку, только три случая (10,7 %) имели пользу анализа крови для верификации диагноза. Ложная отрицательная рентгенография органов грудной клетки также внесла свой вклад в существенную пролонгацию диагностического процесса в общей практике, где средний срок составил 161 день для 12 пациентов, по сравнению с 27 днями для остальных пациентов [203].

H. Singh et al. (2010), в своей работе проанализировали поздние сроки установления диагноза рака лёгкого у 222 (37,8 %) из 587 пациентов. Медиана времени до установления диагноза в случаях поздней и своевременной диагностики составила 132 дня и 19 дней соответственно ( $p < 0,001$ ). Ошибочная трактовка данных рентгенографии органов грудной клетки наиболее часто ассоциируется с пролонгацией сроков диагностики (62 %) – ОШ 2,07 (95 % ДИ, 1,04–4,13) [192].

Ошибочная и несвоевременная диагностика злокачественных новообразований лёгких связана и со значительными затратами на социальное

обеспечение и страхование в связи с высокой стоимостью лечения, профилактических и реабилитационных мероприятий, длительной, часто необратимой, утратой трудоспособности [63; 192; 193].

Основная причина поздней диагностики центрального рака лёгкого в противотуберкулёзных учреждениях, по мнению Г. Н. Тамашакиной (2011), состоит в неправильной интерпретации клиничко-рентгенологических проявлений рака, гипердиагностике туберкулёза, а также несвоевременном применении современных информативных диагностических технологий [69].

Течение рака лёгкого нередко осложняется развитием вторичного воспалительного процесса [27; 37; 117; 140].

Нередко в зоне бронхостеноза развивается пневмония с клиничко-лабораторными проявлениями: высокой температурой, лейкоцитозом, палочкоядерным сдвигом, увеличением СОЭ и т. д. При присоединении вторичной бактериальной инфекции к опухолевому процессу, на первый план выходят симптомы, свойственные неспецифическим воспалительным заболеваниям лёгких, существенно затрудняющим своевременную и точную диагностику рака лёгкого [117; 140].

Причиной возникновения параканкротической пневмонии считается сдавление бронхиол, что приводит к нарушению эвакуации секрета из альвеол с вторичным воспалением на фоне активации условно-патогенной микрофлоры. Факторами риска инфицирования считается центральное расположение опухоли и её большие размеры [37; 117].

Развитие ателектаза доли и даже всего лёгкого приводит к нарушению выхода секрета из альвеол, расширению бронхов, а в некоторых случаях даже к разрушению лёгочной паренхимы с образованием участков деструкции. Внутренняя или внешняя обтурация бронхов приводит к присоединению вторичного воспалительного процесса дистальнее расположения опухолевого узла. Чаще всего такие изменения встречаются при плоскоклеточном, крупноклеточном и мелкоклеточном раке лёгкого [117].

Литературные данные свидетельствуют о том, что ранняя диагностика и

дифференциальная диагностика рака лёгкого не утратила своей актуальности и представляет определённые трудности для клиницистов, до настоящего времени нередки случаи гипердиагностики туберкулёза лёгких у данных пациентов.

### **1.3 Вопросы дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии**

Болезни органов дыхания по степени распространённости, своей социальной и экономической значимости являются одной из важнейших групп заболеваний в современной медицине [57; 61; 98; 151; 157; 160].

В структуре общей заболеваемости у взрослого населения Сибирского федерального округа в 2014 году доминирующие позиции занимают болезни органов дыхания – 11,5 %. Смертность от болезней органов дыхания в России в 2014 составила 53,0 на 100 000, в СФО – 67,8 [105].

Внебольничная пневмония (ВП) является частой причиной заболеваемости и смертности во всем мире [113; 160].

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, за январь – август 2015 г. показатель заболеваемости внебольничными пневмониями составил 224,7 на 100 000 населения, что на 6,4 % меньше, чем в 2014 году (240,0 на 100 000 населения). [60].

Внебольничная пневмония является полиэтиологическим заболеванием преимущественно бактериальной, бактериально-вирусной или вирусной этиологии. Из бактериальных возбудителей наиболее часто встречаются *S. pneumoniae*, *H. Influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus* и др. [115; 282].

«Золотой стандарт» диагностики пневмонии по литературным данным включает в себя такие клинические признаки пневмонии, как острое начало с лихорадкой, появление кашля и гнойной мокроты, укорочение перкуторного звука, появление аускультативных признаков пневмонии над поражённым

участком легкого; при рентгенологическом исследовании – инфильтративные изменения в лёгких, которые ранее не определялись; лейкоцитоз или (реже) лейкопения с нейтрофильным сдвигом, выделение и идентификация возбудителя с помощью питательных сред и биохимических тестов, полимеразная цепная реакция и др. методы, позволяющие проводить индикацию и идентификацию возбудителя [3; 159; 160].

Объективные причины ошибок в распознавании ВП достигают 73,5 %, а уровень их гипо- и гипердиагностики превышает 30 % [39; 101; 159].

Практикующие врачи допускают существенные и многочисленные ошибки при постановке диагноза пневмонии на всех этапах оказания медицинской помощи, от первичного звена медицинской помощи до стационаров [39; 47; 116; 159; 160].

Причиной несвоевременной диагностики является сходство дебюта ВП и других заболеваний, протекающих с развитием острых инфильтративных процессов в лёгких. Дифференциальная диагностика очагово-инфильтративных изменений в лёгких – одна из ведущих проблем пульмонологии и внутренних болезней. В плане дифференциальной диагностики внебольничных пневмоний, одним из первых следует рассматривать инфильтративный туберкулёз лёгких, разнообразие клинических и рентгенологических проявлений которого часто обуславливает постановку неверного первоначального диагноза [29; 39; 40; 41; 62; 111; 112; 116; 133; 160].

По данным О. Н. Дейкиной и соавт. (2005), в патоморфологических исследованиях, проведённых в Москве и Санкт-Петербурге, ошибки в диагностике пневмоний с другими воспалительными заболеваниями лёгких составляют более 30 % случаев. Авторами в исследовании отмечено, что при поступлении в общесоматический стационар существенных различий в клинических проявлениях у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких и пневмонией не установлено [40].

Диагностические ошибки при верификации диагноза внебольничной пневмонии чаще встречаются у лиц пожилого и старческого возраста. Это, в

немалой степени, обусловлено полиморбидностью, свойственной лицам старше 60 лет [21; 80; 151; 207].

Пневмонии у них обычно развиваются на фоне серьёзных имеющихся заболеваний, таких, как хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, новообразования, сахарный диабет, почечная недостаточность, цирроз печени, что обуславливает их атипичное течение [103; 152; 280].

А. Л. Вёрткин и соавт. (2016), изучая особенности и предикторы летального исхода у пациентов с внебольничной пневмонией по результатам 1 631 аутопсий, установили, что пневмония явилась фатальным осложнением хронической обструктивной болезни лёгких, хронической алкогольной интоксикации, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний в 93,6 % случаев [22].

Клинически пневмонии у пациентов молодого возраста обычно проявляются фебрильной температурой тела, лейкоцитозом и наличием инфильтратов по данным рентгенологического исследования. У пожилых пациентов достаточно часто отмечаются только инфильтративные изменения в лёгких в отсутствие повышения температуры тела и лейкоцитоза. В связи с этим диагностика пневмонии у пожилых в большинстве случаев зависит от интерпретации результатов рентгенологического исследования. При этом следует иметь в виду, что такие заболевания, как застойная сердечная недостаточность, рак лёгкого, могут сопровождаться рентгенологической картиной, напоминающей инфильтративные изменения при пневмонии [152].

G. W. Waterer (2006) в своём исследовании сообщает, что период до начала лечения для пациентов с внебольничной пневмонией был больше при отсутствии повышенной температуры тела и при наличии изменения психического состояния и пожилого возраста [318].

Особенностями клинических проявлений внебольничной пневмонии по данным О. Д. Сиваковой (2011 г.), являются «стёртая» картина заболевания (преобладание неспецифических жалоб более чем в 70 % случаев, как среди городского, так и среди сельского населения), а также отсутствие статистически

значимых различий течения болезни среди сельского и городского населения. По мнению автора, основными недостатками ведения пациентов с внебольничной пневмонией являются: неудовлетворительное качество и низкая частота использования методов физикального обследования; позднее обращение за медицинской помощью (на амбулаторном этапе спустя  $(2,9 \pm 0,6)$  суток после появления первых симптомов заболевания, среди госпитализированных больных – через  $(11,1 \pm 1,1)$  суток); бесконтрольное использование лекарственных препаратов на догоспитальном этапе среди больных, госпитализированных в стационар, в том числе и антимикробных химиопрепаратов; необоснованные задержки при постановке диагноза [130].

Диагностические затруднения возникают при атипичном течении распространённых неспецифических воспалительных процессов, развивающихся на фоне извращения иммунологических реакций, с тенденцией к преобладанию продуктивного типа тканевой реакции и изменениями интерстициальной ткани лёгкого. Клинико-рентгенологически эти особенности проявляются слабой выраженностью интоксикационных и респираторных симптомов, скудными аускультативными изменениями, стёртостью лабораторных нарушений. Развитие интерстициального фиброза в сочетании с поражением трахео-бронхиального дерева может потенцировать развитие фиброзных и ателектатических изменений, сходных с саркоидозом лёгких III стадии [112].

Проблема затяжной пневмонии до настоящего времени не теряет своей актуальности, несмотря на современные знания о её причинах, патогенезе и подходах к лечению. Факторами риска затяжного течения пневмонии являются наличие сопутствующих заболеваний, возраст больного, исходная тяжесть пневмонии, вирулентность возбудителя. Многочисленные инфекционные и неинфекционные заболевания имеют клинические проявления, сходные с затяжной пневмонией: аутоиммунные системные заболевания, интерстициальные заболевания лёгких, лекарственно-индуцированные пневмониты, опухолевые поражения лёгких, туберкулёз и т. д. [97; 159].

По результатам исследования В. И. Нечаева и соавт.(2007), у 31,5 %

(136 из 431) больных, поступивших с диагнозом затяжной пневмонии, имелись сомнения в правильности установленного диагноза. Значительные трудности в диагностике представляли 18 (13,2 %) больных из 136, у которых в лёгких были обнаружены организованные изменения в виде округлых фокусов с деструкцией. В результате проведённых диагностических мероприятий у них были верифицированы: блокированные абсцессы (6), туберкулёма с распадом (5), инфильтративный деструктивный туберкулёз (3), периферическая форма рака с распадом (2), нагноившиеся бронхоэктазы (4 больных) [97].

О. Н. Дейкина (2005; 2011) в своих исследованиях установила, что у больных внебольничной пневмонией и инфильтративным туберкулёзом лёгких существенных различий в проявлениях интоксикационного и бронхопульмонального синдрома установлено не было. У пациентов внебольничной пневмонией, по данным автора, при физикальном исследовании преобладало жёсткое дыхание (23,5 %), влажные хрипы (54,9 %) и крепитация (11,8 %), а у больных инфильтративным туберкулёзом в 60,4 % случаев хрипы отсутствовали и в 79,2 % – не менялся характер дыхания. Среди пациентов ВП при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки преобладала нижнедолевая локализация воспалительных изменений в 62,8 % случаев, тогда как у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких преимущественно процесс был двусторонним (43,8 %) с наличием деструктивных изменений (83,3 %) и очагов бронхогенной диссеминации (66,7 %). У больных казеозной пневмонией интоксикационный синдром был более выражен, чем у пациентов с тяжёлой внебольничной пневмонией. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки у больных казеозной пневмонией специфические изменения носили двусторонний характер с поражением 2 долей и более, с деструкцией и бронхогенным обсеменением, в то время, как у больных тяжёлой внебольничной пневмонией, процессы в лёгких были преимущественно односторонними (76,6 %), нижнедолевой локализации (36,7 %) [40; 41].

А. С. Нейштадт и соавт. (2011), при анализе качества и «маршрутов» лечебно-диагностического процесса у больных пневмониями с затяжным

характером течения, установленными в туберкулёзном стационаре, отметили следующие, наиболее значимые причины затяжного течения пневмоний, послужившие основанием для гипердиагностики туберкулёза: сопутствующие заболевания, пневмосклероз, хронические бронхиты и фиброзная трансформация бронхиального дерева, осложнённый характер течения пневмоний, возраст старше 60 лет, туберкулёз в анамнезе, неадекватные назначения антибактериальных препаратов и короткие их курсы [96].

Проведённый анализ отечественных и зарубежных литературных источников показал наличие сохраняющихся затруднений при верификации диагноза внебольничной пневмонии, выражающихся в несвоевременной диагностике заболевания, гипо- и гипердиагностике, особенно у лиц пожилого возраста.

#### **1.4 Трудности дифференциальной диагностики диффузных заболеваний лёгких**

Дифференциальная диагностика диффузных заболеваний лёгких представляет собой сложнейшую проблему фтизиатрии, пульмонологии, онкологии. Она основывается на результатах комплексного обследования больного и сопоставлении данных анамнеза, осмотра, клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Однако, в значительном числе случаев, этиология заболевания остаётся неясной [10; 14; 17; 24; 25; 34; 38; 49; 58; 79; 128; 142; 157; 160; 294].

Частота диагностических ошибок при диффузных поражениях лёгких, по данным различных авторов, составляет от 60 до 90 % [10; 49; 58; 160; 163; 164].

По мнению Е. В. Болотовой и соавт. (2015), основной догоспитальной ошибкой является несвоевременность диагностики при типичной клинической и лучевой картине интерстициального заболевания лёгких, что обусловлено как имеющимися изъянами в организации первичной медицинской помощи, так и недостаточной квалификацией врачей-терапевтов и врачей лучевой диагностики в

этой области [15].

В структуре диффузных интерстициальных заболеваний лёгких саркоидоз занимает ведущее место [25; 128; 157; 184].

Саркоидоз – это полисистемное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, с хроническим течением, которое поражает, в основном, лимфатические узлы и лёгочную ткань и характеризуется наличием неказеозных гранулём в поражённых органах [7; 17; 25; 107; 127; 128; 157; 168; 163; 164; 243; 291], наиболее часто поражает молодых взрослых, особенно женщин [243].

С 70-х годов прошлого столетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости саркоидозом и смертности больных [183; 235; 298].

В большинстве стран отсутствует строгая система регистрации этой нозологии, в ряде центров начато формирование регистра интерстициальных и диссеминированных процессов в лёгких, среди которых регистрируют и саркоидоз [128].

Заболеваемость саркоидозом в разных странах мира по литературным данным отличается значительной вариабельностью 5–40 случаев на 100 000 населения, больше наблюдается в северных европейских странах [18; 128; 184; 223; 224; 245; 259; 295; 298].

В странах с тёплым климатом наблюдаются более благоприятные показатели по саркоидозу. Заболеваемость саркоидозом в Испании в период 2001–2008 годов составила – 4,5 на 100 000 жителей в год [235]. Особенности саркоидоза в Испании заключались в высокой частоте синдрома Лёфгрена (48 %), который чаще выявляли в весенний период, редком обнаружении саркоидоза при рутинной рентгенографии (9 %), преобладании среди больных женщин (3 : 1) 118 пациентов соответствовали критериям для саркоидоза с частотой 4,51/100 000 жителей/год. Мужчин было 53 (44,9 %) человека, средний возраст  $36,4 \pm 12,2$  и 65 (55,1 %) женщин, средний возраст ( $42,6 \pm 17,2$ ) года ( $p = 0,029$ ). Наиболее частой формой проявлений был синдром Лёфгрена – 45,8 %; респираторные симптомы – 20,3 %; рентгенологические проявления – 12,7 % случаев. Трансбронхиальная биопсия была наиболее частым методом диагностики [235].

Данные по заболеваемости саркоидозом в различных регионах России достаточно разнородны от 3,3 до 15,3 на 100 000 населения [128].

Д. В. Петровым (2010) проведено простое ретроспективное исследование эпидемиологии саркоидоза в г. Омске и возможностей диспансеризации больных саркоидозом в условиях специализированной пульмонологической службы по материалам историй болезней 227 больных саркоидозом. Заболеваемость саркоидозом, по данным автора, за период с 2003 по 2010 г. выросла в 5 раз: с 4,08 до 18,9 на 100 000 населения. Женщины составляли 73 %, мужчины 27 %. Средний возраст пациентов ( $49,4 \pm 12,3$ ) лет [55].

До настоящего времени этиология саркоидоза остаётся неизвестной.

В исторических литературных источниках конца прошлого столетия и в современной литературе обсуждается этиологическая роль различных бактерий, вирусов, грибов, микобактерий туберкулёза (МБТ) и нетуберкулёзных микобактерий, воздействия некоторых профессиональных факторов и факторов внешней среды, медикаментов, выдвигаются гипотезы, связанные с наследственностью и выявлением определённых HLA-антигенов у больных саркоидозом [128; 169; 243; 271] и до 2003 года пациенты с саркоидозом наблюдались в противотуберкулёзных учреждениях.

Клинические проявления саркоидоза могут отсутствовать или быть довольно разнообразными и часто имитируют симптомы других заболеваний, что делает верификацию диагноза данного заболевания сложной [127; 184; 200; 293].

У пациентов с саркоидозом заболевание может быть представлено такими системными симптомами, как недомогание, лихорадка, потеря веса, ночные поты, что нередко приводит к гипердиагностике туберкулёза у этих больных [243; 276; 305].

Т. Н. Al-Khouzaie (2011), анализируя результаты наблюдения у 69 больных саркоидозом, отмечает, что наиболее распространёнными симптомами у пациентов саркоидозом были кашель (48 %), одышка (21 %), боль в суставах (18 %), спленомегалия (12 %), гепатомегалия (9 %), и гиперплазия лимфатических узлов (5 %). Биохимический анализ показал повышенные уровни кальция в 6 %, а

ангиотензин-превращающего фермента – в 14 (46,7 %) случаев. Туберкулиновая проба была отрицательной у всех обследованных больных (n = 29), за исключением одного пациента [171].

Д. Н. Антипушина и соавт. (2015) в своей работе констатировали бессимптомное течение саркоидоза в 72 % случаев [6].

Атипичное течение заболевания, манифестация саркоидоза экстрапульмональными поражениями, наличие коморбидной патологии могут изменить типичную клинико-рентгенологическую картину саркоидоза органов дыхания (СОД) и затруднить дифференциальную диагностику [10].

Диагностика саркоидоза органов дыхания, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику современных методов исследования, представляет большие трудности. Основной причиной такого положения являются недостатки в обследовании больных: отсутствие возможности своевременного выполнения компьютерной томографии, некорректная интерпретация рентгенологического архива и морфологической картины биопсийного материала. Прежде всего, это отсутствие патогномоничных клинико-рентгенологических и морфологических проявлений СОД [58; 163; 164].

Срок установления диагноза СОД, по литературным данным, может варьировать от трёх месяцев до нескольких лет, что обусловлено разнообразием его клинических проявлений. Острое начало заболевания встречается примерно у 20–25 % больных, постепенное – у 70–75 % и бессимптомное – у 10 % [10; 58; 184; 200; 217; 254].

Отсутствие специфических клинических и лабораторных маркеров саркоидоза создаёт значительные трудности в плане диагностики и дифференциальной диагностики данного заболевания. Единственным специфическим проявлением саркоидоза является образование в поражённых тканях характерных гранулём без казеоза в центре. Обнаружение их в биоптатах является подтверждением диагноза [128; 158; 261].

Общий клинический анализ крови у больных саркоидозом может быть в пределах нормальных значений, но в некоторых случаях имеет место повышение

СОЭ, наиболее выраженное при острых вариантах течения саркоидоза. Лейкоцитоз в периферической крови возможен при остром и подостром течении данного заболевания, хотя встречается и лейкопения. К признакам активности саркоидоза относят лимфопению [128].

Саркоидоз относится к заболеваниям, при которых только исследование тканевого материала позволяет получить диагностически значимые данные, в связи с этим, «золотым стандартом» в диагностике саркоидоза органов дыхания является патоморфологическое исследование биопсийного материала [158].

Однако широкое применение в клинической практике инвазивных диагностических методов исследования показало, что саркоидоподобные гранулемы (так называемая саркоидная реакция) в лёгких, лимфатических узлах и других органах могут определяться при различных инфекционных, вирусных, микотических, аутоиммунных, лимфопролиферативных и паразитарных заболеваниях, лекарственной болезни, ВИЧ, наличии дефектов ферментативных систем, новообразованиях, при воздействии на организм некоторых химических веществ, что затрудняет диагностику [128].

В соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества и международными соглашениями (ATS/ERS/WASOG) для установления диагноза саркоидоза необходимо наличие 3 критериев: 1) соответствие клинических и рентгенологических проявлений болезни саркоидозу; 2) выявление эпителиоидных гранулём без некроза при исследовании биопсийного материала; 3) исключение других причин гранулематозных изменений. Отсутствие хотя бы одного из указанных критериев, как правило, приводит к неправильному диагнозу [158; 178].

Диагноз саркоидоза устанавливается тогда, когда клинические и рентгенологические данные, связанные с гистологическим присутствием гранулемы, исключают другие заболевания и верификация диагноза саркоидоза нередко задерживается по различным причинам [184; 283; 310].

Усилия, направленные на выявление инфекционных агентов для саркоидоза с использованием таких методов, как гистологическое окрашивание и культуры

рутинных микробов были безуспешны. ПЦР анализ микробной ДНК служит альтернативным методом для выявления инфекционных агентов. Многие авторы указывают на значительное патологическое, иммунологическое, эпидемиологическое и клиническое сходство между саркоидозом и инфекциями, вызванными видами *Mycobacterium* (в частности, туберкулёзом) и только обнаружение МБТ или казеоза помогает решить вопрос в пользу туберкулёза [100; 163].

W. P. Drake et al. (2002 г.), в своей работе описывают наличие ДНК *M. tuberculosis* в 48 % случаев саркоидоза [270].

Г. Р. Насретдинова (2005) приводит данные о 57,4 % случаев диагностических ошибок при постановке предварительного диагноза «саркоидоз» [95].

В странах с высоким бременем туберкулёза, этот диагноз часто рассматривается среди пациентов, у которых биопсия выявляет гранулемы, и такие больные часто получают противотуберкулёзное лечение (даже без бактериологического подтверждения) [180; 207].

М. Ф. Евстафьева и соавт. (2013), проводя анкетирование пациентов, констатировали, что у 10 % больных саркоидозом органов дыхания был первоначально ошибочно установлен диагноз туберкулёза лёгких, по поводу чего они проходили лечение в противотуберкулёзном диспансере [16].

В. К. Гаврисюк и соавт. (2015), анализируя своевременность установления диагноза у лиц, перенёсших саркоидоз III стадии, выявили высокий процент (40 %) ошибочного диагноза туберкулёза лёгких и этим больным проводилась противотуберкулёзная химиотерапия сроком от 3-х месяцев до 3-х лет [32].

В исследовании, проведённом в Соединённых Штатах, с участием 189 пациентов, установлено, что диагноз саркоидоза был верифицирован позднее 6-ти месяцев после появления симптомов в 31 % случаев. Только у 15,3 % пациентов саркоидоз был диагностирован после первого посещения врача, почти 50 % пациентов нуждались в 4-х и более посещениях, и у 1 пациента зарегистрировано 23 посещения врача, прежде чем был поставлен диагноз.

Пациенты с респираторными симптомами имели большее количество визитов к врачу, до верификации диагноза, по сравнению с пациентами без лёгочных симптомов ( $p = 0,0002$ ). По мнению авторов, задержка в диагностике саркоидоза органов дыхания связана с тем, что лёгочные симптомы и вовлечение паренхимы лёгких неспецифичны и часто рассматриваются врачами как проявления других заболеваний [234]. Такие сопутствующие заболевания, как астма, бронхит, как правило, задерживают диагностику саркоидоза, а выявление неспецифического поражения паренхимы при рентгенографии органов грудной клетки предполагает подозрение на иные заболевания, такие, как пневмония, другие интерстициальные заболевания лёгких и т. д. [185; 310].

M. M. Rodrigues et al. (2013) определили частоту и факторы, связанные с трудностями диагностирования саркоидоза в Бразилии у 100 пациентов с подтверждённым биопсией диагнозом саркоидоза. Авторы разделили пациентов на своевременно и поздно (6 и более месяцев) диагностированных.

Диагноз саркоидоза был своевременным у 41 пациента, поздняя диагностика отмечена у 59 человек. Группы не отличались по полу, расе, виду медицинского страхования, уровню образования, доходу, респираторным и системным симптомам заболевания. Ошибочный диагноз туберкулёза лёгких и непоказанное противотуберкулёзное лечение (более 3 месяцев) выявлено чаще (24 % против 7 %,  $p = 0,032$  и 20 % против 0 %,  $p = 0,002$ , соответственно) в группе больных с длительным диагностическим периодом [207].

Авторы считают, что диагностика саркоидоза часто задерживается даже при типичной для данного заболевания рентгенологической картине и многие пациенты СОД получают непоказанное им противотуберкулёзное лечение [207].

В своём обзоре рентгенологических проявлений лёгочного саркоидоза H. Al-Jahdali et al. (2013) приходят к выводу, что саркоидоз органов дыхания является распространённым заболеванием с чётко определёнными, идентифицируемыми особенностями, но большинство врачей остаются не знакомы с атипичными его проявлениями [179].

J. P. Lynch (2003) в своей обзорной статье обсуждает целесообразность

применения компьютерной томографии (КТ) при диагностике саркоидоза [293]. Учитывая вариабельность проявлений лёгочного саркоидоза, автор утверждает, что нетипичные рентгенологические изменения выявляются у 90–95 % пациентов с диагнозом «саркоидоз», двусторонняя внутригрудная лимфаденопатия – в 58 % случаев. Автор акцентирует внимание на пользе применения КТ в диагностике саркоидоза. К аналогичным выводам приходят и другие исследователи [315].

Саркоидоз остаётся заболеванием исключения. В то время, как он чаще выявляется у пациентов 20–40 лет, важно помнить, что возможен и у больных в возрасте старше пятидесяти лет [296].

R. Lenner et al. (2002) изучили медицинскую документацию у 181 больных, для оценки различий течения саркоидоза в двух группах: в возрасте старше 50 лет (92), и группы больных (89) в возрасте до пятидесяти лет. Сходство расы, пола, курение, симптомы, рентгенографические стадии болезни, лабораторные данные были найдены. Существенных различий в клинических проявлениях саркоидоза, независимо от возраста, найдено не было, поэтому авторы считают, что диагноз саркоидоза следует рассматривать у любого пациента с характерными признаками и симптомами [296].

Кроме того, P. Spagnolo et al. (2012) предлагают проводить тщательный сбор анамнеза, имеющего важное значение для диагностики саркоидоза [297].

А. Г. Чучалин и соавт (2014), И. Ю. Визель и соавт. (2010), предлагают следующий объём обследования при первичной диагностике саркоидоза: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, общий анализ мочи, анализы крови на функциональные пробы печени, уровень сахара,  $Ca^{++}$ , активности АПФ; прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения, бактериоскопия мокроты с окраской мазка по Цилю – Нельсену на кислото-устойчивые микобактерии (КУМ) не менее 3-х раз, при возможности – бронхоальвеолярный лаваж, спирометрия с бронхолитиком, УЗИ внутренних органов, ЭКГ, консультация офтальмолога, оценка диффузионной способности лёгких. Объём исследований при дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулёза: проба Манту с 2 ТЕ, бактериоскопия

мокроты на КУМ не менее 3-х раз, посев мокроты на КУМ (не менее 3-х образцов) [128; 158].

Российские и зарубежные литературные данные свидетельствуют о сохраняющейся актуальности диагностики и дифференциальной диагностики диффузных заболеваний лёгких в целом и в частности СОД. Трудности верификации диагноза саркоидоза связаны со сходством клинико-рентгенологической картины саркоидоза с другими заболеваниями лёгких, в некоторых случаях нетипичными его проявлениями, недостаточной квалификацией врачей в диагностировании этого заболевания.

## **1.5 Диагностические возможности во фтизиопульмонологии**

### **1.5.1 Бактериологические методы диагностики**

Точная и быстрая диагностика является основой в борьбе с туберкулёзом [292], но традиционные методы исследования являются либо неточными, либо продолжительными [173].

Принципиально важными методами диагностики туберкулёза лёгких являются микроскопическое исследование мокроты и бактериологический метод [177; 191; 304].

Тем не менее, хотя микроскопический метод является быстрым, простым, недорогим и доступным [212; 325], но имеет низкую чувствительность (не более 50 %), а при посеве мокроты в питательные среды результаты анализа получаются через длительное время, ввиду медленного роста микобактерий туберкулёза (МБТ) [88; 272; 321; 323].

Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулёза органов дыхания регламентируют применение метода микроскопии с окраской люминесцентными красителями. Культуральные методы диагностики являются основными методами выделения МБТ. Их специфичность превышает специфичность микроскопических методов. Диагностическая чувствительность

методов культивирования МБТ достигает 70–80 % среди впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких. Среди впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких с бактериовыделением с помощью методов культивирования МБТ удаётся выявить на 10–30 % больше числа случаев заболевания по сравнению с методами микроскопии [88].

Культуральное исследование мокроты до настоящего времени остаётся «золотым стандартом» в диагностике лёгочного туберкулёза и обладает 81 % чувствительностью и 98,5 % специфичностью [321].

Среди впервые выявленных туберкулёзом лёгких, МБТ методом бактериоскопии выявляется в 50–58 % случаев и дополнительно культуральным методом – в 20–25 %, то есть в целом – только в 70–75 % случаев [41; 90; 292].

Другие исследователи считают, что хорошего качества микроскопия мазка из двух последовательных образцов мокроты, может определить подавляющее большинство (95 % – 98 %) больных с положительным результатом микроскопии мокроты [199; 322].

В последние годы в диагностике туберкулёза широкой применение нашли жидкие питательные среды, так как рост МБТ может быть получен значительно быстрее [4; 292]. По мнению И. Р. Дорожковой и соавт. (2012), применение системы ВАСТЕС MGIT 960 является необходимым методом для достижения максимально быстрого и эффективного выявления возбудителя туберкулёза среди лиц с подозрением на наличие туберкулёзной инфекции [52].

Однако, жидкие питательные среды более склонны к загрязнению другими микроорганизмами. Примерно 5 % – 10 % образцов не дают результата из-за контаминации [227].

Контаминация лаборатории микобактериями туберкулёза была обнаружена везде, где исследовалась систематически, в среднем 3 % от всех положительных культур. Обнаружение ложноположительных культур может привести к ошибочному диагнозу туберкулёза и назначению необоснованного лечения потенциально токсичными препаратами. Кроме того, это приводит к затратам средств системы здравоохранения и искажению эпидемиологических данных [234].

### 1.5.2 Молекулярно-генетические методы диагностики туберкулёза

Молекулярные методы являются надёжным способом увеличения специфичности диагностики, но обладают довольно низкой чувствительностью, особенно у пациентов с отрицательным результатом микроскопии мокроты [190; 201; 273; 274; 286].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано большое количество диагностических тест-систем и методов для выявления маркеров ДНК МБТ на основе амплификации видоспецифичных участков ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), отличающихся способом детекции продуктов амплификации. Однократное выявление маркера ДНК возбудителя в диагностическом материале без подтверждения положительными результатами исследований на основе методов микроскопии или культивирования МБТ требует осторожной интерпретации в качестве положительного результата и согласования с другими клинико-диагностическими и анамнестическими данными [88].

Ряд исследователей в своих работах отмечают, что молекулярные методы способны быстро подтвердить наличие микобактерий туберкулёза в 50 % – 80 % случаев с отрицательным результатом микроскопии мокроты, но положительным результатом посева. По сравнению с методом посева, молекулярно-генетические тесты могут обнаружить присутствие микобактерии туберкулёза в образце мокроты до получения бактериологического результата у 80 % – 90 % пациентов с подозрением на лёгочный туберкулёз, который в конечном итоге подтверждается посевом [118; 190; 201].

Несмотря на диагностическую точность и удобство, эти методы не являются заменой бактериологического исследования [190].

По мнению Y. S. Kwon (2014), молекулярно-генетические тесты могут быть полезны у пациентов с положительной микроскопией мокроты для быстрого обнаружения туберкулёза лёгких и позволяют дифференцировать его от нетуберкулёзных микобактериозов [260].

С. Г. Киреева и др. (2011) изучали эффективность ПЦР-анализа в

дифференциальной диагностике туберкулёза и гранулематозов различной этиологии при исследовании фиксированных тканевых материалов (биопсийных образцов). Авторы отмечают высокую специфичность и чувствительность использованного метода ПЦР-анализа, который может служить дополнительным критерием оценки сложных случаев дифференциальной диагностики туберкулёза и других гранулематозных заболеваний [118].

В последние годы во фтизиатрической практике нашла широкое применение система GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, Калифорния), представляющая собой интегрированное диагностическое устройство, которое осуществляет обработку проб и их анализ посредством ПЦР, в реальном времени в один этап без участия оператора. Данный метод является быстрым, автоматизированным тестом и может обнаружить ДНК микобактерии туберкулёза вместе с устойчивостью к рифампицину в течение 2 часов [1; 70; 139; 218; 284; 285; 308; 320].

Чувствительность и специфичность этого теста могут быть приемлемыми для выявления туберкулёза [70; 94; 218; 285; 320; 325].

Результаты применения теста GeneXpert MTB/RIF у 561 больного с положительным результатом посева мокроты (561/1730), проведённом С. С. Voehme (2010), свидетельствуют, что однократный GeneXpert MTB/RIF тест позволил выявить 98,2 % (551 из 561) случаев ТБ с положительной микроскопией мазка и 72,5 % (124 из 171) с отрицательной микроскопией мазка мокроты. Тест был отрицателен у 604 из 609 пациентов (99,2 %) с неспецифическими заболеваниями лёгких. Повторный GeneXpert MTB/RIF тест среди пациентов с отрицательным мазком микроскопии мокроты и положительным посевом повышает чувствительность обнаружения ДНК МБТ на 12,6 % [284].

По данным G. Theron et al. (2012) GeneXpert MTB/RIF тест является точным молекулярно-генетическим методом для диагностики туберкулёза. Эффективность однократного применения GeneXpert MTB/RIF была оценена у 7 500 пациентов и его чувствительность у больных с положительной микроскопией мазка и отрицательной микроскопией мазка мокроты составила

98 % и 75 % соответственно. Общая специфичность метода составила 99 %, положительная прогностическая ценность 97 %, отрицательная прогностическая ценность 96 % [218].

Н. В. Тарашкевич и соавт.(2014) в своём исследовании установили высокую эффективность метода GeneXpert MTB/RIF, которая составила не менее 97,5 % [139].

По данным З. Х. Нуритдинова и соавт. (2014), из 354 больных методом GeneXpert MTB/RIF было выявлено 113 (40 %) положительных МБТ результатов. Проведённый анализ позволил выявить из 113 пациентов с отрицательным результатом микроскопии мокроты 50 положительных результатов ДНК МБТ, из них 14 (28 %) МЛУ [94].

S. Walusimbi (2013), проводя метаанализ, представил результаты диагностической эффективности метода GeneXpert MTB/RIF: чувствительность составила 67 %, специфичность 98 % [268].

### **1.5.3 Значение лучевых методов диагностики во фтизиопульмонологии**

Большую роль в диагностике лёгочной патологии на протяжении многих лет играют такие рентгенологические методы исследования, как флюорография, обзорная рентгенография, рентгеновская томография лёгких, многоосевая рентгеноскопия органов грудной клетки и компьютерная томография органов грудной полости, которые, несмотря на различные способы получения изображения, отражают макроструктуру и анатомо-топографические особенности лёгких [5; 26; 27; 37; 99; 281; 300].

Кроме скрининга взрослого населения на туберкулёз, лучевые методы, в дополнение к методам этиологической диагностики, позволяют установить локализацию туберкулёза, его распространённость и клиническую форму, а при отрицательных результатах микробиологическими и молекулярно-генетическими методами диагностики туберкулёза, лучевые методы позволяют правильно продолжить диагностический поиск [88].

До сих пор рентгенография остаётся скрининговым исследованием органов грудной клетки. Это обусловлено лёгкостью, с которой данное исследование может быть выполнено, низкая нагрузка радиационного облучения для пациентов и меньшие затраты по сравнению с КТ [290; 300].

Однако многочисленные исследования показали, что различные заболевания лёгких имеют сходную с туберкулёзом рентгенологическую картину, примерно в 50 % случаев рентгенодиагностическое исследование оказывается малоинформативным. В связи с чем, нередко возникают затруднения при проведении дифференциальной диагностики туберкулёза, рака лёгкого, пневмонии, интерстициальных заболеваний лёгких [47; 66; 89; 121; 148; 179; 195; 238].

В результате этого пациентам нередко проводятся курсы антибактериальной терапии по поводу предполагаемой пневмонии, прежде чем лёгочный туберкулёз будет правильно диагностирован [195; 252].

Компьютерная томография является высокоинформативным методом визуализации образований в лёгких, позволяющим улучшить диагностику заболеваний [26; 44; 66; 135; 149; 161; 235, 294], но не всегда доступна для первичного звена здравоохранения и вследствие высокой стоимости исследований не позволяет широко использовать в практике [44].

Несмотря на общепризнанные преимущества компьютерной томографии, диагностическая ценность данного метода трактуется неоднозначно [51; 66; 82; 141].

Д. Н. Лепихина (2006) в своём исследовании указывает на чувствительность данного метода – 80,1 %, специфичность – 61,5 %, точность – 67,6 %. Полученные автором данные свидетельствуют о высокой фтизиатрической настороженности диагностов (гипердиагностика туберкулёза по результатам компьютерной томографии выше гиподиагностики в 2,5 раза). Значительный процент сомнительных заключений (22,7 %) негативно сказывается на положительной прогностической значимости КТ [83].

Современные возможности высокоразрешающей и тонкослойной КТ,

позволяют достоверно разграничить выявленные патологические структуры на основе преобладающего типа патологических изменений (ретикулярные, очаговые, инфильтративные и кистозные). В рамках этого деления стало возможным нозологическое разграничение и получение количественных характеристик для ряда диффузных поражений лёгких [148].

Некоторые исследователи придают существенное значение применению компьютерной томографии в диагностике и дифференциальной диагностике рака лёгкого [5; 244; 307].

По данным исследования сравнительной эффективности лучевых методов диагностики в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний лёгких, проведённого Н. Н. Кизименко и соавт. (2014), чувствительность стандартной рентгенографии составила 20 %, стандартной КТ – 53 %, КТ высокого разрешения – 78 %, разработанного авторами метода компьютерно-томографической «гистологии» – 90 %. Суть метода компьютерно-томографической «гистологии» заключается в сканировании ограниченного участка лёгочной ткани и получении изображения с увеличением в 20–25 раз [66; 84].

Ценность результатов рентгенологического исследования органов грудной клетки зависит от квалификации врача, производящего это исследование, его умения выявлять патологические изменения и правильно их интерпретировать [9; 216].

Нельзя не согласиться с мнением L. Berlin (2007) о том, что пока люди ответственны за интерпретацию данных рентгенологического исследования, диагностический процесс будет подчинён вариабельности человеческого восприятия [186].

Чувствительность рентгенографии органов грудной клетки чаще всего обсуждается в литературе в связи с выявлением рака лёгкого [183; 203; 249].

Британское исследование показало, что 23 % пациентов, у которых рентгенография грудной клетки выполнена в первичном звене медицинской помощи, до установления диагноза рака лёгкого, имели отрицательное заключение [302].

D. J. Soffa et al. (2004), анализируя работу рентгенологов, установили уровень разногласия – 3,48 % [216].

S. Raof et al. (2012) в своём исследовании рассматривают аспекты необходимости двойного чтения рентгенограмм рентгенологом и клиницистом. Во-первых, тонкие изменения могут быть пропущены на простой рентгенограмме либо клиницистом, либо радиологом, двойное чтение рентгенограмм радиологом и клиницистом может уменьшить количество пропущенных патологий. Во-вторых, клиницист имеет преимущество, зная анамнез, данные физического состояния и лабораторных исследований пациента и может выявить несоответствие ("картина стоит тысячи слов") [251].

По данным В. Ю. Мишина (2007), дефекты лучевой диагностики в поликлинических условиях у больных с симптомами заболевания органов дыхания выражаются: в несвоевременности флюорографического обследования, недостаточном объёме обследования при обнаружении лёгочной патологии, в 36 % случаев может иметь место ошибочная трактовка патологических изменений [89].

УЗИ может быть включено в качестве дополнительного метода комплексной лучевой диагностики туберкулёза лёгких. В отличие от рентгенологических методов исследования, УЗИ полностью лишено повреждающего действия лучевой нагрузки [136; 138]. Однако метод при туберкулёзе лёгких применяется ещё недостаточно и требует дальнейшей разработки, усовершенствования [146].

Вентиляционно-перфузионная пульмоноскintiграфия может занять определённое место в ряду дополнительных методов дифференциальной диагностики бронхо-лёгочной патологии. Данный метод используется для изучения особенностей состояния альвеолярной аэрации, лёгочной микроциркуляции и их соотношения при ряде неспецифических заболеваний лёгких [21; 31].

### **1.5.4 Применение иммунологических методов в диагностике туберкулёза лёгких**

В настоящее время ещё достаточно широко распространена диагностика заболеваний с использованием пробы Манту. Туберкулиновые пробы относятся к иммунологическим реакциям гиперчувствительности замедленного типа. В её основе лежит специфическое иммунное воспаление, которое развивают макрофаги. Для этого макрофаги должны быть активированы специфическими Т-хелперами. Реакции замедленного типа могут развиваться только в сенсibilизированном, инфицированном, вакцинированном организме [48].

Туберкулин представляет собой смесь фильтратов убитых нагреванием культур микобактерий туберкулёза человеческого и бычьего видов. Его технология заключается в выделении секретируемых микобактериальных белков, которые получают из концентрированной синтетической питательной среды после полного удаления из неё выросшей биологической массы двух видов микобактерий [46]. Однако данный метод имеет ряд недостатков [247]. На результаты пробы Манту оказывает влияние предыдущая вакцинация, неконтролируемый приём антибиотиков широкого спектра действия и наличие сопутствующей патологии, в том числе аллергопатологии. Для постановки диагноза необходима оценка динамики кожной чувствительности к туберкулину в сочетании с клинико-рентгенологическими и клинико-лабораторными исследованиями, а не отдельно взятая проба Манту [2]. В современных условиях доля ложноположительных реакций Манту составляет от 40 % до 90 % [13].

В своём исследовании М. А. Белокуров (2016) указывает на высокую чувствительность пробы Манту, но низкую специфичность, что затрудняет её применение в дифференциальной диагностике туберкулёза лёгких [12].

С дифференциально-диагностической целью проводилось изучение уровня цитокинов, характеризующих функциональное состояние Th1 и Th2-лимфоцитов, у больных туберкулёзом и пневмонией на разных стадиях течения болезни. Было установлено, что при туберкулёзе в сыворотке крови увеличивается концентрация

интерлейкина 4 и снижается – интерлейкина 12, тогда как при внебольничной пневмонии возрастает содержание интерлейкина 8, что существенно отличает иммунопатогенез специфического и неспецифического воспалительного процессов в лёгких [53].

Возможность использования белков ESAT-6 и CFP-10 для обнаружения туберкулёзной инфекции изучена во многих странах. Исследования показали, что с помощью этих белков выявляется гиперчувствительность замедленного типа, связанная в основном с туберкулёзной инфекцией [46; 71; 92; 132; 176; 196; 267; 277; 316].

В Российской Федерации разработан препарат Диаскинтест, предназначенный для оптимизации диагностики туберкулёза, оценки активности процесса, дифференциальной диагностики туберкулёза, дифференциальной диагностики инфекционной аллергии и связанной с вакциной Бацилла Кальметта – Герена, наблюдения за эффективностью лечения в комплексе с другими методами [71].

Препарат представляет собой рекомбинантный белок CFP-10 – ESAT-6, идентичный белку из МБТ, продуцируемый *Escherichiacoli* DLT 1 270 (производное штамма DN10B, имеющий *lacI* ген в хромосоме) [71]. Внутрикожная проба с Диаскинтестом (ДСТ) позволяет зарегистрировать местный иммунный ответ организма на микобактериальный антиген и установить наличие инфекции даже в отсутствии клинических проявлений туберкулёза [87].

По данным Л. В. Слоговой (2011) кожная проба с ДСТ обладает высокой специфичностью: частота отрицательных реакций при нетуберкулёзных заболеваниях лёгких у взрослых – 94,6 %, у детей – 100 % и высокой чувствительностью: частота положительных реакций у детей и подростков с нелеченым туберкулёзом органов дыхания составила 97,3 %; у взрослых, больных туберкулёзом органов дыхания – 84,2 % [132].

В литературе приводятся сведения о высокой чувствительности (72,7 % – 92 %) и специфичности (93,7 % – 94,6 %) ДСТ у взрослых [48; 50; 73; 88; 91; 131; 132].

Высокая диагностическая ценность ДСТ подтверждена при дифференциальной диагностике туберкулёза лёгких и внебольничной пневмонии. Чувствительность метода составила 94,4 %, специфичность – 83,3 %, диагностическая эффективность – 88,9 %, прогностическая ценность положительного результата – 91,9 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 88,2 % [48; 50].

Иммунологические методы ДСТ и ИФА определения антител к МБТ при интерстициальных заболеваниях лёгких обладают достаточно высокой и приблизительно равной чувствительностью – 72,7 % (ДСТ) и 78,8 % (ИФА), специфичностью – 92,3 % и 88,5 % соответственно, могут использоваться как вспомогательные методы для подтверждения или исключения туберкулёзной этиологии процесса [126].

Прошёл сертификацию тест T-SPOT, являющийся экспресс-аналогом стандартной диагностики туберкулёза на основе кожных реакций замедленного типа и повышение его количества свидетельствует о наличии туберкулёзной инфекции. Основными недостатками этого теста является его сложность и трудоёмкость, необходимость культивирования клеток в стерильных условиях, а также невозможность на его основе установить носит ли заболевание латентный или активный характер [59; 109].

Наиболее близким по своей сущности к вышеуказанному методу, является метод с использованием тест-системы "QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold In-Tube" ("Cellestis", Австралия), основанный на измерении уровня продукции интерферона при стимуляции образцов крови антигенами микобактерий. В качестве антигенов используют белки ESAT-6, CFP-10 и TB 7.7 (p4) [59].

Изучению возможностей применения QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold теста для диагностики активного и латентного туберкулёза посвящено немало работ отечественных и зарубежных авторов [12; 13; 20; 30; 59; 174; 176; 226; 231; 232; 267; 287].

Чувствительность QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold теста варьирует от 64 % до 92 % по данным ряда исследований [13; 20; 30; 174; 176; 214; 232; 236; 250; 255].

Противотуберкулёзное лечение уменьшает чувствительность QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold [236].

К. F. Khalil et al. (2013) в своём исследовании установили преимущество использования QuantiFERONTB-теста по сравнению с туберкулиновой кожной пробой в качестве дополнительного метода диагностики активного туберкулёза лёгких у 50 больных. Чувствительность QuantiFERONTB-тест составила 80 %, тогда как у туберкулиновой кожной пробы – 28 %. Авторы приходят к выводу, что QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold тест может служить дополнением к традиционным методам при проведении диагностики у пациентов, имеющих клинические и рентгенологические данные, совместимые с туберкулёзом лёгких [255].

Квантифероновый тест имел высокие показатели диагностической значимости при диагностике активного туберкулёза по данным О. О. Adewole (2013): его чувствительность составила 76 % (95 % ДИ 61,8–85,2 %), тогда как чувствительность пробы Манту с 2 ТЕ была 96,6 % (95 % ДИ 88,5–98,3 %), специфичность – 63,7 % (95 % ДИ 46–76 %) и 30 % (95 %, ДИ 20–56 %) для пробы Манту [170].

По данным Н. Park (2014), QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold тест в диагностике туберкулёза без бактериовыделения в сочетании с компьютерной томографией показал чувствительность 81,9 %, что достоверно было более значимо, чем результаты туберкулинового теста и обзорной рентгенограммы грудной клетки ( $p < 0,001$ ) [278].

По данным Е. В. Васильевой (2012) чувствительность выявления больных активным ТБ и диагностики латентного туберкулёза у сотрудников туберкулёзных диспансеров при применении QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold теста составила 68 % и 67 % соответственно. Специфичность теста в группе здоровых лиц составила 89 %, а в группе с низким уровнем риска заболевания – 100 % [20].

М. А. Белокуров (2015; 2016), анализируя диагностические возможности ДСТ и КФТ при дифференциальной диагностике саркоидоза органов дыхания II стадии и туберкулёза лёгких, приводит данные о чувствительности ДСТ – 75,0 %, специфичности – 95,1 %, квантиферонового теста – 75,7 %,

и 87,5 % соответственно [11; 12].

Л. В. Слогодкая и Е. М. Богородская (2016) проводя метаанализ, приходят к выводам о том, что туберкулинодиагностика в условиях массовой вакцинации БЦЖ детей и подростков обладает низкой специфичностью, тест QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold обладает высокой специфичностью, но не применим при массовом скрининге из-за высокой стоимости, внутривенных манипуляций и необходимости оснащённой лаборатории. Кожные пробы с препаратами, содержащими те же белки, что и КФТ, обладают высокой специфичностью, чувствительностью, а также эффективностью при массовом скрининге [131].

### **1.5.5 Значение морфологической диагностики во фтизиопульмонологии**

Дифференциальная диагностика туберкулёза лёгких, саркоидоза органов дыхания, других гранулематозов и инфильтративных поражений лёгких зачастую невозможна без патоморфологических исследований [7; 14; 17; 34; 38; 51; 52; 62; 65; 81; 82; 119; 154; 194; 261].

Для получения материала и подтверждения диагноза «туберкулёз» микробиологическими и морфологическими методами в настоящее время широко применяются инвазивные методы, включающие: трансбронхиальную биопсию лёгкого, трансбронхиальную пункционную биопсию, ультразвуковую бронхоскопию с биопсией лимфоузлов средостения, аспирационную биопсию, медиастиноскопию, видеоассистированные резекции (ВАТС), открытую биопсию лёгкого [19; 65; 155; 165; 215; 167; 222; 326].

М. М. Илькович (2011) указывает на необходимость гистологической верификации диагноза при диссеминированных заболеваниях лёгких, особенно в тех случаях, когда имеет место нетипичное течение заболевания [58].

Во всех сомнительных диагностических случаях решающая роль в диагностике отводится оценке микроскопической картины гранулематозного воспаления в биоптатах лёгких и лимфатических узлов средостения. Такая оценка не всегда является категоричной, так как эпителиоидно-клеточные гранулемы

встречаются как при туберкулёзе и саркоидозе, так и при многих других заболеваниях, за счёт чего область дифференциальной диагностики существенно расширяется, а её границы становятся довольно расплывчатыми [14; 38].

Классическим и общепринятым методом диагностики туберкулёза является окраска срезов карболовым фуксином по методу Циля – Нильсена [119].

Туберкулёз является хроническим инфекционным гранулематозным заболеванием с полиморфными тканевыми и клиническими проявлениями. В основе тканевой патологии, на которой основана морфологическая диагностика, лежит формирование туберкулёзной гранулемы. В состав гранулемы входят эпителиоидные клетки, субпопуляции лимфоцитов, немногочисленные плазмциты и многоядерные клетки Пирогова – Лангханса. Центральная часть гранулемы может подвергаться особой разновидности некротизации – казеозному некрозу. В лёгких могут быть и параспецифические изменения в виде лимфоидных и макрофагальных скоплений в интерстициальной, периваскулярной и перибронхиальной ткани, а также в междольковых соединительнотканых перегородках [38].

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является дифференциальная диагностика гранулематозов. Несмотря на то, что известен широкий круг причинных факторов гранулематозов (туберкулёз, саркоидоз, микозы, лепра, гранулематоз Вегенера, ревматические болезни и др.), в клинической практике морфолог чаще проводит дифференциальную диагностику между туберкулёзом и саркоидозом, но в ряде случаев абсолютно уверенно различить эти заболевания только по морфологическим данным невозможно [119].

Морфологическим проявлением саркоидоза является неказеифицирующаяся эпителиоидноклеточная гранулёма, состоящая из высокодифференцированных мононуклеарных фагоцитов (эпителиоидных и гигантских клеток) и лимфоцитов. Гигантские клетки могут содержать такие включения, как астероидные тельца и тельца Шаумана. Центральная часть гранулемы состоит преимущественно из CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, а CD8<sup>+</sup> лимфоциты представлены в периферической зоне

[128; 158].

В соответствии с Международным соглашением по саркоидозу (ATS/ERS/WASOG) морфологический диагноз саркоидоза лёгких основан на главных признаках: присутствие хорошо сформированной гранулемы и ободка из лимфоцитов и фибробластов по наружному её краю; перилимфатическое интерстициальное распределение гранулём (именно это делает трансбронхиальную биопсию чувствительным диагностическим методом) и исключает другие причины образования гранулём [178].

Несмотря на всю объективность морфологического исследования, с применением всего спектра современных гистологических и иммуногистохимических методов установить правильный диагноз не всегда представляется возможным [14; 51; 82; 119; 154]. Возможные технические недостатки при взятии биопсийного материала также снижают информативность морфологического метода [14].

Цитологическое изучение жидкости бронхо-альвеолярного лаважа тоже не помогло уверенно отличать саркоидоз и диссеминированный туберкулёз: и при одном, и при другом заболевании часто встречался лимфоцитарный тип жидкости бронхо-альвеолярного лаважа, к тому же у четверти больных цитограмма, практически, не отличалась от нормы [100].

При диагностике рака лёгкого существует необходимость комплексного подхода, сочетающего оценку результатов клинического, рентгенологического, морфологического и молекулярно-генетического методов исследований с целью выявления клеточных, структурных и иммуноморфологических особенностей опухоли, определения прогностических и предиктивных факторов, в частности – наличия терапевтических мишеней [134; 288].

Комплексное применение современных диагностических методов (компьютерная томография грудной клетки, бронхоскопия, гистологическое исследование образцов биопсии) и новых молекулярных диагностических тестов могут быть использованы для ранней и качественной диагностики и дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких [278; 286; 292; 296; 317].

## РЕЗЮМЕ

Проведённый анализ литературных источников свидетельствует о наличии сохраняющихся до настоящего времени проблем раннего выявления и дифференциальной диагностики лёгочной патологии, в том числе и туберкулёза.

По литературным данным средняя продолжительность временного периода с момента обращения к врачу до установления диагноза туберкулёза лёгких составляет 2–4 месяца и более.

Несвоевременная диагностика туберкулёза лёгких описана в многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов. Отечественные исследователи чаще приводят сведения о дефектах сбора анамнестических сведений, сходстве клинико-рентгенологической картины многих заболеваний бронхо-лёгочной системы, недостаточном объёме исследований на туберкулёз.

Среди факторов, влияющих на увеличение сроков диагностического периода, разными учёными рассматриваются различные причины, что вероятно зависит от специфики организации системы здравоохранения и контингентов населения разных стран. В основном проблеме длительности диагностики и ассоциированных с ней факторов у больных туберкулёзом лёгких посвящены исследования зарубежных учёных, в российской литературе имеются лишь единичные работы.

Изучение научной литературы показало, что трудности диагностики имеют место и при раке лёгкого, внебольничной пневмонии, саркоидозе органов дыхания, при всех данных заболеваниях встречается значительное количество диагностических ошибок, остаётся актуален вопрос несвоевременной диагностики.

Зачастую многие клинические, лабораторные, рентгенологические данные при лёгочной патологии имеют определённое сходство и провоцируют ошибки и задержку верификации диагноза. Больные неспецифическими заболеваниями лёгких, ошибочно диагностированными как туберкулёз, находясь во фтизиатрических учреждениях, подвергаются необоснованному лечению достаточно токсичными противотуберкулёзными препаратами и риску

инфицирования, находясь в контакте с туберкулёзными больными.

Несмотря на все успехи современной медицинской науки, отсутствуют идеальные диагностические методы для выявления каждого из всех вышеперечисленных заболеваний. Оценка всех диагностических данных должна быть комплексной. И на этом фоне на ведущие позиции выходит умение врача принимать правильные клинические решения на современном методологическом уровне с использованием принципов доказательной медицины.

Эффективность применения комплекса молекулярно-генетических (GeneXpert MTB/RIF тест) и иммунологических (кожная проба Диаскинтест и клеточный тест *in vitro* QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold) методов при проведении дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, злокачественных новообразований лёгких и саркоидоза органов дыхания изучена недостаточно.

В современной научной литературе не встретилось работ, посвящённых выявлению социально-демографических, анамнестических, клинических, лабораторных и рентгенологических предикторов туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, злокачественных новообразований лёгких и саркоидоза органов дыхания.

Кроме того, немаловажную роль в прогнозе при любом заболевании играет своевременность всех диагностических мероприятий с целью сокращения периода диагностики и времени начала адекватной терапии.

Повышение эффективности выявления и диагностики туберкулёза является одним из приоритетных направлений фтизиатрии и организации здравоохранения на современном этапе. Подробный анализ факторов, ассоциированных с проблемами в области дифференциальной диагностики туберкулёза, может способствовать повышению качества оказания медицинской помощи населению.

Таким образом, вопрос диагностики и дифференциальной диагностики туберкулёза и наиболее часто встречающихся заболеваний лёгких (внебольничные пневмонии, саркоидоз органов дыхания, рак лёгкого), по-прежнему является актуальным, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Проведено ретроспективно-проспективное когортное исследование, одобренное локальным этическим комитетом ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России (ННИИТ). В соответствии с поставленной целью и задачами в исследование было включено 540 пациентов мужского и женского пола заболеваниями лёгких, выявленными во фтизиатрических стационарах в возрасте от 18 до 88 лет. Программа исследования представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 – Программа исследования

Данное исследование представляет собой комплекс взаимосвязанных междисциплинарных работ, проведение которых было необходимо для решения поставленных задач.

I этап исследования был посвящён установлению предикторов основных заболеваний лёгких, встречающихся в практике врача-фтизиатра.

Проведено мультицентровое ретроспективное когортное исследование медицинской документации 383-х пациентов, последовательно поступавших в три противотуберкулёзных стационара г. Новосибирска в период 2002–2009 гг. для проведения дифференциальной диагностики и лечения (группа I). Полученные данные представляют собой клинико-эпидемиологические параметры туберкулёза лёгких и основных лёгочных заболеваний дифференциально-диагностического ряда (внебольничная пневмония, саркоидоз органов дыхания, злокачественные новообразования лёгких).

Два противотуберкулёзных стационара (СТБ № 2 и ГОНКТБ) обладали ограниченными ресурсами для проведения дифференциально-диагностических мероприятий, без возможности выполнения МСКТ, ФБС, диагностической ВТС и один стационар (ННИИТ) обладал полным спектром диагностических возможностей.

Ретроспективно, сплошным методом отобраны наблюдения ( $n = 260$ ), в которых туберкулёз лёгких был исключён в результате диагностических мероприятий, проводимых в условиях фтизиатрического стационара.

Проанализирован спектр заболеваний, наиболее часто принимаемых за туберкулёз лёгких.

Дана оценка социально-демографических, анамнестических, клинико-рентгенологических особенностей этих заболеваний. Подробному анализу подвергались жалобы пациентов с акцентом на интоксикационный, респираторный и болевой синдромы. Изучались анамнез жизни и заболевания, эпидемиологический анамнез, наличие коморбидности. Проведён поиск факторов, ассоциированных с ошибочной диагностикой.

*Критерии включения пациентов в исследование:* неуточнённый диагноз при

госпитализации или первичный диагноз туберкулёза изменён на иной во фтизиатрическом стационаре.

С целью оценки особенностей течения и длительности диагностических мероприятий у больных туберкулёзом лёгких методом случайной выборки отобрано 123 случая.

Аналізу подвергались следующие факторы:

*1) социально-демографические характеристики пациентов:*

- пол;
- возраст;
- место жительства (город/село);
- социальный статус (рабочий, служащий, безработный, учащийся/студент, пенсионер, инвалид по заболеванию, фермер, частный предприниматель);
- среднемесячный доход (оценивался по уровню прожиточного минимума в регионе);
- нахождение в местах лишения свободы;

*2) лечение на амбулаторном этапе, предшествующее госпитализации в туберкулёзный стационар:*

- неспецифическая антибактериальная терапия по поводу предполагаемой внебольничной пневмонии;
- эффект этого лечения (клинико-рентгенологический);
- противотуберкулёзная терапия на амбулаторном этапе и её сроки;

*3) эпидемиологический анамнез:*

- наличие и тип контакта с больным туберкулёзом;
- туберкулёз в анамнезе;
- способ выявления заболевания (ФЛГ, обращение);
- наличие в анамнезе сопутствующей патологии и её структура;

*4) начало заболевания:*

- острое;
- постепенное;

- бессимптомное;

5) *клинические проявления заболевания:*

а) интоксикационный синдром:

- фебрильная температура тела;
- субфебрильная температура тела;
- слабость;
- потливость;
- потеря массы тела;
- снижение аппетита;

б) респираторные симптомы:

- кашель продуктивный или непродуктивный;
- одышка;
- кровохарканье;

в) боль в области грудной клетки;

г) отсутствие клинических проявлений;

д) наличие и характер аускультативных изменений, перкуторных данных;

*б) лабораторные и инструментальные данные:*

- гематологические изменения – лейкоцитоз, ускорение СОЭ, нейтрофилез, лимфопения, лимфоцитоз, моноцитоз, эозинофилия, анемия; повышение уровня фибриногена, уровня С-реактивного белка[67];

- отсутствие изменений в гемограмме;

- выявление изменений при ФБС (специфических и неспецифических) [129];

- изменения функции внешнего дыхания при спирографии;

7) *рентгенологические признаки:*

- отсутствие изменений;

- локализация патологического процесса по сегментам лёгких;

- распространённость поражения лёгких (менее и более 2 сегментов);

- наличие деструктивных изменений лёгочной ткани и полостных

образований;

- рентгенологический синдром: лёгочного затемнения; круглая тень; очаговые тени; синдром лёгочной диссеминации; патология корня лёгкого и бронхиальных лимфатических узлов.

Рентгенологические синдромы оценивались согласно классификации Линденбратен Л. Д., Наумов Л. Б, 1972 [123];

8) *микробиологическое тестирование:*

- выявление МБТ методом люминесцентной микроскопии, методом посева (на твёрдые и жидкие среды);

- посев неспецифической микрофлоры (НМФ);

9) *цитологическое или гистологическое исследование:*

- обнаружение опухолевых клеток (ОК) в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже;

- выполнение биопсии (браш-биопсии, щипцевой биопсии при ФБС, видеоторакоскопической резекции лёгкого (ВТС).

Диагностическая ФБС выполнена 307 (80,2 %) больным I группы. Диагноз подтверждён результатами биопсии у 64 (16,7 %) пациентов группы ретроспективного исследования.

Схема распределения пациентов I группы в соответствии с заключительными диагнозами, представлена на рисунке 2.



Рисунок 2 – Распределение пациентов I группы в соответствии с заключительными диагнозами

Клинические формы туберкулёза ( $n = 123$ ) представлены инфильтративным – 99 (80,5 %), диссеминированным – 18 (14,6 %), очаговым туберкулёзом – 5 (4,1 %) и туберкулёмой лёгкого – 1 (0,8 %) случаев и объединены при дальнейшем анализе в группу «туберкулёз лёгких» (ТБ).

Онкологические процессы ( $n = 55$ ) представлены: периферическим – 35 (63,6 %), центральным – 6 (10,9 %) раком лёгкого, канцероматозом лёгких – 10 (18,2 %), мезотелиомой плевры – 4 (7,3 %) больных. В проводимом исследовании данные наблюдения объединены в группу «злокачественные новообразования лёгких» (ЗНЛ).

Больные саркоидозом ( $n = 35$ ) выявлялись в медиастинально-лёгочной (II) – 7 (20 %) и лёгочной (III) – 28 (80 %) случаях, стадиях. Других локализаций и стадий саркоидоза выявлено не было. Для проведения анализа пациенты объединены в группу «саркоидоз органов дыхания» (СОД).

Группа пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) включала – 73 (69,5 %) больных с неустановленной этиологией пневмонии, а у 32 (30,5 %) выявлены следующие возбудители заболевания: *Streptococcus pneumoniae* – 15 (14,3 %), *Staphylococcus aureus* – 4 (3,8 %), *Enterobacteriaceae* – 4 (3,8 %),

*Streptococcus pyogenes* – 6 (5,7 %), *Streptococcus epidermalis* – 3 (2,9 %) случаев.

У 15 (3,9 %) пациентов при рентгенологическом исследовании при поступлении в стационар патологических изменений в лёгких выявлено не было, из них троим – патология лёгких исключена, 12-ти – установлен диагноз ХОБЛ.

На II этапе исследования были проанализированы сроки диагностических мероприятий у пациентов I и II групп исследования.

Для оценки продолжительности диагностических мероприятий были выделены следующие временные периоды:

1) срок от даты появления симптомов заболевания до первого обращения к врачу ПМСП;

2) срок от выявления заболевания до консультации фтизиатра;

3) период наблюдения пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями в ПТД до госпитализации в туберкулёзный стационар;

4) длительность госпитального периода у пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями лёгких от поступления в стационар до установления окончательного диагноза;

5) длительность всего периода диагностики – число дней от даты появления первых симптомов заболевания до даты установления диагноза у больных туберкулёзом и нетуберкулёзными заболеваниями лёгких.

Дата установления диагноза у больных с нетуберкулёзными заболеваниями лёгких определялась по дате заседания контрольно-консультативной комиссии, на которой был подтверждён клинический диагноз или дате обоснования диагноза в истории болезни. Датой установления диагноза туберкулёза лёгких считали дату проведения центральной врачебной консультативной комиссии.

С целью определения причин, приводящих к задержке установления диагноза туберкулёза и нетуберкулёзных заболеваний лёгких, были изучены ассоциированные факторы, возможно, влияющие на сроки диагностики.

На III этапе исследования проведён анализ факторов, связанных с длительностью госпитализации во фтизиатрическом стационаре по данным историй болезни у 383-х пациентов I группы исследования.

Проведено исследование в соответствии общепринятому типу «анализа времён жизни» [72]: основной объект внимания – время до наступления события.

*Событием считали:*

- 1) поступление пациента в противотуберкулёзный стационар;
- 2) установление окончательного диагноза

*Проведён анализ:*

- длительности госпитализации пациентов, поступающих для диагностики и лечения в противотуберкулёзный стационар;

- факторов, ассоциированных с длительностью пребывания во фтизиатрическом стационаре диагностических пациентов и больных туберкулёзом лёгких;

- диагноз заболевания при госпитализации и при выписке.

Для срока госпитализации были определены медиана (50 %Q), 1-я и 3-я квартили (25 %Q и 75 %Q).

На IV этапе работы проведён анализ основных этапов принятия решений фтизиатрами в процессе дифференциальной диагностики лёгочной патологии.

*Дизайн IV этапа исследования*

Несравнительное ретроспективное изучение алгоритмов диагностических решений, принятых врачами в отношении пациентов, поступивших во фтизиатрический стационар для дифференциальной диагностики туберкулёза.

Всего исследовали 64 случайно отобранных (методом случайных чисел) истории болезни (в 63-х случаях диагноз туберкулёза лёгких был исключён) из группы ретроспективного исследования.

1. В медицинских записях определяли диагностическую информацию (анамнестическую, клиническую, лабораторную, рентгенологическую), которая служила основой для установления первоначального диагноза (на этапе учреждения ПМСП или противотуберкулёзного диспансера, указанные в направительных документах), или было явно указано на то, что диагноз был установлен на основании этой информации. В случае с заключительным диагнозом объектом изучения была информация, полученная на госпитальном этапе.

2. Отмечали дату установления и дату изменения клинического диагноза.

3. Для оценки степени неопределённости всем рентгенологическим заключениям определяли значение (в процентах вероятности описанного в них состояния соответствовать заключительному диагнозу), затем оценивали среднее от всех рентгеновских заключений данного случая и формулировали результат в следующих терминах:

- большая неопределённость (наименьшее согласие рентгенологического заключения с окончательным диагнозом, менее 30 % согласия),

- умеренная неопределённость (30–70 %),

- минимальная неопределённость (70–100 % согласия).

Определяли также долю случаев, где имелись затруднения в интерпретации рентгенографической картины (значимые для заключительного диагноза).

4. Использование результатов тестирования в верификации диагноза.

Патоморфологическое исследование: оценивали случаи, когда установление заключительного диагноза полностью или частично было основано на результатах биопсии. Каждую историю болезни анализировали на предмет степени имевшейся диагностической неопределённости (с учётом проведённых лабораторных, эндоскопических, рентгенологических, бактериологических, функциональных методов обследования) и возможности уменьшить её с помощью биопсии, отмечая случаи, когда биопсия показана, но не выполнена.

Фиксировали случаи ложноположительных тестов на микобактерии (посев и/или микроскопия), исходя из отсутствия туберкулёза в заключительном диагнозе.

Определяли долю пациентов, у которых был найден явный существенный вклад (без него диагноз был бы невозможен или маловероятен) информации, полученной при фибробронхоскопии или спирографии, для формирования заключительного диагноза.

5. Выявляли факт проведения и длительность противотуберкулёзной терапии, а также оценивали её обоснованность и осложнения. Необоснованность

терапии констатировали при отсутствии туберкулёза в заключительном диагнозе. Осложнения противотуберкулёзной терапии учитывали только при наличии зафиксированных в истории болезни записей.

Для более подробного анализа нами выделены четыре нозологии (туберкулёз лёгких, внебольничная пневмония, рак лёгкого, саркоидоз органов дыхания), наиболее часто встречающиеся в практике врача-фтизиатра.

На V этапе была сформирована II группа пациентов проспективного когортного исследования ( $n = 70$ ), поступивших в ННИИТ для проведения дифференциальной диагностики и лечения за период 2012–2014 гг.

*Критерием включения* в группу явилось наличие всех трёх тестов (GeneXpert MTB-RIF, Диаскинтеста и QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold теста) у каждого пациента.

Всего эффективность применения теста GeneXpert MTB-RIF проанализирована у 122 пациентов терапевтической клиники ННИИТ за период 2012–2014 гг., ДСТ – у 105 человек, КФТ – у 70-ти.

У всех больных II группы исследования протестирована разработанная прикладная компьютерная программа дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, саркоидоза органов дыхания и злокачественных новообразований лёгких.

Схема распределения пациентов II группы в соответствии с заключительными диагнозами представлена на рисунке 3.

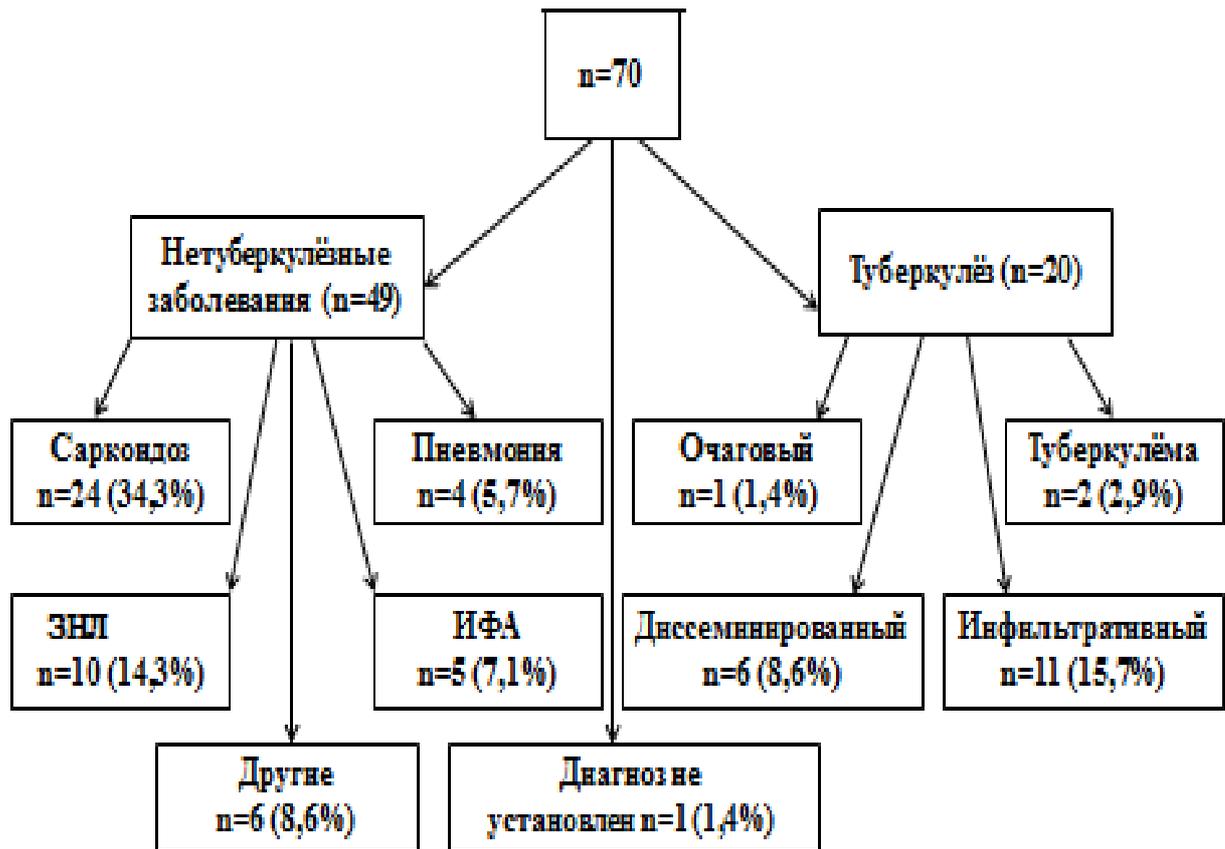


Рисунок 3 – Схема распределения пациентов II группы в соответствии с заключительными диагнозами

У 1 (1,4 %) больного диагноз туберкулёза лёгких был исключён, но точный диагноз не установлен в связи с отказом пациента от проведения ВТС.

В работе применены проспективные и ретроспективные методы исследования клиничко-лабораторных данных, результатов лучевой диагностики, бронхологических, спирографических методов. Методика проведения осмотра и опроса больных группы проспективного исследования проводилась в соответствии с необходимыми для этой процедуры требованиями. При перкуссии лёгких использовалась сравнительная перкуссия лёгких, которая проводилась в соответствии с правилами сравнительной перкуссии. Определялось наличие притупления лёгочного звука и его локализация. Аускультация лёгких также проводилась в соответствии с существующими требованиями [67].

У всех больных было проведено исследование общего анализа крови, с

оценкой наличия лейкоцитоза, ускорения СОЭ, нейтрофилеза, лимфопении, лимфоцитоза, моноцитоза, эозинофилии, анемии; из маркеров острого воспаления анализировались показатели повышение уровня фибриногена, С-реактивного белка. Интерпретация результатов проводилась в соответствии с общепринятыми нормами [68].

Мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) проведена у 69 (98,6 %) больных.

Больные сдавали три образца мокроты. Проводилась люминесцентная микроскопия, посев на жидкие среды (ВАСТЕС MGIT 960), посев на среду Лёвенштейна – Йенсена, Финн II и тест GeneXpert MTB-RIF. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза определялась на жидких питательных средах на автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960.

Образцы мокроты подвергались исследованию на НМФ и ОК.

Посев неспецифической микрофлоры проводился на питательные среды (кровяной агар, шоколадный агар, агар Сабуро, желточно-солевой агар, среду Эндо), наиболее часто используемые для выделения неприхотливых бактерий из клинического материала. Использовалась микроскопия чистой культуры с окраской по Граму. Определение лекарственной чувствительности НМФ, выделенной из мокроты или ПVB пациентов, осуществлялось согласно методическим указаниям «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» МУК 4.2.1890-04 (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.03.2004). Для определения лекарственной чувствительности микроорганизмов использовался диско-диффузный метод.

Всем 70 (100 %) больным группы проспективного исследования проведено спирографическое исследование в соответствии с существующими требованиями [134].

У 69 (98,6 %) пациентов II группы для этиологической и/или морфологической верификации изменений в лёгких было выполнено эндоскопическое обследование. Фибробронхоскопия проводилась в соответствии

с требованиями, предъявляемыми к этой процедуре [155].

Диагностическая ВТС резекция с исследованием биопсийного материала проведена у 38 (54,3 %) больных группы проспективного наблюдения. При гистологическом исследовании срезов применялась окраска гематоксилином и эозином, для выявления КУМ – окраска по Цилю – Нильсену, окраска мазков по Ван Гизону.

Для сбора данных использовались специально разработанные индивидуальные регистрационные таблицы в программе табличных процессоров Microsoft Excel и SPSS 19.0.

## **2.2 Общая характеристика пациентов I и II групп наблюдения**

В обеих группах преобладали лица мужского пола: I группа – 239 мужчин (62 %), II группа – 37 мужчин (53 %),  $p = 0,170$ ,  $\chi^2$ .

Возраст больных составил в среднем в I группе ( $44,4 \pm 17$ ) лет, во II группе ( $42,9 \pm 14,5$ ) лет ( $p = 0,258$ , U-тест), Me возраста – 44 и 41 год соответственно. Статистически значимых различий по полу и возрасту между группами наблюдения не получено. В обеих группах преобладали пациенты преимущественно среднего возраста.

При распределении пациентов по месту жительства, в группе ретроспективного наблюдения – 256 городских жителей (66,8 %), и 127 (33,2 %) сельских, в проспективном исследовании – 65 (92,9 %) и 5 (7,1 %) соответственно  $p = 0,0005$  ( $\chi^2$ ).

При обращении за медицинской помощью по поводу жалоб различного характера выявлено в I группе наблюдения – 237 (61,9 %), во II-й – 32 (45,7 %) пациентов,  $p = 0,017$ ,  $\chi^2$ .

На уровень дохода ниже прожиточного минимума указывали 150 (39,2 %) пациентов I группы и 5 (7,1 %) – второй ( $p = 0,0005$ ,  $\chi^2$ ).

Контакт с больным ТБ в анамнезе был установлен в I группе исследования – 84 (21,9 %) пациента, во II-й – 5 (7,1 %),  $p = 0,008$ ,  $\chi^2$ .

Социальный статус больных I и II групп наблюдения представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Социальный статус больных I и II групп наблюдения

Социальная группа	Количество пациентов	Группы исследования		p*
		I	II	
Учащийся, студент	абс	17	2	0,779
	%	4,4	2,9	
Рабочий	абс	77	16	0,717
	%	20,1	22,9	
Служащий	абс	112	29	0,059
	%	29,2	41,4	
Индивидуальный предприниматель	абс	2	3	0,031
	%	0,5	4,3	
Безработные	абс	88	10	0,143
	%	23	14,3	
Пенсионер	абс	69	8	0,240
	%	18	11,4	
Инвалид	абс	15	2	0,931
	%	3,9	2,9	
Фермер	абс	3	0	—
	%	0,8	0	
Итого	абс	383	70	—
Примечание: * – $\chi^2$ , за исключением группы с нулевой частотой признака (фермер).				

В группу безработных включены пациенты как с официальным статусом безработного (состоящие на учёте в службе занятости), так и лица трудоспособного возраста, не имеющие постоянного трудоустройства.

Спектр сопутствующих заболеваний у больных групп наблюдения представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Сопутствующие заболевания у пациентов I и II групп наблюдения

Сопутствующая патология	Количество пациентов	Группы исследования		p
		I (n = 383)	II (n = 27)	
ХОБЛ	абс	49	9	1,001*
	%	12,8	12,9	
Заболевания ЖКТ	абс	93	8	0,026*
	%	24,3	11,4	
Заболевания ССС	абс	48	10	0,835*
	%	12,5	14,3	
Вирусный гепатит В и/или С	абс	29	9	0,218*
	%	7,6	12,9	
Сахарный диабет	абс	12	3	0,895**
	%	3,1	4,3	
Наркотическая зависимость	абс	11	1	0,774**
	%	2,9	1,4	
Алкогольная зависимость	абс	25	3	0,655**
	%	6,5	4,3	
Другие заболевания ***	абс	73	16	0,568

Примечания:

- \* Пирсон  $\chi^2$  с поправкой Йетса;
- \*\* ТТФ;
- \*\*\* В данную группу включены сопутствующие заболевания с единичными случаями, не вошедшие в вышеуказанные группы (хронические заболевания ЛОР-органов, опорно-двигательного аппарата, заболевания мочеполовой системы, нервной системы, заболевания глаз, ВИЧ и т. д.).

ВИЧ инфекция выявлена только у больных II группы в 3 (4,3 %) наблюдениях.

125 (32,6 %) больных в I группе и 21 (30 %) во II-й группе имели несколько сопутствующих заболеваний.

Не имели сопутствующих заболеваний 168 (43,9 %) больных I группы и 32 (45,7 %) – второй ( $p = 0,877$ ,  $\chi^2$ ).

Курильщиками являлись 230 (60,1 %) больных ретроспективного исследования и 23 (32,9 %) – проспективного,  $p = 0,0006$ ,  $\chi^2$ .

### 2.3 Методика проведения QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold теста

Набор реагентов QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold теста предназначен для определения выраженности иммунного клеточного ответа к пептидным антигенам ESAT-6, CFP-10 и TB7.7, который оценивается по уровню продукции интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ) иммунокомпетентными клетками в образцах цельной гепаринизированной крови. Для стимулирования клеточного ответа используются такие антигены возбудителя туберкулёза, которые присущи исключительно *M. tuberculosis hominis* и не содержатся в бацилле Calmette-Guérin (BCG), традиционно применяемой для вакцинопрофилактики туберкулёза у детей. Использование особых пептидных антигенов в данном тесте гарантирует отсутствие перекрёстных реакций и исключает ложноположительные реакции, которые встречаются в случаях диагностики туберкулёза с помощью кожного туберкулинового теста (пробы Манту).

Образцы крови забирались непосредственно в пробирки тест-системы QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold In-Tubes (Cellestis Limited, Carnegie, Australia), содержащие основные антигены ESAT6 и CFP10, которые отсутствуют в штамме *M. bovis* вакцины БЦЖ. В 3 специальные пробирки (положительный контроль, отрицательный контроль и тестовая пробирка) набиралось по 1 мл крови. Образцы цельной периферической крови (1мл), стабилизированной гепарином (50 ед/мл), инкубировали в течение 24 часов при температуре 37 °C в присутствии антигенов МБТ (антиген-индуцированная продукция, AG), в нулевой контрольной пробирке (отрицательный контроль) и в пробирке с митогеном (митогениндуцированная продукция – положительный контроль). В процессе инкубации крови в пробирках, происходит распознавание микобактериальных антигенов лимфоцитами.

Уровень IFN- $\gamma$  измерялся путём иммуноферментного анализа (ELISA) в соответствии с рекомендациями производителя. Анализы выполнялись на базе лаборатории ННИИТ.

После окончания инкубации для отделения плазмы образцы центрифугировали в течение 15 мин при скорости 3 500 об/мин, отбирали плазму и хранили при температуре ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) до момента постановки. В день постановки ИФА образцы плазмы и реагенты доводили до комнатной температуры в течение 60 мин и выполняли тест в соответствии с протоколом производителя (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia). Обработку результатов производили с помощью автоматизированной программы «QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold Analysis Software 2.62». Результаты теста считали положительными, если разность между антиген-индуцированной и спонтанной продукцией IFN $\gamma$  составляла более 0,35 МЕ/мл (14 пг/мл) и разность между митогениндуцированной и спонтанной продукцией IFN $\gamma$  – более 0,5 МЕ/мл (20 пг/мл).

#### **2.4 Методика постановки проб с препаратом ДИАСКИНТЕСТ**

Постановка проб с препаратом ДИАСКИНТЕСТ проводилась туберкулиновыми шприцами разового использования. В кожу левого предплечья на внутренней поверхности средней трети вводилось 0,1 мл (0,2 мкг) препарата ДИАСКИНТЕСТ. Наблюдение за общей и местной реакцией осуществлялось после введения препарата в течение 72 часов.

Оценка результатов внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ производилась согласно инструкции по применению теста в Российской Федерации.

*Отрицательный:* полное отсутствие инфильтрата (папулы) или гиперемии.

*Сомнительный:* при инфильтрате 2–4 мм или только гиперемии любого размера без инфильтрата.

*Положительный:* наличие инфильтрата 5 мм и более:

- слабopоложительный – инфильтрат 5–9 мм;

- средней интенсивности – 10–14 мм;

- выраженный – 15–16 мм.

*Гиперергический* у взрослых – 21 мм и более, а также при везикуло-некротических реакциях с лимфангоитом или без него.

## **2.5 Методика проведения теста GeneXpert MTB-RIF**

Система GeneXpertDx состоит из диагностического устройства, персонального компьютера, сканера штриховых кодов и программного обеспечения для проведения тестов и просмотра их результатов. Для работы системы используются одноразовые картриджи, содержащие реагенты для ПЦР, в которых и происходит реакция. Поскольку картриджи являются автономными, перекрёстная контаминация образцов исключена. Результаты тестов предоставляются в графическом, табличном и цифровом форматах.

Больные сдавали образец отделяемого трахеобронхиального дерева (мокрота, промывные воды бронхов). Проводилась люминесцентная микроскопия, посев на жидкие среды (ВАСТЕС), посев на среду Лёвенштайна – Йенсена и тест GeneXpert MTB-RIF из одной порции материала. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза (МБТ) определялась на жидких питательных средах на автоматизированной системе ВАСТЕС 960 MGIT.

1) Образцы обрабатываются реагентом в соотношении 1 : 2. Смесь перемешивается, инкубируется в течение 15 минут при комнатной температуре, опять перемешивается.

2) Два миллилитра образцовой смеси наносится на картридж, который затем вставляется в оборудование GeneXpert.

3) Образец фильтруется и промывается автоматически.

4) Ультразвуковая обработка выделяет ДНК из смеси образца с реагентом.

5) ДНК перемешивается с сухими компонентами полимеразной цепной реакции.

6) ДНК гена *groV* амплифицируется, затем проводится детекция молекулярными маяками.

7) Результаты сохранены на компьютере и доступны для анализа.

N-ацетил-цистеин и гидрохлорид натрия добавляются в образцы, вся смесь центрифугируется, затем осадок растворяется в 1,5 миллилитре фосфатного буфера. Секвенирование ДНК в обоих направлениях производится в процессе полимеразной цепной реакции на 81 нуклеотидах основного района гена *groV* ответственного за устойчивость к рифампину.

## 2.6 Методы статистического анализа данных

Статистический анализ полученных результатов проводили по стандартным методикам [35; 72; 150] с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 и SPSS 19.0.

Определяли среднюю арифметическую, стандартное отклонение, стандартную ошибку средней. Для определения правильности распределения значений переменных показателей в выборках использовались критерии Шапиро – Уилка, Колмогорова – Смирнова. При выполнении условия нормальности распределения (тест Колмогорова – Смирнова) статистическую значимость различий ( $p$ ) определяли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, (с поправкой Йетса при наличии наблюдаемых частот  $\leq 10$ ), точного теста Фишера (если в таблице  $2 \times 2$  хотя бы одна из сравниваемых частот была  $\leq 5$ ).

Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали тест Манна – Уитни. При количестве выборок более 2, применяли непараметрический аналог дисперсионного анализа – H-критерий Крускала – Уоллиса. При сравнении несвязанных выборок использовали непараметрические тесты, для вычисления связей между ранговыми и номинальными параметрами – отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительными интервалами (с использованием программы Meta-DiSc v.1.4, Unit of Clinical Biostatistics team of the Ramón y Cajal Hospital, Madrid, Spain), отношение рисков

(OP) (программа StatCalc из пакета EpiInfo v.6, CDC, USA). Оценку достоверности различий проводили путём расчёта доверительных интервалов отношения шансов. Различия между группами по изучаемому признаку являлись статистически значимыми, если ДИ не включал 1. Для анализа связи переменных использована ранговая корреляция Спирмена. Для оценки вероятности достижения исходов – анализ выживаемости Каплана – Майера с логарифмическим ранговым тестом для сравнений (SPSS 19.0, SPSS Inc., USA). Рассчитывали медиану (Me) – значение признака, приходящееся на середину ранжированной (упорядоченной) совокупности. Проводили квартильные деления. Квартили – это значения признака в ранжированном ряду распределения, выбранные таким образом, что 25 % единиц совокупности будут меньше по величине  $Q_1$ , 25 % будут заключены между  $Q_1$  и  $Q_2$ , 25 % – между  $Q_2$  и  $Q_3$ . Остальные 25 % превосходят  $Q_3$ . Для диагностических тестов были рассчитаны чувствительность – доля лиц с положительным результатом теста в популяции с изучаемым заболеванием; специфичность – доля лиц с отрицательным результатом теста в популяции без изучаемой болезни; прогностическая ценность положительного результата (PPV) – вероятность заболевания при положительном результате теста; прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста.

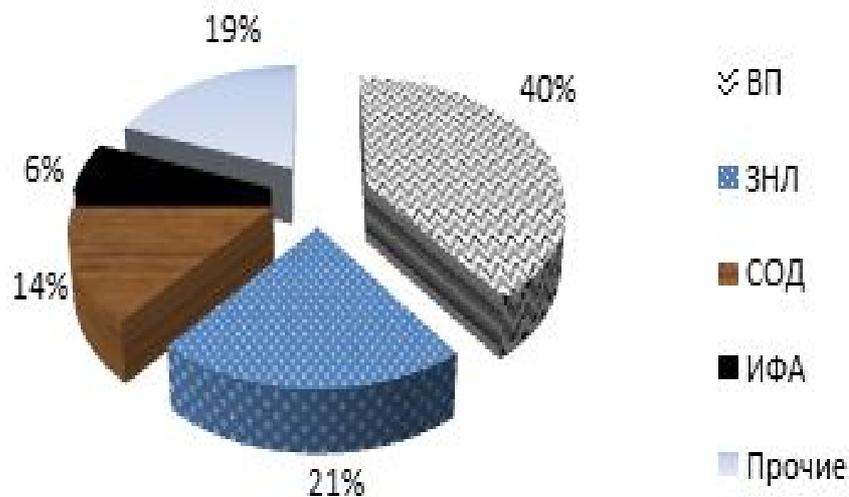
В качестве критического уровня достоверности принят критерий 0,05.

## ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЁГКИХ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ ВО ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЕ

### 3.1 Анализ структуры заболеваний при госпитализации диагностических пациентов в противотуберкулёзные стационары

С целью определения особенностей заболеваний лёгких, выявляемых во фтизиатрической службе под «масками» туберкулёза и установления их предикторов была сформирована группа ретроспективного наблюдения (n = 383), из них – 260 – с нетуберкулёзными заболеваниями, 123 – с туберкулёзом лёгких.

Анализ структуры случаев госпитализации пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями в противотуберкулёзные стационары представлен на рисунке 4.



Примечания:

1. ВП – внебольничная пневмония;
2. ЗНЛ – злокачественные новообразования лёгких;
3. СОД – саркоидоз органов дыхания;
4. ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит.

Рисунок 4 – Структура случаев госпитализации пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями в противотуберкулёзные стационары

Как следует из рисунка 4, наиболее часто выявляются в противотуберкулёзных учреждениях ВП, СОД и ЗНЛ. В пункт «Прочие» вошли следующие заболевания – ХОБЛ – 12 (3,1 %) больных, патология ССС – 2 (0,5 %), лимфолейкоз – 1 (0,3 %), буллезно-дистрофические изменения – 1 (0,3 %), ретенционная киста – 3 (0,8 %). У 3 (0,8 %) пациентов при поступлении во фтизиатрический стационар при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки патологических изменений в лёгких выявлено не было.

Необходимо отметить, что в 20 случаях, госпитализированных для дифференциальной диагностики, клинический диагноз так и не был установлен в силу отсутствия должного технического оснащения стационаров. Так, 13 больных из ГОНКТБ (3,4 %) и 7 больных из СТБ № 2 (1,8 %), были выписаны в другие, учреждения города для продолжения диагностических мероприятий.

В условиях ННИИТ точный диагноз не был установлен в 1,8 % случаев ( $n = 7$ ). Однако этим пациентам был исключён диагноз туберкулёза, а окончательная диагностика лёгочной патологии прервана в силу отказа пациентов от проведения диагностической ВТС.

### **3.2 Социально-демографические особенности пациентов группы ретроспективного исследования**

Возрастные группы пациентов ретроспективного исследования распределились следующим образом – до 25 лет – 67 (17,5 %), 25–35 лет – 68 (17,8 %), 35–45 лет – 66 (17,2 %), 45–55 лет – 77 (20,1 %), старше 55 лет – 105 (27,4 %) наблюдений.

Пациенты туберкулёзом лёгких значительно отличались более молодым возрастом (в среднем  $(35 \pm 13,3)$  лет) от больных нетуберкулёзными заболеваниями (в среднем  $(47,6 \pm 16,7)$  лет),  $p < 0,01$  (U-тест).

Возраст пациентов с СОД составил в среднем  $(44,6 \pm 11,8)$  лет, ЗНЛ –  $(58,4 \pm 13,8)$  лет, ВП –  $(45,7 \pm 17,2)$  лет, без статистической разницы ( $p > 0,05$   $\chi^2$ ).

Гендерные особенности пациентов с заболеваниями лёгких представлены в

таблице 3.

Таблица 3 – Гендерные особенности пациентов с заболеваниями лёгких

Заключительный диагноз	Количество пациентов	Пол		p*
		мужской	женский	
Туберкулёз	абс	81	42	0,0005
	%	65,9	34,1	
Саркоидоз	абс	19	16	0,633
	%	54,3	45,7	
Пневмония	абс	74	31	0,0005
	%	70,5	29,5	
ЗНЛ	абс	37	18	0,0014
	%	67,3	32,7	

Примечание: \* –  $\chi^2$  Пирсона.

Из данных в представленной таблице 3 следует, что при СОД соотношение мужчин и женщин было 1 : 1, тогда как, среди больных с ТБ, ЗНЛ, ВП преобладали мужчины, но статистической разницы не получено ( $p > 0,05$ ,  $\chi^2$ ).

Общая социальная характеристика пациентов представлена в главе 2. Следует отметить, что если среди больных саркоидозом органов дыхания значительно преобладала доля служащих, которая составила 60 % ( $n = 21$ ) ( $p < 0,01$ ,  $\chi^2$ ), то в группе с туберкулёзом лёгких в 33,3 % преобладали неработающие лица ( $n = 41$ ) ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2$ ), в то время как в группе больных со злокачественными заболеваниями лёгких 41,8 % наблюдений представлено пенсионерами ( $n = 23$ ) ( $p < 0,01$ ,  $\chi^2$ ).

Доход ниже прожиточного минимума встречался значительно реже среди лиц с установленным диагнозом саркоидоза – 4 (11,4 %) ( $p < 0,01$ ,  $\chi^2$ ), чем у больных туберкулёзом, пневмонией, злокачественными заболеваниями лёгких.

У больных туберкулёзом лёгких, внебольничной пневмонией и злокачественными новообразованиями лёгких, пребывание в МЛС в анамнезе имело место в 9 (2,3 %), 2 (0,5 %) и 1 (0,3 %) наблюдений соответственно, однако

статистической разницы не получено ( $p > 0,05$ ,  $\chi^2$ ). Среди пациентов с саркоидозом не было случаев пребывания в МЛС.

Полученные данные свидетельствуют, что больные саркоидозом органов дыхания были социально более благополучны в сравнении с пациентами с другими заболеваниями лёгких, включёнными в анализ.

### 3.3 Особенности эпидемиологического анамнеза у больных ретроспективного исследования

Контакт с больным ТБ в анамнезе установлен у 84 (21,9 %) пациентов I группы наблюдения. При разделении пациентов на группы – туберкулёз и нетуберкулёзная патология в целом, обращает на себя внимание более частое наличие туберкулёзного контакта в анамнезе у пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями – 46 (12 %) в сравнении с туберкулёзом – 38 (9,9 %)  $p = 0,0063 \chi^2$ .

Наличие туберкулёзного контакта и его характеристика у больных с различными заболеваниями лёгких представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Наличие туберкулёзного контакта и его характеристика у больных с различными заболеваниями лёгких

Контакт с ТБ	Все (n = 383)	ТБ (n = 123)	СОД (n = 35)	ВП (n = 105)	ЗНЛ (n = 55)	Другие заболевания (n = 65)
Всего	84 (21,9 %)	38* (9,9 %)	5 (1,3 %)	22 (5,7 %)	8* (2,1 %)	11 (2,9 %)
В МЛС	15 (3,9 %)	9 (2,3 %)	0 (0 %)	2 (0,5 %)	1 (0,3 %)	3 (0,8 %)
Семейный	46 (12 %)	22 (5,7 %)	3 (0,8 %)	13 (3,4 %)	4 (1 %)	4 (1 %)

## Продолжение таблицы 4

Контакт с ТБ	Все (n = 383)	ТБ (n = 123)	СОД (n = 35)	ВП (n = 105)	ЗНЛ (n = 55)	Другие заболевания (n = 65)
Профессиональный	18 (4,7 %)	6 (1,6 %)	1 (0,3 %)	5 (1,3 %)	3 (0,8 %)	3 (0,8 %)
Иной	5 (1,3 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	2 (0,5 %)	0 (0 %)	1 (0,3 %)
Примечание: * – $\chi^2$ Пирсона.						

Из представленных в таблице 4 данных следует, что туберкулёзный контакт в целом регистрировался чаще у пациентов с ТБ, в сравнении с ЗНЛ ( $p = 0,035$ ), с СОД и ВП статистической разницы не получено.

В дальнейшем из подробного анализа исключена группа «другие заболевания» в связи с наличием в ней больных с неустановленным окончательным диагнозом, лиц с отсутствием патологии лёгких и разнородностью структуры входящих в эту группу заболеваний.

Наличие в анамнезе контакта с больным ТБ ассоциируется с повышением шансов на позитивные МБТ-тесты: микроскопии (ОШ 2,06, 95 % ДИ 1,18–3,59), посева (ОШ 2,28, 95 % ДИ 1,31–3,98), выявление специфических изменений при ФБС (ОШ 3,19, 95 % ДИ 1,19–8,59), чаще встречается у лиц с низким доходом (ОШ 1,77, 95 % ДИ 1,09–2,88).

Полученные ассоциации не позволяют полностью охарактеризовать клиническую и прогностическую значимость данного параметра (контакт по ТБ), но можно учитывать, что наличие такого туберкулёзного контакта увеличивает шансы на более высокую вероятность наличия бактериовыделения у данных пациентов.

Ранее перенесли туберкулёз лёгких 28 из 383 (7,3 %) пациентов. При рассмотрении фактора наличия ранее перенесённого туберкулёза в анамнезе у больных с туберкулёзом и нетуберкулёзными заболеваниями, 5 (17,9 %) пациентов из 28 ранее перенёвших туберкулёз в прошлом, имели реактивацию

процесса в настоящем. У остальных 23 (82,1 %) была диагностирована нетуберкулёзная патология, однако статистической разницы при данном разделении получено не было ( $p = 0,142$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса).

Наибольший удельный вес больных, перенёсших ранее ТБ, был зарегистрирован в группе со ЗНЛ – 8 (14,5 %) человек, несколько реже – с пневмонией – у 9 (8,6 %), туберкулёзом – 5 (4,1 %) и саркоидозом – 1 (2,9 %). Однако статистическая разница получена только между группами ЗНЛ и туберкулёза лёгких ( $p = 0,03$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса).

### 3.4 Характеристика начала заболевания у пациентов с различными заболеваниями лёгких

Острое начало заболевания отмечено у 125 (32,6 %), постепенное – у 159 (41,5 %) больных. Бессимптомное начало отмечено в 99 наблюдениях (25,8 %) и изменения в лёгких у этих пациентов были выявлены при плановом ФЛГ обследовании.

Характеристика начала заболевания представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика начала заболевания у пациентов с различными заболеваниями лёгких

Начало заболевания	Все пациенты (n = 383)	ТБ (n = 123)	ВП (n = 105)	ЗНЛ (n = 55)	СОД (n = 35)	p
Острое	125 (32,6 %)	37* (30,1 %)	56** (53,3 %)	9 (16,4 %)	4* (11,4 %)	$p < 0,01^{**}$ $p = 0,045^*$
Постепенное	159 (41,5 %)	56** (45,5 %)	23** (21,9 %)	35** (63,6 %)	15 (42,9 %)	$p < 0,01^{**}$

## Продолжение таблицы 5

Начало заболевания	Все пациенты (n = 383)	ТБ (n = 123)	ВП (n = 105)	ЗНЛ (n = 55)	СОД (n = 35)	p
Бессимптомное	99 (25,8 %)	30 (24,4 %)	26 (24,8 %)	11 (20 %)	16** (45,7 %)	p < 0,05**
Примечания: 1. * – ТТФ; 2. ** – $\chi^2$ Пирсона.						

Из представленных в таблице 5 данных следует, что острое начало болезни чаще регистрировалось у пациентов с внебольничной пневмонией в сравнении со всеми остальными заболеваниями ( $p < 0,01$ ,  $\chi^2$ ) и получена разница между группами «туберкулёз» и «саркоидоз» в пользу туберкулёза ( $p = 0,045$ , ТТФ).

Постепенное развитие заболевания наблюдалось чаще у пациентов с ЗНЛ в сравнении с туберкулёзом ( $p = 0,039$   $\chi^2$ ) и пневмонией ( $p = 0,0005$   $\chi^2$ ). Получена разница у пациентов с туберкулёзом лёгких в сравнении с пневмонией ( $p = 0,001$   $\chi^2$ ). Между группами «туберкулёз» и «саркоидоз» статистической разницы не получено.

У пациентов с саркоидозом органов дыхания, в сравнении с пациентами внебольничной пневмонией, чаще фиксировали постепенное развитие заболевания ( $p = 0,029$   $\chi^2$ ).

Бессимптомное начало было наиболее характерно для лиц с СОД по сравнению с другими патологическими процессами в лёгких ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2$ ).

В 26 (24,8 %) случаев зарегистрировано бессимптомное течение внебольничной пневмонии. Средний возраст пациентов с бессимптомным течением ВП составил ( $50,8 \pm 19,3$ ) лет. Подавляющее большинство данных больных были: 16 (61,5 %) – сельские жители, 14 (53,8 %) – имели доход ниже прожиточного минимума. У 7 человек из них (26,9 %) установлен туберкулёзный контакт.

Все пациенты со «стёртой» клинической картиной ВП были направлены на

госпитализацию в противотуберкулёзный стационар после планового ФЛГ исследования с диагнозами различных форм туберкулёза лёгких. До госпитализации 5 человек (19,2 %) получали противотуберкулёзное лечение, средний срок ( $15 \pm 11,6$ ) дней, 10 больных (38,5 %) – неспецифическую антибактериальную терапию. У всех данных пациентов при рентгенологическом контроле при госпитализации была отмечена полная регрессия патологических изменений в лёгких и установлен диагноз внебольничной пневмонии в стадии разрешения.

### 3.5 Особенности клинических проявлений заболеваний лёгких

Проведён анализ особенностей клинического течения туберкулёза лёгких и трёх основных нетуберкулёзных заболеваний (ВП, СОД, ЗНЛ), наиболее часто выявляемых в противотуберкулёзных учреждениях г. Новосибирска.

Клинические проявления туберкулёза и нетуберкулёзных заболеваний лёгких представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Клинические проявления туберкулёза и нетуберкулёзных заболеваний лёгких

Симптомы	Все пациенты (n = 383)	ТБ (n = 123)	ВП (n = 105)	ЗНЛ (n = 55)	СОД (n = 35)
Кровохарканье	17 (4,4 %)	5 (4,1 %)	6 (5,7 %)	5 (9,1 %)	0 (0 %)
Субфебрилитет	87 (22,7 %)	32 (26 %)	21 (20 %)	15 (27,3 %)	8 (22,9 %)
Фебрильная температура	103 (26,9 %)	33 (26,8 %)	45 (42,9 %)*	7 (12,7 %)	3 (8,6 %)
Интоксикационный синдром	227 (59,3 %)	80 (65 %)	71 (67,6 %)	34 (61,8 %)	12 (34,3 %)*

## Продолжение таблицы 6

Симптомы	Все пациенты (n = 383)	ТБ (n = 123)	ВП (n = 105)	ЗНЛ (n = 55)	СОД (n = 35)
Слабость	215 (56,1 %)	71 (57,7 %)	64 (61 %)	35 (63,6 %)	13 (37,1 %)
Потливость	97 (25,3 %)	30 (24,4 %)	34 (32,4 %)	13 (23,6 %)	9 (25,7 %)
Похудание	81 (21,1 %)	29 (23,6 %)	15 (14,3 %)**	26 (47,3 %)**	1 (2,9 %)
Снижение аппетита	53 (13,8 %)	12 (9,8 %)	11 (10,5 %)	25 (45,5 %)*	0 (0 %)
Продуктивный кашель	119 (31,1 %)	43 (35 %)	42 (40 %)	17 (30,9 %)	5 (14,3 %)*
Непродуктивный кашель	73 (19,1 %)	19 (15,4 %)	17 (16,2 %)	14 (25,5 %)	7 (20 %)
Одышка	111 (29 %)	20 (16,3 %)	26 (24,8 %)	30 (54,5 %)	9 (25,7 %)
Боль в груди	85 (22,2 %)	25 (20,3 %)	30 (28,6 %)	16 (29,1 %)	3 (8,6 %)**
Нет жалоб	63 (23,1 %)	30 (24,4 %)	26 (24,8 %)	11 (20 %)	16 (45,7 %)
Примечания: 1. * – $\chi^2$ Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Из представленных в таблице показателей следует, что ведущими жалобами при всех заболеваниях лёгких, являлись проявления интоксикационного синдрома 227 (59,3 %) – общая слабость, недомогание у 215 (56,1 %), потливость – у 97 (25,3 %), субфебрилитет – у 87 (22,7 %) пациентов.

Сочетание нескольких, указанных в таблице 5 жалоб, отмечено у 312 из 320 пациентов (97,5 %), имеющих клинические проявления заболевания.

Интоксикационный синдром был менее характерен для больных

саркоидозом лёгких в сравнении с остальными анализируемыми заболеваниями ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2$ ).

Фебрильная температура являлась отличительной чертой ВП и зафиксирована в 45 (42,9 %) наблюдений (в сравнении с туберкулёзом  $p = 0,017$ ,  $\chi^2$ ) и значительно реже встречалась при злокачественных новообразованиях лёгких – 7 (12,7 %),  $p = 0,001$ , ( $\chi^2$  с поправкой Йетса) и саркоидозе – 3 (8,6 %),  $p = 0,001$  (ТТФ).

Потеря массы тела – 26 (47,3 %), снижение аппетита – 25 (45,5 %), одышка – 30 (54,5 %), были прерогативой пациентов со ЗНЛ в сравнении с другими нозологиями ( $p < 0,001$ , ТТФ).

Как известно, кашель с отхождением мокроты является характерным симптомом и внебольничной пневмонии и туберкулёза. В нашем исследовании этот факт нашёл своё подтверждение ( $p = 0,518$ ,  $\chi^2$ ). По частоте данного признака разницы не получено так же и у больных с ЗНЛ ( $p = 0,726$ ,  $\chi^2$ ). Для пациентов саркоидозом вышеуказанный симптом не характерен ( $p = 0,033$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса).

Непродуктивный кашель несколько чаще регистрировался у пациентов ЗНЛ – 14 (25,5 %), однако статистической разницы по данному признаку между всеми анализируемыми группами заболеваний не получено ( $p > 0,05$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса).

Кровохарканье не зарегистрировано среди пациентов с саркоидозом. У больных с туберкулёзом лёгких, злокачественными новообразованиями лёгких и внебольничной пневмонией разницы по частоте кровохарканья не выявлено ( $p > 0,05$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса).

Боль в грудной клетке, связанная с дыханием может сопровождать различные патологические процессы в лёгких. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что наиболее часто вышеуказанный симптом был присущ ЗНЛ, ВП и ТБ без статистической разницы между этими заболеваниями ( $p > 0,05$ ,  $\chi^2$ ). При саркоидозе лёгких данный симптом встречался в единичных случаях – 3 (8,6 %).

Частота и характер физикальных данных у больных туберкулёзом и нетуберкулёзными заболеваниями лёгких представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Частота и характер физикальных данных у больных туберкулёзом и нетуберкулёзными заболеваниями лёгких

Признак	Все (n = 383)	ТБ (n = 123)	ВП (n = 105)	ЗНЛ (n = 55)	СОД (n = 35)
Хрипы влажные	60 (15,7 %)	19 (15,4 %)	25 (23,8 %)*	8 (14,5 %)	1 (2,9 %)
Хрипы сухие	37 (9,7 %)	7 (5,7 %)	13 (12,4 %)	9 (16,4 %)*	4 (11,4 %)
Норма	272 (71 %)	93 (75,6 %)	64 (61 %)	36 (65,5 %)	30 (85,7 %)
Притупление перкуторного звука	56 (14,6 %)	11 (8,9 %)	21 (20 %)	15 (27,3 %)	0 (0 %)
Примечание: * – ТТФ.					

Данные таблицы превышают 100 %, т.к. в 42 случаях имело место сочетание аускультативных и перкуторных изменений.

Наличие влажных хрипов имеет дифференциально-диагностическое значение только между группами с ВП и саркоидозом ( $p = 0,013$ , ТТФ), а для остальных групп значимых различий не получено.

Сухие хрипы чаще выслушивались у пациентов со злокачественными новообразованиями лёгких в сравнении с остальными заболеваниями ( $p < 0,05$ , ТТФ).

Притупление перкуторного звука не выявлено у пациентов с саркоидозом, но определялось с одинаковой частотой у больныхс ВП и ЗНЛ ( $p = 0,398$ ,  $\chi^2$ ), и реже – у пациентов с туберкулёзом в сравнении с ЗНЛ ( $p = 0,004$ ,  $\chi^2$ ) и пневмонией ( $p = 0,028$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса).

Саркоидоз чаще сопровождался нормальной аускультативной картиной в сравнении с пневмонией ( $p = 0,013$ , Pearson's  $\chi^2$ ), в сравненииис ТБ и ЗНЛ разницы

по частоте аускультативных изменений не получено.

Спектр коморбидности у больных туберкулёзом и нетуберкулёзными заболеваниями лёгких представлен в таблице 8.

Таблица 8 – Спектр коморбидности у больных туберкулёзом и нетуберкулёзными заболеваниями лёгких

Сопутствующая патология	ТБ (n = 123)	ВП (n = 105)	ЗНЛ (n = 55)	СОД (n = 35)
ХОБЛ	12 (9,8 %)	12 (11,4 %)	9 (16,4 %)	1 (2,9 %)
Заболевания ЖКТ	25 (20,3 %)	23 (21,9 %)	23 (41,8 %)*	7 (20 %)
Вирусный гепатит В и/или С	10 (8,1 %)	7 (6,7 %)	1 (1,8 %)	6 (17,1 %)**
Сахарный диабет	3 (2,4 %)	5 (4,8 %)	1 (1,8 %)	2 (5,7 %)
Заболевания ССС	4 (3,3 %)	18 (17,1 %)**	11 (20 %)	5 (14,3 %)
Табакокурение	78 (63,4 %)	68 (64,8 %)	34 (61,8 %)	18 (51,4 %)
Алкогольная зависимость	5 (4,1 %)	12 (11,4 %)	4 (7,3 %)	0 (0 %)
Наркотическая зависимость	6 (4,9 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Др. сопутствующие заболевания	18 (14,6 %)	19 (18,1 %)	13 (23,6 %)	5 (14,3 %)
Примечания: 1. * – $\chi^2$ с поправкой Йетса; 2. ** – ТТФ.				

Из данных таблицы следует, что частота наличия сопутствующих ХОБЛ, сахарного диабета, табакокурения выявлялась при всех анализируемых заболеваниях без статистической разницы ( $p > 0,05$ , ТТФ).

Заболевания ЖКТ сопутствовали пациентам с ЗНЛ чаще, чем при других заболеваниях ( $p < 0,01$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса). Вирусный гепатит В и/или С выявлялся чаще у больных саркоидозом, в сравнении с ЗНЛ ( $p = 0,0253$ , ТТФ).

Сопутствующими заболеваниями ССС реже страдали пациенты в группе с туберкулёзом лёгких в сравнении с остальными группами ( $p < 0,01$ , ТТФ), что, по-видимому, обусловлено их более молодым возрастом.

Наркотической зависимостью не страдали пациенты из групп СОД и ЗНЛ. Между группами с ТБ и ВП по этому показателю достоверной разницы не получено.

Между группами с ТБ и ВП имеется тенденция с уровнем значимости  $p = 0,06$  в большем удельном весе в группе с ВП больных с алкогольной зависимостью в сравнении с группой с ТБ. Среди пациентов саркоидозом органов дыхания алкогольной зависимости не зарегистрировано.

### **3.6 Результаты лабораторного и инструментального обследования у больных туберкулёзом и нетуберкулёзными заболеваниями лёгких**

Изменения со стороны картины крови имели 255 (66,6 %) больных. Показатели гемограммы в пределах нормы регистрировались чаще у больных СОД в сравнении с больными ЗНЛ ( $p = 0,001$ ,  $\chi^2$ ) и ВП ( $p = 0,024$ ,  $\chi^2$ ), а при сравнении с туберкулёзом лёгких разницы не получено ( $p = 0,195$ ,  $\chi^2$ ).

Различные изменения показателей картины периферической крови отмечались преимущественно у пациентов со злокачественными новообразованиями лёгких – в сравнении с туберкулёзом ( $p = 0,005$ ,  $\chi^2$ ), саркоидозом ( $p = 0,001$ ,  $\chi^2$ ) и выявлена тенденция в сравнении с пневмонией ( $p = 0,074$ ,  $\chi^2$ ).

Различные изменения показателей картины периферической крови отмечались преимущественно у пациентов со злокачественными новообразованиями лёгких – в сравнении с туберкулёзом ( $p = 0,005$ ,  $\chi^2$ ), саркоидозом ( $p = 0,001$ ,  $\chi^2$ ) и выявлена тенденция в сравнении с пневмонией ( $p = 0,074$ ,  $\chi^2$ ).

Характеристика гематологических нарушений больных туберкулёзом и нетуберкулёзными заболеваниями лёгких представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика гематологических нарушений больных туберкулёзом и нетуберкулёзными заболеваниями лёгких

Признак	Все (n = 383)	ТБ (n = 123)	ВП (n = 105)	ЗНЛ (n = 55)	СОД (n = 35)
Лейкоцитоз	80 (20,9 %)	23 (18,7 %)	24 (22,9 %)	21 (38,2 %)*	3 (8,6 %)
Увеличение СОЭ	199 (52 %)	60 (48,8 %)	54 (51,4 %)	42 (76,4 %)*	13 (37,1 %)
Нейтрофилёз	73 (19,1 %)	26 (21,1 %)	19 (18,1 %)	13 (23,6 %)	3 (8,6 %)
Лимфопения	66 (17,2 %)	22 (17,9 %)	12 (11,4 %)	18 (32,7 %)*	4 (11,4 %)
Лимфоцитоз	77 (20,1 %)	36 (29,3 %)	23 (21,9 %)	9 (16,4 %)	3 (8,6 %)
Моноцитоз	47 (12,3 %)	4 (3,3 %)	18 (17,1 %)	11 (20 %)	0 (0 %)
Эозинофилия	42 (11 %)	8 (6,5 %)	14 (13,3 %)	9 (16,4 %)	4 (11,4 %)
Анемия	34 (8,9 %)	12 (9,8 %)	9 (8,6 %)	7 (12,7 %)	0 (0 %)
Норма	128 (33,4 %)	46 (37,4 %)	30 (28,6 %)	8 (14,5 %)	18 (51,4 %)
Фибриногенемия	63 (21,1 %)	42 (37,8 %)**	6 (7,1 %)	5 (16,1 %)	6 (17,1 %)
Увеличение СРБ	24 (8,4 %)	1 (0,9 %)	6 (7,1 %)	4 (12,9 %)	6 (17,1 %)**
Примечания:					
1. * – $\chi^2$ Пирсона					
2. ** – $\chi^2$ с поправкой Йетса.					

Как следует из данных, представленных в таблице 9, среди гематологических нарушений во всех нозологических группах лидировала ускоренная СОЭ – у 199 (52 %) больных.

Наиболее часто гематологические изменения фиксировались у пациентов с злокачественными новообразованиями лёгких – ускоренная СОЭ в сравнении с туберкулёзом ( $p = 0,0019$ ,  $\chi^2$ ), саркоидозом ( $p = 0,0012$ ,  $\chi^2$ ), пневмонией ( $p = 0,0048$ ,  $\chi^2$ ), лейкоцитоз – в сравнении с туберкулёзом ( $p = 0,010$ ,  $\chi^2$ ), саркоидозом ( $p = 0,005$ , ТТФ), с пневмонией получена только тенденция ( $p = 0,063$ ,  $\chi^2$ ). Нейтрофильный сдвиг формулы выявлялся без статистической разницы во всех анализируемых группах.

Среди пациентов с саркоидозом лёгких не было выявлено анемии, а по остальным заболеваниям разницы в частоте наличия анемии не получено ( $p > 0,05$ ).

Повышение уровня фибриногена зарегистрировано в – 63 (21,1 %) случаях. Наиболее часто этот показатель превышал норму у больных туберкулёзом лёгких в сравнении с пневмонией ( $p = 0,0005$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса), ЗНЛ ( $p = 0,0017$ , ТТФ), хотя при саркоидозе имеется тенденция с уровнем значимости  $p = 0,0852$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

Повышенный уровень СРБ чаще регистрировался у пациентов с СОД – 6 (17,1 %), в сравнении с ТБ – 1 (0,9 %),  $p = 0,009$ , ТТФ.

Изменения трахеобронхиального дерева при ФБС установлены у 242 (72,5 %) пациентов, причём у 17 из них (7 %) – туберкулёзное поражение бронхов, у 6 (2,5 %) выявлен неопластический процесс, у 2 (0,8 %) – саркоидные изменения, подтверждённые результатами щипцевой или браш-биопсии. В остальных 217 (89,7 %) случаях отмечены проявления неспецифического (катарального или атрофического) бронхита.

При изучении физиологических параметров дыхания установлены изменения спирографических показателей у 65 (17 %) обследованных лиц. Спирометрические отклонения (и рестриктивные, и обструктивные), реже встречались у пациентов с диагнозом ВП – 12 (11,4 %), в сравнении с группами саркоидоза – 10 (28,6 %),  $p = 0,032$ ,  $\chi^2$  и туберкулёза лёгких – 28 (22,8 %)  $p = 0,039$ ,  $\chi^2$ . При сопоставлении с группой ЗНЛ – 10 (18,2 %), разницы по частоте выявляемых спирографических нарушений не получено  $p = 0,350$ ,  $\chi^2$ .

Определение микобактерий туберкулёза в мокроте, промывных водах бронхов, в плевральном экссудате является основным методом диагностики лёгочного туберкулёза.

В исследовании КУМ в мокроте или ПВБ найдены в 76 (19,8 %) случаях, среди больных туберкулёзом – у 63 (51,2 %) человек.

Однократное обнаружение КУМ в мокроте имело место среди пациентов с пневмонией – 7 (6,7 %), злокачественными новообразованиями лёгких – 3 (5,5 %) наблюдений и в 1 случае саркоидоза.

Рост НМФ в мокроте получен в 65 (17 %) наблюдениях среди всей группы больных. Число таких случаев было закономерно выше среди пациентов

с ВП – 32 (30,5 %) и реже отмечено среди больных туберкулёзом – у 21 (17,2 %),  $p = 0,026$ ,  $\chi^2$ , саркоидозом – у 4 (6,2 %),  $p = 0,045$ , ТТФ и ЗНЛ у 1 (1,8 %),  $p = 0,0006$ , ТТФ.

В группе пациентов со злокачественными заболеваниями лёгких цитологическое подтверждение диагноза состоялось с помощью выявления опухолевых клеток в мазках мокроты и ПВБ в 34,5 % случаев ( $n = 19$ ).

### 3.7 Рентгенологические особенности заболеваний лёгких больных туберкулёзом и нетуберкулёзными заболеваниями лёгких

Характеристика рентгенологических изменений у пациентов туберкулёзом и нетуберкулёзными заболеваниями лёгких представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Характеристика рентгенологических изменений у пациентов туберкулёзом и нетуберкулёзными заболеваниями лёгких

Рентгенологические изменения	ТБ ( $n = 123$ )	ВП ( $n = 105$ )	ЗНЛ ( $n = 55$ )	СОД ( $n = 35$ )
Синдром лёгочного затемнения	75 (61 %)	59 (56,2 %)	14 (25,5 %)**	1 (2,9 %)*
Синдром лёгочной диссеминации	18 (14,5 %)	4 (3,8 %)	10 (18,2 %)	33 (94,3 %)*
Очаговые тени	5 (4,1 %)	21 (20 %)*	1 (1,8 %)	1 (2,9 %)
Круглая тень	25 (20,3 %)	21 (20 %)	26 (47,3 %)**	0 (0 %)
Локализация в 1, 2 или 6 сегментах	94 (76,4 %)**	46 (43,8 %)	17 (30,9 %)	1 (2,9 %)
Распространённость более 2 сегментов	39 (31,7 %)	11 (10,5 %)	10 (18,2 %)	33 (94,3 %)**
Деструктивные изменения	83 (67,5 %)*	20 (19 %)	12 (21,8 %)	1 (2,9 %)

## Продолжение таблицы 10

Рентгенологические изменения	ТБ (n = 123)	ВП (n = 105)	ЗНЛ (n = 55)	СОД (n = 35)
Плевральный выпот	2 (1,6 %)	6 (5,7 %)	14 (25,5 %)*	0 (0 %)
Синдром патологии корня лёгкого	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (9,1 %)	7 (20 %)
Примечания: 1. * – ТТФ; 2. ** – $\chi^2$ Пирсона.				

Из представленных в таблице 10 данных, наглядно прослеживается преобладание синдрома лёгочного затемнения среди больных туберкулёзом лёгких и внебольничной пневмонией. Достоверно реже отмечена встречаемость данного рентгенологического признака среди пациентов ЗНЛ ( $p < 0,01, \chi^2$ ). У пациентов с СОД синдром лёгочного затемнения выявлен только в одном случае, что составило 2,9 % ( $p < 0,01$ , ТТФ).

Выявление круглой тени при рентгенологическом исследовании было характерно для больных раком лёгкого ( $p < 0,001, \chi^2$ ), в сравнении с остальными, подвергавшимися анализу нозологиями.

Очаговые тени чаще выявлялись у лиц с внебольничной пневмонией ( $p < 0,005$ , ТТФ).

Синдром лёгочной диссеминации был характерен для СОД, в сравнении с ТБ ( $p = 0,0005, \chi^2$ ), ВП ( $p = 0,0005$ , ТТФ), ЗНЛ ( $p = 0,0005, \chi^2$ ). В этой же группе достоверно чаще имели место распространённые процессы.

При сходстве рентгенологической картины туберкулёза, пневмонии и рака лёгкого диагностами нередко придаётся решающее значение предпочтительной локализации патологического процесса по сегментам.

Локализация патологического субстрата в 1, 2 либо 6 сегментах лёгкого наблюдалась чаще при ТБ – в 94 (76,4 %) случаев. У 17 (30,9 %) больных раком лёгкого злокачественный процесс локализовался в вышеуказанных сегментах

( $p = 0,0005$ ,  $\chi^2$ ). У пациентов внебольничной пневмонией локализация воспалительных изменений в 1, 2 или 6 сегментах лёгкого зарегистрирована у – 46 (43,8 %) больных ( $p = 0,0005$ ,  $\chi^2$  в сравнении с туберкулёзом).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что рентгенологически выявляемые особенности локализации патологического процесса по сегментам имеет значение при проведении дифференциальной диагностики заболеваний лёгких.

Наклонность к распаду лёгочной ткани является характерной чертой туберкулёза лёгких и выявлена в 83 (67,5 %) случаях туберкулёза. Однако синдром кольцевидной тени или внутрилёгочной полости определяется рентгенологически не только при деструктивном туберкулёзе, но и при деструктивной (абсцедирующей) пневмонии и при раке лёгкого вследствие центрального некроза опухолевой ткани.

Среди пациентов с пневмонией и раком лёгкого деструкция лёгочной ткани встречалась значительно реже – 20 (19 %),  $p = 0,0005$ ,  $\chi^2$  и 12 (21,8 %),  $p = 0,0005$ ,  $\chi^2$  – случаев соответственно. При саркоидозе деструктивные изменения были выявлены в единственном случае (2,9 %),  $p = 0,0005$ , ТТФ.

Выпот в плевральную полость регистрировался чаще у больных ЗНЛ в сравнении с ТБ,  $p = 0,0005$  и ВП,  $p = 0,0017$ . Среди пациентов ЗНЛ изолированный плевральный выпот без поражения лёгочной ткани имел место в 4 наблюдениях и у этих пациентов в дальнейшем был верифицирован диагноз мезотелиомы плевры. У пациентов СОД синдрома патологии плевры выявлено не было.

Синдром патологии корня лёгкого и внутригрудных лимфатических узлов зарегистрирован только у больных ЗНЛ и СОД, без статистической разницы между ними,  $p = 0,244$ , ТТФ.

### 3.8 Социально-демографические, анамнестические, клинические, лабораторные и рентгенологические предикторы анализируемых заболеваний

#### 3.8.1 Предикторы туберкулёза лёгких

При разделении всех пациентов по принципу наличия или отсутствия туберкулёза лёгких были получены данные, которые легли в основу компьютерной программы дифференциальной диагностики.

В таблице 11. представлены результаты подсчёта значимых связей и их силы между диагнозом туберкулёза лёгких и спектром изучаемых параметров (перечисленных в главе 2), явившимися предикторами данного заболевания.

Таблица 11 – Предикторы туберкулёза лёгких

Факторы	Увеличивающие		Уменьшающие	
	ОШ	95 % ДИ	ОШ	95 % ДИ
Городские жители	2,37	1,44–3,91	—	—
Возраст старше 55 лет	—	—	0,18	0,09-0,39
Безработные	2,1	1,2–3,6	—	—
Студенты/учащиеся	3,2	1,19–8,62	—	—
Пенсионеры	—	—	0,13	0,05–0,34
Контакт с ТБ	1,8	1,1–3,2	—	—
Контакт в МЛС	3,4	1,03–11,4	—	—
Семейный контакт	2,24	1,00–5,02	—	—
Заболевания ССС	—	—	0,17	0,06–0,47
Интоксикационный синдром	1,86	1,07–3,22	—	—
Потеря массы тела	2,22	1,09–4,50	—	—
Одышка	—	—	0,36	0,21–0,62
Продуктивный кашель	1,93	1,06–3,51	—	—
↑ уровня фибриногена	4,84	2,67–8,77	—	—
↑ уровня СРБ	—	—	0,06	0,01–0,45
Моноцитоз	—	—	0,17	0,06–0,48

## Продолжение таблицы 11

Факторы	Увеличивающие		Уменьшающие	
	ОШ	95 % ДИ	ОШ	95 % ДИ
Эозинофилия	—	—	0,37	0,16–0,84
Туберкулёз бронхов	12,5	5,11–28,85	—	—
Наличие распада	10,47	6,36–17,25	—	—
С-м лёгочного затемнения	3,24	1,99–5,27	—	—
Очаговые тени	—	—	0,2	0,07–0,6
МБТ+ методом посева	96,30	33,56–276,35	—	—
МБТ+ методом микроскопии	19,95	10,31–38,61	—	—
Отсутствие бактериовыделения	—	—	0,08	0,04–0,15
Примечания:				
1. ОШ – оценка шансов;				
2. ДИ – 95 % доверительный интервал.				

Данные таблицы свидетельствуют, что основными предикторами наличия ТБ явились – принадлежность к городским жителям, к неработающим лицам, студентам/учащимся, наличие туберкулёзного контакта в анамнезе, в т. ч. семейного и в МЛС, продуктивного кашля и симптомов интоксикации, снижения массы тела, синдрома лёгочного затемнения при рентгенологическом исследовании, деструктивных изменений лёгочной ткани, повышение уровня фибриногена, выявление бактериовыделения методами микроскопии мокроты и посева, регистрация специфических изменений при ФБС.

Поскольку инфильтративный и диссеминированный ТБ являются самыми частыми формами туберкулёза, были проанализированы их предикторы (таблицы 12 и 13).

Таблица 12 – Предикторы инфильтративного туберкулёза лёгких

Факторы	Увеличивающие		Уменьшающие	
	ОШ	95 % ДИ	ОШ	95 % ДИ
Возраст старше 55 лет	—	—	0,34	0,13–0,89
Безработные	2,22	1,2–4,09		
Служащие	—	—	0,54	0,30–0,96
Семейный контакт с ТБ	2,25	1,04–4,88	—	—
Интоксикационный с-м	1,73	0,99–3,41	—	—
Субфебрилитет	1,80	0,95–4,50	—	—
↑ уровня фибриногена	2,69	1,47–4,93	—	—
↑ уровня СРБ	—	—	0,05	0,01–0,88
Туберкулёз бронхов	7,38	2,05–26,55	—	—
Наличие распада	11,25	5,87–21,53	—	—
Синдром лёгочного затемнения	49,89	14,92–166,79	—	—
МБТ+ методом посева	17,38	8,36–36,13	—	—
Рост НМФ в мокроте	—	—	0,50	0,25–1,01
Примечания: 1. ОШ – оценка шансов; 2. ДИ – 95 % доверительный интервал.				

Результаты, представленные в таблице 11, показывают, что при инфильтративном туберкулёзе лёгких чаще выявляли специфические изменения при ФБС, лёгочную деструкцию и высокий уровень фибриногена. Полученные расчётные данные по каждому изученному параметру свидетельствуют о том, что они присущи всем формам лёгочного туберкулёза, а не только инфильтративному туберкулёзу лёгких.

Диссеминированный туберкулёз лёгких был сопряжён с наркозависимыми лицами, злоупотребляющими алкоголем, с низким доходом, а также с имевшими контакт в анамнезе с больным туберкулёзом в период пребывания в МЛС (см. таблицу 13).

Обнаружена тенденция к положительной связи диссеминированного ТБ с курением и наличием вирусного гепатита В и/или С.

Таблица 13 – Предикторы диссеминированного туберкулёза лёгких

Факторы	Увеличивающие		Уменьшающие	
	ОШ	95 % ДИ	ОШ	95 % ДИ
Низкий доход	3,86	1,2–4,09	—	—
Контакт с ТБ в МЛС	12,47	3,40–45,68	—	—
Курение	3,23	0,89–11,70	—	—
Алкогольная зависимость	6,96	1,17–41,38	—	—
Постепенное начало заболевания	4,46	1,39–14,33	—	—
Сухой кашель	—	—	0,12	0,01–1,97
Одышка	2,81	0,96–8,24	—	—
Вирусный гепатит В и/или С	3,16	0,93–10,76	—	—
Синдром лёгочной диссеминации	143,00	8,39–2437,34	—	—
Синдром лёгочного затемнения	—	—	0,02	0,00–0,27
Более 2 сегментов	8,13	1,68–39,49	—	—
МБТ+ методом посева	2,87	1,02–8,07	—	—
Примечания:				
1. ОШ – оценка шансов;				
2. ДИ – 95 % доверительный интервал.				

Таким образом, диссеминированный туберкулёз лёгких, по полученным данным, был ассоциирован с неблагоприятным социальным статусом.

### 3.8.2 Предикторы внебольничной пневмонии

Туберкулёз лёгких и бактериальная пневмония имеют много сходных рентгенологических и клинико-лабораторных проявлений. Поэтому, больные с этими часто встречающимися заболеваниями оказываются среди поступающих в противотуберкулёзные учреждения. В этой связи мы определили различия ТБ и ВП по изучаемым анамнестическим, клиническим, лабораторным и рентгенологическим параметрам (рисунок 5).

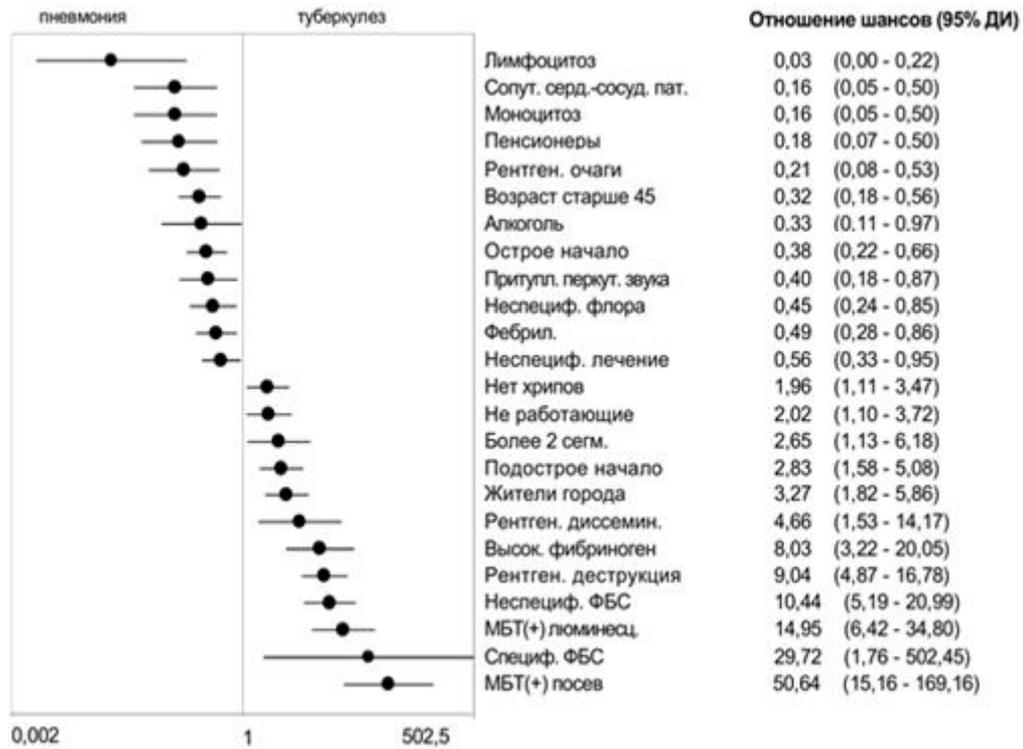


Рисунок 5 – Ассоциация анамнестических, клинических, лабораторных и рентгенологических параметров с заключительными диагнозами «туберкулёз» и «пневмония»

Как следует из рисунка 5, для туберкулёза лёгких, в сравнении с внебольничной пневмонией, оказались характерными: менее острое начало, более молодой возраст, реже отмечалось наличие сопутствующей патологии ССС, меньшая доля злоупотребляющих алкоголем, больше жителей города.

При туберкулёзе лёгких чаще отмечались рентгенологические признаки лёгочной деструкции, синдром лёгочной диссеминации, реже выявлялись очаговые тени. По частоте синдрома лёгочного затемнения различий не получено.

Предикторы ВП представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Предикторы внебольничной пневмонии

Факторы	Увеличивающие		Уменьшающие	
	ОШ	95 % ДИ	ОШ	95 % ДИ
Жители города	—	—	0,47	0,30-0,75
Мужской пол	1,63	1,01–2,65	—	—
Низкий доход	1,71	1,08–2,69	—	—
Злоупотребление алкоголем	2,63	1,16–5,97	—	—
Острое начало заболевания	3,46	2,16–5,54	—	—
Постепенное начало	—	—	0,31	0,18–0,51
Неспецифическая АБП до госпитализации	1,76	1,12–2,78	—	—
Интоксикационный с-м	1,63	1,02–2,62	—	—
Фебрильная температура тела	2,84	1,76–4,61	—	—
Субфебрилитет	1,80	0,95–4,50	—	—
Продуктивный кашель	1,74	1,09–2,79	—	—
Потливость	1,63	1,00–2,68	—	—
Снижение массы тела	—	—	0,54	0,29–0,99
Влажные хрипы	2,17	1,22–3,84		
Нет хрипов	—	—	0,53	0,33–0,85
Лимфоцитоз	3,82	1,98–7,37	—	—
Изменения на ФБС	—	—	0,24	0,14–0,40
Наличие распада	—	—	0,38	0,22–0,66
С-м лёгочного затемнения	2,17	1,33–3,54	—	—
Очаговые тени	4,09	2,04–8,20	—	—
Синдром лёгочной диссеминации	—	—	0,08	0,03–0,23
Более 2 сегментов	—	—	0,18	0,08–0,39
КУМ методом микроскопии	—	—	0,22	0,10–0,49
МБТ+ методом посева	—	—	0,08	0,03–0,27
Рост НМФ в мокроте	3,24	1,87–5,63	—	—
Выявление ОК	—	—	0,06	0,01–0,95
Примечания: 1. ОШ – оценка шансов; 2. ДИ – 95 % доверительный интервал.				

Данные таблицы 14. свидетельствуют, что с негоспитальной пневмонией

ассоциированы такие факторы, как острое начало, различные проявления активности процесса (фебрильная температура тела, интоксикационный синдром, продуктивный кашель), мужской пол, злоупотребление алкоголем, неспецифическая АБТ до госпитализации, рентгенологические признаки: синдром лёгочного затемнения, очаговые тени. Такие рентгенологические признаки, как синдром лёгочной диссеминации и деструктивные изменения не являлись характерными для пневмонии.

### 3.8.3 Предикторы злокачественных новообразований лёгких

В таблице 15 представлены предикторы злокачественных новообразований лёгких.

Таблица 15 – Предикторы злокачественных новообразований лёгких

Факторы	Увеличивающие		Уменьшающие	
	ОШ	95 % ДИ	ОШ	95 % ДИ
Возраст старше 45 лет	4,87	2,48–9,58	—	—
Пенсионеры	4,52	2,43–8,41	—	—
Фермеры	12,34	1,10–138,48	—	—
Туберкулёз в анамнезе	2,62	1,09–6,26	—	—
Острое начало заболевания			0,36	0,17–0,76
Постепенное начало	2,99	1,65–5,42	—	—
Сопутствующая патология ЖКТ	2,65	1,46–4,81	—	—
Фебрильная температура тела	—	—	0,35	0,15–0,81
Одышка	3,66	2,03–6,58	—	—
Похудение	4,45	2,43–8,14	—	—
Снижение аппетита	8,93	4,63–17,22	—	—
Нет жалоб	—	—	0,35	0,14–0,85
Притупление перкуторного звука	2,63	1,33–5,17	—	—
Лейкоцитоз	2,82	1,53–5,20	—	—
Ускоренная СОЭ	3,52	1,82–6,80	—	—
Лимфопения	2,84	1,49–5,39	—	—

Продолжение таблицы 15

Факторы	Увеличивающие		Уменьшающие	
	ОШ	95 % ДИ	ОШ	95 % ДИ
Нормальная гемограмма	—	—	0,30	0,13–0,65
Спирографические нарушения	5	1,74–14,39		
Наличие распада	—	—	0,52	0,27–1,05
С-м лёгочного затемнения	2,21	1,16–4,21	—	—
Круглая тень	4,79	2,62–8,75	—	—
Плевральный выпот	12,10	4,93–29,72	—	—
МБТ методом микроскопии	—	—	0,20	0,06–0,66
МБТ+ методом посева	—	—	0,03	0,01–0,48
Рост НМФ	—	—	0,08	0,01–0,56
Выявление ОК	86,03	19,25–384,5	—	—
Примечания: 1. ОШ – оценка шансов; 2. ДИ – 95 % доверительный интервал.				

В результате проведённого расчёта предикторов злокачественных новообразований лёгких, максимальные ассоциативные связи выявлены с обнаружением опухолевых клеток в мокроте и ПВБ, плевральным выпотом, с характерными клиническими проявлениями в виде одышки, снижения аппетита, потери массы тела, гематологическими нарушениями (таблица 15).

Рентгенологически чаще выявляли синдром лёгочного затемнения и круглые тени.

### 3.8.4 Предикторы саркоидоза органов дыхания

Выявленные предикторы саркоидоза органов дыхания представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Предикторы саркоидоза органов дыхания

Факторы	Увеличивающие		Уменьшающие	
	ОШ	95 % ДИ	ОШ	95 % ДИ
Жители города	2,58	1,04–6,38	—	—
Мужской пол	—	—	0,32	0,16–0,66
Низкий доход	—	—	0,18	0,06–0,52
Служащие	4,24	2,07–8,68	—	—
Интоксикационный с-м	—	—	0,32	0,16–0,67
Острое начало заболевания	—	—	0,24	0,08–0,70
Фебрильная температура тела	—	—	0,23	0,07–0,78
Слабость	—	—	0,43	0,21–0,88
Продуктивный кашель	—	—	0,34	0,13–0,91
Нет жалоб	3,42	1,64–7,16	—	—
Снижение массы тела	—	—	0,10	0,01–0,73
↑ уровня СРБ	6,94	2,33–20,66	—	—
Нормальная гемограмма	2,29	1,14–4,61	—	—
Наличие распада	—	—	0,05	0,01–0,39
С-м лёгочного затемнения	—	—	0,02	0,01–0,12
Круглая тень	—	—	0,05	0,00–0,75
Синдром лёгочной диссеминации	77,63	18,14–332,21	—	—
Более 2 сегментов	68,89	16,59–254,94	—	—
Внутригрудная лимфаденопатия	18,6	3,21–140,91	—	—
МБТ+ методом посева	—	—	0,05	0,00–0,82
КУМ методом микроскопии	—	—	0,22	0,05–0,96
Примечания: 1. ОШ – оценка шансов; 2. ДИ – 95 % доверительный интервал.				

При анализе данных таблицы 16, прежде всего, обращает на себя внимание наибольшая степень сопряжённости саркоидоза органов дыхания с распространённостью лёгочного поражения, синдромом лёгочной диссеминации, внутригрудной лимфаденопатией, высоким уровнем С-реактивного белка. Кроме того, установлена положительная связь между СОД и женским полом,

бессимптомным течением, офисной работой и отрицательная связь – с низким доходом, клинико-лабораторными показателями активности воспаления.

Иллюстрацией трудностей дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких, а также допущенных ошибок в диагностике и длительных сроков установления диагноза может служить следующее клиническое наблюдение.

#### Клиническое наблюдение № 1.

Больная Д., 30 л., кондитер. Изменения в лёгких выявлены при прохождении очередного флюорографического обследования. Рентгенологическая картина в лёгких на момент выявления расценена как инфильтративный туберкулёз правого лёгкого в фазе распада и обсеменения. При исследовании мокроты в противотуберкулёзном диспансере по месту жительства однократно обнаружены единичные КУМ. Начато лечение по I режиму химиотерапии. Через 2 месяца пациентка направлена в ННИИТ в связи с отрицательной рентгенологической динамикой процесса для продолжения лечения с диагнозом – Инфильтративный туберкулёз правого лёгкого в ф. распада и обсеменения, МБТ+ IA ГДУ.

При поступлении в ННИИТ предъявляла жалобы на утомляемость. Общий анализ крови – без патологии. Бактериовыделение в ННИИТ не было установлено.

МСКТ-изображение органов грудной клетки пациентки Д. при госпитализации представлено на рисунке 6.

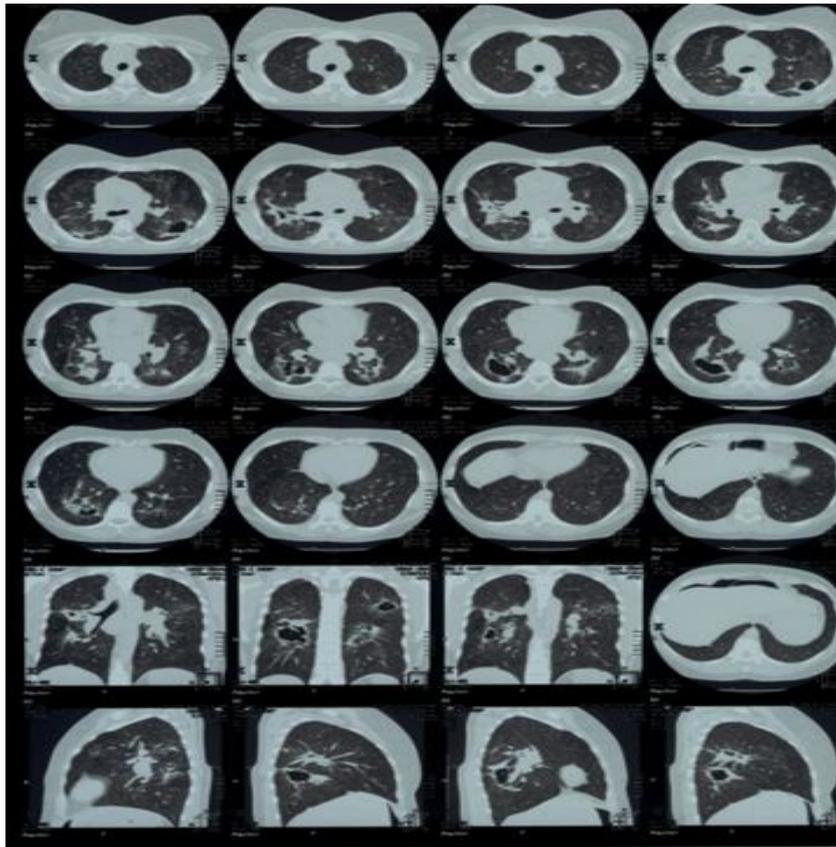


Рисунок 6 – МСКТ-изображение органов грудной клетки пациентки Д.  
Справа в С2 и С6, слева в проекции С1-2 определяются полости распада

Справа в проекции верхней доли (С2) определяется неправильной формы кольцевидная тень размером  $67 \times 33 \times 29$  мм с неравномерно инфильтрированными стенками, прилежащая к костальной и междолевой плевре. В проекции С6 – кольцевидная тень размером  $23 \times 20$  мм с неравномерно инфильтрированными стенками. Практически тотально – разнокалиберные очаговые тени без чётких контуров. Слева в проекции С1-2 визуализируется кольцевидная тень с неравномерно инфильтрированными стенками  $20 \times 21 \times 27$  мм, прилежащая к костальной плевре и мягкоткаными тяжами в лёгочную ткань. В проекции С6 – участок инфильтративного затемнения лёгочной ткани с просветами расширенных субсегментарных бронхов. Множественные мелкие очаги без чётких контуров определяются по всем легочным полям. Определяются множественные увеличенные лимфоузлы бифуркационной группы (размер по короткой оси 13 мм) и бронхопульмональной

группы с обеих сторон.

С учётом отрицательной рентгенологической динамики процесса, назначен II Б режим ХТ, наложен лечебный пневмоперитонеум. Через 3 месяца лечения отмечена дальнейшая отрицательная динамика в виде нарастания перикавитарной инфильтрации вокруг полости в С6 правого лёгкого.

Учитывая данные динамического рентгенологического исследования, отсутствие бактериовыделения, подтверждённого в ННИИТ, на фоне наличия множественных полостей распада, туберкулёзная этиология заболевания вызвала сомнение. Для верификации диагноза была проведена диагностическая видеоторакоскопия с цитодиагностикой.

При гистологическом исследовании операционного материала (рисунок 7, 8 и 9) – воздушность лёгочной ткани резко снижена за счёт множественных конгломератов эпителиоидноклеточных гранулём с многоядерными гигантскими клетками Пирогова – Лангханса. Гранулёмы саркоидного типа по периферии окружены коллагеновыми волокнами «штампованного» вида. Под плеврой и в толще фиброзированной плевры гранулёмы аналогичного типа.

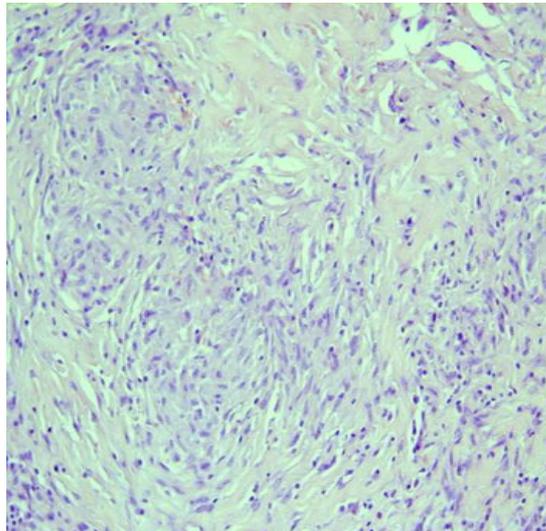


Рисунок 7 – Микропрепарат лёгкого пациентки Д. (материал биопсии): гранулёмы саркоидного типа, окружённые зрелым фиброзом. В просветах альвеол большие скопления макрофагов, пронизанных коллагеновыми волокнами

Межалвеолярные перегородки утолщены за счёт фиброза и лимфоклеточной инфильтрации. Выражен периваскулярный и перибронхиальный фиброз.

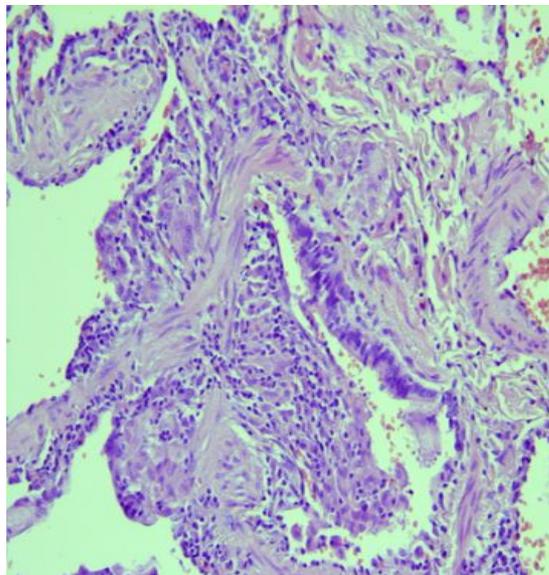


Рисунок 8 – Микропрепарат лёгкого пациентки Д. (материал биопсии):  
гранулематозное воспаление стенки мелкого бронха  
с частичной окклюзией просвета

В лимфоузле рисунок полностью стёрт за счёт фиброза и множества гранулём саркоидного типа, часть гранулём полностью фиброзирована (рисунок 9).

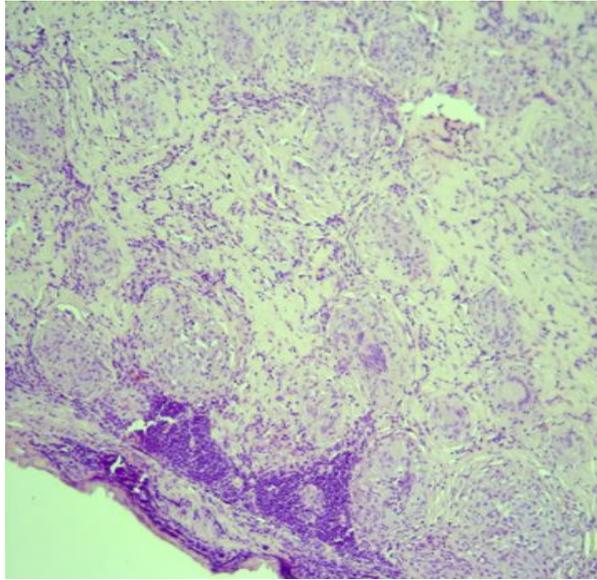


Рисунок 9 – Микропрепарат внутригрудного лимфатического узла пациентки Д. (материал биопсии): в лимфоузле саркоидные гранулёмы и зрелый фиброз вытесняют лимфоидную ткань

Морфологическая картина соответствует саркоидозу лёгких, плевры, лимфоузла, гранулематозная стадия (вторая волна).

Больная выписана для лечения у пульмонолога, которым была назначена глюкокортикоидная терапия, в результате которой у пациентки получена положительная рентгенологическая динамика.

В представленном случае причинами ошибочной диагностики явились нетипичная рентгенологическая картина саркоидоза с наличием множественных полостей распада в лёгких, однократное обнаружение КУМ в мокроте в ПТД по месту жительства, что и направило первоначальный диагностический поиск в пользу диагноза туберкулёза и потенцировало длительную непоказанную противотуберкулёзную терапию.

## РЕЗЮМЕ

Схожесть клинико-рентгенологической картины многих заболеваний лёгких, нередкое отсутствие изменений со стороны лабораторных показателей периферической крови и острофазовых показателей, отсутствие роста

неспецифической патогенной микрофлоры в бактериологических посевах мокроты, редкое обнаружение опухолевых клеток в мокроте или ПВБ, однократное выявление КУМ в мокроте у пациентов с нетуберкулёзной патологией, приводят к гипердиагностике туберкулёза лёгких и затрудняют установление истинного диагноза.

В результате проведённого анализа выявлены некоторые особенности клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений четырёх основных нозологий (ТБ, ВП, ЗНЛ, СОД), наиболее часто встречающихся в практике врача-фтизиатра.

Для больных туберкулёзом лёгких был характерен более молодой возраст, большее число безработных, в сравнении с остальными рассматриваемыми нозологиями, реже встречались сопутствующие заболевания ССС. При рентгенологическом исследовании в группе пациентов с туберкулёзом лёгких преобладал синдром лёгочного затемнения. Было установлено, что при туберкулёзе достоверно чаще встречалась локализация патологического процесса в 1 и/или 2, 6 сегментах лёгкого.

Предикторами туберкулёза явились – наличие туберкулёзного контакта в анамнезе, в т. ч. семейного, принадлежность пациентов к неработающим лицам, наличие продуктивного кашля и симптомов интоксикации, снижения массы тела, выявление синдрома лёгочного затемнения при рентгенологическом исследовании, наличие деструктивных изменений лёгочной ткани, повышение уровня фибриногена, выявление бактериовыделения и специфических туберкулёзных изменений при ФБС.

Было установлено, что саркоидоз органов дыхания выявляется преимущественно у лиц социально благополучных и чаще имеет бессимптомное течение.

Нормальные показатели гемограммы были более характерны для больных саркоидозом в сравнении со злокачественными новообразованиями лёгких и пневмонией. Деструктивные изменения лёгочной ткани выявлены в единственном случае саркоидоза.

Для СОД лёгких были установлены следующие предикторы – принадлежность к городским жителям, служащим, бессимптомное начало заболевания, отсутствие жалоб, гематологических нарушений со стороны ОАК, повышение уровня СРБ, синдром лёгочной диссеминации, внутригрудной лимфаденопатии и распространённое поражение лёгких при рентгенологическом исследовании.

Установлено, что у пациентов внебольничной пневмонией, выявленных в противотуберкулёзном стационаре, основными клиническими проявлениями воспалительного процесса в лёгких являются жалобы на повышение температуры тела и кашель с мокротой, а также неспецифические жалобы на недомогание, общую слабость. Острая манифестация заболевания была характерна для ВП в сравнении со всеми остальными нозологиями. Однако в четверти случаев было констатировано бессимптомное течение заболевания и пациенты были выявлены при профилактическом осмотре. Обнаружение КУМ в мокроте установлено в 6,7 % случаев ВП. У пациентов ВП на рентгенограмме органов грудной клетки чаще регистрировались синдром лёгочного затемнения и очаговые тени.

Предикторами внебольничной пневмонии явились: принадлежность к мужскому полу, низкий уровень дохода, злоупотребление алкоголем в анамнезе, острое начало заболевания, фебрильная температура тела, наличие интоксикационного синдрома, продуктивного кашля, влажных хрипов, наличие неспецифической антибактериальной терапии до госпитализации во фтизиатрический стационар, выявление при рентгенологическом исследовании синдрома лёгочного затемнения и очаговых теней, рост НМФ в мокроте, лимфоцитоза в гемограмме.

Для ЗНЛ было свойственно постепенное развитие заболевания. В этой группе отмечено наибольшее число пенсионеров в сравнении с другими заболеваниями. Характерными жалобами пациентов явились – потеря массы тела, снижение аппетита, одышка. Сухие хрипы чаще выслушивались у больных с ЗНЛ в сравнении с остальными заболеваниями. Основной сопутствующей патологией являются заболевания ЖКТ. Наиболее часто гематологические изменения

фиксируются у пациентов с ЗНЛ – ускоренная СОЭ в сравнении с туберкулёзом, саркоидозом, пневмонией, лейкоцитоз – в сравнении с туберкулёзом и саркоидозом. Для больных раком лёгкого был свойственен синдром круглой тени при рентгенологическом исследовании. В значительном числе наблюдений (21,8 %) выявлена деструкция лёгочной ткани преимущественно среди лиц с периферическим раком легкого. Однократное обнаружение КУМ в мокроте установлено в 3 случаях (5,5 %).

Для злокачественных новообразований лёгких в результате проведённого исследования были выявлены следующие предикторы: возраст старше 45 лет, принадлежность к группе пенсионеров и фермеров по социальному статусу, наличие ранее перенесённого туберкулёза в анамнезе, постепенное развитие заболевания, жалобы на одышку, снижение аппетита и потерю массы тела, наличие сопутствующих заболеваний ЖКТ, притупление перкуторного звука в поражённом лёгком, гематологические нарушения в виде ускорения СОЭ, лейкоцитоза, лимфопении, установление при рентгенологическом исследовании синдрома лёгочного затемнения и круглых теней, плеврального выпота, выявление изменений при ФБС, обнаружение ОК в мокроте и ПВБ.

В проведённом исследовании были выявлены характерные особенности четырёх основных нозологий, наиболее часто встречающихся в практике врача фтизиатра. Полученные результаты расчёта предикторов при этих заболеваниях могут быть учтены специалистами при проведении дифференциальной диагностики во фтизиопульмонологии.

## ГЛАВА 4 ОЦЕНКА ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЁГКИХ

### 4.1 Длительность диагностического периода в группах наблюдения

В рамках проводимого исследования были проанализированы сроки верификации диагноза у пациентов групп наблюдения и факторы, повлиявшие на продолжительность процесса диагностирования.

Общие сроки диагностики от появления симптомов заболевания до установления заключительного диагноза в группах наблюдения представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Общие сроки диагностики заболеваний в группах наблюдения

Заболевание	Сроки диагностики		p*
	I группа	II группа	
Туберкулёз	56,7 ± 57,4	64,4 ± 62,5	p > 0,05
Саркоидоз	164,2 ± 201,5	209,7 ± 224,5	p > 0,05
Пневмония	56,2 ± 43,2	64,3 ± 6,7	p > 0,05
Злокачественные новообразования лёгких	90,4 ± 77,3	159,9 ± 99	p > 0,05
Примечание: U-критерий Манна – Уитни.			

При анализе данных, представленных в таблице 16, обращает на себя внимание значительная продолжительность процесса диагностирования в обеих группах наблюдения при всех анализируемых заболеваниях.

Сроки диагностики среди пациентов в целом составили в I группе в среднем (84,6 ± 94,9) (медиана 58) дней, во II группе – (178,5 ± 247,3) дней (медиана 100) дней (p = 0,000). Столь существенная разница в сроках установления диагноза была обусловлена преобладанием в I группе пациентов с внебольничной пневмонией, которая, как показано в предыдущей главе, имеет более выраженные

клинические проявления и представляла меньшие сложности для диагностики. Длительные сроки верификации диагноза имели место у больных с СОД и ЗНЛ.

При обращении за медицинской помощью по поводу жалоб различного характера выявлено в I группе 237 больных (61,9 %), а во II группе 32 пациента (45,7 %). При анализе сроков их обращения за медицинской помощью, разница по группам оказалась очевидной.

Так, в I группе средний срок обращения пациентов к врачу ПМСП составил  $(19,4 \pm 38)$  дней, во II группе этот срок был длительнее и составил в среднем –  $(69,3 \pm 203,8)$  дней ( $p = 0,0005$ ). Значительные отклонения от средних значений во II группе объясняются наличием пациентов с диффузными заболеваниями лёгких, которые в течение нескольких лет имели жалобы, но не обращались за медицинской помощью.

Срок первичного обращения к врачу больных в I группе наблюдения представлен на рисунке 10.

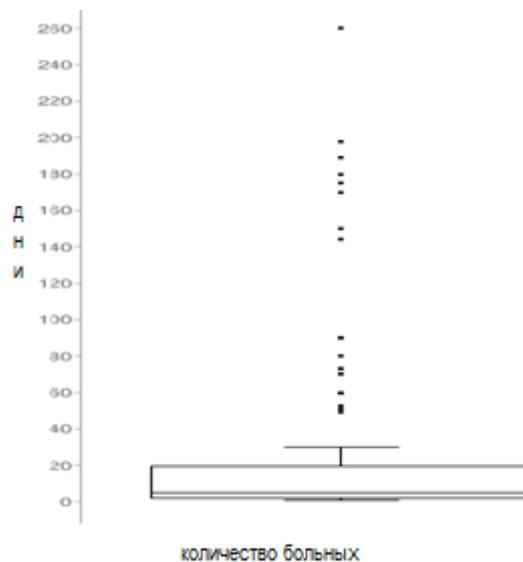


Рисунок 10 – Срок первичного обращения к врачу больных в I группе наблюдения

Из данных рисунка 10 следует, что медиана срока обращения за медицинской помощью в I группе наблюдения составила 5 дней,  $Q_1$  равна 2 дням,  $Q_3$  – 19,8 дней.

Срок первичного обращения к врачу больных во II группе наблюдения представлен на рисунке 11.

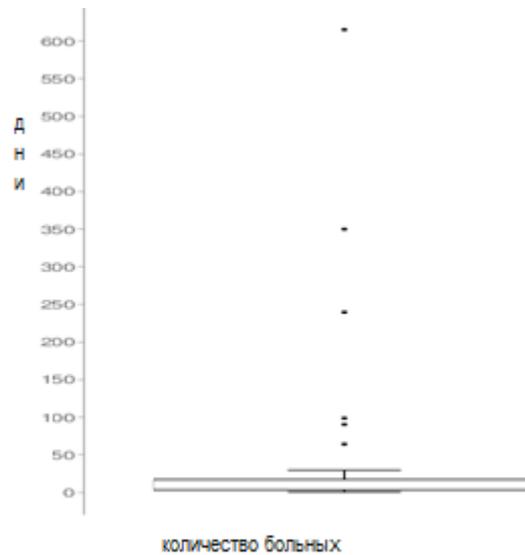


Рисунок 11 – Срок первичного обращения к врачу больных во II группе наблюдения

Как следует из рисунка 11, медиана срока обращения за медицинской помощью во II группе наблюдения составила 4 дня,  $Q_1$  равна 3 дням, третья квартиль – 17,5 дней.

Длительный средний срок обращения обусловлен наличием в данной группе пациентов, имевших жалобы, но не обращавшихся за медицинской помощью от 3 месяцев до 2-х лет.

Учитывая полученные данные о медиане срока обращения пациентов к врачу в группах наблюдения, был проведён анализ факторов, ассоциированных с данным периодом.

Срок свыше 5 дней с момента появления симптомов заболевания до обращения больных к врачу был ассоциирован со следующими факторами: принадлежность пациентов к группе пенсионеров ОШ 1,92 (95 % ДИ = 1,02-3,63),  $p = 0,045$ , возрастом старше 55 лет ОШ 1,91 (95 % ДИ = 1,11-3,30),  $p = 0,018$ ; постепенным развитием заболевания ОШ 5,60 (95 % ДИ = 3,27-9,63),  $p = 0,0005$ ;

такими клиническими проявлениями заболевания как – субфебрилитет ОШ 2,17 (95 % ДИ = 1,23–3,83),  $p = 0,007$ , общая слабость, недомогание ОШ 2,16 (95 % ДИ = 1,27–3,71),  $p = 0,005$ , снижение массы тела ОШ 5,44 (95 % ДИ = 3,14–9,45),  $p = 0,0005$ , снижение аппетита ОШ 3,50 (95 % ДИ = 1,70–7,28),  $p = 0,001$ , одышка ОШ 2,03 (95 % ДИ = 1,20–3,44),  $p = 0,008$ ; получена тенденция с наличием сопутствующей патологии – ХОБЛ (с уровнем значимости  $p = 0,09$ ) и ССС (с уровнем значимости  $p = 0,06$ ).

При анализе сроков обращения за медицинской помощью позднее 30 дней с момента возникновения симптомов заболевания, прослеживаются те же ассоциативные связи – с постепенным развитием заболевания ОШ 6,05 (95 % ДИ = 2,82–13,2),  $p = 0,0005$ , жалобами на общую слабость, недомогание ОШ 2,26 (95 % ДИ = 1,05–4,93),  $p = 0,035$ , снижение массы тела ОШ 2,58 (95 % ДИ = 1,29–5,16),  $p = 0,007$ , снижение аппетита ОШ 2,78 (95 % ДИ = 1,31–3,89),  $p = 0,007$ , одышку ОШ 2,44 (95 % ДИ = 1,28–4,66),  $p = 0,006$ , с заключительным диагнозом ЗНЛ ОШ 2,63 (95 % ДИ = 1,20–5,75),  $p = 0,014$  и принадлежностью больных к группе пенсионеров ОШ 2,37 (95 % ДИ = 1,15–4,87),  $p = 0,018$ .

Результаты статистического анализа показали, что пол, социальный статус (кроме пенсионеров), уровень дохода, вредные привычки не оказывали достоверного влияния на позднее обращение к врачу по поводу имеющихся жалоб.

Пример клинического наблюдения позднего обращения за медицинской помощью.

Клиническое наблюдение № 2.

Пациентка К., 45 л., безработная. Поступила в ННИИТ 25.02.2014 с жалобами на одышку при физической нагрузке, подъеме на 4 этаж, редкий сухой кашель, потливость в ночное время.

Анамнез заболевания: Незначительная одышка при ходьбе беспокоила в течение последних 2 лет. До 2013 г. не обследовалась, не лечилась. Ухудшение самочувствия отмечала с осени 2013 г., когда стала нарастать одышка, появились сухой кашель и общая слабость. Лечилась самостоятельно травами, принимала

бронхикум без эффекта. Обратилась к пульмонологу, была госпитализирована в Дорожную клиническую больницу для обследования, где находилась с 03.12.2013 по 11.12.2013. Проводилось лечение преднизолоном 15 мг в сутки, беродуалом, буденитом. Была выписана из стационара с некоторым клиническим улучшением с диагнозом ХОБЛ III ст., смешанный вариант. Хр. обструктивный бронхит, ст. обострения. Пневмосклероз. Пневмофиброз. Эмфизема. Вторичный бронхоспастический синдром. ЛСН 2. ДН 2. Была рекомендована госпитализация в ННИИТ для точной верификации диагноза.

Диагноз при поступлении в ННИИТ: А.16.0.8.1.1.1.1. Диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации, МБТ – 0 ГДУ, дифференциальный диагноз с саркоидозом III ст., идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, гистиоцитозом-х (болезнь Хевда – Шюллера – Крисчена).

Осложнение основного диагноза: Пневмосклероз. Пневмофиброз. Эмфизема. Вторичный бронхоспастический синдром. ЛСН 2. ДН 2.

Сопутствующий диагноз: ХОБЛ III, смешанный вариант. Хронический обструктивный бронхит, вне обострения. Артериальная гипертензия.

Проведено обследование: бактериовыделение методом микроскопии и Xpert MTB/RIF – не выявлено. Видеотрахеобронхоскопия диагностическая: двухсторонний диффузный катаральный эндобронхит 1 степени воспаления.

Электрокардиограмма: гипертрофия правого предсердия, признаки перегрузки правого желудочка с нарушением процессов реполяризации в переднеперегородочной области и нижней стенке левого желудочка. Признаки возможной гипертрофии левого желудочка. Выраженные метаболические изменения в миокарде.

В общем анализе крови полицитемия ( $6,56 \times 10^{12}/л$ ) и гипергемоглобинемия (176 г/л). В биохимическом анализе крови гиперхолестеринемия 10,43 ммоль/л, гиперпротеинемия 87 г/л, повышен уровень ревматоидного фактора до 16,8 МЕ/л. Остальные показатели соответствуют нормативным значениям.

Диаскинтест и Квантифероновый тест – отрицательные.

Спирография – жизненная ёмкость лёгких значительно снижена. Резкое нарушение проходимости мелких бронхов. Вентиляционная способность лёгких значительно снижена.

МСКТ ОГК (рисунок 12 и 13) – в верхних отделах обоих лёгких, определяются участки умеренно выраженного эмфизематозного изменения. По всем отделам обоих лёгких, определяются множественные, диффузно расположенные мелкие очаги невысокой плотности, без чётких границ. В субплевральных отделах, наиболее выражено в верхних отделах, определяются множественные участки уплотнённой лёгочной ткани, вытянутой формы, с неровными и нечёткими границами, с множественными тяжами в окружающую лёгочную ткань и к костальной и междолевой плевре, протяжённостью от 15 до 43 мм. В левом лёгком, латерально, на уровне междолевой плевры, определяется округлая воздушная полость, с тонкими и ровными границами, размером 8 мм в диаметре. В средостении и корнях лёгких увеличенных лимфоузлов не выявлено. Заключение: Диссеминированное поражение обоих лёгких, с множественными участками пневмофиброза. Буллезно-эмфизематозные изменения верхних долей обоих лёгких. Складывается мнение о лёгочной форме саркоидоза III ст. Нельзя исключить диссеминированный туберкулёз лёгких.

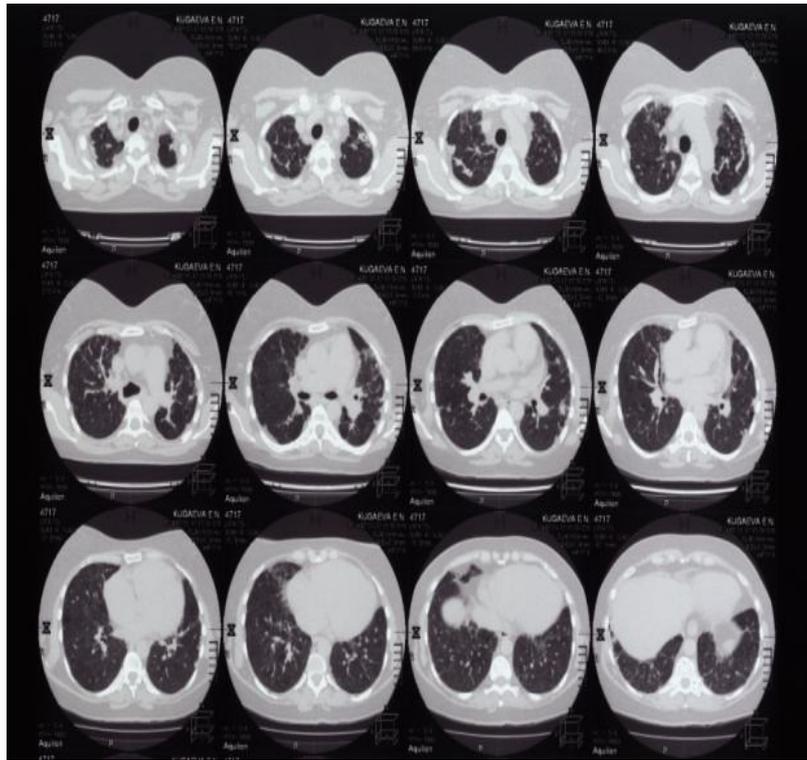


Рисунок 12 – МСКТ ОГК пациентки К., 45 лет

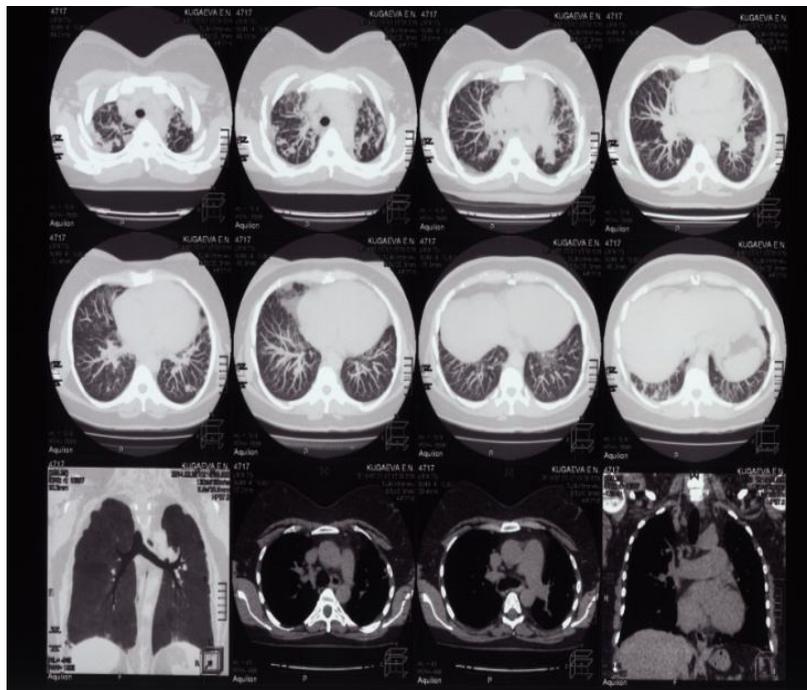


Рисунок 13 – МСКТ ОГК пациентки К., 45 лет

Учитывая данные проведённого комплексного обследования, данных за туберкулёз лёгких не выявлено. С целью верификации диагноза принято решение о проведении диагностической видеоторакоскопии с биопсией.

Произведена видеоторакоскопическая резекция S8 левого лёгкого. При гистологическом исследовании: воздушность лёгочной ткани резко снижена за счёт полей зрелого фиброза, в которых запаяны бронхиолоальвеолярные структуры, часть из которых кистовидно расширены, заполнены слизистыми массами. Выражена очагово-диффузная лимфоклеточная инфильтрация с наличием эозинофилов. В других участках лёгочной ткани альвеолы эмфизематозно расширены. Признаки гранулематозного воспаления отсутствуют.

Заключение: морфологическая картина более всего соответствует фиброзно-кистозному лёгкому (болезнь Хаммен-Рича с сохранением активности).

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует пример позднего обращения за медицинской помощью, несмотря на наличие у больной одышки в течение нескольких лет, большую степень неопределённости рентгенологического заключения и значимость патоморфологического исследования при проведении дифференциальной диагностики заболеваний лёгких.

У больных туберкулёзом лёгких сроки первичной консультации фтизиатром были сопоставимы: в I группе –  $(35,9 \pm 34,7)$  дней, во II группе –  $(35,0 \pm 32,8)$  дней, ( $p = 0,184$ ), а у пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями эти сроки значительно различались и составили в I группе –  $(43,7 \pm 85,6)$  дней (Me – 33 дня,  $Q_1$  – 17 дней,  $Q_3$  – 68,5 дней), а во II группе –  $(114,2 \pm 213,4)$  дней (Me – 40 дней,  $Q_1$  – 20 дней,  $Q_3$  – 120 дней),  $p = 0,001$ .

Кроме того, у пациентов с нетуберкулёзной этиологией заболевания во II группе был существенный срок наблюдения и лечения в ПТД до госпитализации во фтизиатрический стационар – в среднем  $(85,3 \pm 181,1)$  дней, в сравнении с больными нетуберкулёзными заболеваниями лёгких ретроспективного исследования –  $(23,8 \pm 63)$  дней ( $p = 0,000$ ), что обусловлено гипердиагностикой туберкулёза лёгких у данной категории лиц и проведением

противотуберкулёзной терапии.

До поступления во фтизиатрический стационар противотуберкулёзное лечение получили 61 (23,5 %) пациент с нетуберкулёзными заболеваниями в I группе (Me продолжительности противотуберкулёзной терапии составила 27 дней,  $Q_1$  – 10 дней,  $Q_3$  – 60 дней) и 17 (34 %) больных ( $p = 0,164 \chi^2$ ) во II группе (Me – 60 дней,  $Q_1$  – 30 дней,  $Q_3$  – 328 дней).

В группе проспективного исследования 8 больных (11,4 %) с нетуберкулёзной природой заболевания длительно получали противотуберкулёзное лечение на амбулаторном этапе (более 90 доз).

В дифференциальной диагностике лёгочной патологии большое значение имеет клинико-рентгенологическая динамика процесса в лёгочной ткани на фоне лечения неспецифическими антибактериальными препаратами.

Неспецифическую антибактериальную терапию (АБТ) на амбулаторном этапе по поводу предполагаемой внебольничной пневмонии получили 178 (46,5 %) больных в I группе и 18 (25,7 %) – во второй ( $p = 0,029, \chi^2$ ). И только у 60 человек (33,7 %) в I группе и у 1 пациента во II группе данная терапия была оправдана, т. к. в итоге диагностических мероприятий им был установлен диагноз внебольничной пневмонии.

Структура заключительных диагнозов у пациентов, получавших антибактериальную терапию на амбулаторном этапе, представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Структура заключительных диагнозов у пациентов, получавших антибактериальную терапию на амбулаторном этапе

Заключительный диагноз	Количество пациентов, получивших АБТ	Группы исследования		p
		I (n = 383)	II (n = 70)	
Туберкулёз лёгких	абс	53	9	0,976*
	%	13,8	12,9	
Саркоидоз органов дыхания	абс	9	2	1,001**
	%	2,3	2,8	

## Продолжение таблицы 18

Заключительный диагноз	Количество пациентов, получивших АБТ	Группы исследования		p
		I (n = 383)	II (n = 70)	
Внебольничная пневмония	абс	60	1	0,003**
	%	15,7	1,4	
Злокачественные новообразования лёгких	абс	24	2	0,397**
	%	6,3	2,8	
Прочие заболевания	абс	32	4	0,610**
	%	8,4	5,7	
Итого	абс	178	18	—
	%	100	100	
Примечания: 1. * – $\chi^2$ с поправкой Йетса; 2. ** – ТТФ.				

Как следует из таблицы 18, разница между группами имеется только по показателю «пневмония», что вероятно обусловлено разным удельным весом внебольничной пневмонии в группах наблюдения относительно общего числа больных.

Данные представленной таблицы наглядно демонстрируют наличие гипердиагностики внебольничной пневмонии на этапе первичного звена оказания медицинской помощи и необоснованное применение антибиотиков.

Клинический эффект от проводимой антибактериальной терапии без положительной рентгенологической динамики зафиксирован у 37 (15,5 %) больных I группы и у 10 (14,3 %) II группы наблюдения. Это может быть обусловлено следующими факторами – непосредственный эффект у лиц с внебольничной пневмонией, опосредованный, у больных раком лёгкого за счёт возможного наличия параканкрозной пневмонии, с присущими ей клиническими и лабораторными проявлениями и сочетания специфической и неспецифической инфекции.

Сроки догоспитального этапа у больных туберкулёзом: составили в I группе –  $50,3 \pm 36$ , во II группе –  $(63,5 \pm 35)$  дней ( $p = 0,163$ ), с нетуберкулёзными заболеваниями – в I группе –  $67,5 \pm 104$  (Me – 33 дня,  $Q_1$  – 17 дня,  $Q_3$  – 69 дней), во II группе –  $(159 \pm 171)$  дней (Me – 90 дней,  $Q_1$  – 54 дня,  $Q_3$  – 186 дней),  $p = 0,000$ .

Значительная часть пациентов II группы – 26 (37 %) до поступления в противотуберкулёзный стационар были консультированы различными специалистами – терапевтами, пульмонологами, кардиологами, онкологами, гематологами, а точный диагноз им так и не был установлен.

Из представленных расчётов отчётливо просматриваются более выраженные проблемы дифференциальной диагностики у пациентов с нетуберкулёзной патологией группы проспективного исследования. У данных больных были зарегистрированы как поздние сроки обращения за медицинской помощью, так и длительный период диагностики в ПМСП и ПТД.

В обеих группах на амбулаторном этапе имела место гипердиагностика ВП среди всех пациентов и туберкулёза у больных с неспецифическими заболеваниями лёгких.

## **4.2 Факторы, ассоциированные со сроками диагностики**

Проведён анализ зависимости продолжительности диагностического периода от различных факторов, перечисленных в главе 2. После завершения математической обработки факторов были определены статистически значимые из них.

При анализе длительности диагностического периода у женщин и мужчин, более продолжительные сроки отмечены у женщин ( $97,9 \pm 99,3$ ) и ( $77,1 \pm 91,1$ ) дней соответственно,  $p = 0,04$ . Однако был выявлен факт отрицательного влияния принадлежности к мужскому полу на длительность догоспитальной диагностики среди пациентов с внебольничной пневмонией ОШ  $0,52$  (95 % ДИ =  $0,34-0,82$ ),  $p = 0,019$ .

Значительную группу в нашем исследовании составили лица зрелого и пожилого возраста. Задержка верификации диагноза была ассоциирована с возрастом больных старше 55 лет ОШ 0,53 (95 % ДИ = 0,34–0,82),  $p = 0,005$ . Меньшие сроки диагностики отмечены у учащихся и студентов –  $(50,5 \pm 42,2)$  дня (в сравнении с остальными категориями лиц –  $86,5 \pm 96,2$ ),  $p = 0,03$ , что может быть обусловлено более частым выявлением у лиц молодого возраста внебольничной пневмонии и туберкулёза, представлявших меньшие трудности для диагностики. Корреляция сроков диагностики внебольничной пневмонии с возрастом составила  $R = 0,22$ ,  $p = 0,022$ .

Социальная принадлежность имела значение для сроков диагностики в сторону их увеличения у слабо социально защищённых групп населения – пенсионеров, неработающих лиц, инвалидов, рабочих (рисунок 14).

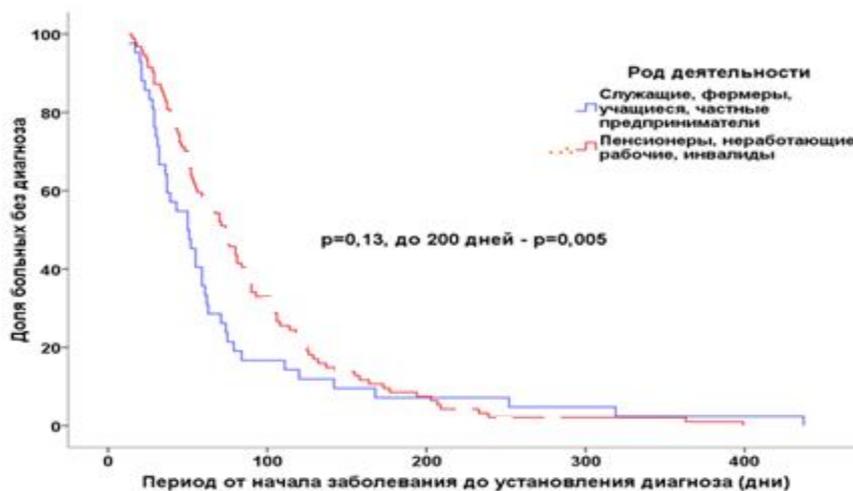


Рисунок 14 – Сроки установления диагноза у больных в зависимости от профессиональной деятельности

Наличие контакта с больным туберкулёзом в анамнезе способствовало сокращению диагностического периода в целом до  $(89,6 \pm 100)$  и  $(68,3 \pm 71,3)$  дней,  $p = 0,006$  за счёт уменьшения сроков догоспитальной диагностики ОШ 2,06 (95 % ДИ = 1,3–3,28),  $p = 0,002$ .

Фактор места жительства не явился значимым для сроков диагностики у

пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями бронхо-лёгочной системы, но для больных туберкулёзом, городское проживание способствовало ранней диагностики в 4,7 раз (95 % ДИ = 2,9–7,6),  $p = 0,005$ , что соответствует литературным данным [156; 230; 237; 256; 291].

Низкий доход явился отрицательным фактором для своевременной диагностики туберкулёза ОШ 0,49 (95 % ДИ = 0,31–0,77),  $p = 0,0024$ .

Анализируя влияние коморбидных заболеваний на продолжительность диагностического периода, следует отметить, что наличие сопутствующей ХОБЛ оказывало негативное влияние на сроки диагностического периода ( $105 \pm 80,5$  против  $82 \pm 96,3$  – без наличия ХОБЛ,  $p = 0,013$ ), за счёт того, что симптомы лёгочного заболевания расценивались как проявления обострения ХОБЛ, как самими пациентами, так и врачами ПМСП.

Влияние наличия сопутствующей ХОБЛ на сроки установления диагноза представлено на рисунке 15.

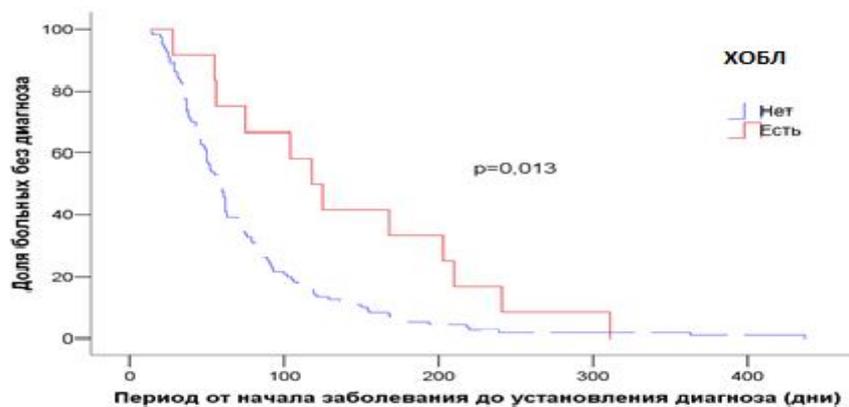


Рисунок 15 – Влияние наличия сопутствующей ХОБЛ на сроки диагностики

Для пациентов злокачественными новообразованиями лёгких сопутствующая патология ССС (ОШ 0,63 (95 % ДИ = 0,02–0,17)  $p = 0,012$ ) и ЖКТ (ОШ 0,34,  $p = 0,016$ ) снижали шансы на своевременную диагностику заболевания.

У курящих общий срок диагностики был короче ( $73,8 \pm 67,2$ ) против ( $102 \pm 123$ ) дней,  $p = 0,03$ , в т. ч. для больных ЗНЛ наличие данной вредной

привычки явилось фактором, ассоциированным с уменьшением длительности диагностического периода (ОШ 2,54,  $p = 0,042$ ).

Гипердиагностика внебольничной пневмонии на догоспитальном этапе с проведением неспецифической антибактериальной терапии увеличивало срок диагностических мероприятий ( $81,3 \pm 105$  и  $89,1 \pm 81,5$ ,  $p = 0,012$ ).

Влияние на сроки диагностики применения противотуберкулёзной терапии у больных нетуберкулёзными заболеваниями лёгких на этапе ПТД представлено на рисунке 16.

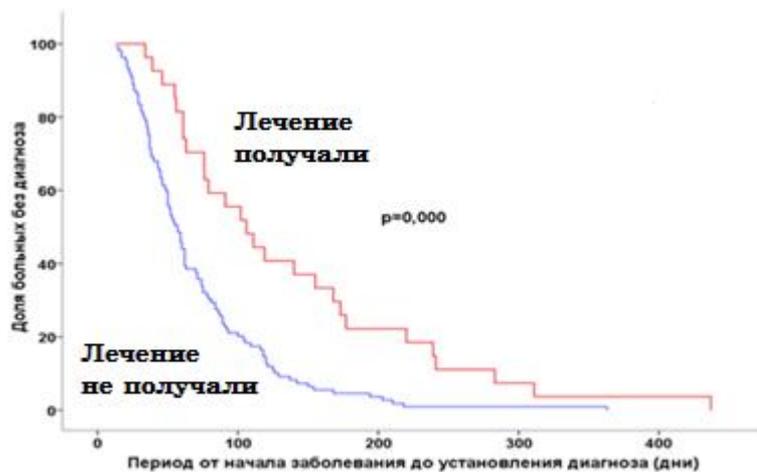


Рисунок 16 – Влияние на сроки диагностики применения противотуберкулёзной терапии у больных нетуберкулёзными заболеваниями лёгких на этапе ПТД

Как следует из рисунка 16, проводимая на догоспитальном этапе противотуберкулёзная терапия у пациентов с нетуберкулёзной патологией увеличивала срок диагностики.

Период от появления симптомов болезни до установления окончательного диагноза при остром начале заболевания был значительно меньше ( $58,9 \pm 57$ ) дней (в сравнении со всеми остальными вариантами манифестации заболевания  $97,5 \pm 106$ ,  $p = 0,00002$ ).

Срок наблюдения больных нетуберкулёзной патологией лёгких в ПТД при остром начале заболевания также был короче ( $46,8 \pm 61,6$ ) и ( $61,6 \pm 71,2$ ) дней

соответственно,  $p = 0,016$ , что обусловлено более ранней госпитализацией этих пациентов.

Выявление заболевания при активном обращении пациентов за медицинской помощью уменьшало период наблюдения во фтизиатрической сети больных с нетуберкулёзными заболеваниями –  $(50 \pm 60,7)$  и  $(67,1 \pm 78,2)$  дней соответственно,  $p = 0,008$ .

Постепенное развитие болезни уменьшало шансы на своевременную диагностику среди всех пациентов – ОШ 0,47, (95 % ДИ = 0,35–0,64). Средний период диагностики у этих больных составил  $(112 \pm 116)$  дней (у остальных –  $(66,4 \pm 71,6)$  дней,  $p = 0,000$ ).

Сроки диагностики возрастали при наличии жалоб на субфебрильную температуру тела ( $100 \pm 127$ ) против ( $80,5 \pm 82,7$ ) дней,  $p = 0,014$ ), потерю массы тела ( $112 \pm 130$ ) против ( $77,6 \pm 81,5$ ) дней,  $p = 0,00003$ ), снижение аппетита ( $123 \pm 150$ ) против ( $78,8 \pm 81,2$ ) дней,  $p = 0,00005$ ), одышку ( $111 \pm 130$  против  $74,3 \pm 73,5$ ,  $p = 0,0003$ ), т. е. жалоб более характерных для злокачественных новообразований лёгких (как было показано в предыдущей главе). Отсутствие жалоб также увеличивало продолжительность диагностического периода ( $73,8 \pm 79,1$ , против  $51,5 \pm 64,1$ ,  $p = 0,002$ ), вероятно это взаимосвязано с СОД, который имел, как было показано ранее, более скудную симптоматику.

Сокращению диагностического периода способствовали жалобы на фебрильную температуру тела ( $61,3 \pm 46,6$ ) против ( $93,6 \pm 106$ ) дней,  $p = 0,009$ ), чаще характерную для ВП.

Кривая Каплана – Майера демонстрирует диагностические трудности у пациентов со значительным числом симптомов заболевания (рисунок 17).

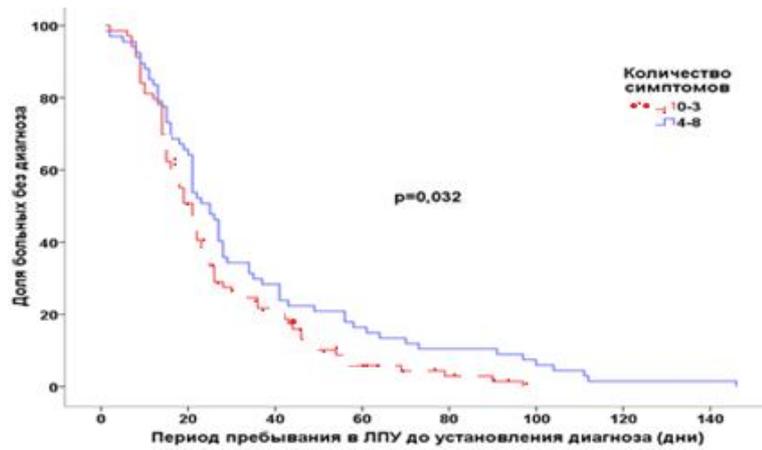


Рисунок 17 – Сроки диагностики в зависимости от количества симптомов заболевания

Наличие влажных хрипов при аускультации, более присуще пациентам с ВП, как было показано ранее, ассоциировано с уменьшением срока наблюдения во фтизиатрической службе у пациентов с нетуберкулёзной патологией ( $38,3 \pm 37,9$ ) против ( $60 \pm 72,2$ ) дней при отсутствии вышеуказанных хрипов,  $p = 0,007$ ).

При наличии сухих хрипов у пациентов получена противоположная ситуация – средний срок от начала заболевания до установления диагноза – ( $97 \pm 61,9$ ) дней, при отсутствии – ( $83,6 \pm 97,5$ ) дней,  $p = 0,007$ . Согласно полученным в 3 главе результатам, сухие хрипы были характерны для пациентов с ЗНЛ.

У больных с наличием спирографических нарушений общий срок диагностики был продолжительнее ( $107 \pm 108$ ) против ( $73 \pm 73,2$ ) дней,  $p = 0,004$ ), что может быть обусловлено преобладанием спирографических нарушений у пациентов диффузными и злокачественными заболеваниями лёгких, которые были более сложны для диагностики.

При анализе сроков верификации диагноза у больных с различными рентгенологическими синдромами, было установлено, что продолжительность диагностического периода у пациентов с синдромом лёгочного затемнения была

меньше в сравнении с больными с другими рентгенологическими проявлениями патологии лёгких ( $71,7 \pm 88$ ) против ( $104 \pm 101$ ) дней,  $p = 0,001$ ).

Выявление синдрома лёгочной диссеминации при рентгенологическом исследовании способствовало значительной пролонгации диагностического периода ( $129 \pm 115$  против  $70,7 \pm 82,4$ ,  $p = 0,000$ ). Полученные результаты анализа данных исследования, вновь подтверждают наличие трудностей при проведении дифференциальной диагностики диссеминированных поражений лёгких.

Однократное обнаружение КУМ в мокроте приводит к гипердиагностике туберкулёза лёгких и пролонгации диагностического периода у пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями ( $89 \pm 99$ ) против ( $68,7 \pm 73,3$ ) дней,  $p = 0,019$ ).

Были проанализированы факторы, ассоциированные с длительностью догоспитального (во фтизиатрический стационар) диагностического периода у пациентов нетуберкулёзными заболеваниями.

Среди всех пациентов с нетуберкулёзной патологией факторами, сопряжёнными с увеличением догоспитального периода верификации диагноза, явились: возраст старше 45 лет (ОШ 0,6 (95 % ДИ = 0,39–0,91),  $p = 0,014$ ), постепенное начало заболевания (ОШ 0,49 (95 % ДИ = 0,33–0,77),  $p = 0,002$ ), жалобы на одышку (ОШ 0,64 (95 % ДИ = 0,45–0,92),  $p = 0,015$ ), тенденция получена при синдроме лёгочной диссеминации (ОШ 0,64 (95 % ДИ = 0,4–1,05),  $p = 0,08$ ).

С сокращением срока догоспитальной диагностики были ассоциированы только факторы наличия туберкулёзного контакта (ОШ 2,06 (95 % ДИ = 1,3–3,28),  $p = 0,002$ ) и выявления заболевания при профилактическом ФЛГ обследовании (ОШ 1,9 (95 % ДИ = 1,07–3,38),  $p = 0,028$ ).

Пример длительного срока догоспитальной диагностики с фатальным исходом.

Клиническое наблюдение № 3.

Больной В., 46 л., безработный, поступил в ННИИТ для лечения 22.10.2012 в тяжёлом состоянии с жалобами на одышку в покое, выраженную слабость, отсутствие аппетита, боль в межлопаточной области при глубоком вдохе и кашле,

кашель с незначительным количеством слизистой мокроты, похудание за 3 месяца на 10–12 кг.

Диагноз при направлении на госпитализацию: Диссеминированный туберкулёз лёгких в ф. инфильтрации и распада, МБТ-1А ГДУ, ДН II-III НК 1-2, ЛСН II.

Сопутствующий диагноз: Язвенная болезнь луковицы 12 п.к. в ст. рубцевания. Киста левой почки.

Анамнез заболевания: считал себя больным с июля 2012 г, когда появился сухой кашель, общая слабость, снижение аппетита, начал худеть. В августе пациент обратился к терапевту по поводу дискомфорта в эпигастральной области. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено образование (киста?) левой почки. Урологом установлен диагноз – мочекаменная болезнь, киста левой почки. 11.09.2012 проведена ФГДС, выявлена рубцовая деформация луковицы 12 п.к., луковица не проходима гастроскопом, после чего пациенту была предложена госпитализация в терапевтический стационар, от которой он отказался. В конце сентября 2012 г. появилась прогрессирующая одышка, боль в грудной клетке при глубоком вдохе, продолжалось снижение веса, вновь обратился к терапевту. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки были выявлены изменения в лёгких, направлен на консультацию к фтизиатру. С 15.10.2012 в противотуберкулёзном диспансере по месту жительства начато лечение по I режиму химиотерапии.

В ННИИТ проведено обследование: в гемограмме – лейкоцитоз 17,3 тыс. с палочкоядерным сдвигом, относительная лимфопения 12 %, ускоренная СОЭ – 40 мм/ч, анемия лёгкой степени (Er – 3,54, Hb – 106, Ht – 32,2), тромбоцитоз.

При рентгенологическом исследовании (рисунок 18) – лёгкие поражены тотально. По всем легочным полям определяются множественные разнокалиберные очаги с выраженной перифокальной инфильтрацией. Наиболее густо очаги расположены в среднем лёгочном поле с обеих сторон и по ходу хвостовой части корня справа. Сливаясь между собой, они образуют инфильтративные фокусы без чётких контуров. Полостные изменения чётко не

визуализируются. Корни лёгких малоструктурные, верхняя часть корня справа инфильтрирована. Средостение расположено правильно. Синусы завуалированы, неглубокие.

Заключение: Диссеминированный процесс в лёгких. Больше данных за диссеминированный туберкулёз лёгких с признаками инфильтрации и распада. 2-х сторонний гидроторакс? В сравнении с обзорной рентгенограммой от 03.10.2013 отмечается отрицательная динамика процесса в обоих лёгких в виде нарастания очагово-инфильтративных изменений.

Бактериовыделение методом микроскопии не выявлено, ДНК МБТ методом ПЦР не установлено. Выявлен положительный онкомаркер СА 19-9 (593 МЕ/мл). Цитологическое исследование мокроты – обилие лейкоцитов, макрофагов. Выявлены комплексы ОК – клетки железистого рака.

ФГДС – единичные эрозии нижней трети пищевода. Рубцовая деформация привратника. Стеноз привратника 2 степени.



Рисунок 18 – Обзорная рентгенограмма ОГК больного В., 46 лет

Учитывая данные проведённого обследования, диагноз туберкулёза вызвал

сомнения, предварительный диагноз – канцероматоз лёгких, с которым пациент был переведён в отделение интенсивной терапии в связи с тяжестью состояния. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, на третьи сутки наступил летальный исход. Диагноз посмертный: Канцероматоз лёгких. ДН III, НК 3, ЛСН IV ФК, подострое лёгочное сердце по правожелудочному типу. Язвенная болезнь луковицы 12 п. к. в ст. рубцевания. ХОБЛ 3 ст., тяжёлое течение. Киста левой почки.

Результаты патоморфологического исследования представлены на рисунках 19, 20 и 21.

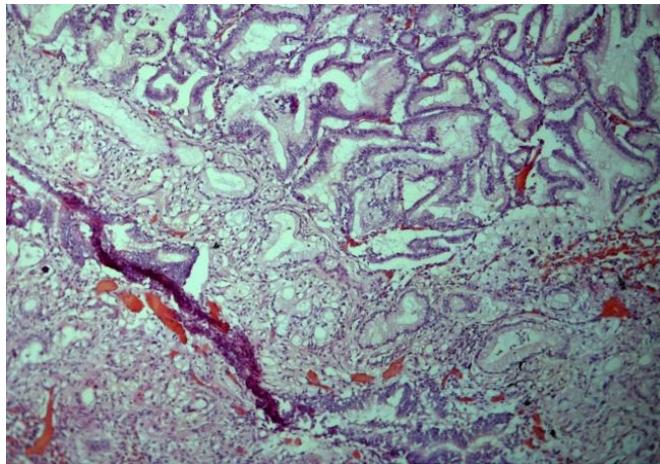


Рисунок 19 – Микропрепарат лёгкого больного В., 46 лет (материал биопсии):  
аденокарцинома в лёгких

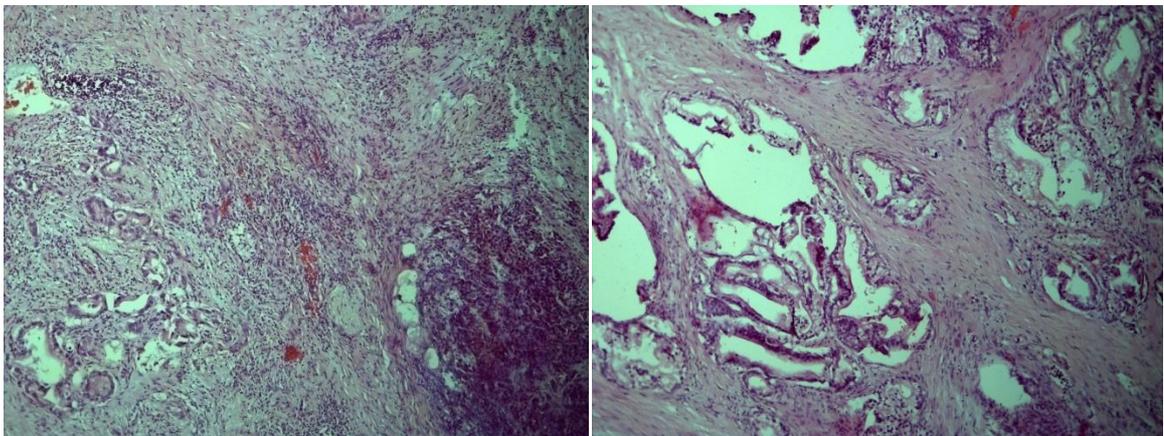


Рисунок 20 – Микропрепарат желудка больного В., 46 лет (материал биопсии):  
аденокарцинома в желудке

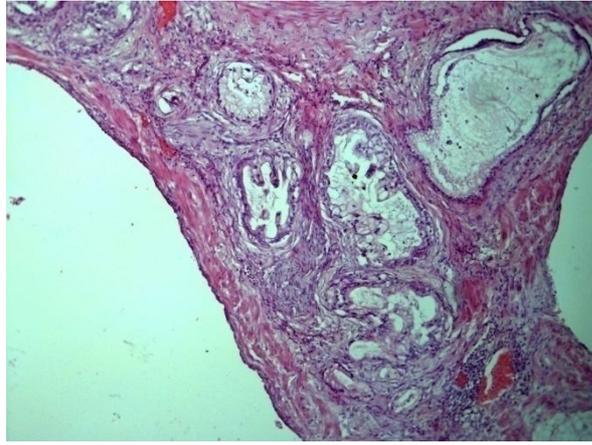


Рисунок 21 – Микропрепарат почки больного В., 46 лет (материал биопсии):  
метастатическое поражение

Данное клиническое наблюдение является иллюстрацией длительного периода догоспитального этапа диагностики, назначения непоказанной ПТП на этапе ПТД и большой степени неопределённости рентгенологического заключения.

## РЕЗЮМЕ

В результате анализа длительности периода диагностических мероприятий у больных туберкулёзом и нетуберкулёзными заболеваниями лёгких были выявлены продолжительные сроки как всего диагностического периода в целом при всех анализируемых нозологиях, так и поздние сроки обращения пациентов за медицинской помощью, длительный этап догоспитальной верификации диагноза. По данным проведённого исследования, значительные трудности установления диагноза зафиксированы у пациентов со злокачественными новообразованиями лёгких и саркоидозом органов дыхания. Меньшие сроки диагностики отмечены у больных туберкулёзом лёгких в обеих группах наблюдения.

В группе проспективного исследования сроки диагностики были более значительными за счёт догоспитального диагностического периода, что может быть объяснено большим удельным весом в этой группе лиц с диффузными

заболеваниями лёгких, более сложными в плане верификации диагноза в сравнении с пациентами ретроспективного исследования, где преобладала внебольничная пневмония среди всех диагностических пациентов.

В исследовании был проведён анализ зависимости продолжительности диагностического периода от различных факторов. С увеличением сроков диагностического периода ассоциировались – принадлежность к женскому полу, возраст старше 55 лет, доход ниже прожиточного минимума, наличие сопутствующей ХОБЛ, постепенное начало заболевания, наличие жалоб на субфебрильную температуру тела, потерю массы тела, снижение аппетита, одышку, значительное число симптомов, синдром лёгочной диссеминации, однократное выявление КУМ в мокроте у больных нетуберкулёзными заболеваниями.

Социальная принадлежность имела значение для сроков диагностики в сторону их увеличения у слабо социально защищённых групп населения – пенсионеров, неработающих лиц, инвалидов, рабочих.

Наличие контакта с больным туберкулёзом в анамнезе, острое начало заболевания, жалобы на фебрильную температуру тела, синдром лёгочного затемнения при рентгенологическом исследовании ассоциированы с сокращением диагностического периода. Для больных туберкулёзом, городское проживание способствовало установлению диагноза в более ранний срок, для нетуберкулёзной патологии этот фактор значения не имел.

Проводимая на догоспитальном этапе неспецифическая антибактериальная терапия среди всех пациентов и противотуберкулёзная терапия у больных с нетуберкулёзной патологией негативно сказывались на сроках верификации диагноза.

Таким образом, на первоначальном этапе в ПМСП и ПТД, имела место гипердиагностика и внебольничной пневмонии, и туберкулёза лёгких у пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями в результате неверной трактовки клинико-рентгенологической картины, неспецифическая антибактериальная терапия проводилась в силу ошибочной диагностики на догоспитальном этапе и

увеличивала продолжительность периода диагностики.

Из всего перечисленного вытекает проблема трудностей верификации диагноза на этапе ПМСП и ПТД, т. к. задержка диагностики происходит преимущественно именно на этом этапе.

Определённый вклад в увеличение сроков установления диагноза имеет и позднее обращение больных за медицинской помощью, что диктует необходимость проведения просветительской работы среди населения и неукоснительное соблюдение сроков диспансеризации, что будет способствовать более раннему выявлению заболеваний органов дыхания, на стадиях благоприятных для излечения. Этот факт имеет особое значение для таких заболеваний, как туберкулёз, так и онкологических процессов.

## ГЛАВА 5 ОЦЕНКА СРОКОВ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ЛЁГОЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЁЗ В УСЛОВИЯХ ФТИЗИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

### 5.1 Ретроспективный анализ факторов, определяющих длительность госпитализации

В соответствии с поставленными задачами исследования нами были оценены сроки госпитализации пациентов в противотуберкулёзном стационаре и определены предикторы увеличения длительности госпитального периода.

Соотношение предварительных (при направлении на госпитализацию в противотуберкулёзный стационар) и заключительных диагнозов (установленных в противотуберкулёзном стационаре) в группе ретроспективного исследования представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Соотношение предварительных и заключительных диагнозов в группе ретроспективного исследования

Предварительный диагноз	Заключительный диагноз					
	все (n = 383)	ТБ n = (123)	СОД (n = 35)	ВП (n = 105)	ЗНЛ (n = 55)	другой (n = 65)
Диссеминированный туберкулёз	93 (24,3 %)	16 (13 %)	30 (85,7 %)	9 (8,6 %)	10 (18,2 %)	28 (43,1 %)
Инфильтративный туберкулёз	226 (59 %)	89 (72,4 %)	1 (2,9 %)	82 (78,1 %)	33 (60 %)	21 (32,3 %)
Туберкулёма	2 (0,5 %)	1 (0,8 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Очаговый туберкулёз	24 (6,3 %)	3 (2,4 %)	0 (0 %)	12 (11,4 %)	2 (3,6 %)	7 (10,8 %)
Саркоидоз	11 (2,9 %)	0 (0 %)	4 (11,4 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	6 (9,2 %)
Пневмония	24 (6,3 %)	11 (8,9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	7 (12,7 %)	6 (9,2 %)

## Продолжение таблицы 19

Предварительный диагноз	Заключительный диагноз					
	все (n = 383)	ТБ n = (123)	СОД (n = 35)	ВП (n = 105)	ЗНЛ (n = 55)	другой (n = 65)
ХОБЛ	1 (0,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1,8 %)	0 (0 %)
«Округлое образование»	2 (0,5 %)	1 (0,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1,8 %)	0 (0 %)

Данные таблицы 19 свидетельствуют о существенном расхождении предварительных и заключительных диагнозов. Так, при предварительном диагнозе диссеминированного туберкулёза лёгких (n = 99), у 77 (82,9 %) пациентов были диагностированы нетуберкулёзные заболевания лёгких, при предварительном диагнозе инфильтративного туберкулёза лёгких, ошибки диагностики имели место у 137 больных и составили 60,6 %. Ошибки диагностики при первичном диагнозе «туберкулёма» зарегистрированы в 1 из 2 случаев (50 %), «очаговый туберкулёз лёгких» – в 21 из 24 (87,5 %), «саркоидоз» – в 7 из 11 (63,6 %), «пневмония» – в 100 %, «ХОБЛ» – в 100 % случаев.

Средний срок госпитализации у больных I группы наблюдения (n = 383) составил –  $(83,4 \pm 97,6)$  койко-дней. Наибольшие сроки госпитализации закономерно отмечены у пациентов с туберкулёзом лёгких – в среднем  $(169,7 \pm 71,4)$  койко-дней.

Однако срок пребывания во фтизиатрическом стационаре больных с нетуберкулёзными заболеваниями также был достаточно продолжительным –  $(33,3 \pm 30,9)$  дней.

Сроки госпитализации больных с нетуберкулёзными заболеваниями в I группе наблюдения во фтизиатрическом стационаре представлены на рисунке 22.

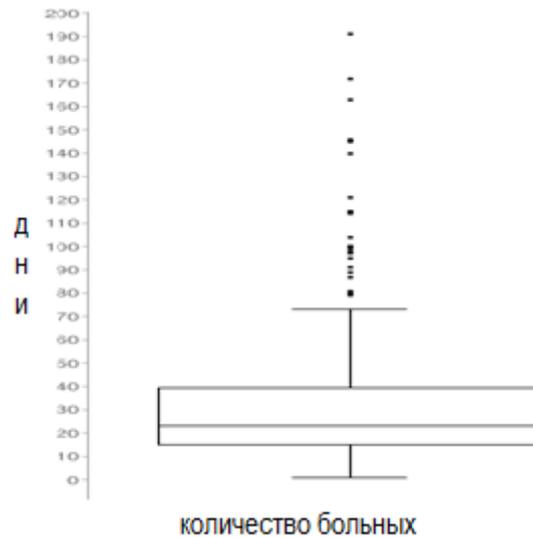


Рисунок 22 – Сроки госпитализации больных с нетуберкулёзными заболеваниями в I группе наблюдения во фтизиатрическом стационаре

Как следует из рисунка 22,  $Q_1$  срока госпитализации составила 15 дней, медиана – 23 дня,  $Q_3$  – 40 дней. Срок госпитализации во фтизиатрическом стационаре свыше 40 дней имели 58 пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями.

При анализе группы пациентов со сроком госпитализации до 15 дней установлено, что короткий срок госпитализации, это не всегда является следствием правильно организованных диагностических мероприятий. У 26 (6,8 %) больных была констатирована регрессия ранее определяемых пневмонических изменений при рентгенологическом исследовании при поступлении в стационар, у 6 (1,6 %) – установлен диагноз ХОБЛ, технические трудности постановки диагноза в условиях диагностического отделения ГНОКТБ зафиксированы у 7 человек (1,8 %), что потребовало их перевода для дальнейшего обследования в другие учреждения города.

Своевременно выполненная биопсия, позволившая сократить срок госпитальной диагностики у непрофильных пациентов туберкулёзных стационаров до 15 дней, имела место в 9 (2,3 %) случаях. У 5 (1,3 %) больных в мокроте были обнаружены ОК, что также позволило диагностировать

заболевание в течение  $Q_1$  госпитализации.

Средний срок госпитализации составил у больных саркоидозом ( $n = 35$ ) –  $(40,8 \pm 37,8)$  койко-дней, внебольничной пневмонией ( $n = 105$ ) –  $(28,7 \pm 21,9)$  койко-дней, ХОБЛ ( $n = 12$ ) –  $(39 \pm 45,1)$  койко-дней, злокачественными новообразованиями лёгких ( $n = 55$ ) –  $(32,4 \pm 32,4)$  койко-дней, ИФА ( $n = 16$ ) –  $(32,9 \pm 27)$  койко-дней, с другими диагнозами ( $n = 7$ ) –  $(52,1 \pm 91,8)$  койко-дней, без патологии ( $n = 3$ ) –  $(31,3 \pm 7,6)$  койко-дней, точный диагноз не установлен ( $n = 27$ ) –  $(28,4 \pm 22,1)$  койко-дней.

Представленные данные свидетельствуют, что сроки госпитализации многих пациентов противотуберкулёзных стационаров были весьма длительными, что не во всех случаях представляется обоснованным.

Среди всей когорты пациентов ретроспективного исследования ( $n = 383$ ) факторами, ассоциированными с увеличением сроков госпитализации (УСГ) явились – принадлежность к городским жителям –  $(92,8 \pm 101)$  койко-дней (против  $63 \pm 86,4$ ),  $p = 0,002$ , учащимся/студентам –  $(146 \pm 112)$  койко-дней (против  $80 \pm 95,9$ ),  $p = 0,007$ , наличие контакта с ТБ в анамнезе –  $(107 \pm 111)$  койко-дней (против  $76,2 \pm 92,5$ ),  $p = 0,022$ .

Из клинических проявлений для УСГ, значимыми были – жалобы на кашель с мокротой  $(103 \pm 118)$  койко-дней (против  $73,9 \pm 85,5$ ),  $p = 0,017$ , среди лабораторных отклонений – повышение уровня фибриногена –  $(162 \pm 122)$  койко-дней (против  $78,6 \pm 92,1$ ),  $p = 0,0000$ , выявление патологических изменений при ФБС –  $(115 \pm 109)$  койко-дней (против  $27,1 \pm 28,9$ ),  $p = 0,0000$ , синдрома лёгочного затемнения при рентгенологическом исследовании –  $(104 \pm 109)$  койко-дней (против  $52,5 \pm 67,2$ ),  $p = 0,00001$ , распада лёгочной ткани –  $(162 \pm 120)$  койко-дней (против  $44,2 \pm 50,4$ ),  $p = 0,0000$ , выявление бактериовыделения методом микроскопии –  $(197 \pm 115)$  койко-дней (против  $54,6 \pm 67,7$ ),  $p = 0,0000$  и посева –  $(217 \pm 112)$  койко-дней (против  $47,4 \pm 53,2$ ),  $p = 0,0000$ . В данном случае вышеперечисленные факторы были наиболее характерны для туберкулёза лёгких, больные которым имели более продолжительные сроки госпитализации.

При проведении статистического анализа были установлены факторы,

ассоциированные с уменьшением срока госпитализации у пациентов: социальные факторы – принадлежность к группе пенсионеров ( $34 \pm 31$ ) койко-дней (против  $93,5 \pm 104$ ),  $p = 0,00003$ , лицам с низким доходом – ( $73,3 \pm 94,7$ ) койко-дней (против  $89,1 \pm 99$ ),  $p = 0,042$ ; сопутствующая патология ССС – ( $43,5 \pm 71,7$ ) койко-дней (против  $88,6 \pm 99,4$ ),  $p = 0,00008$ ; синдром алкогольной зависимости – ( $54,6 \pm 78,4$ ) койко-дней (против  $84,9 \pm 98,5$ ),  $p = 0,016$ ; из клинических проявлений заболевания: жалобы на одышку – ( $56,5 \pm 79,8$ ) койко-дней (против  $93,7 \pm 102$ ),  $p = 0,00001$ .

Из результатов лабораторных и аппаратных методов исследований с уменьшением сроков госпитализации были связаны – относительный лимфоцитоз – ( $31,1 \pm 22,4$ ) койко-дней (против  $89,3 \pm 101$ ),  $p = 0,001$ , относительный моноцитоз – ( $51,3 \pm 92,7$ ) койко-дней (против  $87,4 \pm 97,4$ ),  $p = 0,001$ , относительная эозинофилия – ( $54,3 \pm 63,7$ ) койко-дней (против  $86,4 \pm 100$ ),  $p = 0,026$ , повышенный уровень СРБ – ( $35 \pm 34,9$ ) койко-дней (против  $105 \pm 108$ ),  $p = 0,001$ , выявление очаговых теней при рентгенографии – ( $33,6 \pm 23,5$ ) койко-дней (против  $88,2 \pm 101$ ),  $p = 0,024$ , плеврального выпота – ( $34,6 \pm 51,9$ ) койко-дней (против  $86 \pm 99$ ),  $p = 0,001$ , отсутствие изменений – ( $19,9 \pm 19$ ) койко-дней (против  $85,5 \pm 98,5$ ),  $p = 0,0003$ , выявление ОК в мокроте или ПВБ – ( $35,6 \pm 52,9$ ) койко-дней (против  $85,7 \pm 98,8$ ),  $p = 0,006$ , выполнение биопсии – ( $52,5 \pm 83$ ) койко-дней (против  $89 \pm 99,1$ ),  $p = 0,012$ . То есть, те факторы, которые, как было установлено ранее, ассоциировались с нетуберкулёзной патологией.

У больных туберкулёзом лёгких УСГ ассоциировалось с сопутствующей патологией ССС – ( $268 \pm 60,2$ ) койко-дней (против  $188 \pm 103$ ),  $p = 0,039$ , признаками распада ( $220 \pm 102$ ), койко-дней (против  $129 \pm 72,2$ ),  $p = 0,00000$ , синдромом лёгочного затемнения – ( $201 \pm 102$ ) койко-дней (против  $154 \pm 96,7$ ),  $p = 0,006$ , положительными результатами тестов на МБГ – ( $226 \pm 108$ ) койко-дней (против  $138 \pm 68,2$ ),  $p = 0,00000$ , а также с некоторыми признаками активности процесса: потливостью – ( $220 \pm 124$ ) койко-дней (против  $181 \pm 93,7$ ),  $p = 0,021$ , похуданием – ( $236 \pm 112$ ) койко-дней (против  $176 \pm 96$ ),  $p = 0,001$ , кашлем –

(222 ± 120) койко-дней (против 173 ± 88,3),  $p = 0,031$ , наличием влажных хрипов – (250 ± 141) койко-дней (против 180 ± 90,7),  $p = 0,029$ , увеличением СОЭ – (211 ± 111) койко-дней (против 171 ± 90,6),  $p = 0,017$  и фибриногена – (225 ± 99,2) койко-дней (против 190 ± 95,5),  $p = 0,022$ , с выявлением специфических изменений при фибробронхоскопии – (202 ± 100) койко-дней (против 103 ± 54),  $p = 0,006$ .

Представленные результаты демонстрируют, что увеличение сроков стационарного лечения было ассоциировано с тяжестью туберкулёзного процесса, более активным его течением и выявлением специфического поражения трахеобронхиального дерева.

Для пациентов с наличием туберкулёза лёгких, факторами, связанными с уменьшением срока госпитализации послужили – принадлежность пациентов к группе пенсионеров (85,6 ± 65,9) койко-дней (против 195 ± 102),  $p = 0,009$ , имеющими доход ниже прожиточного минимума – (170 ± 118) койко-дней (против 202 ± 91,4),  $p = 0,023$ , бессимптомное начало заболевания (147 ± 63,40) койко-дней (против 204 ± 109),  $p = 0,003$ , отсутствие хрипов при аускультации – (177 ± 88,6) койко-дней (против 231 ± 131),  $p = 0,023$ .

У пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями факторами, связанными с УСГ, стали: сопутствующий вирусный гепатит В и/или С – (51,8 ± 50) койко-дней (против 31 ± 29,3),  $p = 0,014$ , выявление неспецифических воспалительных изменений при ФБС – (41,1 ± 36,8) койко-дней (против 21,8 ± 16,9),  $p = 0,0000$ , однократное обнаружение КУМ в мокроте – (63,9 ± 44,8) койко-дней (против 30,8 ± 30),  $p = 0,0001$ , распада в лёгких – (48,3 ± 52,4) койко-дней (против 29,4 ± 24,6),  $p = 0,014$ .

Уменьшающими пребывание во фтизиатрическом стационаре факторами для пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями явились: сопутствующая патология ССС – (23,2 ± 16,6) койко-дней (против 34,4 ± 33,6),  $p = 0,03$ , синдром алкогольной зависимости – (26 ± 29,7) койко-дней (против 33 ± 31,8),  $p = 0,046$ , жалобы на одышку – (28,2 ± 27,1) койко-дней (против 34,8 ± 33,7),  $p = 0,01$ , притупление перкуторного звука – (23,3 ± 16,4) койко-дней (против 34,4 ± 33,7),

$p = 0,033$ , наличие плеврального выпота –  $(20,4 \pm 12,7)$  койко-дней (против  $33,5 \pm 32,6$ ),  $p = 0,038$ .

Следует отметить, что основными факторами УСГ в этой группе стали положительные бактериоскопические результаты и наличие деструктивных изменений в лёгких, выявляемых при рентгенологическом исследовании, что ориентировало врача в пользу диагноза туберкулёза и затягивало процесс верификации диагноза.

Сроки госпитализации больных и сопряжённые с ними факторы при основных нетуберкулёзных заболеваниях представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Сроки госпитализации больных и сопряжённые с ними факторы при основных нетуберкулёзных заболеваниях

Факторы	СОД			ВП			ЗНЛ		
	нет признака	есть признак	р	нет признака	есть признак	р	нет признака	есть признак	р
Неспецифическое лечение	—	—	—	25,4 ± 20	31,2 ± 23	0,051	—	—	—
Вирусный гепатит В и/или С	—	—	—	27,3 ± 20,4	48,6 ± 32,5	0,021	—	—	—
Сахарный диабет	—	—	—	26,8 ± 19,1	65,8 ± 39,5	0,014	—	—	—
Болезни ССС	—	—	—	30,7 ± 23,1	19 ± 9,9	0,021	—	—	—
Острое начало	37,6 ± 38,1	65,3 ± 28,5	0,016	—	—	—	—	—	—
Постепенное начало	46,3 ± 41,1	33,4 ± 32,9	0,061	—	—	—	—	—	—
Субфебрильная температура	—	—	—	—	—	—	38,3 ± 36,1	16,8 ± 7,3	0,02
Симптомы интоксикации	—	—	—	21,8 ± 16,1	32 ± 23,5	0,006	46,6 ± 43,7	23,7 ± 18,8	0,035
Непродуктивный кашель	—	—	—	26,9 ± 20,6	38 ± 26,3	0,034	—	—	—
Одышка	—	—	—	30 ± 21,4	24,7 ± 23	0,053	—	—	—
Нет жалоб	—	—	—	30,3 ± 22,4	22,4 ± 18,9	0,02	—	—	—
Притупление перкуторного звука	—	—	—	—	—	—	37,4 ± 35,9	19,3 ± 14,3	0,016
Анемия	—	—	—	26,7 ± 19,1	49,9 ± 36,3	0,042	—	—	—
Повышение уровня СРБ	55,3 ± 36,9	19,8 ± 7,2	0,007	—	—	—	—	—	—
Распад	—	—	—	26,1 ± 18,2	39,6 ± 31,4	0,038	—	—	—

## Продолжение таблицы 20

Факторы	СОД			ВП			ЗНЛ		
	нет признака	есть признак	p	нет признака	есть признак	p	нет признака	есть признак	p
Синдром лёгочного затемнения	—	—	—	—	—	—	18,2 ± 11,2	37,3 ± 35,8	0,039
Плевральный выпот	—	—	—	—	—	—	37 ± 35,8	19,1 ± 12,8	0,054
Обнаружение КУМ в мокроте	—	—	—	27 ± 20	52,6 ± 33,4	0,006	28,7 ± 25,7	98 ± 68	0,008

Как следует из данных таблицы 20, наибольшее число ассоциаций с продолжительностью госпитализации во фтизиатрическом стационаре получено у пациентов с внебольничной пневмонией. С УСГ связано – проводимая неспецифическая антибактериальная терапия до госпитализации, сопутствующие сахарный диабет и вирусный гепатит В и/или С, наличие симптомов интоксикации и сухого кашля, анемии, деструктивных изменений лёгочной ткани и однократное выявление КУМ в мокроте на догоспитальном этапе. УСГ на основании расчётных факторов, обусловлено тяжестью течения заболевания, нерациональной антибиотикотерапией до госпитализации, тяжёлой коморбидностью и обнаружением КУМ в мокроте. В таких случаях только полная регрессия патологических изменений в лёгких при очередном рентгенологическом контроле и отсутствие подтверждения бактериовыделения в условиях туберкулёзного стационара позволило усомниться в диагнозе туберкулёза.

С уменьшением сроков госпитализации пациентов с ВП ассоциировались – сопутствующая патология ССС, жалобы на одышку и отсутствие жалоб.

Для пациентов со злокачественными заболеваниями лёгких негативными факторами явились – выявление неспецифических воспалительных изменений при ФБС, синдром лёгочного затемнения, выявление КУМ в мокроте. С уменьшением госпитального периода у данной категории больных ассоциировано – наличие субфебрильной температуры тела, интоксикационного синдрома, притупление перкуторного звука, плеврального выпота.

Из представленных в таблице данных прослеживается, что увеличение госпитального этапа диагностики у пациентов с саркоидозом отмечено при остром начале заболевания, симптомом нехарактерным для данных пациентов; факторами, ассоциированными с уменьшением сроков, были – постепенное начало заболевания и повышение уровня СРБ.

## **5.2 Ассоциации между факторами, на основании которых принимались диагностические решения**

### **5.2.1 Значение микробиологических тестов в дифференциальной диагностике туберкулёза лёгких**

Для лучшего ранжирования диагностической информации, а также для получения количественных данных о взаимосвязях между изучаемыми параметрами в процессе диагностики, оценены перекрёстные ассоциации между некоторыми диагностическими факторами, на основании которых принимались клинические решения.

Проанализированы ассоциации микробиологических тестов (микроскопии мокроты и посева) с разнообразными параметрами среди всей группы ретроспективного исследования и у больных туберкулёзом лёгких.

На рисунках 23, 24, 25 и 26 представлены данные о взаимосвязи результатов тестирования на наличие микобактерий с другими изучаемыми параметрами.

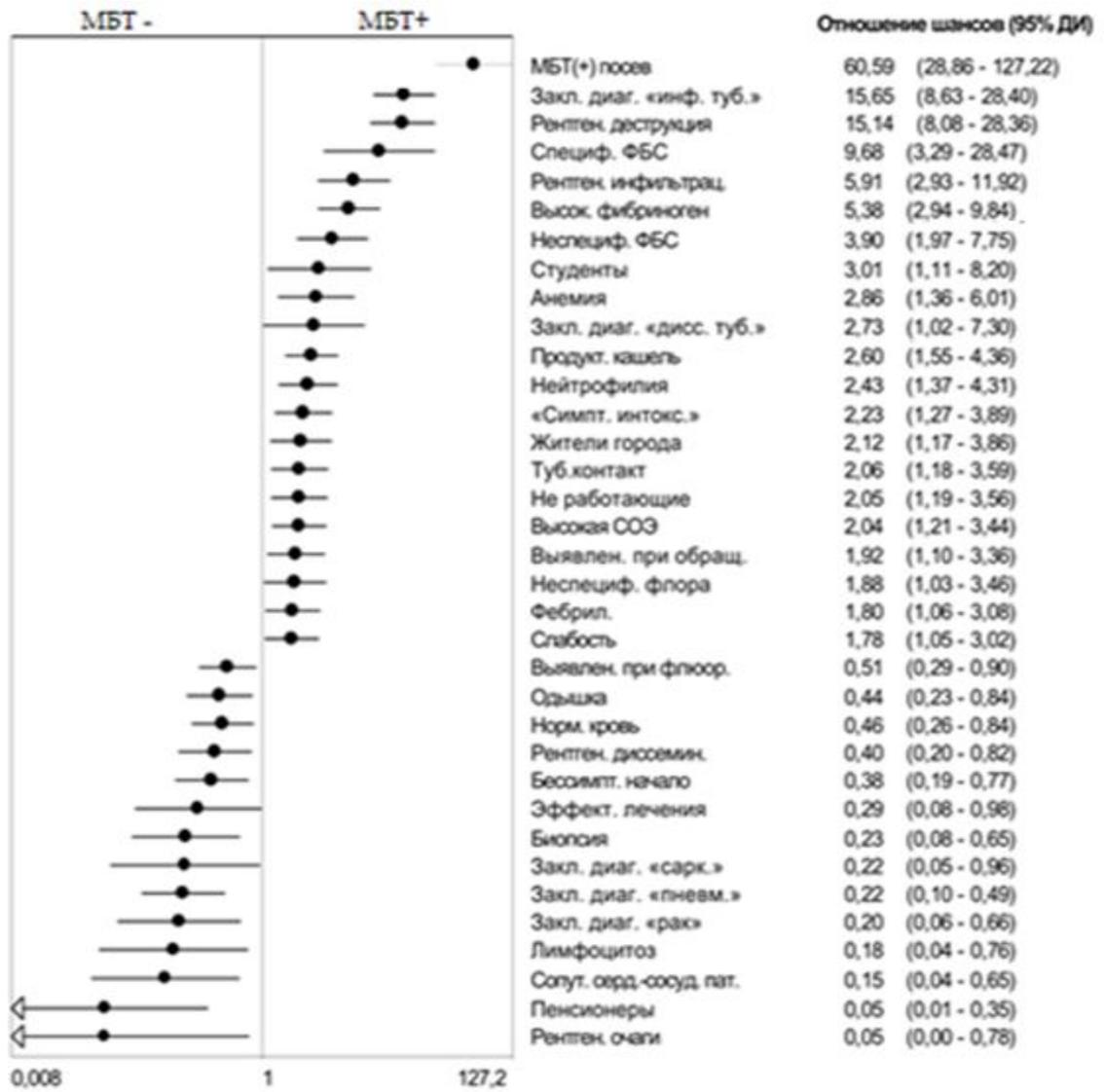


Рисунок 23 – Ассоциация параметров с положительным результатом микроскопии мокроты (люминесцентный метод), n = 383

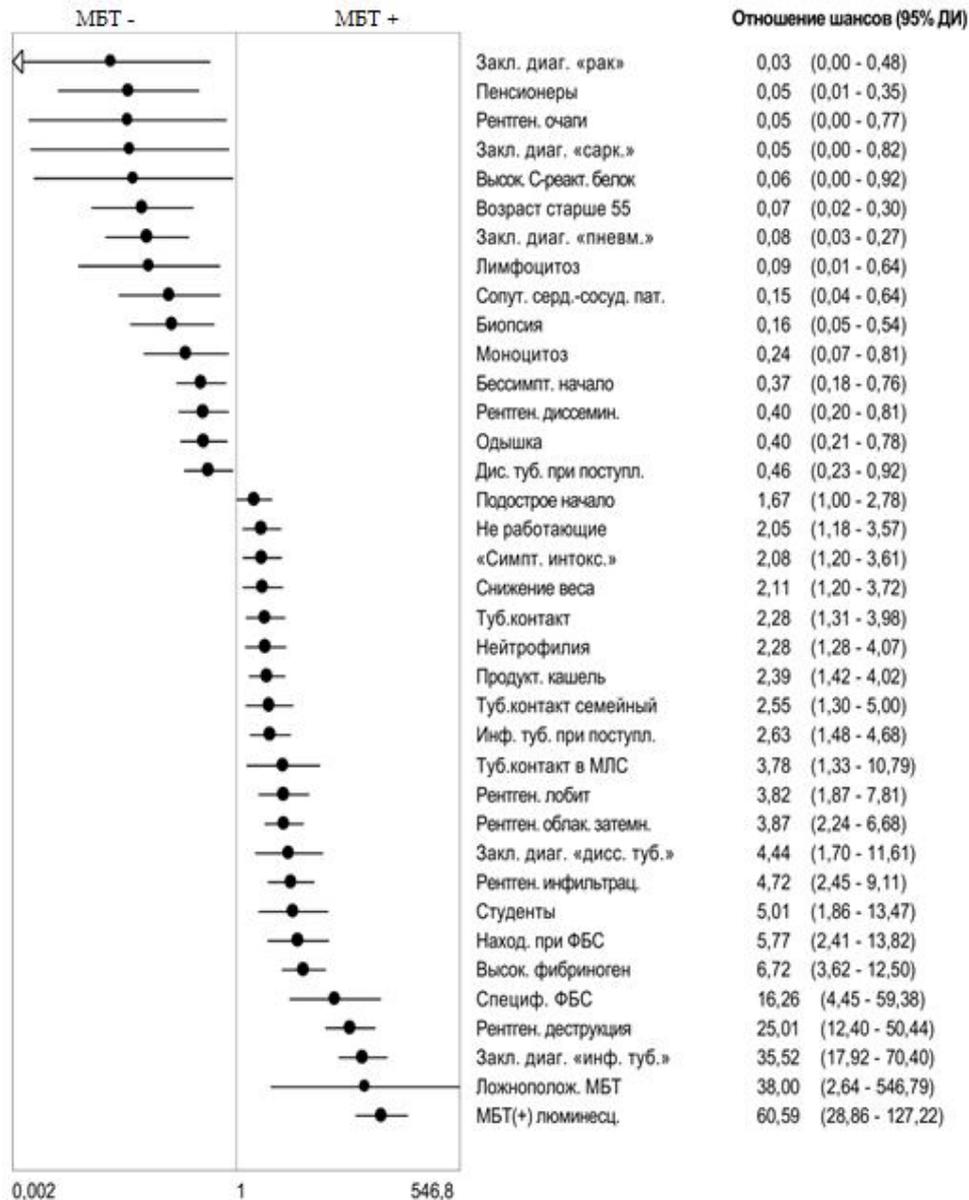


Рисунок 24 – Ассоциация параметров с позитивной культурой МБТ, n = 383

Представленные на рисунках 23 и 24 результаты свидетельствуют о существенной доле больных туберкулёзом в выборке, поэтому вес приобретают факторы, прямо или косвенно указывающие на наличие туберкулёза: туберкулёзный контакт, распад в лёгком, рентгенологическая картина синдромов лёгочного затемнения и диссеминации, признаки активности процесса по клиническим и лабораторным показателям.

По рисункам 25 и 26 можно оценить связи положительных МБТ-тестов с различными параметрами у больных туберкулёзом лёгких. Эти данные также не

содержат неожиданных находок, и ценность их может заключаться, в том, что по ряду признаков, имеющихся на момент поступления, можно судить о вероятности выявления положительного мазка или культуры в дальнейшем.

Например, поступившие с ТБ и повышенной СОЭ (рисунок 25) имеют в 4,7 раза больше шансов («послетестовые шансы») на выявление микобактерий в мазке в сравнении с пациентами с нормальной СОЭ. Другой пример: наличие лёгочного распада в 15 раз повышает шанс на положительную культуру МБТ (рисунок 26). Учёт этих данных может быть полезен при определении тактики диагностики, лечения пациентов.

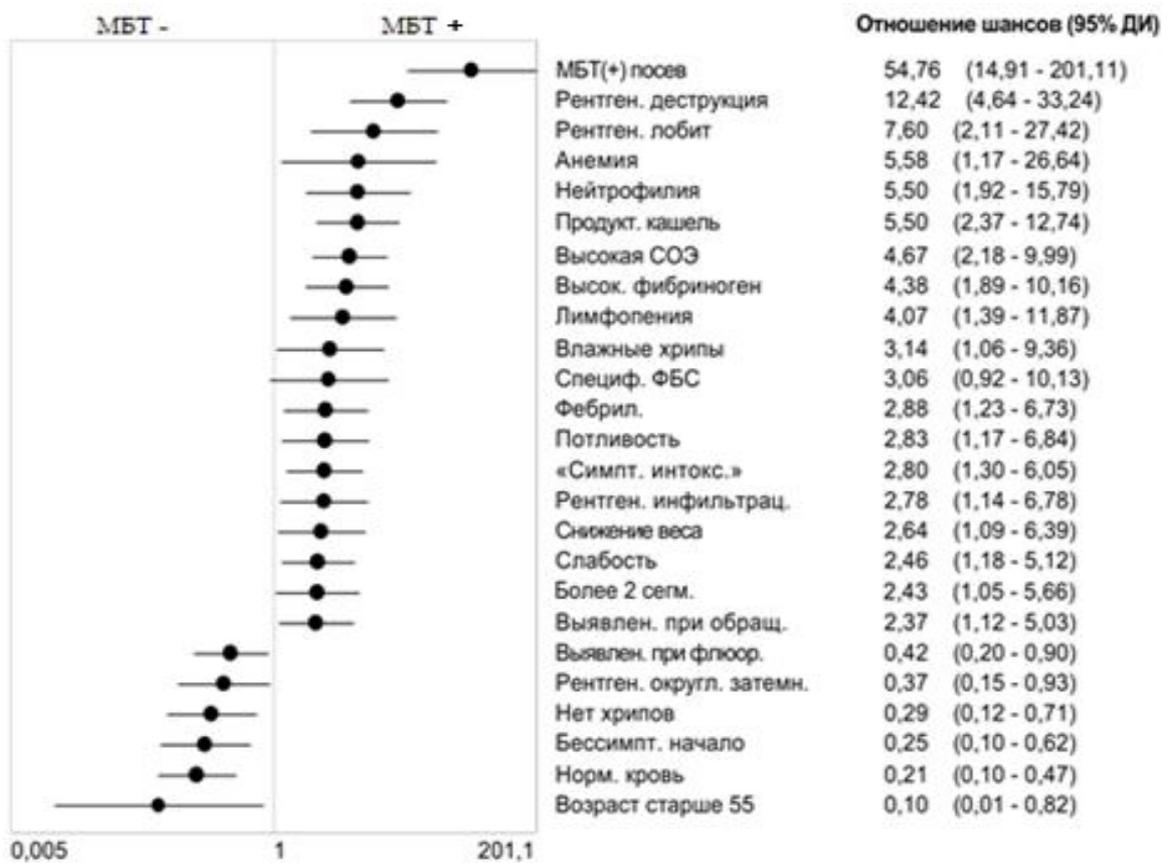


Рисунок 25 – Ассоциация параметров с позитивным результатом микроскопии мокроты (люминесцентный метод) у больных туберкулёзом лёгких

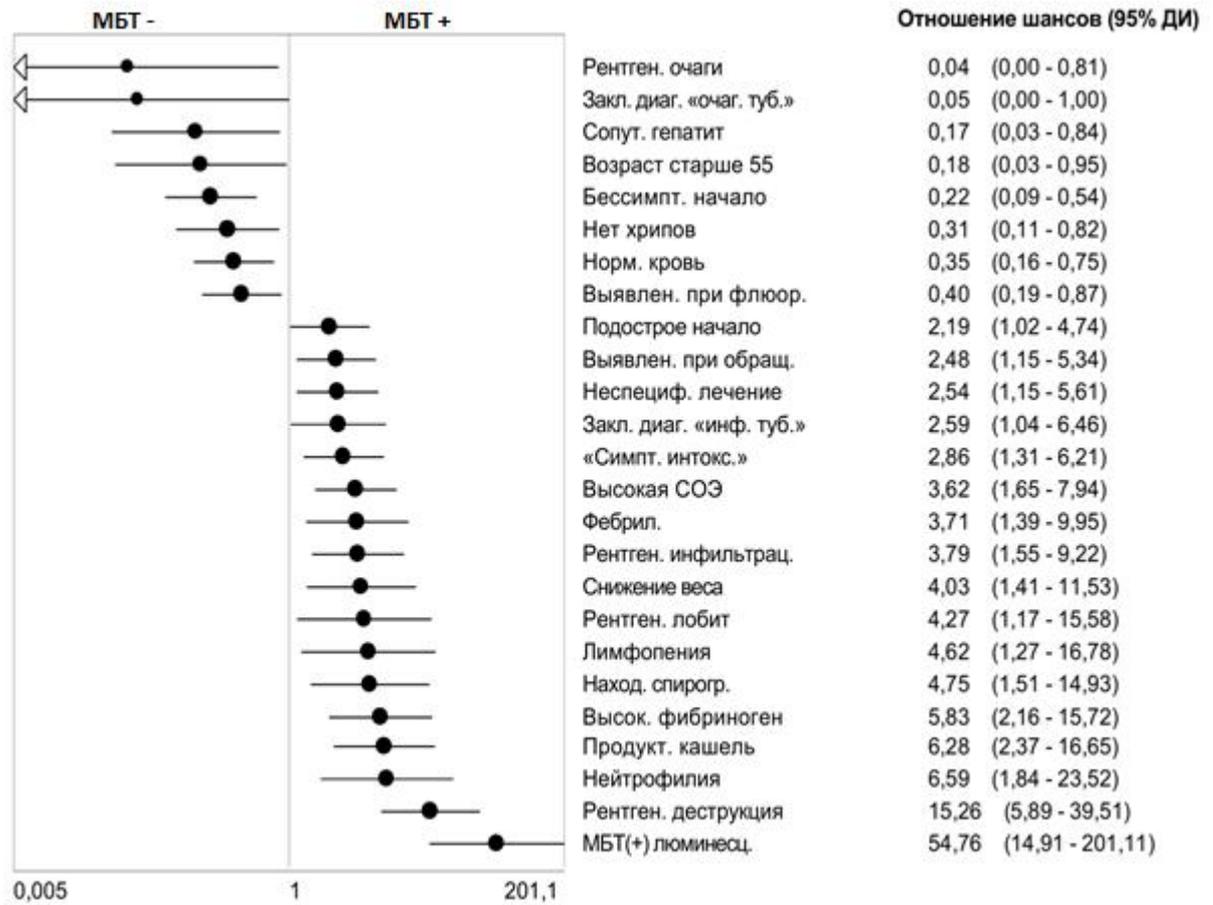


Рисунок 26 – Ассоциация параметров с позитивной культурой МБТ у больных туберкулёзом лёгких

### 5.2.2 Анализ ассоциаций факторов при различном характере рентгенологических изменений лёгочной ткани

Проведён анализ ассоциаций между характером выявляемых рентгенологических изменений и разнообразными параметрами (социально-демографическими, клиническими, лабораторными), изложенными в главе 2.

Синдром лёгочного затемнения (рисунок 27) ассоциируется с положительными результатами микробиологического тестирования, признаками деструкции в лёгких, клинико-лабораторными признаками высокой активности процесса, а также чаще имеет место у мужчин, при туберкулёзе в сравнении с нетуберкулёзной патологией.

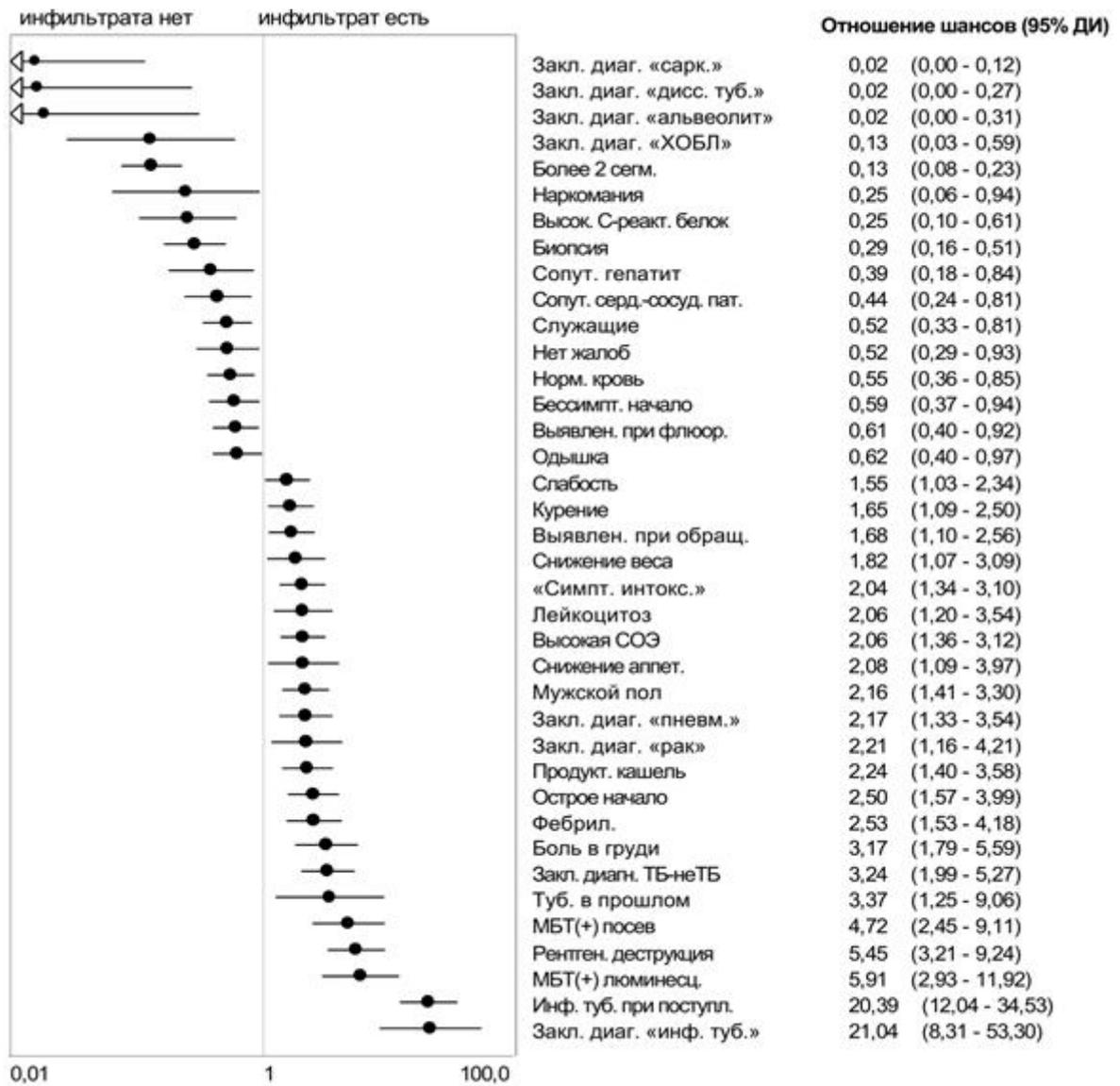


Рисунок 27 – Ассоциация параметров с выявлением рентгенологических признаков синдрома лёгочного затемнения, n = 383

Синдром лёгочной диссеминации (рисунок 28) встречается как при ТБ, так и при широком спектре других заболеваний.

Проведённый анализ свидетельствует, что наибольшая ассоциация этого параметра получена с заключительным диагнозом «диссеминированный ТБ», несколько меньше, по убыванию – «саркоидоз» и «альвеолит».

Диссеминированное поражение лёгких ассоциируется с одышкой и наличием спирографических нарушений. Синдром лёгочной диссеминации чаще

выявляется у наркозависимых, у больных вирусным гепатитом В и/или С, у имевших контакт с ТБ в МЛС. При данном рентгенологическом синдроме чаще фиксировали неопределённость рентгенологических заключений.

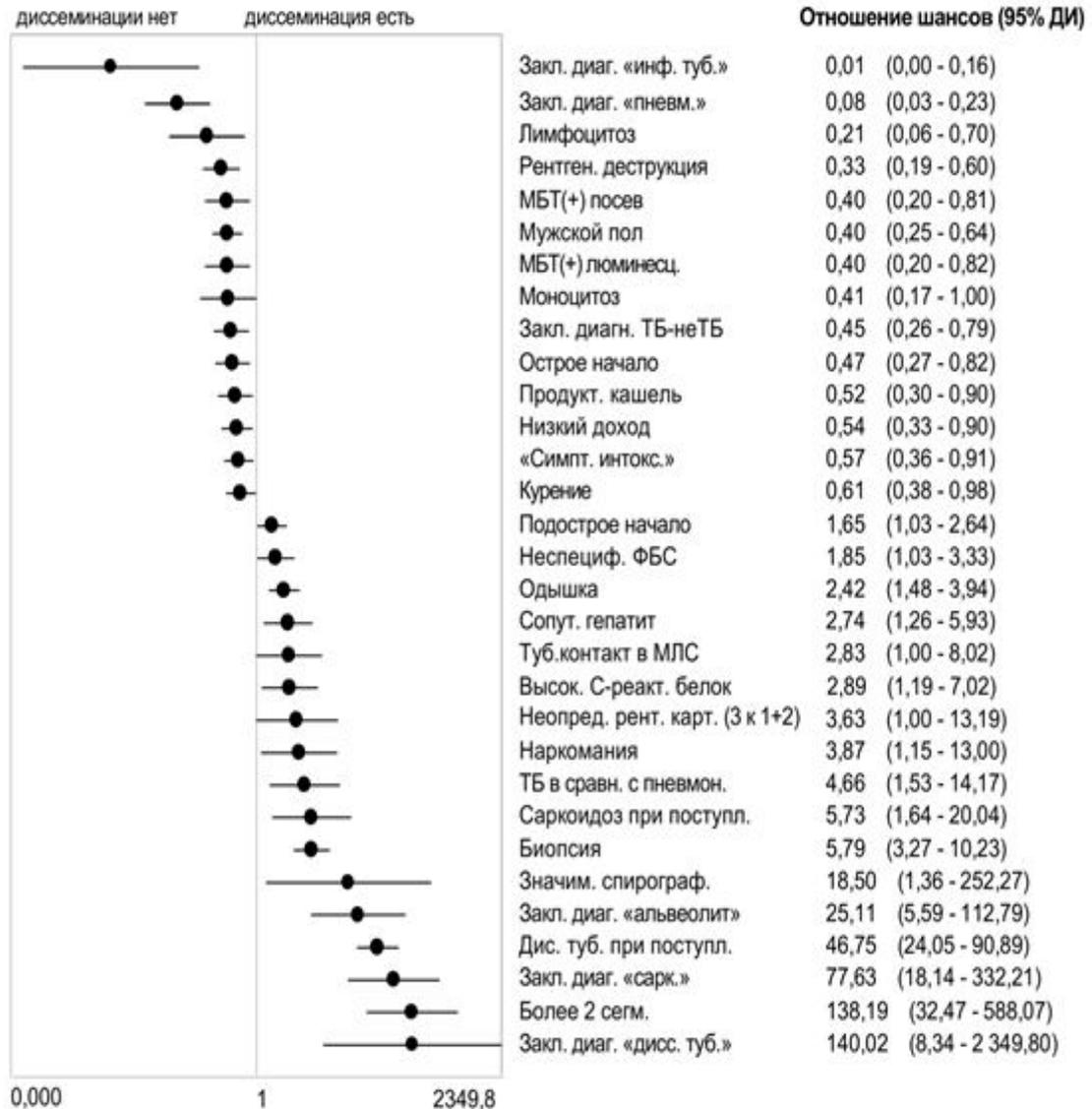


Рисунок 28 – Ассоциация параметров с выявлением рентгенологических признаков синдрома лёгочной диссеминации, n = 383

Учитывая важность таких рентгенологических проявлений, как синдром лёгочной диссеминации и лёгочного затемнения, для обнаружения дифференциально-диагностических критериев, пациентов разделили по этим признакам и оценили ассоциации параметров в группах пациентов с ТБ и не – ТБ

(рисунки 29 и 30).

Пациенты с туберкулёзом составили 18 человек, с нетуберкулёзной патологией лёгких – 75, в этой последней группе преобладали больные саркоидозом (n = 34), альвеолитом (n = 16), канцероматозом (n = 10).

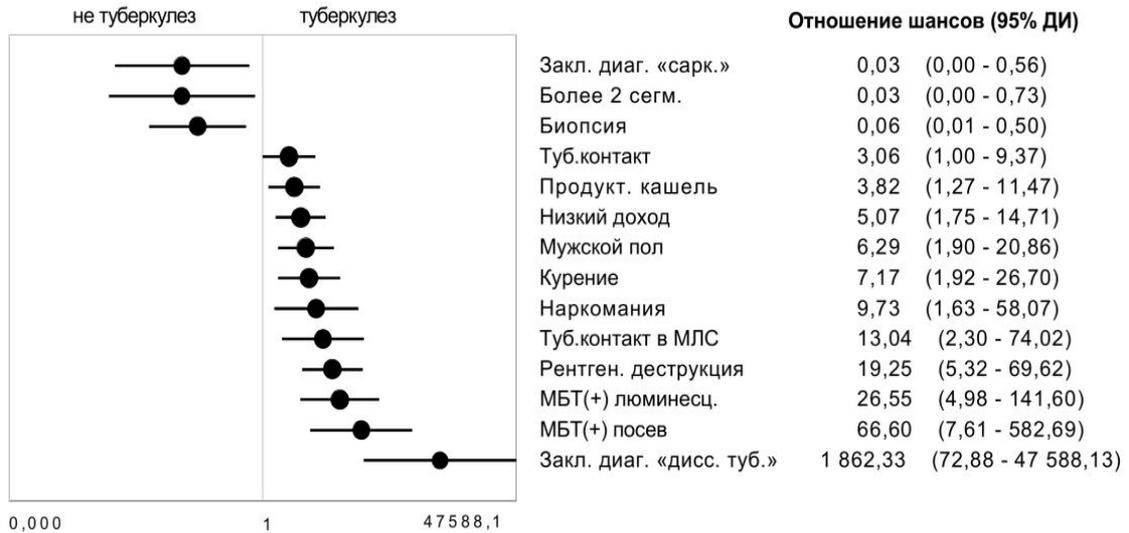


Рисунок 29 – Ассоциация параметров с рентгенологическими признаками синдрома лёгочной диссеминации у пациентов с туберкулёзом и нетуберкулёзной патологией

Результаты анализа свидетельствуют, что при наличии синдрома лёгочной диссеминации (рисунок 29) пациенты с туберкулёзом (в сравнении со всей нетуберкулёзной группой) имеют более высокие шансы на положительные результаты тестов на микобактерии (что естественно), лёгочной деструкции, продуктивного кашля. Получена сопряжённость диссеминированного туберкулёза лёгких с наркотической зависимостью, курением, низким доходом, мужским полом.

Ассоциации синдрома лёгочного затемнения с другими параметрами приведены на рисунке 30. В группе с инфильтративным ТБ – 99 пациентов, а в группе с инфильтративными процессами нетуберкулёзной природы (n = 134) преобладали пациенты с пневмонией (n = 76) и раком лёгкого (n = 41).

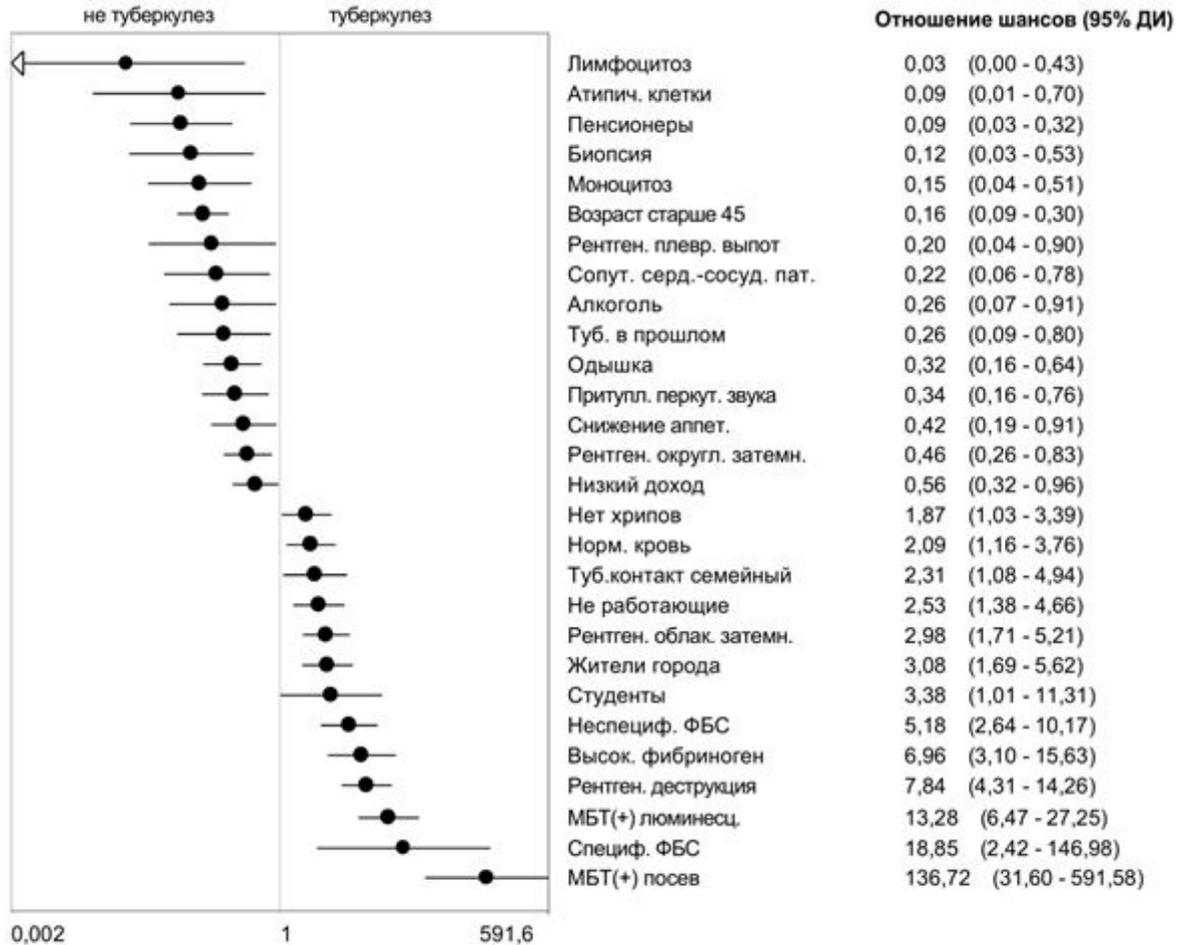


Рисунок 30 – Ассоциация параметров с рентгенологическими признаками синдрома лёгочного затемнения у пациентов с туберкулёзом и нетуберкулёзной патологией

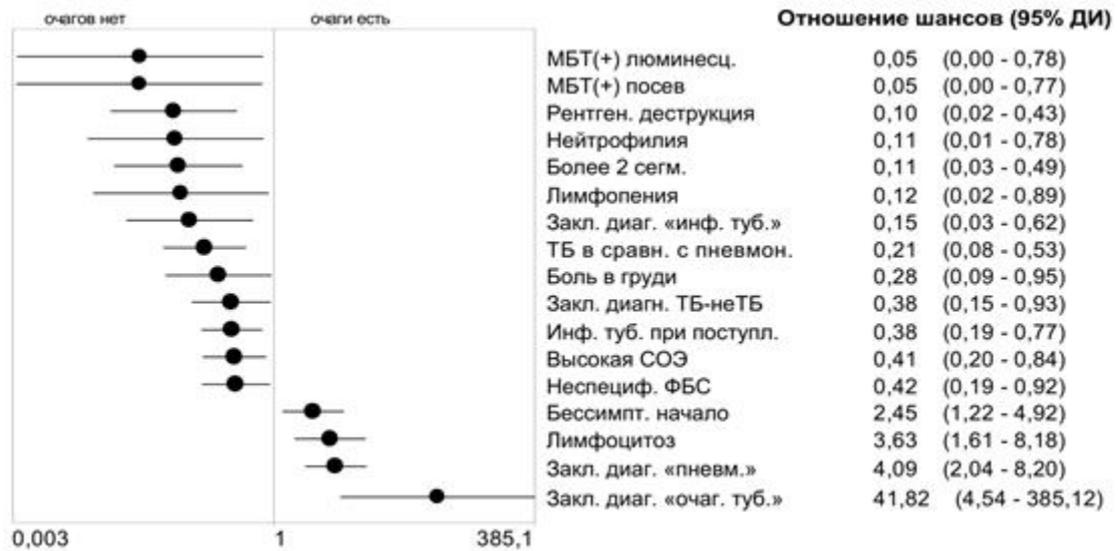
Из рисунка 30 следует, что синдром лёгочного затемнения при туберкулёзе лёгких сопряжён с эндоскопическими изменениями в трахео-бронхиальном дереве.

У пациентов с нетуберкулёзной патологией лёгких, данный рентгенологический синдром связан с пенсионным возрастом, низким доходом, употреблением алкоголя. Чаще в этой группе наблюдались такие признаки, как плевральный выпот, притупление перкуторного звука, одышка.

Полученные данные соответствуют результатам анализа, представленного в главе 3, что повышает надёжность коэффициентов вероятности, составивших

основу компьютерной программы дифференциальной диагностики.

На рисунке 31 представлены ассоциации рентгенологического синдрома «очаговые тени». В этой группе (n = 37) преобладали пациенты с пневмонией (n = 21) и туберкулёзом (n = 5).



На

Рисунок 31 – Ассоциация параметров с выявлением рентгенологических признаков очаговых изменений, n = 383

Как следует из рисунка 31, рентгенологический синдром очаговой тени ассоциируется с более лёгким течением заболевания, что подтверждается увеличением шансов на бессимптомное течение, при нормальной СОЭ, частым относительным лимфоцитозом, редкой нейтрофилией, отсутствием лёгочной деструкции, болей в груди.

На рисунке 32 представлены различия между группами пациентов с наличием и отсутствием рентгенологических признаков лёгочного распада. По данному параметру имеются достаточно широкие различия по большому количеству факторов. Наличие деструктивных изменений лёгочной ткани характеризуется повышенными шансами на более активное течение процесса (выявление заболевания при обращении за медицинской помощью, наличие интоксикационного синдрома, снижения массы тела, фебрильной температуры

тела, ускоренной СОЭ, лейкоцитоза, нейтрофилёза, лимфопении, фибриногенемии), неблагоприятный социальный статус (безработные, лица с ТБ контактом в МЛС), более молодой возраст.

Наиболее значимые различия между группами касаются МБТ-тестов, выявление неспецифических воспалительных изменений и туберкулёза бронхов при ФБС.

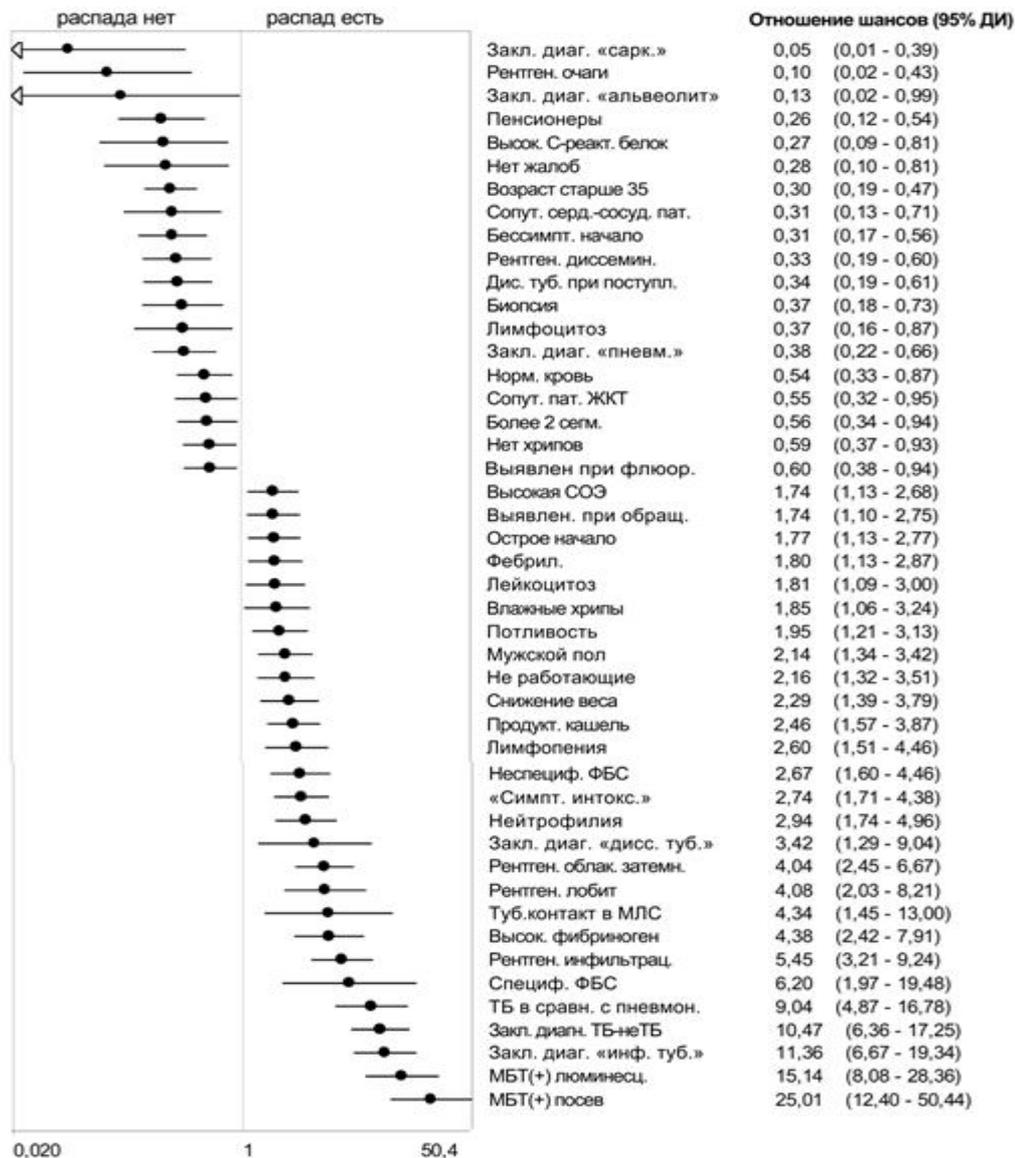


Рисунок 32 – Ассоциация параметров с выявлением рентгенологических признаков распада, n = 383

Отсутствие деструктивных изменений лёгочной ткани ассоциировано с

менее активным течением заболевания, более старшим возрастом, принадлежностью пациентов к группе пенсионеров, сопутствующей патологией ССС, заключительным диагнозом саркоидоза и ИФА, что так же подтверждает результаты, полученные в главе 3.

Ассоциация параметров с распространённостью лёгочного процесса представлена на рисунке 33.

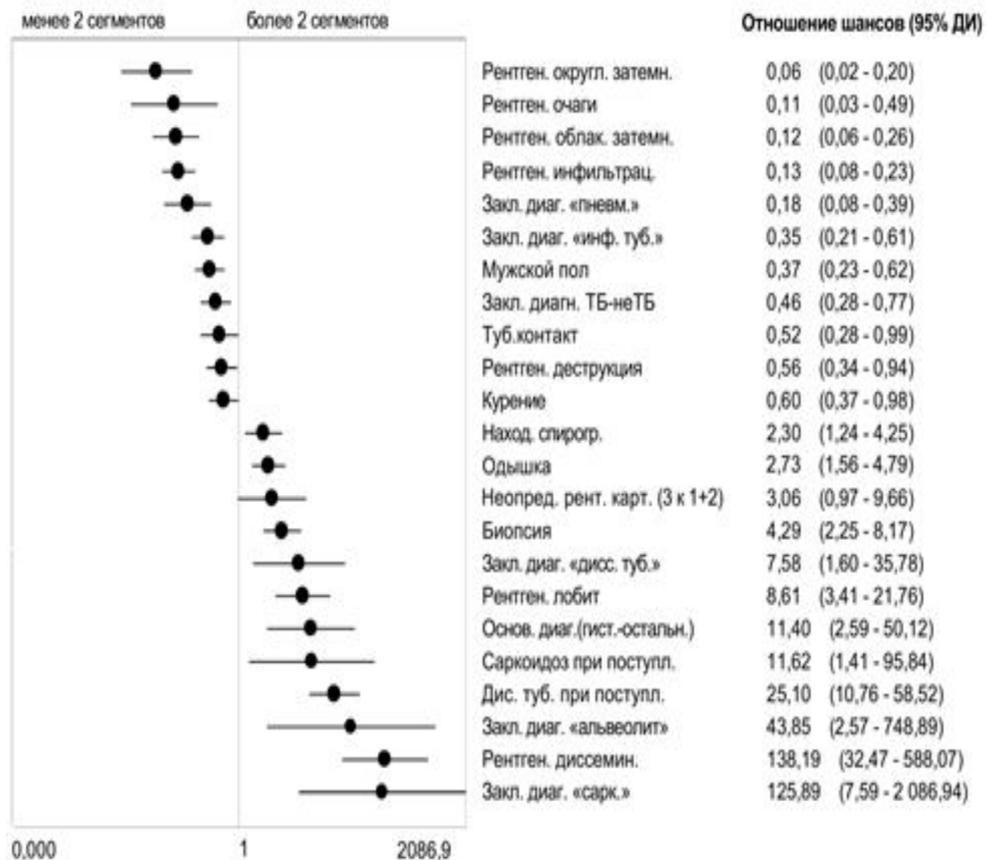


Рисунок 33 – Ассоциация параметров с распространённостью лёгочного процесса, n = 383

Распространённое поражение лёгких (более 2 сегментов) чаще регистрировалось у женщин, при заболеваниях нетуберкулёзной природы, при отсутствии лёгочного распада, у некурящих. Что обусловлено преобладанием распространённых процессов среди больных саркоидозом и ИФА.

При распространённом поражении чаще наблюдалась одышка, спирографические нарушения, у этих пациентов более часто выполняли

диагностическую биопсию. При распространённом процессе основанием для установления заключительного диагноза чаще становилось патоморфологическое заключение, в сравнении с результатами клинического и рентгенологического обследования.

## РЕЗЮМЕ

При рассмотрении сроков госпитализации в противотуберкулёзном стационаре у пациентов группы ретроспективного исследования, при всех анализируемых заболеваниях были выявлены значительные сроки стационарного пребывания, что не во всех случаях представляется обоснованным.

Необходимо комплексное научное изучение таких случаев: уточнение целей госпитализации и пути уменьшения её продолжительности, анализ возможных диагностических и лечебных ошибок, удлиняющих стационарное пребывание больных и соответственно увеличивающих необоснованные материальные затраты лечебного учреждения. Кроме вышеперечисленного, длительное пребывание пациентов с нетуберкулёзной патологией во фтизиатрических отделениях совместно с больными туберкулёзом, представляет опасность инфицирования данных лиц.

У пациентов с туберкулёзом лёгких увеличение сроков госпитализации было ассоциировано с наличием сопутствующей патологии ССС, тяжестью туберкулёзного процесса и выявлением специфического поражения трахео-бронхиального дерева.

У пациентов с нетуберкулёзными лёгочными заболеваниями факторами, связанными с УСГ, стали: сопутствующий вирусный гепатит В и/или С, выявление неспецифических воспалительных изменений при проведении диагностической ФБС, однократное выявление КУМ в мокроте, наличие деструктивных или полостных изменений, выявляемых лучевыми методами диагностики.

Для получения количественных данных о взаимосвязях между всеми изучаемыми параметрами в процессе диагностики были оценены перекрёстные

ассоциации между факторами, на основании которых принимались наиболее значимые клинические решения, и результатами всех остальных тестов.

Синдром лёгочного затемнения, выявляемый при рентгенологическом исследовании, был сопряжён с положительными микробиологическими результатами исследования мокроты или ПВБ (на МБТ), наличием полостных изменений в лёгких, клинико-лабораторными признаками высокой активности воспалительного процесса, чаще обнаруживается у мужчин, при туберкулёзе лёгких в сравнении с нетуберкулёзной патологией.

У больных с нетуберкулёзными заболеваниями лёгких наличие рентгенологического синдрома лёгочной диссеминации было ассоциировано с 5-кратным увеличением частоты выполнения диагностической биопсии, с более низкими значениями активности процесса (уровень СРБ, неспецифические изменения при ФБС, нормальная картина крови).

Синдром лёгочного затемнения, в свою очередь, чаще был связан с наличием деструктивных изменений, выявляемых при рентгенологическом исследовании, мужским полом, низким доходом (ниже прожиточного минимума в регионе), табакокурением и более высокими значениями параметров активности болезни, чем у пациентов с рентгенологическим синдромом лёгочной диссеминации. Объяснение может быть довольно простое – в группе с синдромом лёгочного затемнения преобладали пациенты с внебольничной пневмонией и раком лёгкого, а с синдромом лёгочной диссеминации – с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом и саркоидозом органов дыхания.

Полученные данные свидетельствуют, что рентгенологический синдром лёгочной диссеминации сопряжён с постепенным началом заболевания, жалобами пациента на одышку, выявлением спирографических нарушений, большой распространённостью патологического процесса (поражением более 2-х сегментов), чаще выявляется у наркозависимых лиц, у больных вирусным гепатитом В и/или С, у лиц, имевших туберкулёзный контакт в МЛС. При синдроме лёгочной диссеминации чаще фиксировали неопределённость рентгенологических заключений.

В процессе исследования установлено, что при наличии рентгенологического синдрома лёгочной диссеминации пациенты с туберкулёзом лёгких (в сравнении со всей нетуберкулёзной группой) имеют более высокие шансы на положительные результаты тестов на микобактерии туберкулёза, лёгочной деструкции, продуктивного кашля. В группе ТБ с синдромом лёгочной диссеминации больше вероятности обнаружить наркозависимого, табакокурильщика, человека с низким доходом, мужчину.

Диагностическая биопсия чаще выполнялась в группе лиц с нетуберкулёзными заболеваниями, там же был больше объем поражения лёгких.

Различия легко объяснимы: наличие распада характеризуется повышенными шансами на более активное течение патологического процесса (ускоренная СОЭ, повышенный уровень фибриногена; жалобы пациента на потливость, фебрильную температуру тела и др.); неблагоприятный социальный статус (неработающие лица, имевшие контакт с больными ТБ, пребывавшие в МЛС), более молодой возраст.

## ГЛАВА 6 АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ЭТАПОВ ПРОЦЕССА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛЁГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ В ТУБЕРКУЛЁЗНОМ СТАЦИОНАРЕ

### 6.1 Первичный диагноз

Проведено исследование 64-х случайно взятых истории болезни пациентов с подозрением на лёгочную патологию, поступивших во фтизиатрический стационар для дифференциальной диагностики туберкулёза из группы ретроспективного исследования.

Методология исследования представлена в главе 2.

Диагнозы при направлении на госпитализацию были следующими: инфильтративный туберкулёз лёгких – 39 (60,9 %), диссеминированный – 12 (18,8 %), очаговый – 5 (7,8 %), туберкулёзный плеврит – 1 (1,6 %), «округлое образование» – 1 (1,6 %), диссеминация неясного генеза – 3 (4,7 %), внебольничная пневмония – 1 (1,6 %), саркоидоз лёгких – 2 (3,1 %) больных.

В результате проведённых диагностических мероприятий у 63 (98,4 %) больных установлены нетуберкулёзные процессы. Чаще всего у этих пациентов диагностировали пневмонию – 30 (46,9 %), саркоидоз – 10 (15,6 %) и рак лёгкого – 10 (15,6 %). Таким образом, в исследуемой выборке имело место практически полное несовпадение между диагнозами при направлении на госпитализацию и заключительными.

В случаях диагноза при направлении «инфильтративный туберкулёз лёгких» наиболее часто диагностировали внебольничную пневмонию – 25 из 39 (64,1 %) случаев – в силу наибольшего сходства клинико-рентгенологических проявлений этих заболеваний. Реже выявляли периферический рак – 7 (17,9 %), постпневмонический пневмофиброз – 4 (6,3 %), ретенционную кисту – 1 (1,6 %), туберкулёму – 1 (1,6 %), гранулематоз Вегенера – 1 (1,6 %) наблюдение. Патология лёгких была исключена у 4 (6,3 %) пациентов. Точный диагноз не был установлен у 3 (4,7 %) больных, вследствие отказа пациентов от проведения

диагностической ВТС с биопсией.

Первоначальный диагноз по данным историй болезни был установлен в 1–2-е сутки пребывания у 45 (70,3 %), у остальных время установления определить не удалось в связи с отсутствием записей в историях болезни.

Основания для установления первоначального диагноза: неясно (по отсутствию записей в истории болезни) – 39 (60,9 %), рентгенологическое исследование – 18 (28,1 %), другое – 7 (10,9 %).

Всего рентгенологическое исследование использовано в качестве основания для первоначального диагноза в 22 случаях (34,4 %). Значимых различий в сроке пребывания в стационаре среди этих групп пациентов не было выявлено.

В качестве единственного основания для установления заключительного диагноза чаще всего выступало рентгенологическое исследование – 34 (53,1 %) (всего рентген был использован как один из ключевых компонентов основания для установления диагноза у 49 пациентов, 76,6 %), патогистологическое исследование – 13 (20,3 %) (всего морфология использована в качестве основания для диагностики у 16 пациентов, 25 %).

Сроки госпитализации пациентов, у которых в качестве основания для выставления диагноза было патогистологическое заключение, оказались больше в сравнении с остальными (рисунок 34), что отражает наличие более сложных для диагностирования состояний (а также, вероятно, и задержку в выполнении инвазивной диагностической процедуры).

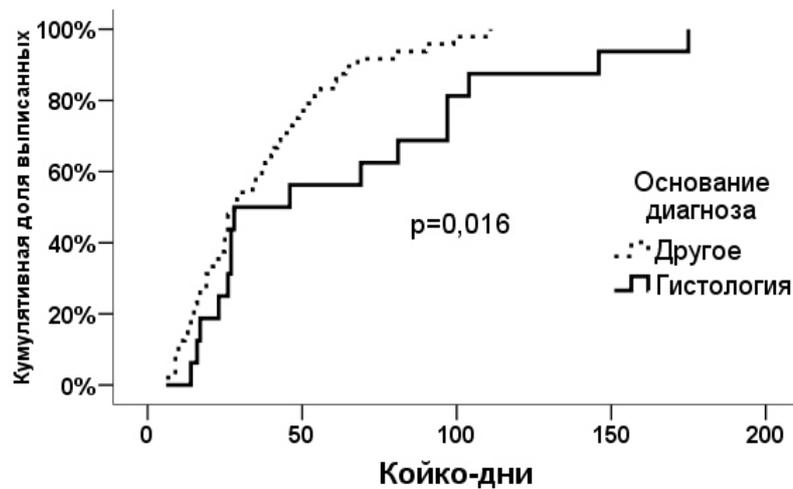


Рисунок 34 – Сроки госпитализации при диагнозе, основанном на данных морфологического исследования

## 6.2 Пути пересмотра или установления окончательного диагноза

Первоначальный диагноз ТБ в 71,9 % случаев был заменён на нетуберкулёзные процессы. Чаще всего у этих пациентов диагностировали пневмонию – 30 (46,9 %), саркоидоз – 10 (15,6 %), рак лёгкого – 10 (15,6 %). Различия выявлены в сроках госпитализации между группами с внебольничной пневмонией ( $36,4 \pm 24,5$  койко-дней) и саркоидозом ( $73,7 \pm 4,6$  койко-дней,  $p = 0,002$ ), а также между группами с саркоидозом и всеми прочими диагнозами ( $29,8 \pm 22,5$ ,  $p = 0,001$ ).

Наибольшая длительность госпитализации отмечена у пациентов, у которых изначально был диагностирован туберкулёз (все формы), а впоследствии установлен окончательный диагноз саркоидоза или рака лёгкого (рисунок 35).

Доля общего срока госпитализации (в процентах), прошедшая от момента поступления пациента в стационар до наступления события: установления первоначального диагноза –  $4,4 \pm 3,3$  ( $n = 42$ ), смены диагностической гипотезы –  $52,6 \pm 26,4$  ( $n = 48$ ), установления заключительного диагноза –  $82,7 \pm 17,3$  ( $n = 44$ ).

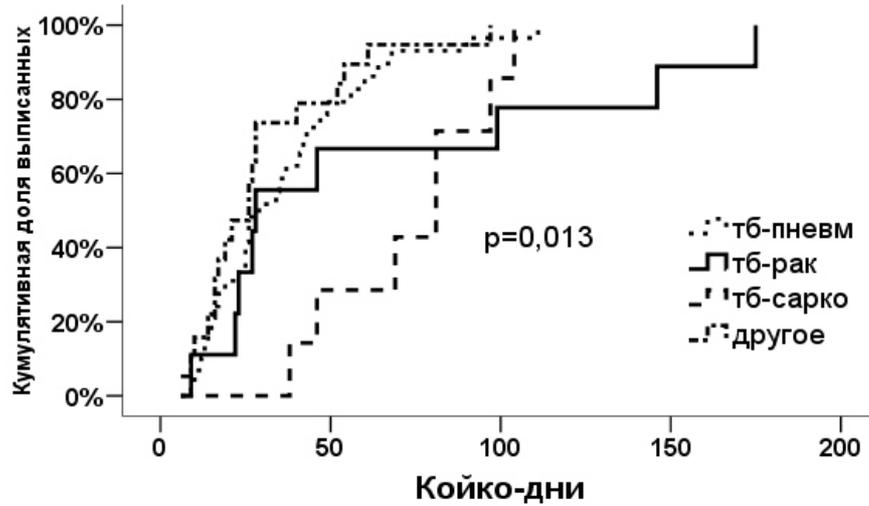


Рисунок 35 – Сроки госпитализации при различных вариантах смены диагностической гипотезы

Заключительный диагноз был сомнителен и/или неясен (на момент выписки) у 12 (18,8 %). Длительность госпитализации при сомнительном диагнозе была немного меньше (рисунок 36).

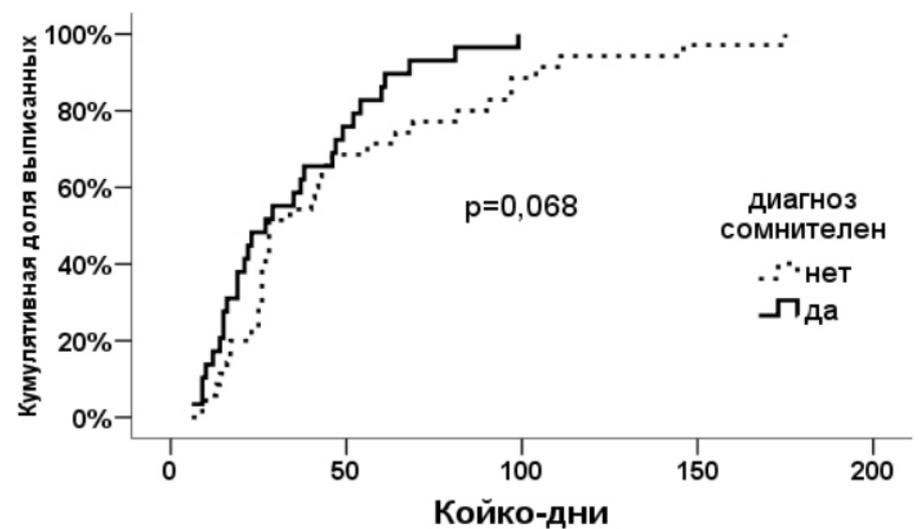


Рисунок 36 – Сроки госпитализации у пациентов с сомнительным заключительным диагнозом

Доля пациентов с изменениями при ФБС в группе с неясным диагнозом больше, чем в группе с установленным, ОР 1,3 (ДИ 95 % 1–1,7).

Доля пациентов, не имеющих рентгенологических признаков лёгочного распада, среди пациентов с ясным заключительным диагнозом меньше, чем среди имеющих признаки распада ОР 0,7 (ДИ 95 % 0,6–0,86).

### **6.3 Роль неопределённости рентгенологических заключений в сроках установления диагноза**

Неопределённость заключений рентгенолога распределилась так: малая – 11 (17,5 %), средняя – 22 (34,9 %), большая – 30 (47,6 %) случаев. Таким образом, совершенно понятные и однозначно трактуемые рентгенологические данные встречались скорее как исключение.

Сроки госпитализации при малой, средней и большой неопределённости составили соответственно –  $(20,6 \pm 10,3)$ ,  $(39,9 \pm 28,3)$  и  $(53,1 \pm 40,3)$  койко-дней. Попарное сравнение (критерий Вилкоксона): малая-средняя  $p = 0,064$ , малая-большая  $p = 0,003$ , весь ряд малая-средняя-большая неопределённость рентгенологического заключения (критерий Крускала – Уоллиса):  $p = 0,013$ .

Таким образом, чем больше уровень неопределённости заключения рентгенолога, тем длительнее срок госпитализации. Применение анализа Каплана – Майера приводит к тем же выводам (рисунок 37).

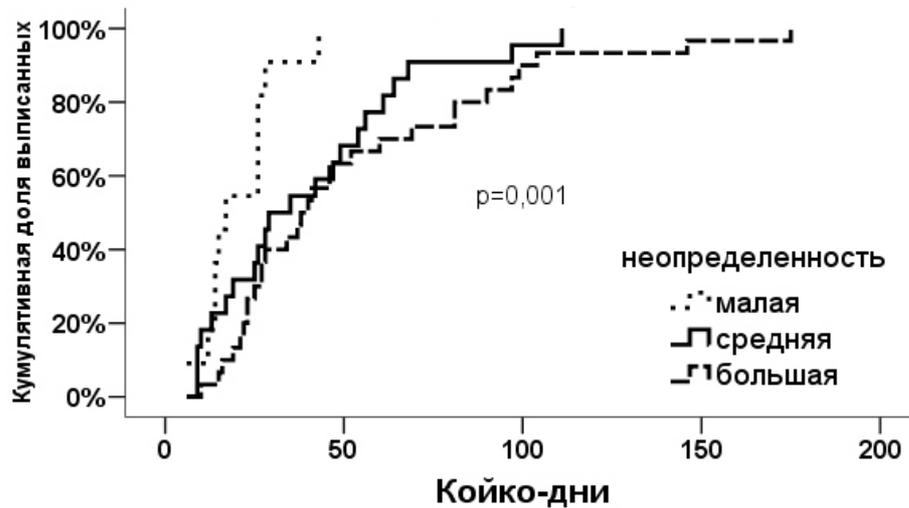


Рисунок 37 – Сроки госпитализации при различной степени неопределённости результата рентгенологического исследования

Факторы, для которых была обнаружена значимая связь с параметром «неопределённость заключения рентгенолога»:

- одышка: распределение пациентов без одышки по возрастанию неопределённости: 11-19-20, с одышкой 0-3-10 пациентов ( $p = 0,039, \chi^2$ );
- изменения при ФБС: пациентов, имевших малую-среднюю-большую степень – неопределённости среди тех, у кого не было выявлено патологических изменений при бронхоскопии, было соответственно 7-6-3, а в группе с патологией при ФБС 4-15-26 ( $p = 0,003, \chi^2$ ). Аналогично для неспецифических изменений: без патологии по возрастанию неопределённости: 6-6-4, с патологией 5-15-25 пациентов ( $p = 0,031$ );
- рентгенологические признаки лёгочной диссеминации: распределение пациентов без диссеминации по возрастанию неопределённости: 11-18-20, с диссеминацией: 0-4-10 ( $p = 0,064, \chi^2$ ). Корреляция (коэффициент Спирмена), подтверждает эти же данные: 0,29,  $p = 0,021$ ;
- выполнение биопсии: распределение пациентов без биопсии по возрастанию неопределённости: 10-19-18, с биопсией: 1-3-12 ( $p = 0,038, \chi^2$ );
- заключительный диагноз «саркоидоз»: коэффициент корреляции Спирмена 0,26,  $p = 0,038$ ;
- заключительный диагноз «пневмония»: распределение пациентов без

пневмонии по возрастанию неопределённости: 4-6-20, с пневмонией: 7-16-10,  $p = 0,014, \chi^2$ ;

- «неясный заключительный диагноз» – распределение пациентов без неясного диагноза, по возрастанию неопределённости: 11-20-20, с неясным диагнозом: 0-2-10 ( $p = 0,019, \chi^2$ ).

Доля пациентов с неустановленным диагнозом была значительно выше среди имевших большую (в сравнении с малой-средней) неопределённость рентгенологических заключений, ОР 2,3 (95 % ДИ 1,7–3).

Проблемы с интерпретацией рентгенограмм в процессе диагностики выявлены у 58 пациентов (92 %). Те немногие пациенты, у которых не было выявлено затруднений в интерпретации рентгенограмм, выписывались значительно быстрее.

Сроки госпитализации при наличии затруднений в интерпретации рентгенограмм представлены на рисунке 38.

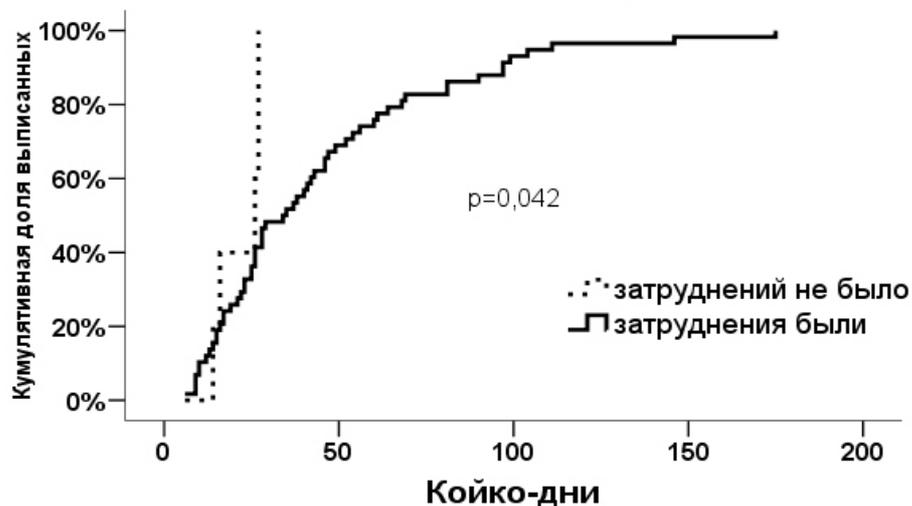


Рисунок 38 – Сроки госпитализации при наличии затруднений в интерпретации рентгенограмм

Нарастание уровня неопределённости в заключениях рентгенологов отмечено у пациентов с одышкой, изменениями, найденными при ФБС, рентгенологическими признаками лёгочной диссеминации, выполненной

биопсией/операцией, заключительным диагнозом «саркоидоз», неясным заключительным диагнозом к моменту выписки диагнозом.

Доля пациентов с заключительным диагнозом «пневмония», напротив, уменьшалась с возрастанием уровня неопределённости в заключениях рентгенологов. Можно констатировать, что особые сложности в рентгенологической диагностике были связаны с диссеминированными поражениями лёгких и сопровождались не только увеличением среднего срока госпитализации, но и повышенными шансами на то, что заключительный диагноз не будет установлен. Учитывая роль рентгенологических исследований в процессе принятия диагностических решений во фтизиатрической клинике, требуются дополнительные исследования механизмов извлечения диагностических данных из «рентгеновской плёнки» и всего процесса их использования.

#### **6.4 Анализ факторов, послуживших основанием для установления заключительного диагноза**

Заключительный диагноз был полностью основан на данных морфологического исследования в 13 из 19 тех случаев, когда выполняли биопсию (68 %). Всего польза различной степени от морфологического исследования (вклад в заключительный диагноз) найдена ещё в 21 % случаев. Следует признать, особенно с учётом проблем в рентгенологической оценке диссеминированных лёгочных поражений, что биопсия продолжает играть значительную роль в диагностике патологии лёгких.

Задержка выполнения ВТС и/или биопсии была отмечена у 13 (20,3 %), или 72,2 % от всех, кому выполнили. ВТС/биопсия выполнена только 18 пациентам (42,9 %) из всех, у кого имелись к ней показания (42 случая). Доля пациентов, в которой не была выполнена необходимая ВТС/биопсия, больше в группе с неустановленным диагнозом, ОР 2,1 (95 % ДИ 1,5–2,8).

Ложноположительные результаты микробиологических исследований

установлены у 5 пациентов (7,9 %). Связь ложноположительного теста на МБТ с длительностью госпитализации подробно обсуждена в предыдущей главе.

Случаев, в которых применялась фибробронхоскопия и её результаты существенным образом повлияли на формулирование заключительного диагноза (по наличию соответствующих записях в историях болезни), установлено 4 из 37 (10,8 %). Таких же случаев для применения спирографии выявлено 3 из 44 (6,8 %).

Такая оценка важна для реальной характеристики возможностей метода, и борьбы с завышенными ожиданиями от метода тестирования.

### **6.5 Роль противотуберкулёзной терапии в длительности госпитализации**

Противотуберкулёзное лечение получили 56 (87,5 %) пациентов, у всех оно оказалось непоказанным. Осложнения ПТП выявлены у 3 (5,4 %). Как видно из рисунка 39, назначение непоказанного противотуберкулёзного лечения ассоциировано с существенной пролонгацией сроков госпитализации. Основные условия для назначения и длительного применения этого лечения – ошибочная диагностика туберкулёза на догоспитальном или раннем госпитальном этапе и отсутствие возможности ранней идентификации возбудителя.

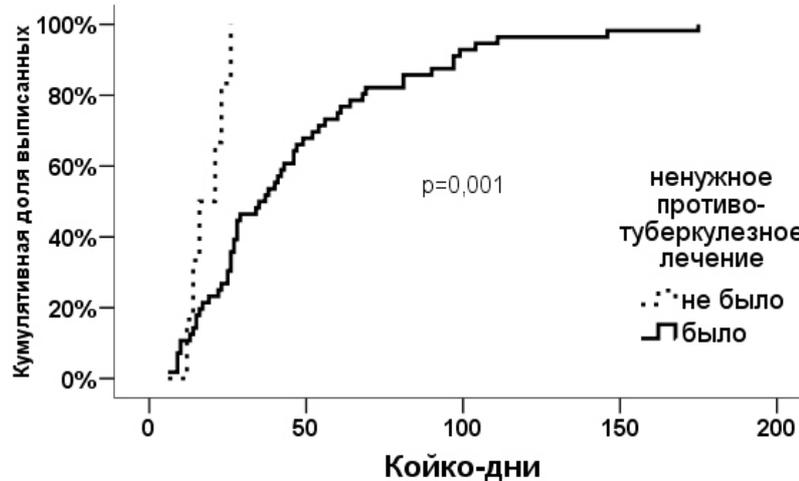


Рисунок 39 – Сроки госпитализации при наличии непоказанного противотуберкулёзного лечения у пациентов с нетуберкулёзной патологией

Средние сроки госпитализации пациентов, получавших и не получавших непоказанное противотуберкулёзное лечение, составили соответственно  $(45,8 \pm 35,4)$  и  $(18,7 \pm 5,5)$  койко-дней ( $p = 0,02$ ). У пациентов с развившимися осложнениями противотуберкулёзного лечения срок госпитализации был больше –  $(78 \pm 20,7)$  (в группе не имевших осложнений –  $(44 \pm 35,3)$  койко-дней,  $p = 0,051$ ).

## РЕЗЮМЕ

Проведено изучение 64-х историй болезни пациентов с подозрением на лёгочную патологию (взятых методом случайных чисел), поступивших во фтизиатрический стационар для проведения дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких и показавшее практически полное несовпадение между диагнозами при направлении на госпитализацию во фтизиатрический стационар и заключительными диагнозами.

Первоначальный диагноз был установлен в 1–2-е сутки пребывания только у 70,3 % пациентов.

В качестве единственного основания для установления заключительного

диагноза чаще всего выступало рентгенологическое исследование – 53,1 % и значительно реже – патогистологическое исследование – 20,3 % наблюдений.

Первоначальный диагноз туберкулёза лёгких в 71,9 % случаев был заменён на нетуберкулёзные заболевания. Наибольшая длительность госпитализации отмечена у пациентов, у которых изначально был ошибочно диагностирован туберкулёз лёгких, а впоследствии установлен окончательный диагноз саркоидоза органов дыхания (лёгочной или лёгочно-медиастинальной стадии) или рака лёгкого.

Доля общего срока госпитализации (в процентах), прошедшая от момента поступления пациента в стационар до наступления события: установления первоначального диагноза –  $4,4 \pm 3,3$  ( $n = 42$ ), смены диагностической гипотезы –  $52,6 \pm 26,4$  ( $n = 48$ ), установления заключительного диагноза –  $82,7 \pm 17,3$  ( $n = 44$ ).

Проблемы с интерпретацией рентгенограмм в процессе диагностики выявлены у 58 больных, что составило 92 % всех анализируемых историй болезни пациентов.

В 47,6 % случаев была выявлена большая неопределённость рентгенологических заключений. В процессе проводимого исследования было установлено, что чем больше уровень неопределённости заключения рентгенолога, тем длительнее срок госпитализации. Особые сложности в рентгенологической диагностике были связаны с диссеминированными поражениями лёгких, и сопровождалась не только увеличением среднего срока госпитализации, но и повышенными шансами на то, что заключительный диагноз не будет установлен.

Учитывая роль рентгенологических исследований в процессе принятия диагностических решений во фтизиатрической клинике, требуются дополнительные исследования повышения качества рентгенологических заключений.

Следует признать, особенно с учётом проблем в рентгенологической оценке диссеминированных лёгочных поражений, что биопсия продолжает играть значительную роль в диагностике патологии лёгких.

Положительные результаты микробиологических исследований выявлены у 5 пациентов (7,9 %) – однократное выявление КУМ в мокроте на этапе ПТД.

В 10,8 % случаев, в которых применялась ФБС, её результаты существенным образом повлияли на формулирование заключительного диагноза.

Противотуберкулёзное лечение получили 56 (90,3 %) пациентов, у всех оно оказалось непоказанным. Осложнения ПТП выявлены у 3 (5,4 %). Необоснованная противотуберкулёзная терапия ассоциирована с существенной пролонгацией сроков госпитализации.

Основные условия для назначения и длительного применения этого лечения – ошибочная диагностика туберкулёза на догоспитальном или раннем госпитальном этапе и отсутствие возможности ранней идентификации возбудителя.

В связи с этими выявленными факторами, в работе в дальнейшем, была оценена роль ускоренных методов в диагностике туберкулёза лёгких.

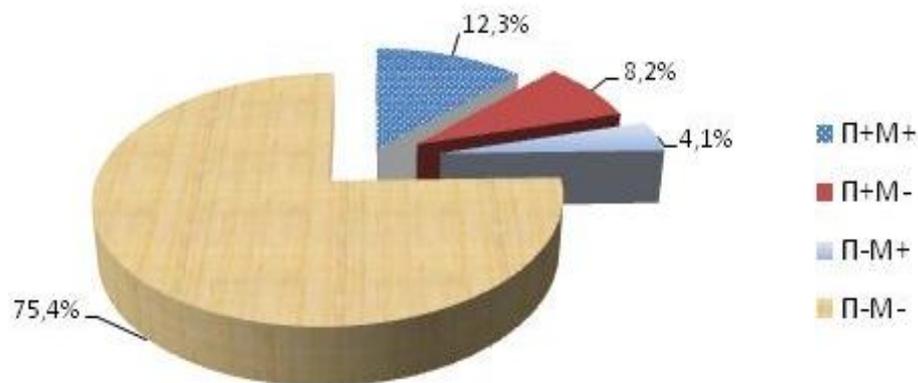
## ГЛАВА 7 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ВО ФТИЗИАТРИИ

### 7.1 Оценка диагностической ценности методики GeneXpert MTB/RIF для выявления туберкулёза лёгких

Исследование диагностической эффективности метода GeneXpert MTB/RIF проведено у 122 пациентов терапевтической клиники Новосибирского научно-исследовательского института туберкулёза (из них 70 человек в дальнейшем были включены в группу проспективного исследования согласно критерию включения). Мужчины составили 64 (52,5 %), средний возраст больных – (41,4 ± 14,3) лет.

Всем больным выполнено комплексное диагностическое обследование и установлен клинический диагноз. У 69 (56,6 %) пациентов диагноз туберкулёза был подтверждён, у 53 (43,4 %) – верифицированы нетуберкулёзные заболевания лёгких. Клинические формы туберкулёза лёгких были представлены – очаговым 1 (1,4 %), туберкулёмой – 2 (2,9 %), фиброзно-кавернозным – 6 (8,7 %), диссеминированным – 11 (15,9 %) и инфильтративным – 49 (71 %) наблюдений.

Результаты бактериологического исследования у больных представлены на рисунке 40.



Примечание: П+ М+ положительные посев и микроскопия, П+ М- посев положительный, ЛМС отрицательная, П- М+ посев отрицательный, ЛМС положительная, П- М- отрицательный результат посева мокроты и ЛМС

Рисунок. 40 – Результаты бактериологического исследования у больных

Из данных представленных на рисунке 40 следует, что у большинства пациентов, 92 (75,4 %) из 122, бактериовыделение не выявлено методом микроскопии и посева мокроты или ПВБ. Следует отметить, что обнаружение МБТ данными методами было зарегистрировано только в группе больных туберкулёзом лёгких.

У 15 (21,7 %) из 69 пациентов туберкулёз лёгких был диагностирован на основании положительных результатов микроскопии и посева мокроты или ПВБ. В 10 (14,5 %) наблюдениях результат ЛМС был отрицательным, а посев – положительным, у 5 (7,2 %) пациентов зарегистрирован положительный результат микроскопии при отрицательном бактериологическом посеве. В 39 (56,5 %) случаев бактериовыделения не было установлено обоими методами, и диагноз туберкулёза лёгких базировался на основании клинических симптомов и рентгенологической картины.

Всего результат GeneXpert MTB/RIF теста был положителен в 44 наблюдениях (36,1 %).

Среди пациентов с установленным туберкулёзом лёгких, GeneXpert MTB/RIF выявил ДНК МБТ у 15 (100 %) из 15 больных с положительными

результатами микроскопии мокроты и посева; у 7 (70 %) из 10 пациентов с отрицательным результатом микроскопии мокроты, но при положительном посева; у 5 (100 %) из 5 больных с положительной микроскопией мокроты и отрицательном посева; у 16 (41 %) из 39 больных туберкулёзом без бактериовыделения методами микроскопии и посева, что, несомненно, повышает качество диагностики туберкулёза в сравнении со стандартными методами.

Среди больных с нетуберкулёзными заболеваниями, GeneXpert MTB/RIF выявил ДНК МБТ у единственного пациента с раком лёгкого, имевшего ранее перенесённый туберкулёз в анамнезе при отрицательных результатах микроскопии и посева мокроты.

Тест GeneXpert MTB-RIF позволил выявить лекарственную устойчивость к рифампицину в 25 (56,8 %) из 44 положительных случаев теста, что составило 36,2 % из 69 больных туберкулёзом лёгких, тогда как методом посева, рифампицинорезистентность МБТ была диагностирована только у 10 (14,5 %) больных туберкулёзом лёгких.

Тест GeneXpert MTB-RIF был отрицательным у 52 (98,1 %) из 53 больных с нетуберкулёзными заболеваниями лёгких, что свидетельствует о его высокой специфичности.

При анализе влияния различных факторов на вероятность положительного результата метода GeneXpert MTB-RIF получены следующие данные: положительный его результат был ассоциирован с положительными микробиологическими тестами – ЛМС (ОШ 64,2, 95 % ДИ 8,32–1 368,6),  $p = 0,0000$ , посева на МБТ (ОШ 25,0, 95 % ДИ 6,24–116,7),  $p = 0,0000$ , положительным Диаскинтестом (ОШ 25,1, 95 % ДИ 2,59–588,2),  $p = 0,0015$ , выявлением заболевания при обращении пациентов за медицинской помощью (ОШ 12,9, 95 % ДИ 1,39–305,8),  $p = 0,016$ , наличием интоксикационного синдрома (ОШ 6,5, 95 % ДИ 1,02–52,),  $p = 0,047$ , кашля с отхождением мокроты (ОШ 13,3, 95 % ДИ 2,01–99,97),  $p = 0,003$ , наличием в анамнезе злоупотреблением алкоголем (ОШ 18,0, 95 % ДИ 1,02–596,4),  $p = 0,046$ , курением (ОШ 5,83, 95 % ДИ 1,0–37,2),  $p = 0,05$ , выявлением лёгочной деструкции при рентгенологическом исследовании

(ОШ 28,3, 95 % ДИ 3,46–298,6),  $p = 0,0007$ .

Уменьшающими факторами на вероятность положительного теста стали – нетуберкулёзная патология (ОШ 0,01, 95 % ДИ 0,001–0,25),  $p = 0,0005$ ; наличие лейкоцитоза в гемограмме (ОШ 0,03, 95 % ДИ 0,003–0,09),  $p = 0,0000$ ; отрицательный результат Диаскинтеста (ОШ 0,04, 95 % ДИ 0,002–0,39),  $p = 0,0015$ .

Чувствительность метода составила – 63,8 % (95 % ДИ 57,6 % – 65,1 %), специфичность – 98,1 % (95 % ДИ 90,1 % – 99,9 %), прогностическая ценность положительного результата (PPV) – 97,8 % (95 % ДИ 88,3 % – 99,9 %), прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) – 67,5 % (95 % ДИ 62 % – 68,8 %). Общая эффективность метода составила 81 %.

Полученные в работе результаты чувствительности и специфичности метода GeneXpert MTB/RIF находятся в среднем диапазоне показателей данных литературы [94; 188; 218; 268], но общая эффективность метода (81 %) несколько ниже, чем представленная в исследовании Н. В. Тарашкевич (2014) – 97,5 % [139].

## **7.2 Анализ результатов кожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ**

Кожная проба с Диаскинтестом проведена 105 пациентам терапевтической клиники Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза (из них 70 человек вошли в группу проспективного исследования согласно критерию включения). Средний возраст больных составил  $(40,7 \pm 14)$  лет, мужчин – 53 (50,5 %) и женщин было соотношение 1 : 1.

Больные туберкулёзом лёгких составили 55 (52,4 %) наблюдений: очаговый туберкулёз лёгких – 2 (3,6 %), инфильтративный – 39 (70,9 %), диссеминированный – 10 (18,2 %), фиброзно-кавернозный – 2 (3,6 %), туберкулёма – 2 (3,6 %).

Остальным 50-ти пациентам в результате комплексного исследования туберкулёзная этиология заболевания была исключена.

У 4 (3,8 %) больных имело место сочетание туберкулёза лёгких и ВИЧ

инфекции.

Положительный результат ДСТ был зарегистрирован у 48 (45,7 %) из 105 больных, отрицательный у 50 (47,6 %) и сомнительный у 7 (6,7 %) наблюдений. Размер папулы в случае положительного результата теста среди всех пациентов составил в среднем  $(11,7 \pm 4,3)$  мм.

Среди пациентов с установленным диагнозом туберкулёза лёгких, Диаскинтест был положителен в подавляющем большинстве случаев – 41 (74,5 %). Размер папулы у больных туберкулёзом лёгких составил в среднем  $(11,3 \pm 4,5)$  мм (интервал – 0–17 мм, Me – 10 мм,  $Q_1$  – 7 мм,  $Q_3$  – 15 мм).

Отрицательный результат зафиксирован у 8 (14,5 %) больных ТБ и сомнительный – у 6 (10,9 %). Ограниченный туберкулёзный процесс без бактериовыделения зафиксирован в 7 (87,5 %) из 8 случаев отрицательного результата Диаскинтеста.

Из 4-х пациентов с сочетанием туберкулёза лёгких и ВИЧ, отрицательный результат ДСТ отмечен в единственном случае (25 %).

В результате проведённого анализа было установлено, что шансы на положительный результат ДСТ повышаются при: диагнозе туберкулёза (ОШ 18,0, 95 % ДИ 6,0–56,4),  $p = 0,0005$ , обнаружении МБТ методом микроскопии (ОШ 21,9, 95 % ДИ 2,33–524,0),  $p = 0,0021$  и посева (ОШ 12,4, 95 % ДИ 1,97–99,4),  $p = 0,0034$ , выявлении ДНК МБТ методом GeneXpert MTB-RIF (ОШ 25,1, 95 % ДИ 2,59–588,18),  $p = 0,0015$ , положительным КФТ (ОШ 301,0, 95 % ДИ 25,17–3 211),  $p = 0,0000$ , наличии распада при рентгенологическом исследовании (ОШ 39,2, 95 % ДИ 4,55–336,6),  $p = 0,0000$ . То есть позитивный результат ДСТ напрямую связан с проявлениями туберкулёза.

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

Среди данной группы пациентов тест был положителен в 7 (14 %) случаях. Размер папулы у лиц с нетуберкулёзной патологией составил в среднем  $(12,6 \pm 5,3)$  мм (интервал 0–22 мм; Me,  $Q_1$  и  $Q_3$  – 0 мм).

Большинство (5 (71,4 %) из 7) положительных результатов ДСТ имело

место у больных раком лёгкого, в 1 случае у пациентки диагностирован ИФА и у одной имела место патология ССС, но данная больная имела длительный профессиональный контакт с больными туберкулёзом. Сомнительный результат ДСТ в данной группе зафиксирован не был.

Стоит отметить, что положительный результат ДСТ у пациентов с нетуберкулёзной патологией сочетался с положительными результатами квантиферонового теста.

Шансы на положительный результат ДСТ при нетуберкулёзных заболеваниях повышаются при положительном результате КФТ (ОШ 252,0, 95 % ДИ 10,38–37 552),  $p = 0,0000$ , у пациентов с раком лёгкого (ОШ 19,0, 95 % ДИ 2,27–201,8),  $p = 0,0025$ , имеется тенденция с уровнем значимости  $p = 0,06$  для наличия перенесённого туберкулёза в анамнезе.

Методом корреляции Спирмена получена связь между положительным ДСТ и следующими факторами: диагностированным туберкулёзом лёгких ( $R = 0,603$ ),  $p = 0,000$ , положительным КФТ ( $R = 0,860$ ),  $p = 0,000$ , ранее перенесённым туберкулёзом ( $R = 0,288$ ),  $p = 0,0148$ , специфическим поражением трахео-бронхиального дерева ( $R = 0,247$ ),  $p = 0,0377$ , деструктивными изменениями лёгочной ткани ( $R = 0,536$ ),  $p = 0,0007$ , положительной микроскопией мазка ( $R = 0,399$ ),  $p = 0,00057$  и посева ( $R = 0,448$ ),  $p = 0,0000$ , положительным результатом GeneXpert MTB-RIF теста ( $R = 0,375$ ),  $p = 0,00126$ . Отрицательная корреляция отмечена только с заключительным диагнозом саркоидоза ( $R = -0,511$ ),  $p = 0,0000$ .

Чувствительность метода составила 74,5 % (95 % ДИ 65,5 % – 80,9 %), специфичность 86 % (95 % ДИ 76 % – 93 %), PPV – 85,4 % (95 % ДИ 75 % – 92,7 %), NPV – 75,4 % (95 % ДИ 66,7 % – 81,6 %). Общая эффективность метода составила 80,3 %.

Приводимые в литературе сведения о чувствительности (72,7 % – 92 %) и специфичности (93,7 % – 95,1 %) ДСТ у взрослых сопоставимы с результатами данного исследования [48; 50; 73; 88; 91; 126; 131; 132].

### 7.3 Значение квантиферонового теста в диагностике туберкулёза лёгких

Квантифероновый тест был проведён 70-ти пациентам группы проспективного исследования.

В 26 (37,1 %) случаях получен положительный результат теста среди всей группы пациентов ( $n = 70$ ). Среди больных туберкулёзом лёгких КФТ был положителен у 18 (90 %) из 20 человек. Среди пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями положительный результат зарегистрирован в 8 (16 %) случаях.

Наиболее часто тест был положителен у больных со злокачественными новообразованиями лёгких – 5 (10 %) случаев, что может быть объяснено нередким развитием рака лёгкого на фоне посттуберкулёзных изменений и по 1 пациенту с саркоидозом, ИФА и патологией ССС. Среди данных пациентов, двое (4 %) – перенесли ранее туберкулёз, у одного пациента (2 %) – в анамнезе имел место длительный профессиональный контакт с ТБ.

Установлена ассоциация положительного результата теста QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold с наличием туберкулёза лёгких ОШ 29,8, 95 % ДИ (6,1–169,2),  $p = 0,0005$ , положительным результатом посева мокроты на МБТ ОШ 9,4 (1,52–74,09),  $p = 0,0098$ , обнаружением КУМ в мокроте ОШ 17,1, 95 % ДИ (1,96–149,3),  $p = 0,0052$ , выявлении ДНК МБТ методом GeneXpert МТВ-RIF ОШ 20,5, 95 % ДИ 2,15–493,6),  $p = 0,0030$ , положительным результатом Диаскинтеста ОШ 301,0, 95 % ДИ (25,17–3211),  $p = 0,0000$ , наличием деструктивных изменений лёгочной ткани при рентгенологическом исследовании ОШ 28,7, 95 % ДИ (3,24–661,6),  $p = 0,0030$ .

Из представленных расчётов прослеживаются аналогичные ассоциативные связи, что и в случае применения ДСТ.

Чувствительность метода составила 90 % (95 % ДИ 71 % – 98,2 %), специфичность 84 % (95 % ДИ 76,4 % – 87,3 %), PPV – 69,2 % (95 % ДИ 54,6 % – 75,5 %), NPV – 95,5 % (95 % ДИ 86,8 % – 99,2 %). Общая эффективность метода составила 87 %. Чувствительность QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold теста варьирует от 64 % до 92 % по данным ряда исследований, специфичность –

89 %–100 % [11; 12; 13; 20; 30; 170; 174; 176; 214; 232; 236; 250; 255].

С целью сравнения применяемых тестов и оценке их диагностической эффективности была сформирована группа больных проспективного исследования ( $n = 70$ ) у которых были использованы все три диагностических метода. Нозологическая структура группы представлена в главе 2.

Сопоставление результатов ДСТ и КФТ у больных туберкулёзом лёгких ( $n = 20$ ) и нетуберкулёзными заболеваниями лёгких ( $n = 50$ ) представлено на рисунках 41 и 42.

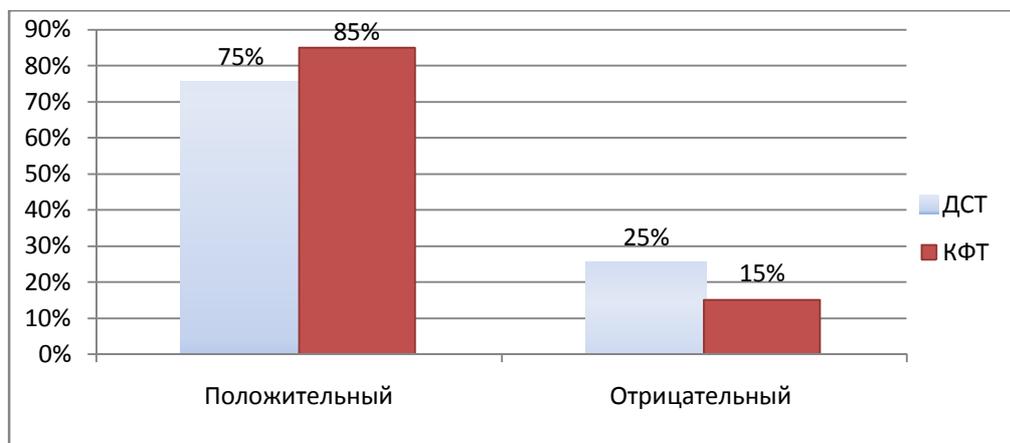


Рисунок 41 – Результаты ДСТ и КФТ у больных туберкулёзом лёгких

Значимой разницы в частоте отрицательных и положительных результатов тестов у больных туберкулёзом лёгких не получено ( $p = 0,693$ ).

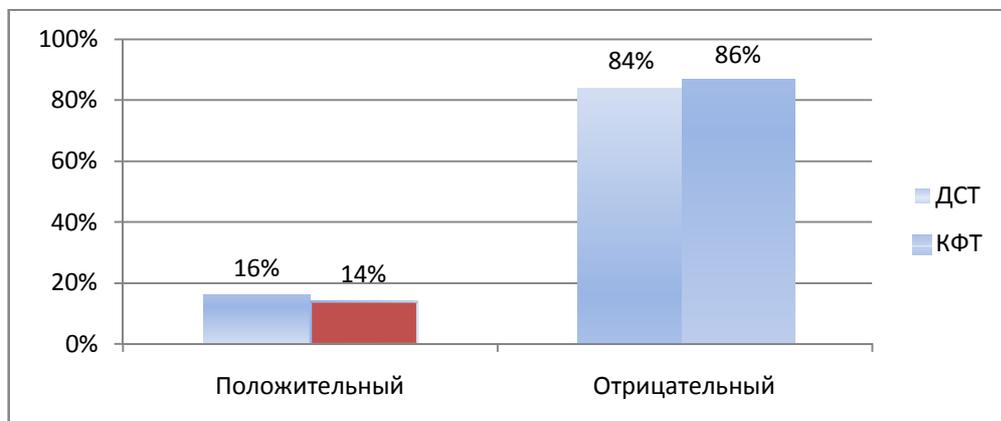


Рисунок 42 – Результаты ДСТ и КФТ у больных нетуберкулёзными заболеваниями лёгких

Значимой разницы в данном случае также получено не было ( $p = 0,844$ ). Оба теста обладают высокой чувствительностью и специфичностью.

Полученные результаты свидетельствуют, что оба теста возможны не только для выявления латентного туберкулёза, но и для проведения дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких. Однако, учитывая стоимость тестов, экономически менее затратен ДСТ, без потери качества диагностики. Так, стоимость ДСТ на 30 доз составляет 719,95 рублей, стоимость КФТ – набор на 56 определений – 75 213,5 рублей.

Интересен факт сопоставления результатов теста GeneXpert MTB-RIF с иммунологическими методами у больных туберкулёзом лёгких, учитывая ранее полученные ассоциативные связи.

GeneXpert MTB-RIF был положителен в данной когорте пациентов в 10 (14,3 %) из 70 случаев. Среди пациентов с установленным туберкулёзом лёгких, положительный результат имел место в 9 (45 %) из 20 наблюдений. Среди этих больных ДСТ и КФТ были отрицательны только у единственного пациента. У больного раком лёгкого, имевшего туберкулёз в анамнезе, были положительны все три теста. Наиболее часто ложноположительные результаты всех трёх тестов были зарегистрированы у больных злокачественными новообразованиями лёгких. Вопрос требует дальнейшего изучения.

#### Клиническое наблюдение № 4.

Больная Р., 40 л., служащая, поступила в ННИИТ 14.10.2013 с жалобами на кашель со скудной слизисто-гнойной мокротой. Заболела в сентябре 2013 года, когда появился кашель с мокротой во время нахождения в отпуске за границей. После возвращения в Россию обратилась к терапевту и при МСКТ ОГК 30.09.2013 выявлены изменения в лёгких. В течение недели получала аугментин, без клинического эффекта. После консультации фтизиатра в противотуберкулёзном диспансере поступила в ННИИТ для верификации диагноза.

При госпитализации в ННИИТ в общеклинических анализах патологических изменений не выявлено, ДСТ, КФТ – отрицательны. ДНК МБТ в

мокроте не выявлены. Бактериовыделение методом микроскопии не установлено. При ФБС выявлен двухсторонний диффузный катаральный эндобронхит 1–2 степени воспаления.

МСКТ от 22.10.2013 – справа в С1, С2, на фоне сниженной прозрачности по типу матового стекла, определяются множественные мелкие очаговые тени невысокой плотности, с нечёткими и неровными границами, размером от 2 до 4 мм. Очаги имеют тенденцию к слиянию и образованию крупных очагов достигающих размеров до 9 мм. Корни лёгких структурны. К предыдущему МСКТ исследованию от 30.09.2013 динамики не отмечается. Заключение: МСКТ картина соответствует инфильтративному туберкулёзу С1-С2 правого легкого (рисунок 43).



Рисунок 43 – МСКТ ОГК больной Р., 40 лет от 22.10.2013

Установлен клинический диагноз – Инфильтративный туберкулёз С1-С2 правого легкого, МБТ. Проведён курс неспецифической АБТ терапии цефтриаксоном в течение 10 дней, назначен III режим химиотерапии.

При проведении МСКТ контроля от 18.11.2013 в С1-С2 правого легкого отмечается умеренно выраженная положительная динамика в виде частичного рассасывания и уплотнения очагово-инфильтративных изменений. Заключение: Очаговые изменения в С1-С2 правого легкого с признаками рассасывания и уплотнения. Дифференциальный диагноз с пневмонией верхней доли правого легкого (рисунок 44).

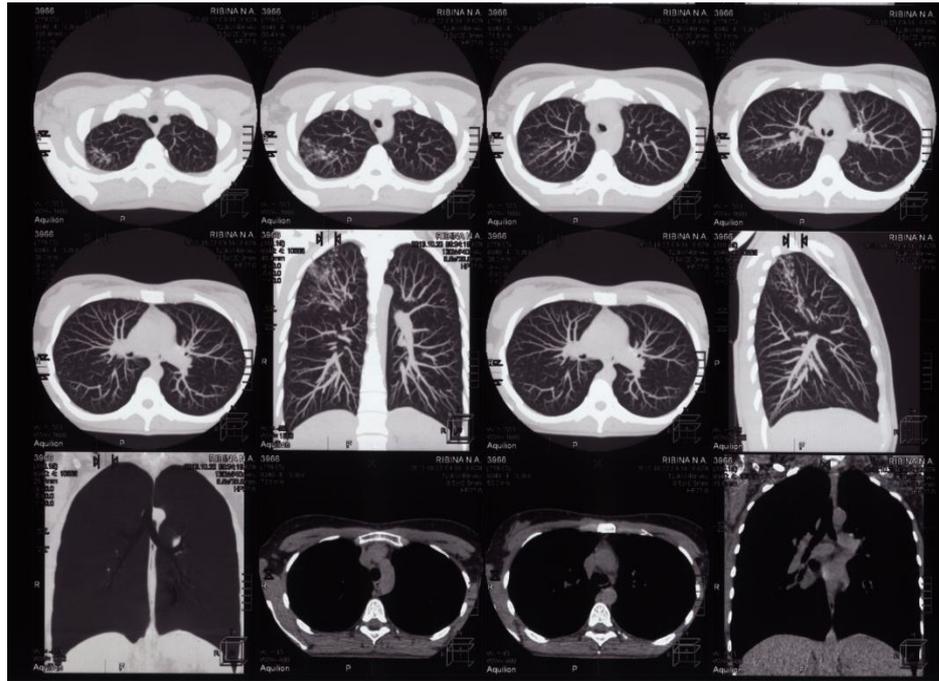


Рисунок 44 – МСКТ ОГК больной Р., 40 лет от 18.11.2013

Учитывая положительную рентгенологическую динамику, отрицательные результаты ДСТ, КФТ, микроскопии мокроты, GeneXpert MTB-RIF, пациентка выписана под наблюдение пульмонолога с диагнозом J.18 внебольничная полисегментарная верхнедолевая правосторонняя пневмония в ст. неполного разрешения.

В ноябре получен положительный рост МБТ методом Бактек от 17.10.2013 из промывных вод бронхов и результат лекарственной устойчивости МБТ к протионамиду. При повторном ПЦР анализе из данного материала выявлена ДНК МБТ, чувствительная к рифампицину. Пациентка вызвана на госпитализацию,

продолжено лечение по I РХТ. Получено 60 доз препаратов.

МСКТ от 21.01.2014 при выписке из стационара: справа в С1-С2 отмечается положительная динамика в виде частичного рассасывания очаговых изменений. Большинство ранее определяемых мелких очагов более не определяется. Более крупные очаги уменьшились в размерах, а так же отмечено рассасывание перифокальной инфильтрации (рисунок 45).

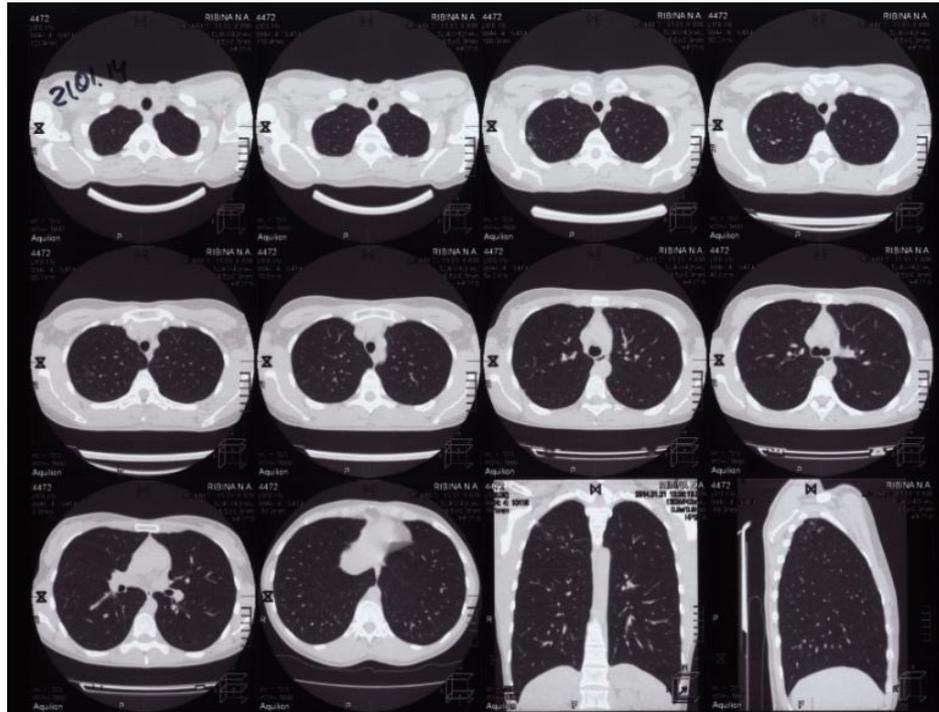


Рисунок 45 – МСКТ ОГК больной Р., 40 лет от 21.01.2014

Диагноз при выписке из стационара – инфильтративный туберкулёз С1-С2 правого легкого, в ф. частичного рассасывания и уплотнения МБТ – 1 А ГДУ, МБТ + ЛУ (Рt)

Данное клиническое наблюдение демонстрирует трудности дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких, случай ложноположительных результатов ДСТ, КФТ.

#### 7.4 Оценка сроков госпитализации непрофильных больных в зависимости от применяемого комплекса диагностических мероприятий

На основании рассчитанных шансов вероятности наличия туберкулёза, внебольничной пневмонии, саркоидоза и злокачественных новообразований лёгких в группе больных ретроспективного исследования была разработана прикладная компьютерная программа дифференциальной диагностики, разработанная в среде VBA Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA) (Приложение А). Из всех рассчитанных значений отношения шансов (всего в анализ было включено 97 факторов), были отобраны коэффициенты с уровнем значимости  $p < 0,05$ . Коэффициенты предикторов анализируемых заболеваний рассчитаны в главе 3. Значения выше 1 – являются повышающими, ниже 1 – понижающими вероятность наличия заболевания.

Коэффициенты предикторов вероятности анализируемых заболеваний представлены в таблицах 21, 22 и 23.

Таблица 21 – Анамнестические и социально-демографические предикторы туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, злокачественных новообразований лёгких и саркоидоза органов дыхания

Признак	ТБ	ВП	ЗНЛ	СОД
Городские жители	2	0,5	—	3
Мужской пол	—	2	—	0,3
Возраст старше 45 лет	—	—	5	
Возраст старше 55 лет	0,2	—	—	
Низкий доход	—	2	—	0,2
Служащие	—	—	—	4
Безработные	2	—	—	—
Студенты/учащиеся	3	—	—	—
Пенсионеры	0,13	—	5	—
Фермеры	—	—	12	—
Контакт с ТБ	2	—	—	—

*Продолжение таблицы 21*

Признак	ТБ	ВП	ЗНЛ	СОД
Семейный контакт	2	—	—	—
МЛС	3	—	—	—
Туберкулёз в анамнезе	—	—	3	
Злоупотребление алкоголем	—	3	—	—
Заболевания ССС	0,2	—	—	—
Заболевания ЖКТ	—	—	3	—

Таблица 22 – Клинические предикторы туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, злокачественных новообразований лёгких и саркоидоза органов дыхания

Признак	ТБ	ВП	ЗНЛ	СОД
Острое начало	—	4	0,4	0,2
Постепенное начало	—	0,3	3	—
Бессимптомное начало	—	—	—	3
Фебрильная температура	—	3	0,4	0,2
Интоксикационный синдром	2	2		0,3
Снижение аппетита	—	—	9	
Потеря массы тела	2	0,5	5	0,1
Одышка	0,4		4	
Продуктивный кашель	2	2	—	0,3
Потливость	—	2	—	
Слабость	—		—	0,4
Нет жалоб	—	0,4	—	3
Влажные хрипы	—	2	—	—
Отсутствие хрипов	—	0,5	—	—
Сухие хрипы	—	—	—	—
Притупление перк. зв.	—	—	3	—

Таблица 23 – Лабораторные и рентгенологические предикторы туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, злокачественных новообразований лёгких и саркоидоза органов дыхания

Признак	ТБ	ВП	ЗНЛ	СОД
Фибриногенемия	5	0,2	—	—
↑ уровня СРБ	0,1	—	—	7
Лейкоцитоз	—	—	3	—
Ускоренная СОЭ	—	—	4	—
Лимфопения	—	—	3	—
Лимфоцитоз	—	4	—	—
Моноцитоз	0,2	—	—	—
Эозинофилия	0,4	—	—	—
Нормальный ОАК	--	—	0,3	2
Изменения на ФБС	13	0,2	30	—
Спирографические нарушения	—	—	5	—
Наличие распада	11	0,4	0,5	0,1
Синдром лёгочного затемнения	3	2	2	0,02
Круглая тень	—	—	5	0,1
Синдром лёгочной диссеминации	—	0,08		78
Очаговые тени	0,2	4		
Плевральный выпот	—	—	12	
Распространённый процесс	—	0,2	—	69
Внутригрудная лимфаденопатия	—	—	—	18,6
МБТ+ методом посева	96	0,1	0,03	0,1
МБТ+ методом микроскопии	20	0,2	0,2	0,2
Отсутствие бактериовыделения	0,1	—	—	—
ОК в мокроте	—	0,1	86	—
Рост НМФ	—	3	0,1	—

В экранную форму программы вносят при наличии фактора риска у пациента – 1, при отсутствии – 0. Итоговый коэффициент вероятности является произведением имеющихся числовых значений признаков. После расчёта максимальный коэффициент указывает на вероятность наличия заболевания.

Разработанная компьютерная программа дифференциальной диагностики протестирована у всех пациентов группы проспективного исследования ( $n = 70$ ).

Чувствительность компьютерной программы дифференциальной диагностики для больных туберкулёзом лёгких составила 95 % (95 % ДИ 80,7 % – 95 %), специфичность 100 % (95 % ДИ 94,3 % – 100 %), PPV – 100 % (95 % ДИ 85 % – 100 %), NPV – 98 % (95 % ДИ 92,4 % – 98 %). В данном случае имел место единственный ложноотрицательный результат у пациентки с туберкулёмой.

У пациентов со злокачественными новообразованиями лёгких чувствительность компьютерной программы – 90 % (95 % ДИ 58,7 % – 99,5 %), специфичность 91,7 % (95 % ДИ 86,4 % – 93,2 %), PPV – 64,3 % (95 % ДИ 41,9 % – 71 %), NPV – 98,2 % (95 % ДИ 92,6 % – 99,9 %). Ложноотрицательный результат был зарегистрирован у пациента с канцероматозом лёгких без клинических и лабораторных проявлений заболевания и окончательный диагноз был установлен после патоморфологического исследования биопсийного материала. Ложноположительные результаты имели место – у 1 больного туберкулёмой, у 1 – с заболеванием ССС, у 1 – с ИФА, у 1 – с фиброксантомой и у 1 пациента с внебольничной пневмонией.

У пациентов внебольничной пневмонией чувствительность предлагаемого метода дифференциальной диагностики – 75 % (95 % ДИ 26,2 % – 75 %), специфичность 100 % (95 % ДИ 97 % – 100 %), PPV – 100 % (95 % ДИ 34,9 % – 100 %), NPV – 98,5 % (95 % ДИ 95,6 % – 98,5 %). Ложноотрицательный результат был зарегистрирован у единственного больного.

Наиболее интересные результаты получены у пациентов саркоидозом органов дыхания – чувствительность метода составила – 100 % (95 % ДИ 86 % – 100 %), специфичность 84,8 % (95 % ДИ 77,5 % – 84,8 %), PPV – 77,4 % (95 % ДИ 66,6 % – 77,4 %), NPV – 100 % (95 % ДИ 91,4 % – 100 %). Ложноотрицательных результатов не выявлено. Ложноположительные результаты выявлены у 1 больного канцероматозом, у 1 – зрелой тератомой средостения и у 5 (из 6 пациентов) ИФА.

В целом чувствительность компьютерной программы вероятности наличия туберкулёза, саркоидоза, внебольничной пневмонии и злокачественных новообразований лёгких составила 90 %, специфичность – 94,1 %.

Примеры использования компьютерной программы дифференциальной диагностики.

Пример № 1.

Больной С., 25 л., служащий. Поступил в ННИИТ 19.08.2013 для верификации диагноза. Изменения в лёгких выявлены в мае 2013 при очередном профилактическом осмотре. Проводился курс неспецифической АБТ (амоксиклавом) в течение 14 дней – без рентгенологической динамики. Дообследован у фтизиатра в ПТД, консультирован пульмонологом, диагноз не установлен. При поступлении в клинику жалоб не предъявлял. Коэффициенты вероятности на основании претестовых шансов составили: ТБ – 2, ВП – 0,4, ЗНЛ – 1, СОД – 43,2 баллов. В результате проведённого обследования выявлено повышение СОЭ до 60 мм/ч в гемограмме, при спирографическом исследовании – начальные признаки нарушения проходимости мелких бронхов. Тест с беротеком отрицательный. В мокроте выявлен рост *k.pneumoniae*. При МСКТ ОГК – справа в С1 определяется ограниченный участок снижения прозрачности лёгочной ткани по типу матового стекла. Немногочисленные мелкие очаги без чётких контуров в С3, расположенные в глубине сегмента. Слева единичный мелкий плотный очаг в С3 в прикорневой зоне. Визуализируются увеличенные лимфатические узлы верхние средние и нижние парааортальные от 14,9 до 26,4 мм. Паравазальные до 14,7 мм, бронхопульмональные с обеих сторон, больше справа до 24 мм. Послетестовые шансы составили – туберкулёз 2, внебольничная пневмония – 0,04, злокачественные новообразования лёгких – 16, саркоидоз – 23 250 баллов. Пациенту проведена диагностическая VATS биопсия и при патоморфологическом исследовании – морфологическая картина более всего соответствует саркоидозу лимфоузла (фиброзно-гранулематозная стадия), лёгких (гранулематозная стадия). Установлен диагноз: саркоидоз II ст. Лёгочно-медиастинальная форма.

### Пример № 2.

Больной Б., 61 г., пенсионер. Поступил в ННИИТ 15.05.2013 для лечения с диагнозом А.16.0.2.1.1.1.1. Инфильтративный туберкулёз С1, С2 правого лёгкого, МБТ-1Б ГДУ. Заболевание выявлено при обращении к участковому терапевту 23.10.2012 по поводу жалоб на кашель с трудноотделяемой слизисто-гноющей мокротой, слабость, повышение температуры тела до 37,2, боль в грудной клетке справа при глубоком вдохе. Получал лечение в терапевтическом стационаре по поводу внебольничной пневмонии (антибиотиками широкого спектра действия) с 19.02.2013 по 06.03.2013, без эффекта. Был направлен к фтизиатру. ЦВКК 13.03.2013: Инфильтративный туберкулёз С2 правого лёгкого, МБТ-1Б ГДУ. Лечение по 2А РХТ. На фоне лечения клиничко-рентгенологическая картина без динамики. Ранее болел туберкулёзом лёгких в 2002 г. Коэффициенты вероятности на основании претестовых шансов составили: ТБ – 0,208, ВП – 1,2, ЗНЛ – 225, СОД – 0,081 баллов.

В результате проведённого обследования в ННИИТ выявлены в гемограмме лейкоцитоз 13,2 тыс., палочкоядерный сдвиг – 8, повышение СОЭ до 80 мм/ч, тромбоцитемия 509 тыс., при ФБС – устье правого В2 деформировано, просвет сужен до 3 степени. Стенка бронха инфильтрирована. Слизистая гиперемирована, отёчна. Поверхность рыхлая. Выполнена биопсия. МСКТ ОГК – справа в верхней доле С2 определяется неправильной формы объёмное образование размером 69,7 × 83,4 × 75,3 мм с довольно чётким, лучистым контуром, мягкотканой плотности. В структуре образования определяются множественные кальцинаты. Просвет В2 обрывается в образовании. В С3, С4 справа единичные очаговые тени фиброзного характера до 3–4 мм. Справа в С1, С2, С4, С9 аналогичного характера единичные очаговые тени. Верхняя часть корня справа инфильтрирована. Определяются увеличенные лимфатические узлы паратрахеальные 11,6 мм справа, аортопульмональные до 8 мм, бифуркационный узел до 16 мм и в правом корне до 14 мм. Методом GeneXpert МТВ-RIF выявлена ДНК МБТ, устойчивая к рифампицину. Методом микроскопии и посева на жидких и твёрдых средах МБТ не выявлены. Послетестовые шансы составили: – ТБ 0,3, ВП – 1,2, ЗНЛ – 27 000,

СОД – 0,005 баллов. При патоморфологическом исследовании – в биоптате фрагменты слизистой бронха выстланы бронхиальным эпителием. В строме диффузный рост железистого рака – умеренно дифференцированная аденокарцинома. Пациент выписан для наблюдения и лечения у онколога.

### Пример № 3.

Больная Д., 37 л., не работает. Поступила в ННИИТ 22.05.2013 для лечения. Заболела остро 02.04.2013, когда появилась боль в поясничной области, температура тела 39,0 градусов, госпитализирована в городскую клиническую больницу № 25, где при рентгенологическом исследовании выявлены изменения в лёгких, консультантом фтизиатром установлен диагноз инфильтративного туберкулёза лёгких в ф. распада, и пациентка была выписана под наблюдение участкового фтизиатра. В ПТД с 24.04.2013 начато лечение по 3 РХТ. Поступила в ННИИТ для лечения. При поступлении предъявляла жалобы на слабость, потливость. Коэффициенты вероятности заболеваний на основании претестовых шансов: ТБ – 8, ВП – 36, ЗНЛ – 0,8, СОД – 0,001 баллов.

При обследовании в общеклинических анализах патологических изменений не выявлено. МБТ люминесцентным методом, ПЦР не выявлены. Квантифероновый тест и Диаскинтест отрицательные. При ФБС специфических изменений не выявлено. На МСКТ ОГК (через 1 мес.) при поступлении в ННИИТ отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения фокусов в размерах до размеров очагов, закрытие деструкций, что вызвало сомнение в диагнозе туберкулёза лёгких, выписана из стационара с диагнозом внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония в ст. рассасывания под наблюдение пульмонолога. От 24.06.2013 МСКТ ОГК в динамике – по данным МСКТ-архива (15.04.2013, 23.05.2013) в обоих лёгких отмечена положительная динамика в плане полного рассасывания очагово-инфильтративных изменений в обоих лёгких с формированием на их месте ограниченных фиброзных изменений. Послетестовые шансы вероятности: ТБ – 0,9, ВП – 36, ЗНЛ – 0,2, СОД – 0,2 баллов. Диагноз – внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония в ст. рассасывания.

## Пример № 4.

Больная З., 31 г., служащая. Поступила в ННИИТ 28.03.2013 для лечения. Заболела остро 10.02.2012 – появился озноб, подъем температуры тела до 39,5 °С. С 18.02.2013 появился сухой кашель, слабость. 18.02.2013 выполнила рентгенографию ОГК, где выявлены изменения в лёгких, правосторонний экссудативный плеврит. 19.02.2013 самостоятельно обратилась в приёмный покой Железнодорожной клинической больницы, где находилась на стационарном лечении с 19.02.2013 по 28.02.2013. Получала неспецифическую антибактериальную терапию – цефотаксим, ципрофлоксацин, азитромицин. 20.02.2013 проведена плевральная пункция, эвакуировано 1 500 мл прозрачного, жёлтого цвета экссудата. Цитологически – лимфоцитарная реакция, посев дал отрицательный результат. На фоне лечения самочувствие нормализовалось, но рентгенологически сохранялись изменения в правом лёгком на уровне 3-4 ребра – полиморфные очаги сливного характера. После выписки из стационара направлена к фтизиатру. Поступила в ННИИТ для верификации диагноза. При поступлении в ННИИТ жалоб не предъявляла. Коэффициенты вероятности на основании претестовых шансов составили: ТБ – 4, ВП – 3, ЗНЛ – 0,4, СОД – 0,864 баллов. При обследовании в общеклинических анализах патологических изменений не выявлено. МБТ люминесцентным методом, ПЦР не выявлены. Квантифероновый тест положительный. При ФБС двухсторонний диффузный атрофический эндобронхит 0 степени воспаления. При поступлении в стационар МСКТ ОГК – справа в С6 на фоне деформированного лёгочного рисунка и снижения прозрачности лёгочной ткани определяются кучно расположенные разнокалиберные очаговые тени полиморфного характера: часть очагов с признаками перифокальной инфильтрации, крупный очаг до 12 мм имеет довольно чёткие контуры, однородную структуру. Определяются и частично кальцинированные очаги в зоне поражения. Передний костодиафрагмальный синус запаян. Слева в С8, С9 определяются мелкие до 1–2 мм очаговые тени с чёткими контурами. Послетестовые шансы вероятности: ТБ – 42, ВП – 39, ЗНЛ – 0,01, СОД – 0,007 баллов. Диагноз клинический: А.16.0.2.1.1.1.

Инфильтративный туберкулёз нижней доли (С6) правого лёгкого с наличием единичных очагов в С8С9 слева. – 1А ГДУ. Экссудативный правосторонний плеврит, туберкулёзной этиологии.

Представленные примеры демонстрируют эффективность разработанной программы.

Применение диагностической ФБС внесло весомый вклад в повышение качества дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких у 13 (17 %) больных группы проспективного наблюдения. У 4 (5,7 %) пациентов данное исследование позволило выявить саркоидное поражение трахео-бронхиального дерева, подтверждённое результатами щипцевой и браш биопсии, у 3 (4,3 %) выявлены изменения (стеноз бронхов, смазанность сосудистого рисунка слизистой бронхов, инфильтрация стенок бронхов), характерные для рака лёгкого, также подтверждённого результатом биопсии. У 5 (7,1 %) больных туберкулёзом лёгких при бронхологическом исследовании выявлен туберкулёз бронхов.

У 69 (98,6 %) пациентов выполнено МСКТ ОГК, позволяющее детально оценить локализацию и характер патологических изменений лёгочной ткани, бронхиального дерева, средостения и внутригрудных лимфатических узлов, что позволяет сузить круг диагностируемых заболеваний. У 38 (54,3 %) больных проспективного исследования диагноз был подтверждён патоморфологическим методом.

Сроки госпитализации диагностических пациентов во II группе наблюдения представлены на рисунке 46.

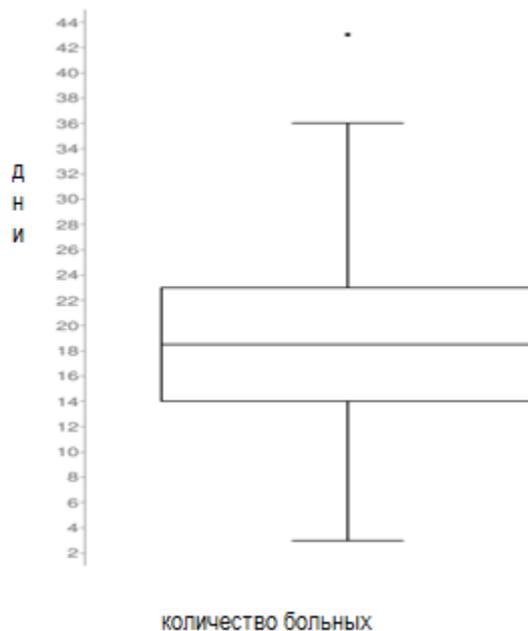


Рисунок 46 – Сроки госпитализации диагностических пациентов во II группе наблюдения

Медиана срока госпитализации во II группе наблюдения составила 18,5 дней,  $Q_1$  – 14 дней,  $Q_3$  – 23 дня.

Сроки верификации диагноза у пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями I и II групп во фтизиатрическом стационаре представлены на рисунке 47.

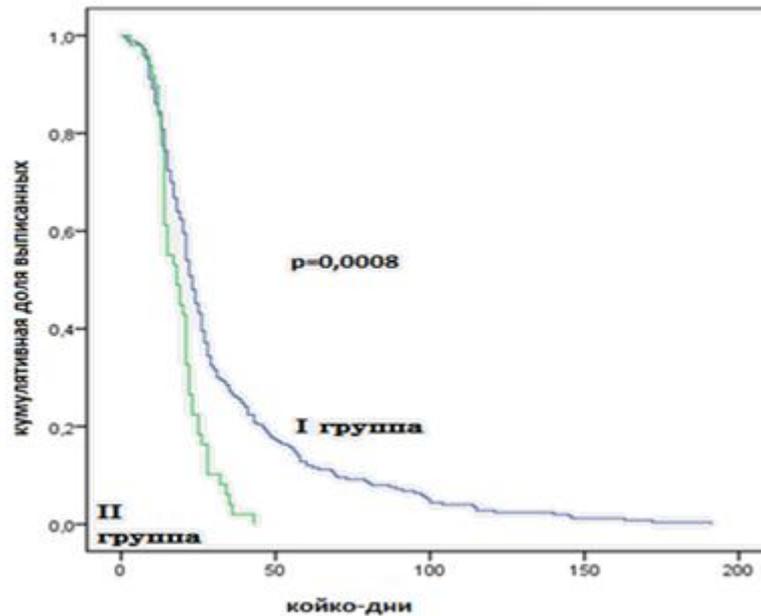


Рисунок 47 – Сроки верификации диагноза у пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями I и II групп во фтизиатрическом стационаре

Как следует из рисунка 47, комплексное применение разработанного алгоритма дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких при поступлении пациентов в стационар и методов ускоренной диагностики туберкулёза в группе проспективного наблюдения позволило сократить сроки верификации диагноза у пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями во фтизиатрическом стационаре в среднем до  $(19,2 \pm 7,9)$  дней (3–43 дня), в сравнении с группой ретроспективного исследования –  $(33,3 \pm 30,9)$  дней (1–191 дней),  $p = 0,0008$  и установить точный диагноз в 98,6 % случаев.

С целью обеспечения комплексного подхода к дифференциальной диагностике туберкулёза лёгких был разработан алгоритм дифференциальной диагностики (приложение Б).

## РЕЗЮМЕ

Исследование 122 пациентов с подозрением на туберкулёз лёгких было расширено методом диагностики GeneXpert MTB/RIF. Среди пациентов с установленным диагнозом туберкулёза, тест был положителен у всех больных с

положительными результатами микроскопии мокроты и посева (100 %), у 41 % – без бактериовыделения методами микроскопии и посева, что, несомненно, повышает качество диагностики ТБ на фоне общедоступных методов.

Тест GeneXpert MTB-RIF позволил выявить лекарственную устойчивость к рифампицину в 25 (56,8 %) из 44 положительных случаев теста.

Положительный результат теста GeneXpert MTB-RIF был ассоциирован с характерными для туберкулёза признаками.

Чувствительность метода составила – 63,8 %, специфичность – 98,1 % прогностическая ценность положительного результата – 97,8 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 67,5 %.

Кожная проба с Диаскинтестом была проведена 105 пациентам терапевтической клиники ННИИТ. Среди пациентов с установленным диагнозом туберкулёза лёгких, Диаскинтест был положителен в подавляющем большинстве случаев – 74,5 %.

У 86 % больных с нетуберкулёзными заболеваниями была зафиксирована отрицательная реакция на ДСТ.

Установлены коррелятивные связи между положительным ДСТ и диагностированным туберкулёзом, положительным КФТ, ранее перенесённым туберкулёзом, специфическим поражением трахео-бронхиального дерева, деструктивными изменениями лёгочной ткани, положительной микроскопией мазка и посева, положительным результатом GeneXpert MTB-RIF теста.

Чувствительность метода составила 74,5 %, специфичность 86 %, прогностическая ценность положительного результата 85,4 %, прогностическая ценность отрицательного результата 75,4 %.

Квантифероновый тест был проведён 70-ти пациентам группы проспективного исследования.

Для данного теста получены аналогичные с ДСТ ассоциации.

Чувствительность КФТ составила 90 %, специфичность 84 %, прогностическая ценность положительного результата 69,2 %, прогностическая ценность отрицательного результата 95,5 %.

Значимой разницы в частоте отрицательных и положительных результатов тестов ДСТ и КФТ у больных туберкулёзом лёгких и нетуберкулёзной патологией не получено ( $p > 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют, что оба теста возможны не только для выявления латентного туберкулёза, но и для проведения дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких. Однако, учитывая стоимость вышеуказанных тестов, экономически более целесообразно применение ДСТ, без потери качества диагностики.

Все три анализируемых теста показали достаточно высокие значения чувствительности и специфичности, что может рекомендовать их для проведения диагностики и дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких в дополнение к общедоступным методам исследования. Полученные результаты сопоставимы с данными других учёных, с незначительными отклонениями.

Наименее информативными данные тесты были у пациентов ЗНЛ, что может быть обусловлено нередким возникновением ЗНЛ на фоне старых посттуберкулёзных изменений.

Для проведения дифференциальной диагностики туберкулёза, саркоидоза, внебольничной пневмонии и злокачественных новообразований лёгких практикующими врачами-фтизиатрами, нами предложена компьютерная программа, разработанная в среде VBAMicrosoftExcel (MicrosoftCorporation, USA).

В целом, чувствительность компьютерной программы вероятности наличия туберкулёза лёгких, саркоидоза органов дыхания, внебольничной пневмонии и злокачественных новообразований лёгких составила 90 %, специфичность – 94,1 %.

Комплексное применение разработанного алгоритма дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких с использованием разработанной прикладной компьютерной дифференциально-диагностической программы и методов ускоренной диагностики туберкулёза лёгких в группе проспективного наблюдения позволило сократить сроки верификации диагноза у пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями во фтизиатрическом стационаре в среднем до  $(19,2 \pm 7,9)$  дней (3–43 дня), в сравнении с группой ретроспективного

исследования –  $(33,3 \pm 30,9)$  дней (1–191 дней),  $p = 0,0008$  и установить точный диагноз в 98,6 % случаев.

Каждый диагностический метод имеет свои преимущества и недостатки, и только комплексный подход к диагностике позволяет повысить её качество.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённый анализ литературных данных показал, что болезни органов дыхания по степени распространённости, своей социальной и экономической значимости являются одной из важнейших групп заболеваний в современной медицине [33; 57; 60; 61; 98; 104; 157; 160; 212; 258; 322].

В структуре заболеваний лёгких первое место по частоте занимают неспецифические процессы, однако, по-прежнему распространённым заболеванием остаётся туберкулёз, увеличивается число больных раком лёгкого и саркоидозом органов дыхания [25; 27; 28; 60; 106; 108; 113; 114; 128; 145; 157; 160; 162; 173; 184; 203; 238; 246; 260; 269; 322].

Сходная клинико-рентгенологическая картина воспалительных заболеваний лёгких специфической и неспецифической природы, ограниченные возможности применения инвазивных методов обследования пациентов в амбулаторных условиях, патоморфоз туберкулёза и неспецифических заболеваний лёгких, затрудняют распознавание туберкулёза лёгких на первичном этапе оказания медицинской помощи [40; 41; 43; 47; 64; 78; 110; 111; 116; 142; 153; 168; 172; 244; 211; 233; 260].

Анализ отечественных и зарубежных литературных источников продемонстрировал значительное количество ошибок и длительные сроки процесса диагностики и дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких. Среди выявляемой во фтизиатрической практике конкурирующей патологии лёгких высокий процент составляют инфильтративный, диссеминированный туберкулёз лёгких, онкозаболевания, саркоидоз и пневмонии. Частота случаев расхождения диагноза при данных заболеваниях лёгких составляет от 16,7 % до 97,1 %, а период диагностики у больных с инфильтративными процессами в лёгких в 20 % случаев длится 2–3 недели, а в 80 % – более 1–3 месяцев [42; 47; 58; 85; 104; 116; 140; 143; 164; 187; 294; 306].

Анализ различных факторов, сопряжённых с поздней диагностикой туберкулёза лёгких, освещён преимущественно в трудах зарубежных

исследователей [166; 175; 181; 198; 204; 205; 206; 208; 209; 210; 215; 213; 221; 228; 229; 230; 237; 240; 242; 252; 253; 256; 266; 275; 279; 291; 301; 309; 311; 313; 324; 327].

Наиболее частыми причинами несвоевременной верификации диагноза являются, по мнению многих авторов, общие симптомы проявления лёгочных заболеваний, различные социальные аспекты. Отечественные исследователи чаще приводят сведения о дефектах сбора анамнестических сведений, сходстве клинико-рентгенологической картины многих заболеваний бронхо-лёгочной системы, недостаточном объёме исследований на туберкулёз, влиянии коморбидности [8; 24; 41; 42; 43; 49; 54; 56; 76; 78; 80; 93; 100; 126; 142; 166].

В противотуберкулёзные учреждения направляются не только больные с установленным диагнозом туберкулёза, но и значительное число лиц с заболеваниями лёгких, для проведения дифференциальной диагностики и верификации диагноза. Изучение научной литературы показало, что трудности диагностики имеют место и при раке лёгкого, внебольничной пневмонии, саркоидозе, при всех данных заболеваниях встречается значительное количество диагностических ошибок, актуален вопрос несвоевременной диагностики [10; 23; 24; 25; 26; 39; 40; 41; 47; 49; 58; 69; 97; 116; 117; 125; 159; 160; 163; 164; 187; 192; 203; 265; 312].

Больные неспецифическими заболеваниями лёгких, ошибочно трактованными как туберкулёз, находясь во фтизиатрических учреждениях, подвергаются необоснованному лечению достаточно токсичными препаратами и риску инфицирования, находясь в контакте с туберкулёзными больными. А отсроченное начало правильного этиотропного лечения ухудшает прогноз при любом заболевании.

Немалый процент этих пациентов составляют больные со злокачественными новообразованиями лёгких [125].

Анализируя эпидемические показатели, наглядно прослеживается неблагоприятная ситуация в НСО не только по заболеваемости и смертности от туберкулёза лёгких, но и злокачественных новообразований органов дыхания [63].

Частота диагностических ошибок в дифференциальной диагностике туберкулёза и рака лёгкого по-прежнему остаётся на высоком уровне. Нередко у больных злокачественными новообразованиями лёгких ошибочно устанавливаются диагнозы различных форм туберкулёза лёгких. При этом задержка с началом лечения при раке лёгкого вследствие позднего диагностирования, составляет от 3 месяцев до года и более [140]. От 12,7 % до 50 % пациентов с нераспознанным раком лёгкого на различных этапах заболевания подвергаются необоснованному лечению по поводу ошибочного диагноза туберкулёза [26; 117; 187].

Нередко в зоне бронхостеноза развивается пневмония с клинико-лабораторными проявлениями: высокой температурой, лейкоцитозом, палочкоядерным сдвигом, увеличением СОЭ и т. д. При присоединении вторичной бактериальной инфекции к опухолевому процессу, на первый план выходят симптомы, свойственные неспецифическим воспалительным заболеваниям лёгких, существенно затрудняющими своевременную и точную диагностику рака лёгкого [117; 140].

Несмотря на внедрение новых методов лучевой, эндоскопической и патоморфологической диагностики, результаты лечения больных раком лёгкого остаются неутешительными у 80 % пациентов в связи с поздней диагностикой заболевания [265; 312].

Нередко туберкулёз лёгких приходится дифференцировать с внебольничной пневмонией в силу сходства клинико-рентгенологических проявлений данных заболеваний.

Внебольничная пневмония (ВП) является частой причиной заболеваемости и смертности во всем мире [113; 160].

Объективные причины ошибок в распознавании ВП достигают 73,5 %, а уровень их гипо- и гипердиагностики превышает 30 % [39; 101; 159].

Практикующие врачи допускают существенные и многочисленные ошибки при постановке диагноза пневмонии на всех этапах оказания медицинской помощи, от первичного звена медицинской помощи до стационаров [39; 47; 116;

159; 160].

В плане дифференциальной диагностики внебольничных пневмоний, одним из первых следует рассматривать инфильтративный туберкулёз лёгких, разнообразие клинических и рентгенологических проявлений, которого, часто обуславливает постановку неверного первоначального диагноза [29; 39; 40; 41; 62; 111; 112; 116; 133; 160].

Диагностические ошибки при диагностике ВП, согласно литературным данным, чаще встречаются у лиц пожилого и старческого возраста. Это, в немалой степени, обусловлено полиморбидностью, свойственной лицам старше 60 лет [23; 83; 152; 219]. Пневмонии у них обычно развиваются на фоне серьёзной предшествующей патологии, такой, как хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, новообразования, сахарный диабет, почечная недостаточность, цирроз печени, что обуславливает их атипичное течение [103; 152; 280].

В доступной нам литературе мы не нашли работ, посвящённых анализу факторов, сопряжённых с длительностью диагностических мероприятий у больных ВП.

В структуре диффузных интерстициальных заболеваний лёгких саркоидоз занимает ведущее место [25; 128; 157; 184].

С 70-х годов прошлого столетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости саркоидозом и смертности больных [183; 235; 298].

В России анализ распространённости саркоидоза первоначально проводился во фтизиатрических учреждениях, в которых до 2003 г. осуществлялось наблюдение таких больных. В настоящее время этот анализ проводится врачами общей сети, пульмонологами и другими специалистами.

Диагностика саркоидоза органов дыхания, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику современных методов исследования, представляет большие трудности [58; 163; 164].

Отсутствие специфических клинических и лабораторных маркеров саркоидоза создаёт значительные трудности в плане диагностики и

дифференциальной диагностики данного заболевания. Единственным специфическим проявлением саркоидоза является образование в поражённых тканях характерных гранулём без казеозного распада в центре [128; 158; 261]. Обнаружение их в биоптатах является подтверждением диагноза.

В странах, с высоким бременем туберкулёза, диагноз туберкулёза часто рассматривается среди пациентов, у которых биопсия выявляет гранулемы, и такие пациенты часто получают противотуберкулёзное лечение (даже без бактериологического подтверждения) [32; 180; 207].

Точная и быстрая диагностика является основой в борьбе с туберкулёзом [292], но традиционные методы исследования, являются либо неточными, либо продолжительными [173].

Принципиально важными методами диагностики туберкулёза лёгких являются микроскопическое исследование мокроты и бактериологический метод [177; 191; 304].

Тем не менее, хотя микроскопический метод является быстрым, простым, недорогим и доступным [212; 325], но имеет низкую чувствительность (не более 50 %), а при посеве мокроты в питательные среды результаты анализа получаются через длительное время, ввиду медленного роста микобактерий туберкулёза (МБТ) [88; 272; 321; 323].

В последние годы нашли широкое применение посевы на жидкие среды, т. к. рост МБТ может быть получен значительно быстрее [4; 52; 292]. Однако, они более подвержены контаминации [227].

Молекулярные методы диагностики туберкулёза лёгких способны быстро подтвердить наличие микобактерий туберкулёза в 50 % – 80 % случаев с отрицательным результатом микроскопии мокроты, но положительным результатом посева. По сравнению с методом посева, молекулярно-генетические тесты могут обнаружить присутствие микобактерии туберкулёза в образце мокроты до получения бактериологического результата у 80 % – 90 % пациентов с подозрением на лёгочный туберкулёз, который в конечном итоге подтверждается посевом [118; 190; 201].

Несмотря на диагностическую точность и удобство, эти методы не являются заменой бактериологического исследования [190].

В последние годы широкое применение во фтизиатрической практике нашла система GeneXpert MTB/RIF, представляющая собой интегрированное диагностическое устройство, которое осуществляет обработку проб и их анализ посредством ПЦР в реальном времени, в один этап, без участия оператора [1; 70; 139; 218; 284; 285; 308; 320]. Чувствительность и специфичность этого теста, по мнению многих авторов, могут быть приемлемыми для выявления туберкулёза [70; 94; 218; 285; 320; 325].

Значительную роль в диагностике лёгочной патологии на протяжении многих лет играют такие рентгенологические методы исследования, как флюорография, обзорная рентгенография, рентгеновская томография лёгких, многоосевая рентгеноскопия органов грудной клетки и компьютерная томография органов грудной полости [5; 26; 37; 99; 281; 300].

Однако, многочисленные исследования показали, что различные заболевания лёгких имеют сходную туберкулёзу рентгенологическую картину, примерно в 50 % случаев рентгенодиагностическое исследование оказывается малоинформативным. В связи с чем, нередко возникают затруднения при проведении дифференциальной диагностики туберкулёза, рака лёгкого, пневмонии, интерстициальных заболеваний лёгких [47; 66; 89; 121; 148; 179; 195; 238].

Компьютерная томография является высокоинформативным методом визуализации образований в лёгких, позволяющим улучшить диагностику заболеваний [44; 66; 135; 149; 161; 235; 294], но не всегда доступна для первичного звена здравоохранения и вследствие высокой стоимости исследований не позволяет широко использовать в практике [167].

Несмотря на общепризнанные преимущества компьютерной томографии, диагностическая ценность данного метода трактуется неоднозначно [51; 66; 82; 141].

Ценность результатов рентгенологического исследования органов грудной

клетки зависит от квалификации врача, производящего это исследование, его умения выявлять патологические изменения и правильно их интерпретировать [9; 216].

Дифференциальная диагностика туберкулёза лёгких, саркоидоза органов дыхания, других гранулематозов и инфильтративных поражений лёгких зачастую невозможна без патоморфологических исследований [7; 14; 17; 34; 38; 51; 52; 62; 65; 81; 82; 119; 154; 194; 261].

Во всех сомнительных диагностических случаях решающая роль в диагностике отводится оценке микроскопической картины гранулематозного воспаления в биоптатах лёгких и лимфатических узлов средостения. Такая оценка не всегда является категоричной, т. к. эпителиоидно-клеточные гранулемы встречаются как при туберкулёзе и саркоидозе, так и при многих других заболеваниях, за счёт чего область дифференциальной диагностики существенно расширяется, а её границы становятся довольно расплывчатыми [14; 38].

Исследования показали, что с помощью рекомбинантных белков ESAT-6 и CFP-10 выявляется гиперчувствительность замедленного типа, связанная в основном с туберкулёзной инфекцией [48; 50; 20; 30; 59; 73; 86; 87; 92; 132; 176; 196; 267; 277; 316]. На основании этого были разработаны кожная проба Диаскинтест и клеточный тест *in vitro* QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold.

В литературе приводятся сведения о высокой чувствительности (72,7 % – 92 %) и специфичности (93,7 % – 94,6 %) ДСТ у взрослых [48; 50; 73; 88; 91; 131; 132].

Изучению возможностей применения QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold теста для диагностики активного и латентного туберкулёза посвящено немало работ отечественных и зарубежных авторов [12; 13; 20; 30; 59; 174; 176; 226; 231; 232; 267; 287]. Чувствительность QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold теста варьирует от 64 % до 92 % по данным ряда исследований [13; 20; 30; 174; 176; 214; 232; 236; 250; 255].

Изучение отечественных и зарубежных литературных источников показало отсутствие абсолютно совершенных методов для дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких. Анализ всех полученных результатов должен оцениваться

только комплексно и на этом фоне возрастает роль врача принимать правильные клинические решения на современном методологическом уровне с использованием принципов доказательной медицины. В современной научной литературе нам не встретилось работ, посвящённых выявлению социально-демографических, анамнестических, клинических, лабораторных и рентгенологических предикторов туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, злокачественных новообразований лёгких и саркоидоза органов дыхания.

Эффективность применения комплекса молекулярно-генетических (GeneXpert MTB/RIF тест) и иммунологических (кожная проба Диаскинтест и клеточный тест *in vitro* QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold) методов при проведении дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, злокачественных новообразований лёгких и саркоидоза органов дыхания в настоящее время изучена недостаточно.

Кроме того, немаловажную роль в прогнозе при любом заболевании играет своевременность всех диагностических мероприятий с целью сокращения периода диагностики и времени начала адекватной терапии, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Целью настоящего исследования послужило сокращение сроков дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких на основе системного многофакторного анализа предикторов заболеваний лёгких, причин задержки верификации диагноза, а также применения комплекса современных диагностических методов.

В соответствии с поставленной целью и задачами в исследование было включено 540 пациентов мужского и женского пола с патологией лёгких, выявленной во фтизиатрическом стационаре в возрасте от 18 до 88 лет.

Проведено ретроспективно-проспективное когортное исследование, представляющее собой серию взаимосвязанных работ, проведение которых было необходимо для решения поставленных задач.

Первый этап исследования был посвящён установлению предикторов основных заболеваний лёгких, встречающихся в практике врача-фтизиатра.

Проведено мультицентровое ретроспективное когортное исследование медицинской документации 383-х пациентов, последовательно поступавших в три противотуберкулёзных стационара г. Новосибирска в период 2002–2009 гг. для проведения дифференциальной диагностики и лечения (группа I). Из них, ретроспективно, сплошным методом были отобраны наблюдения ( $n = 260$ ), в которых туберкулёз лёгких был исключён в результате диагностических мероприятий, проводимых в условиях фтизиатрического стационара.

Был проанализирован спектр лёгочной патологии, наиболее часто принимаемой за туберкулёз лёгких. Дана оценка клинико-рентгенологических проявлений этих заболеваний. Проведён поиск факторов, ассоциированных с ошибочной диагностикой.

С целью оценки особенностей течения и длительности диагностических мероприятий у больных туберкулёзом лёгких методом случайной выборки включено 123 случая.

В рамках решения поставленной задачи были оценены социально-демографические, анамнестические, клинические, лабораторные, рентгенологические, микробиологические параметры выявленных во фтизиатрической службе заболеваний и рассчитаны их предикторы.

Клинические формы туберкулёза ( $n = 123$ ) представлены инфильтративным – 99 (80,5 %), диссеминированным – 18 (14,6 %), очаговым туберкулёзом – 5 (4,1 %) и туберкулёмой лёгкого – 1 (0,8 %) случаев и объединены при дальнейшем анализе в группу «туберкулёз лёгких».

Злокачественные процессы ( $n = 55$ ) представлены: периферическим – 35 (63,6 %), центральным – 6 (10,9 %) раком лёгкого, канцероматозом лёгких – 10 (18,2 %), мезотелиомой плевры – 4 (7,3 %) больных. В проводимом исследовании данные наблюдения объединены в группу «злокачественные новообразования лёгких».

Больные саркоидозом ( $n = 35$ ) выявлялись в медиастинально-лёгочной (II) – 7 (20 %) и лёгочной (III) – 28 (80 %) стадиях. Других локализаций и стадий саркоидоза выявлено не было. Для проведения анализа пациенты

объединены в группу «саркоидоз органов дыхания».

Группа пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) включала – 73 (69,5 %) больных с неустановленной этиологией пневмонии, а у 32 (30,5 %) выявлены следующие возбудители заболевания: *Streptococcus pneumoniae* 15 (46,9 %), *Staphylococcus aureus* 4 (12,5 %), *Enterobacteriaceae* 4 (12,5 %), *Streptococcus pyogenes* 6 (18,8 %), *Streptococcus epidermalis* 3 (9,4 %) случаев.

У 15 (3,9 %) пациентов при рентгенологическом исследовании при поступлении в стационар патологических изменений в лёгких выявлено не было, из них – 3-им патология лёгких исключена, 12-ти – установлен диагноз ХОБЛ. У 27 (7 %) больных, находившихся в диагностических отделениях стационаров со слабым материально-техническим оснащением, точный диагноз так и не был установлен, и они были переведены в другие, более крупные учреждения города для продолжения диагностических мероприятий.

На 2 этапе исследования были проанализированы сроки диагностических мероприятий у пациентов I и II групп исследования и выявлены факторы, ассоциированные с длительностью верификации диагноза.

На 3 этапе осуществлён анализ факторов, сопряжённых с длительностью госпитализации во фтизиатрическом стационаре по данным историй болезни у 383-х пациентов I группы исследования. Оценивали шансы пациента на установление диагноза в определённые сроки, диагноз основного заболевания при поступлении и при выписке.

На 4 этапе работы выполнена оценка ключевых этапов принятия решений фтизиатрами в процессе дифференциальной диагностики лёгочной патологии.

На 5 этапе была сформирована II группа пациентов проспективного когортного исследования ( $n = 70$ ), поступивших в ННИИТ для проведения дифференциальной диагностики и лечения за период 2012–2014 гг.

Критерием включения в группу явилось наличие всех трёх тестов (GeneXpert MTB-RIF, Диаскинтеста и QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold теста) у каждого пациента.

Всего эффективность применения теста GeneXpert MTB-RIF

проанализирована у 122 пациентов терапевтической клиники ННИИТ за период 2012–2014 гг., ДСТ – у 105 человек, КФТ – у 70-ти.

У всех больных II группы исследования протестирована разработанная прикладная компьютерная программа дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, саркоидоза органов дыхания и злокачественных новообразований лёгких.

В обеих группах преобладали лица мужского пола, группы были сопоставимы по возрасту. По показателю дохода группы наблюдения были различны – на уровень дохода ниже прожиточного минимума указывали 39,2 % пациентов I группы и 7,1 % – второй ( $p = 0,0005$ ). Данный факт, вероятно, обусловлен ростом уровня жизни в России в целом в современных экономических условиях и меньшим количеством лиц из сельской местности во II группе наблюдения.

При разделении пациентов на группы – туберкулёз и нетуберкулёзная патология в целом, обращает на себя внимание более частое наличие туберкулёзного контакта в анамнезе у пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями, ошибочно диагностированными как ТБ – 46 (12 %) в сравнении с туберкулёзом – 38 (9,9 %)  $p = 0,0063$ . На наш взгляд, данный фактор мог играть определённую роль в процессе гипердиагностики туберкулёза у пациентов с нетуберкулёзной природой заболевания.

Нельзя не отметить значительное число лиц, перенёвших ранее туберкулёз среди больных злокачественными новообразованиями лёгких – 8 (14,5 %) человек, несколько реже – пневмонией – у 9 (8,6 %), туберкулёзом – 5 (4,1 %) и саркоидозом – 1 (2,9 %) в I группе исследования и во II группе – 1 (1,4 %) больных с раком лёгкого, у 1 (1,4 %) с ИБС и 2 (2,9 %) с реактивацией туберкулёзного процесса.

При обращении за медицинской помощью по поводу жалоб различного характера выявлялись чаще пациенты в I группе наблюдения – 237 (61,9 %), чем II-й – 32 (45,7 %) ( $p = 0,017$ ), что может быть объяснимо большим процентом в группе ретроспективного исследования пациентов с внебольничной пневмонией,

которая, как правило, имеет более ярко выраженную клиническую картину.

В исследовании были применены современные методы статистического анализа данных.

Были проанализированы особенности заболеваний лёгких, выявляемых во фтизиатрической службе, определены социально-демографические, анамнестические, клинические, лабораторные, рентгенологические предикторы данных заболеваний.

Структура заболеваний непрофильных пациентов туберкулёзных стационаров г. Новосибирска – ВП – 40 %, ЗНЛ – 21 %, СОД – 14 %, ИФА – 6 %, прочие заболевания (ХОБЛ, патология ССС, лимфолейкоз, буллезно-дистрофические изменения, ретенционная киста) – 19 %. Полученные результаты анализа структуры нетуберкулёзных заболеваний, наиболее часто выявляемых во фтизиатрической службе, соответствуют данным литературы [119].

Сходство клинко-рентгенологической картины заболеваний лёгких, нередкое отсутствие изменений со стороны периферической крови, острофазовых показателей, роста неспецифической патогенной микрофлоры, редкое обнаружение опухолевых клеток в мокроте или ПВБ, однократное выявление КУМ в мокроте у пациентов с нетуберкулёзной патологией, приводят к гипердиагностике туберкулёза лёгких и затрудняют установление истинного диагноза у больных, выявляемых во фтизиатрических стационарах, что значительно увеличивает продолжительность диагностического периода.

Ведущими жалобами при всех анализируемых заболеваниях лёгких, являлись проявления интоксикационного синдрома 227 (59,3 %) – общая слабость, недомогание у 215 (56,1 %), потливость – у 97 (25,3 %), субфебрилитет – у 87 (22,7 %) пациентов, которые являются неспецифическими, что соответствует литературным данным [40; 56; 78; 80; 90; 93].

Тем не менее, в результате проведённого анализа выявлены некоторые особенности клинических и лабораторных проявлений четырёх основных нозологий, наиболее часто встречающихся в практике врача-фтизиатра.

Для больных туберкулёзом лёгких был характерен более молодой возраст

( $p < 0,05$ ), больший удельный вес безработных лиц ( $p < 0,05$ ) в сравнении с остальными рассматриваемыми нозологиями, постепенное развитие заболевания в сравнении с пневмонией ( $p = 0,001$ ). При анализе спектра коморбидности было установлено, что пациенты с туберкулёзом лёгких реже страдали сопутствующими заболеваниями ССС в сравнении с остальными группами ( $p < 0,01$ ).

Со стороны показателей периферической крови характерных для ТБ особенностей выявлено не было. Однако повышение уровня фибриногена зарегистрировано у больных туберкулёзом чаще в сравнении с пневмонией ( $p = 0,0005$ ) и ЗНЛ ( $p = 0,0017$ ), с саркоидозом установлена тенденция с уровнем значимости  $p = 0,09$ . Повышенный уровень СРБ, напротив, наиболее редко регистрировался у пациентов с туберкулёзом лёгких.

При рентгенологическом исследовании у больных ТБ преобладал синдром лёгочного затемнения. Наклонность к распаду лёгочной ткани является характерной чертой туберкулёзного процесса и выявлена в нашем исследовании у 83 (67,5 %),  $p = 0,0008$  больных туберкулёзом. Локализация патологического субстрата в 1, 2 либо 6 сегментах лёгкого наблюдалась чаще при ТБ – в 94 (76,4 %) случаях, ( $p = 0,0005$ ,  $\chi^2$ ).

Расчётными предикторами ТБ явились – принадлежность к городским жителям (ОШ 2,4), неработающим лицам (ОШ 2,1), студентам/учащимся (ОШ 3,2), наличие туберкулёзного контакта в анамнезе (ОШ 1,8), в т. ч. семейного (ОШ 2,2), в МЛС (ОШ 3,4), наличие продуктивного кашля (ОШ 1,9) и симптомов интоксикации (ОШ 1,9), снижения массы тела (ОШ 2,2), выявление синдрома лёгочного затемнения (ОШ 3,2), в том числе – лобита (ОШ 2,9), деструктивных изменений лёгочной ткани (ОШ 10,5), повышение уровня фибриногена (ОШ 4,8), выявление бактериовыделения методом микроскопии (ОШ 20) и посевом (ОШ 96,3), специфических изменений при ФБС (ОШ 12,5).

Для инфильтративного туберкулёза были выявлены аналогичные ассоциации, за исключением жалоб на потерю массы тела и продуктивный кашель.

Для диссеминированного туберкулёза выявлены положительные ассоциации с жалобами на одышку, наличием сопутствующего вирусного гепатита В и/или С, вредными привычками в виде табакокурения, употребления наркотических средств и алкоголя, наличием ТБ контакта в МЛС, низким доходом. Таким образом, диссеминированный туберкулёз лёгких, по полученным данным, сопряжён с более неблагоприятным социальным статусом.

В доступной нам литературе не встретилось работ, посвящённых изучению предикторов СОД, ВП и ЗНЛ, ошибочно диагностированных как туберкулёз лёгких, что и обусловило абсолютную научную новизну проведённого исследования. На наш взгляд, эта проблема является актуальной в силу систематического выявления подобных случаев.

В работе были проанализированы особенности СОД, выявляемого во фтизиатрической практике. Среди больных саркоидозом лёгких количество лиц обоих полов было практически равно, однако статистической разницы с другими заболеваниями не получено.

В ходе проведённого исследования установлено, что саркоидоз лёгких встречается чаще у лиц социально благополучных. Среди них был значительно больший процент служащих – 60 %, ( $p < 0,01$ ) в сравнении с другими рассматриваемыми заболеваниями, отсутствовали пациенты, ранее пребывавшие в МЛС, на доход ниже прожиточного минимума указывали лишь 11,4 % больных ( $p < 0,01$ ), в данной группе не зарегистрировано лиц с алкогольной и наркотической зависимостью.

Бессимптомное начало заболевания было наиболее типично для пациентов с установленным диагнозом СОД в сравнении со всеми остальными патологическими процессами ( $p < 0,05$ ), что соответствует результатам других исследований [6; 116; 184], а в сравнении с лицами с внебольничной пневмонией чаще фиксировали постепенное развитие заболевания ( $p = 0,029$ ).

Для пациентов СОД не были присущи такие клинические проявления заболевания, как – интоксикационный синдром ( $p < 0,05$ ), фебрильная температура тела ( $p = 0,001$ ), продуктивный кашель ( $p = 0,033$ ) и боль в грудной

клетке ( $p < 0,05$ ) в сравнении с остальными анализируемыми заболеваниями. Кровохарканье не было отмечено у всех пациентов саркоидозом. При СОД отсутствовало притупление перкуторного звука при осмотре.

Нормальные показатели гемограммы регистрировались чаще при саркоидозе в сравнении со ЗНЛ ( $p = 0,001$ ) и пневмонией ( $p = 0,024$ ), с туберкулёзом разницы не получено ( $p = 0,195$ ). Среди пациентов с саркоидозом лёгких не было выявлено анемии.

Синдром лёгочной диссеминации был характерен для СОД, в сравнении с ТБ ( $p = 0,0005$ ,  $\chi^2$ ), ВП ( $p = 0,0005$ , ТТФ), ЗНЛ ( $p = 0,0005$ ,  $\chi^2$ ). Деструктивные изменения лёгочной ткани выявлены в единственном случае саркоидоза.

Синдром патологии корня лёгкого и внутригрудных лимфатических узлов зарегистрирован только у больных ЗНЛ и СОД, без статистической разницы между ними,  $p = 0,244$ , ТТФ.

Полученные данные свидетельствуют о скудности клинических проявлений СОД и низких признаках лабораторной активности процесса.

Для саркоидоза лёгких предикторы заболевания были представлены следующими – принадлежность к городским жителям (ОШ 2,58), служащим (ОШ 4,24), бессимптомное начало заболевания (ОШ 2,73), отсутствие жалоб (ОШ 3,42), изменений в гемограмме (ОШ 2,49), повышение уровня СРБ (ОШ 6,94), синдром лёгочной диссеминации (ОШ 77,63), внутригрудная лимфаденопатия (ОШ 18,6), и распространённое поражение лёгких при рентгенологическом исследовании (ОШ 125,89).

Отрицательные связи получены с – мужским полом (ОШ 0,32), низким доходом (ОШ 0,18), острым началом заболевания (ОШ 0,24), фебрильной температурой тела (ОШ 0,23), слабостью (ОШ 0,43), симптомами интоксикации в целом (ОШ 0,32), продуктивным кашлем (ОШ 0,34), похуданием (ОШ 0,10), синдромом лёгочного затемнения (ОШ 0,02), наличием деструктивных изменений при рентгенологическом исследовании (ОШ 0,05), выявлением МБТ всеми методами (ОШ 0,05, 0,22), проведением неспецифической АБТ до госпитализации (ОШ 0,38).

Анализируя особенности клинико-рентгенологических проявлений внебольничной пневмонии, было установлено, что у больных ВП, выявленных в противотуберкулёзном стационаре, основными клиническими проявлениями воспалительного процесса в лёгких являются жалобы на повышение температуры тела ( $p < 0,01$ ) и кашель с мокротой, а также неспецифические жалобы на недомогание, общую слабость. Острая манифестация заболевания была характерна для ВП в сравнении со всеми остальными нозологиями ( $p < 0,01$ ). Вышеперечисленные признаки, являются классическими для данного заболевания[43; 158]. Но, тем не менее, диагностика заболевания вызвала затруднение на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи.

Однако в четверти случаев было констатировано бессимптомное течение заболевания и пациенты были выявлены при профилактическом осмотре. Данное обстоятельство не является характерным для ВП и, несомненно, затрудняет диагностический процесс. Средний возраст пациентов с бессимптомным течением пневмонии составил ( $50,8 \pm 19,3$ ) лет. Торпидно протекающие воспалительные процессы более характерны для лиц пожилого и старческого возраста, что соответствует результатам исследований других авторов [152; 219].

Большинство больных ВП со «стёртой» клинической картиной заболевания были сельские жители (61,5 %), имели доход ниже прожиточного минимума (53,8 %). У 26,9 % – установлен контакт с больным туберкулёзом.

В медицине не существует физикальных симптомов, абсолютно патогномоничных для туберкулёза лёгких. Такие данные, как изменение голосового дрожания, крепитация, влажные и сухие хрипы, шум трения плевры, изменение перкуторного звука могут наблюдаться как при туберкулёзе, так и при прочих заболеваниях лёгких. В тоже время, аускультация, является наиболее субъективным параметром диагностики и полностью зависит от опыта и квалификации врача, проводящего это обследование.

При аускультации наличие влажных хрипов, по нашим данным, имеет диагностическое значение только между группами ВП и саркоидоза ( $p = 0,013$ ). Изменение спирографических показателей встречалось наиболее редко среди

пациентов ВП в сравнении с остальными патологическими процессами.

Однократное обнаружением КУМ в мокроте у пациентов с внебольничной пневмонией методом микроскопии на догоспитальном этапе зарегистрировано в 6,7 % случаев, что так же способствовало гипердиагностике туберкулёза лёгких.

Выявление КУМ в мокроте у пациентов, не имеющих туберкулёза, диктует необходимость повышения качества лабораторной диагностики на уровне первичного звена оказания медицинской помощи.

У пациентов ВП на рентгенограмме органов грудной клетки чаще регистрировались синдром лёгочного затемнения и очаговые тени. Локализация патологического очага в 1, 2 или 6 сегментах лёгкого выявлена у – 43,8 % больных, деструкция лёгочной ткани у – 19 %, что также могло послужить факторами ошибочной диагностики заболевания.

Предикторами внебольничной пневмонии, выявленной в туберкулёзном стационаре, явились – принадлежность к мужскому полу (ОШ 1,63), низкий уровень дохода (ОШ 1,71), злоупотребление алкоголем (ОШ 2,63), острое начало заболевания (ОШ 3,46), фебрильная температура тела (ОШ 2,84), наличие интоксикационного синдрома в целом (ОШ 1,63), потливости (ОШ 1,63), продуктивного кашля (ОШ 1,74), влажных хрипов (ОШ 2,17), наличие неспецифической антибактериальной терапии до госпитализации во фтизиатрический стационар (ОШ 1,63), выявление при рентгенологическом исследовании синдрома лёгочного затемнения (ОШ 1,7) и очаговых теней (ОШ 4,09), рост НМФ в мокроте (ОШ 3,24), относительного лимфоцитоза в ОАК (ОШ 3,82).

К факторам, затрудняющим диагностику для пациентов ВП относились – принадлежность к городским жителям (ОШ 0,47), постепенное развитие заболевания (ОШ 0,31), похудание (ОШ 0,54), отсутствие хрипов при аускультации (ОШ 0,53), повышение уровня фибриногена (ОШ 0,21), синдром лёгочной диссеминации (ОШ 0,54), распространённый процесс (ОШ 0,18), деструктивные изменения лёгочной ткани (ОШ 0,38), выявление изменений при ФБС (ОШ 0,22), выявление бактериовыделения (ОШ 0,08), неопределённость

рентгенологического заключения (ОШ 0,22).

Затяжное клиническое течение пневмонии затрудняет диагностический процесс. Таким больным назначается противотуберкулёзная терапия, которая порой сопровождается побочными реакциями на принимаемые препараты. Эти пациенты, пребывая в противотуберкулёзных учреждениях, имеют повышенный риск инфицирования микобактериями, им своевременно не назначается адекватная терапия, что задерживает процесс выздоровления и увеличивает период нетрудоспособности.

Течение рака лёгкого нередко осложняется развитием вторичного воспалительного процесса [26; 37; 117; 140].

Нередко в зоне бронхостеноза развивается пневмония с клинико-лабораторными проявлениями: высокой температурой, лейкоцитозом, палочкоядерным сдвигом, увеличением СОЭ и т. д. При присоединении вторичной бактериальной инфекции к опухолевому процессу, на первый план выходят симптомы, свойственные неспецифическим воспалительным заболеваниям лёгких, существенно затрудняющими своевременную диагностику рака лёгкого [117; 140].

Для злокачественных новообразований лёгких, как показало проведённое исследование, было свойственно постепенное развитие заболевания – в сравнении с туберкулёзом ( $p = 0,039$ ) и пневмонией ( $p = 0,0005$ ). В этой группе отмечено наибольшее число пенсионеров – 41,8 %, ( $p < 0,01$ ) в сравнении с другими заболеваниями. Характерными жалобами пациентов явились – потеря массы тела, снижение аппетита, одышка ( $p < 0,001$ ). Сухие хрипы чаще выслушивались у больных с ЗНЛ в сравнении с прочими заболеваниями ( $p < 0,05$ ). Основной сопутствующей патологией являлись заболевания ЖКТ ( $p < 0,01$ ). Наиболее часто гематологические изменения фиксировались у пациентов с ЗНЛ – ускоренная СОЭ в сравнении с туберкулёзом ( $p = 0,0019$ ), саркоидозом ( $p = 0,0012$ ), пневмонией ( $p = 0,0048$ ), лейкоцитоз – в сравнении с туберкулёзом ( $p = 0,010$ ), саркоидозом ( $p = 0,005$ ), тенденция с ВП с уровнем значимости  $p = 0,06$ .

Расчётные данные свидетельствуют о характерном симптомокомплексе у

больных ЗНЛ, отличном от остальных анализировавшихся заболеваний, что необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики.

Выявление круглой тени при рентгенологическом исследовании было характерно для больных раком лёгкого ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ ), в сравнении с остальными, подвергавшимися анализу нозологиями. У 41,5 % больных процесс локализовался в 1, 2 либо 6 сегментах лёгкого.

Синдром кольцевидной тени или внутрилёгочной полости определяется рентгенологически не только при деструктивном туберкулёзе, но и при раке лёгкого вследствие центрального некроза опухолевой ткани, что было констатировано в 21,8 % случаев.

Выпот в плевральную полость регистрировался чаще у больных ЗНЛ в сравнении с ТБ,  $p = 0,0005$  и ВП,  $p = 0,0017$ . Среди пациентов ЗНЛ изолированный плевральный выпот без поражения лёгочной ткани имел место в 4 наблюдениях и у этих пациентов в дальнейшем был верифицирован диагноз мезотелиомы плевры.

Однократное обнаружение КУМ в мокроте зафиксировано у 3 больных (5,5 %). Вышеперечисленные факторы были получены у больных ТБ и ВП, что приводит к ошибкам при верификации диагноза.

При ЗНЛ в результате проведённого исследования были выявлены следующие предикторы – возраст старше 45 лет (ОШ 4,87), принадлежность к группе пенсионеров (ОШ 4,52) и фермеров (ОШ 12,34), наличие ранее перенесённого туберкулёза в анамнезе (ОШ 2,62), постепенное развитие заболевания (ОШ 2,99), жалобы на одышку (ОШ 3,66), снижение аппетита (ОШ 8,93) и потерю массы тела (ОШ 4,45), наличие сопутствующих заболеваний ЖКТ (ОШ 2,65), притупление перкуторного звука при осмотре (ОШ 2,63), гематологические нарушения в виде ускоренной СОЭ (ОШ 3,52), лейкоцитоза (ОШ 2,82), относительной лимфопении (ОШ 2,84), выявления при рентгенологическом исследовании синдрома лёгочного затемнения (ОШ 2,21), круглой тени (ОШ 4,79), плеврального выпота (ОШ 13,42), спирографические нарушения (ОШ 5,0), выявление изменений при ФБС (ОШ 30,0), ОК в мокроте

или ПВБ (ОШ 86,03).

Факторами, ассоциированными со снижением вероятности на наличие злокачественных новообразований лёгких, явились – острое начало заболевания (ОШ 0,36), фебрильная температура тела (ОШ 0,35), отсутствие жалоб (ОШ 0,35), гематологических нарушений (ОШ 0,30) деструктивные изменения лёгочной ткани (ОШ 0,52), рост НМФ в мокроте (ОШ 0,08), выявление бактериовыделения методом посева (ОШ 0,03) и КУМ в мокроте методом микроскопии (ОШ 0,29).

При анализе социально-демографических, анамнестических, клинических, лабораторных и рентгенологических данных были выявлены характерные особенности четырёх основных нозологий, наиболее часто встречающихся в практике врача фтизиатра. Полученные результаты расчёта предикторов при этих заболеваниях, были положены в основу прикладной компьютерной программы дифференциальной диагностики.

В рамках проводимого исследования были проанализированы сроки верификации диагноза у пациентов групп наблюдения и факторы, повлиявшие на продолжительность процесса диагностирования.

Установлены продолжительные сроки как всего диагностического периода в целом при всех анализируемых заболеваниях, так и поздние сроки обращения пациентов за медицинской помощью, длительный этап догоспитального диагностического периода.

Сроки диагностики от манифестации заболевания до установления окончательного диагноза составили в I группе наблюдения –  $(84,6 \pm 94,9)$  дней, во II группе –  $(178,5 \pm 247,3)$  дней ( $p = 0,000$ ).

В группе проспективного исследования сроки диагностики были более значительными за счёт догоспитального диагностического этапа, что, на наш взгляд, объясняется большим удельным весом в данной группе лиц с диффузными заболеваниями лёгких, более сложными в плане верификации диагноза в сравнении с пациентами ретроспективного исследования, где преобладала внебольничная пневмония с более яркими клиническими проявлениями среди всех диагностических пациентов.

Наиболее длительные сроки верификации диагноза зарегистрированы у пациентов с саркоидозом органов дыхания –  $(164,2 \pm 201,5)$  дней в I группе и  $(209,7 \pm 224,5)$  дней – во II-й и злокачественными новообразованиями лёгких  $(90,4 \pm 77,3)$  и  $(159,9 \pm 99)$  дней соответственно.

Результаты настоящего исследования согласуются с литературными данными, где указывается, что срок установления диагноза СОД, может варьировать от трёх месяцев до нескольких лет [10; 16; 32; 58; 180; 184; 207; 217; 254;], а задержка начала лечения при раке лёгкого, связанная с ошибочной его диагностикой, составляет от 3 месяцев до года и более [140].

Были установлены поздние сроки обращения пациентов за медицинской помощью в группе проспективного исследования. В I группе наблюдения средний срок обращения пациентов к врачу составил  $(19,4 \pm 38)$  дней, во II группе –  $(69,3 \pm 203,8)$  дней ( $p = 0,0005$ ). Столь значительные отклонения от среднего также объясняются наличием пациентов с диффузными заболеваниями лёгких в данной группе наблюдения, которые имели жалобы, но не обращались за медицинской помощью от 3 месяцев до 2-х лет.

Учитывая полученные данные о медиане срока обращения пациентов к врачу в группах наблюдения, был проведён анализ факторов, ассоциированных с данным периодом.

Срок обращения к врачу свыше 5 дней с момента появления симптомов заболевания был сопряжён со следующими факторами: принадлежность пациентов к группе пенсионеров,  $p = 0,045$ ; возрастом старше 55 лет,  $p = 0,018$ ; постепенным развитием заболевания,  $p = 0,0005$ ; такими клиническими проявлениями заболевания, как – субфебрилитет,  $p = 0,007$ , общая слабость, недомогание,  $p = 0,005$ , снижение массы тела,  $p = 0,0005$ , снижение аппетита,  $p = 0,001$ , одышка,  $p = 0,008$ ; получена тенденция с наличием сопутствующей патологии – ХОБЛ (с уровнем значимости  $p = 0,09$ ) и ССС (с уровнем значимости  $p = 0,06$ ). Результаты статистического анализа показали, что пол, социальный статус (кроме пенсионеров), уровень дохода, вредные привычки не оказывали достоверного влияния на позднее обращение к врачу по поводу имеющихся

жалоб.

У больных туберкулёзом лёгких сроки первичной консультации фтизиатром были сопоставимы: в I группе –  $(35,9 \pm 34,7)$  дней, во II группе –  $(35,0 \pm 32,8)$  дней, ( $p = 0,184$ ), а у пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями эти сроки значительно различались и составили в I группе –  $(43,7 \pm 85,6)$  дней (Me – 33 дня,  $Q_1$  – 17 дней,  $Q_3$  – 68,5 дней), а во II группе –  $(114,2 \pm 213,4)$  дней (Me – 40 дней,  $Q_1$  – 20 дней,  $Q_3$  – 120 дней),  $p = 0,001$ .

Кроме того, у пациентов с нетуберкулёзной этиологией заболевания во II группе был существенный срок наблюдения и лечения в ПТД до госпитализации во фтизиатрический стационар – в среднем  $(85,3 \pm 181,1)$  дней, в сравнении с больными нетуберкулёзными заболеваниями лёгких ретроспективного исследования –  $(23,8 \pm 63)$  дней ( $p = 0,000$ ), что обусловлено гипердиагностикой туберкулёза лёгких у данной категории лиц и проведением противотуберкулёзной терапии.

До поступления во фтизиатрический стационар противотуберкулёзное лечение получили 61 (23,5 %) пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями в I группе и 17 (34 %) – во II-й ( $p = 0,164$ ). Полученные результаты соответствуют некоторым литературным сведениям [16; 32; 117; 187].

М. Ф. Евстафьева и соавт. (2013), проводя анкетирование пациентов, констатировали, что у 10 % больных саркоидозом органов дыхания был первоначально ошибочно установлен диагноз туберкулёза лёгких, по поводу чего они проходили лечение в противотуберкулёзном диспансере [16].

В. К. Гаврисюк и соавт. (2015), анализируя своевременность установления диагноза у лиц, перенёвших саркоидоз III стадии, выявили высокий процент (40 %) ошибочного диагноза туберкулёза лёгких и этим больным проводилась противотуберкулёзная химиотерапия сроком от 3-х месяцев до 3-х лет [32].

В дифференциальной диагностике имеет значение клинико-рентгенологическая динамика процесса на фоне лечения антибактериальными препаратами.

Неспецифическую АБТ до госпитализации во фтизиатрический стационар

по поводу предполагаемой пневмонии получили – 178 (46,5 %) больных в I группе и 18 (25,7 %) – во второй ( $p = 0,029$ ). И только у 60 человек из них (33,7 %) в I группе и у 1 пациента во II группе данная терапия была показана, т. к. в итоге им был установлен диагноз пневмонии.

Литературные данные свидетельствуют, что пациентам нередко проводятся курсы антибактериальной терапии по поводу предполагаемой пневмонии, прежде чем лёгочный туберкулёз будет правильно диагностирован [219; 316]. По данным О. П. Барановой и соавт. (2011) у 21,3 % больных саркоидозом устанавливался диагноз «прикорневой пневмонии» и проводилась неспецифическая антибактериальная терапия сроком от 2-х недель до 3-х месяцев [10].

В работе проведено изучение зависимости продолжительности периода верификации диагноза от различных факторов.

При анализе длительности диагностического периода у женщин и мужчин, более продолжительные сроки диагностики отмечены у женщин ( $p = 0,04$ ), что соответствует результатам исследований некоторых зарубежных учёных [181; 228; 237; 301; 313]. Однако был выявлен факт отрицательного влияния принадлежности к мужскому полу на сроки догоспитальной диагностики среди пациентов с внебольничной пневмонией ( $p = 0,019$ ).

С увеличением сроков диагностического периода ассоциировались следующие социально-демографические факторы – возраст старше 55 лет ( $p = 0,005$ ), доход ниже прожиточного минимума ( $p = 0,0024$ ), принадлежность пациентов к слабо социально защищённым слоям населения – пенсионерам, безработным, инвалидам ( $p = 0,005$ ). Меньшие сроки диагностики отмечены у учащихся и студентов ( $p = 0,03$ ), что вероятно обусловлено более частым выявлением у лиц молодого возраста внебольничной пневмонии и туберкулёза, представлявших меньшие трудности для диагностики.

Для больных туберкулёзом, городское проживание способствовало установлению диагноза в более ранний срок в 4,7 раз, что соответствует результатам исследований других учёных [230; 237; 256; 291].

Наличие контакта с больным туберкулёзом в анамнезе способствовало

сокращению диагностического периода в целом ( $p = 0,006$ ), за счёт уменьшения сроков догоспитальной диагностики ( $p = 0,002$ ), вероятно, учитывая более пристальное внимание к подобной категории пациентов со стороны врачей.

При анализе влияния коморбидности на сроки диагностики была установлена ассоциация наличия сопутствующей ХОБЛ с задержкой диагностики, что соответствует литературным данным [78; 228]. Это обусловлено тем, что респираторные симптомы заболевания расценивались как клинические проявления ХОБЛ.

Для пациентов злокачественными новообразованиями лёгких сопутствующая патология ССС ( $p = 0,012$ ) и ЖКТ ( $p = 0,016$ ) снижали шансы на своевременную диагностику заболевания.

Такие клинические проявления, как постепенное начало заболевания ( $p = 0,000$ ), наличие жалоб на субфебрильную температуру ( $p = 0,014$ ), потерю массы тела ( $p = 0,00003$ ), снижение аппетита ( $p = 0,00005$ ), одышку ( $p = 0,0003$ ), значительное число симптомов заболевания ( $p = 0,032$ ) способствовало увеличению диагностического периода.

Напротив, острое начало заболевания ( $p = 0,00002$ ) и активное обращение пациентов за медицинской помощью ( $p = 0,008$ ), способствовало верификации диагноза в более ранние сроки. Сокращению диагностического периода способствовали и жалобы на фебрильную температуру тела ( $p = 0,009$ ), чаще характерную для больных ВП.

У лиц с наличием спирографических нарушений общий срок диагностики был продолжительнее ( $p = 0,004$ ), что на наш взгляд, обусловлено преобладанием спирографических нарушений у пациентов диффузными заболеваниями лёгких и онкологическими процессами, которые были более сложны для диагностики.

При статистическом анализе установлено, что синдром лёгочной диссеминации ( $p = 0,0000$ ), однократное выявление КУМ в мокроте у больных нетуберкулёзными заболеваниями ( $p = 0,019$ ), способствовали увеличению длительности диагностического периода.

Продолжительность сроков верификации диагноза у пациентов с

синдромом лёгочного затемнения была меньше в сравнении с больными с иными рентгенологическими синдромами ( $p = 0,001$ ), что обусловлено преобладание данных рентгенологических проявлений у пациентов ВП и ТБ, имевших меньшие затруднения при установлении диагноза в сравнении с больными диффузными заболеваниями лёгких и канцероматозом, представленными на рентгенологической картине синдромом лёгочной диссеминации.

Проводимая на догоспитальном этапе противотуберкулёзная терапия у больных с нетуберкулёзной патологией негативно сказывались на сроках верификации диагноза ( $p = 0,000$ ). Гипердиагностика внебольничной пневмонии на догоспитальном этапе с проведением неспецифической антибактериальной терапии увеличивало срок диагностических мероприятий ( $p = 0,012$ ), что также согласуется с данными других учёных.

Таким образом, на догоспитальном этапе диагностики имела место гипердиагностика внебольничной пневмонии среди всех пациентов и туберкулёза лёгких у больных с нетуберкулёзной природой заболевания. Полученные данные о длительности догоспитального диагностического периода в группе проспективного наблюдения свидетельствуют, что, несмотря на развитие медицинской науки, технический прогресс, более широкое применение КТ в современных условиях, проблема своевременной диагностики лёгочной патологии остаётся не решённой.

Из полученных данных отчётливо просматриваются более выраженные проблемы дифференциальной диагностики у пациентов нетуберкулёзной патологией второй группы на уровне ПМСП. У данных больных были зарегистрированы как поздние сроки обращения за медицинской помощью, так и длительный путь к диагнозу со стороны врачей до госпитализации в туберкулёзный стационар.

На наш взгляд, путём решения этой проблемы является неукоснительное соблюдение стандартов обследования больных на туберкулёз, внедрение ускоренных методов микробиологической диагностики на уровне первичного звена оказания медицинской помощи, создание дифференциально-диагностических

отделений на базе высокотехнологичных медицинских учреждений с современным оснащением, чтобы прервать порочный круг направления пациентов с неясным диагнозом по различным специалистам, с низкой диагностической эффективностью, в то время, когда заболевание продолжает прогрессировать.

Определённый вклад в увеличение сроков установления диагноза имеет и позднее обращение больных за медицинской помощью, что диктует необходимость проведения просветительской работы среди населения и неукоснительное соблюдение сроков диспансеризации, что будет способствовать более раннему выявлению заболеваний органов дыхания, на стадиях благоприятных для излечения. Этот факт имеет особое значение для таких заболеваний, как туберкулёз, так и онкологических процессов.

В соответствии с поставленными задачами исследования нами были оценены сроки госпитализации пациентов в противотуберкулёзном стационаре и определены предикторы увеличения длительности госпитального периода.

Средний срок госпитализации у больных ( $n = 383$ ) I группы наблюдения составил –  $(83,4 \pm 97,6)$  койко-дней. Наибольшие сроки госпитализации закономерно отмечены у пациентов с туберкулёзом лёгких – в среднем  $(169,7 \pm 71,4)$  койко-дней.

Однако срок пребывания во фтизиатрическом стационаре непрофильных пациентов также был достаточно продолжительным – саркоидоз –  $(40,8 \pm 37,8)$  койко-дней, внебольничная пневмония –  $(28,7 \pm 21,9)$  койко-дней, ХОБЛ –  $(39 \pm 45,1)$  койко-дней, злокачественные новообразования лёгких –  $(32,4 \pm 32,4)$  койко-дней, ИФА –  $(32,9 \pm 27,0)$  койко-дней, другие заболевания –  $(52,1 \pm 91,8)$  койко-дней, без патологии –  $(31,3 \pm 7,6)$  койко-дней, точный диагноз не установлен –  $(28,4 \pm 22,1)$  койко-дней.

Представленные данные свидетельствуют, что сроки госпитализации многих пациентов противотуберкулёзных стационаров были весьма длительными, что не во всех случаях представляется обоснованным. По нашему мнению, необходимо комплексное научное изучение таких случаев: уточнение целей

госпитализации и поиск путей уменьшения её продолжительности, анализ возможных диагностических и лечебных ошибок, удлиняющих стационарное пребывание больных и соответственно увеличивающих необоснованные материальные затраты лечебного учреждения. Кроме вышеперечисленного, длительное пребывание пациентов с нетуберкулёзной патологией во фтизиатрических отделениях совместно с больными туберкулёзом, представляет опасность инфицирования данных лиц.

Сопоставление предварительных (при направлении на госпитализацию в противотуберкулёзный стационар) и заключительных диагнозов (установленных в противотуберкулёжном стационаре) в группе ретроспективного исследования показало существенное их расхождение.

Так, при предварительном диагнозе диссеминированного туберкулёза лёгких ( $n = 99$ ), у 77 (82,9 %) пациентов были диагностированы нетуберкулёзные заболевания лёгких, при предварительном диагнозе инфильтративного туберкулёза лёгких, ошибки диагностики имели место у 137 больных и составили 60,6 %. Ошибки диагностики при первичном диагнозе «туберкулёма» зарегистрированы в 1 из 2 случаев (50 %), «очаговый туберкулёз лёгких» – в 21 из 24 (87,5 %), «саркоидоз» – в 7 из 11 (63,6 %), «пневмония» – в 100 %, «ХОБЛ» – в 100 % случаев.

$Q_1$  срока госпитализации составила 15 дней, медиана – 23 дня,  $Q_3$  – 40 дней. Срок госпитализации во фтизиатрическом стационаре свыше 40 дней имели 58 пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями.

При анализе группы пациентов со сроком госпитализации до 15 дней установлено, что короткий срок госпитализации, это не всегда следствие правильно организованных диагностических мероприятий. У 26 (6,8 %) больных было констатировано рассасывание ранее определяемых пневмонических изменений при рентгенологическом исследовании при поступлении в стационар, у 6 (1,6 %) – установлен диагноз ХОБЛ, технические трудности постановки диагноза в условиях диагностического отделения ГНОКТБ зафиксированы у 7 человек (1,8 %), что потребовало их перевода для дальнейшего обследования в

другие учреждения города.

Своевременно выполненная биопсия, позволившая сократить срок госпитальной диагностики у непрофильных пациентов туберкулёзных стационаров до 15 дней, имела место в 9 (2,3 %) случаев. У 5 (1,3 %) больных в мокроте были обнаружены ОК, что также позволило диагностировать заболевание в течение  $Q_1$  госпитализации.

Статистический анализ показал, что значимыми факторами, ассоциированными с увеличением сроков госпитализации больных, явились – принадлежность к городским жителям,  $p = 0,002$ , учащимся/студентам,  $p = 0,007$ , наличие контакта с ТБ,  $p = 0,022$ , из клинических проявлений значимым был – кашель с мокротой,  $p = 0,017$ , среди лабораторных отклонений – повышение уровня фибриногена,  $p = 0,0000$ , выявление изменений при ФБС,  $p = 0,0000$ , распада лёгочной ткани при рентгенографии,  $p = 0,0000$ , синдрома лёгочного затемнения  $p = 0,00001$ , в т.ч. облаковидного инфильтрата,  $p = 0,0000$  и,  $p = 0,007$ , выявление бактериовыделения методом микроскопии,  $p = 0,0000$  и посева,  $p = 0,0000$ , т. е. факторов, прямо или косвенно указывающих на туберкулёз.

Были установлены факторы, ассоциированные с уменьшением срока госпитального периода у пациентов: среди социальных факторов – пенсионеры,  $p = 0,00003$ , лица с низким доходом,  $p = 0,042$ , из сопутствующей патологии – заболевания ССС,  $p = 0,00008$ , синдром алкогольной зависимости,  $p = 0,016$ , из клинических проявлений заболевания, жалобы на одышку,  $p = 0,00001$ .

Из результатов лабораторных и аппаратных методов исследований с уменьшением сроков госпитализации были связаны – относительный лимфоцитоз,  $p = 0,001$ , относительный моноцитоз,  $p = 0,001$ , эозинофилия,  $p = 0,026$ , повышенный уровень СРБ, при рентгенографии выявление очаговоподобных теней,  $p = 0,024$ , плеврального выпота,  $p = 0,001$ , отсутствие изменений,  $p = 0,0003$ , выявление ОК в мокроте или ПВБ,  $p = 0,006$ , выполнение биопсии,  $p = 0,012$ . Как было показано в главе 3, факторов свойственных нетуберкулёзной патологии.

Данные расчёты косвенно подтверждают надёжность выявленных

предикторов, положенных в основу компьютерной программы дифференциальной диагностики.

У пациентов с туберкулёзом УСГ ассоциировалось с сопутствующей патологией ССС, тяжестью туберкулёзного процесса и выявлением специфического поражения трахео-бронхиального дерева.

У пациентов с нетуберкулёзной патологией факторами, связанными с УСГ, стали: сопутствующий вирусный гепатит В и/или С, выявление неспецифических воспалительных изменений при ФБС, ложноположительная люминесценция МБТ, распад в лёгких, облаковидный тип инфильтрата, что ориентировало диагноз в пользу туберкулёза и привело к проведению ПТТ, что в свою очередь и потенцировало увеличение сроков верификации диагноза и госпитализации.

Для получения количественных данных о взаимосвязях между изучаемыми параметрами в процессе диагностики были оценены перекрёстные ассоциации между некоторыми ключевыми факторами, на основании которых принимались наиболее значимые клинические решения, и результатами всех остальных тестов.

Синдром лёгочного затемнения, выявляемый при рентгенологическом исследовании, был сопряжён с положительными микробиологическими результатами, наличием деструкций в лёгких, клинико-лабораторными признаками высокой активности процесса, чаще обнаруживался у мужчин, при туберкулёзе в сравнении с нетуберкулёзной патологией.

В группе больных с нетуберкулёзными заболеваниями наличие рентгенологически определяемых диссеминированных изменений ассоциировано с 5-кратным увеличением частоты выполнения диагностической биопсии, с более низкими значениями активности (уровень СРБ, неспецифические изменения при ФБС, нормальная картина крови). Синдром лёгочного затемнения, в свою очередь, чаще ассоциировался с наличием деструктивных изменений, мужским полом, низким доходом, курением и более высокими значениями параметров активности болезни, чем у пациентов с диссеминацией. Объяснение довольно простое – в группе с инфильтрацией преобладали пациенты с пневмонией и раком, а с диссеминацией – альвеолитом и саркоидозом.

Полученные данные свидетельствуют, что лёгочная диссеминация ассоциируется с постепенным началом заболевания, одышкой, выявлением спирографических нарушений, большой распространённостью патологического процесса, чаще выявляется у наркозависимых, у больных вирусным гепатитом, у лиц, имевших контакт по ТБ в МЛС. При синдроме лёгочной диссеминации чаще фиксировали неопределённость рентгенологических заключений.

Дифференциальная диагностика лёгочной патологии – одна из самых сложных проблем в практике фтизиатра. От принятых на этом этапе решений зависит стратегия дальнейшего ведения пациента, исход заболевания, удовлетворённость, как пациента, так и врача, рациональность экономических затрат, и, в целом, репутация здравоохранения в глазах общества.

Для оценки основных этапов принятия решений фтизиатрами в процессе дифференциальной диагностики лёгочной патологии проведено исследование 64-х случайно взятых истории болезни пациентов из группы ретроспективного исследования с подозрением на лёгочную патологию, поступивших во фтизиатрический стационар для дифференциальной диагностики туберкулёза. Диагнозы при направлении на госпитализацию: инфильтративный туберкулёз лёгких – 39 (60,9 %), диссеминированный – 12 (18,8 %), очаговый – 5 (7,8 %), туберкулёзный плеврит – 1 (1,6 %), округлое образование – 1 (1,6 %), диссеминация неясного генеза – 3 (4,7 %), внебольничная пневмония – 1 (1,6 %), саркоидоз лёгких – 2 (3,1 %) больных.

В результате проведённых диагностических мероприятий у 63-х больных установлены нетуберкулезные процессы. Чаще всего у этих пациентов диагностировали пневмонию – 30 (46,9 %), саркоидоз лёгких – 10 (15,6 %) и рак лёгкого – 10 (15,6 %).

Таким образом, в исследуемой группе имело место практически полное несовпадение между диагнозами при направлении и заключительными. Скорее всего, данный факт отражает повышенную насторожённость врачей первичного звена и общей лечебной сети в отношении туберкулёза. Возможно также, это свидетельствует о недостаточности диагностических возможностей

(квалификационных, консультативных, организационных, рентгенологических и пр.) у врачей ПМСП.

Первоначальный диагноз был установлен в 1–2-е сутки пребывания у 70,3 % пациентов.

В качестве единственного основания для установления заключительного диагноза чаще всего выступало рентгенологическое исследование – 34 (53,1 %) (всего рентген был использован как один из ключевых компонентов основания для установления диагноза у 49 пациентов, 76,6 %), патогистологическое исследование – 13 (20,3 %) (всего морфология использована в качестве основания для диагностики у 16 пациентов, 25 %).

Первоначальный диагноз ТБ в 71,9 % случаев был заменён на нетуберкулёзные процессы. Чаще всего у этих пациентов диагностировали пневмонию – 46,9 %, саркоидоз – 15,6 %, рак лёгкого – 15,6 %. Наибольшая длительность госпитализации отмечена у пациентов, у которых изначально был ошибочно диагностирован туберкулёз лёгких, а впоследствии установлен окончательный диагноз саркоидоза или рака лёгкого.

Доля общего срока госпитализации (в процентах), прошедшая от момента поступления пациента в стационар до наступления события: установления первоначального диагноза –  $4,4 \pm 3,3$  ( $n = 42$ ), смены диагностической гипотезы –  $52,6 \pm 26,4$  ( $n = 48$ ), установления заключительного диагноза –  $82,7 \pm 17,3$  ( $n = 44$ ).

Проблемы с интерпретацией рентгенограмм в процессе диагностики выявлены у подавляющего большинства – 58 пациентов (92 %). Неопределённость заключений рентгенолога распределилась следующим образом: малая 11 (17,5 %), средняя 22 (34,9 %), большая 30 (47,6 %). Таким образом, совершенно понятные и однозначно трактуемые рентгенологические данные встречались скорее как исключение. Было установлено, что чем больше уровень неопределённости заключения рентгенолога, тем длительнее срок госпитализации. Применённый подход наиболее субъективен, но принятых критериев оценки степени неопределённости рентгеновского заключения не существует.

Нарастание уровня неопределённости в заключениях рентгенологов отмечено у пациентов с одышкой, изменениями, найденными при ФБС, рентгенологическими признаками лёгочной диссеминации, выполненной биопсией/операцией, заключительным диагнозом «саркоидоз», неясным заключительным диагнозом, неустановленным к моменту выписки диагнозом.

Доля пациентов с заключительным диагнозом «пневмония», напротив, уменьшалась с возрастанием уровня неопределённости в заключениях рентгенологов. Можно констатировать, что особые сложности в рентгенологической диагностике были связаны с диссеминированными поражениями лёгких и сопровождались не только увеличением среднего срока госпитализации, но и повышенными шансами на то, что заключительный диагноз не будет установлен. Учитывая роль рентгенологических исследований в процессе принятия диагностических решений во фтизиатрической клинике, требуются дополнительные исследования повышения качества рентгенологических заключений.

Следует признать, особенно с учётом проблем в рентгенологической оценке диссеминированных лёгочных поражений, что биопсия продолжает играть значительную роль в диагностике патологии лёгких. Задержка выполнения ВТС и/или биопсии была отмечена у 20,3 %, или 72,2 % от всех, кому выполнили. ВТС/биопсия выполнена только 42,9 % пациентам из всех, у кого имелись к ней показания.

Ложноположительные результаты микробиологических исследований оказались у 5 пациентов (7,9 %).

Случаев, в которых применялась фибробронхоскопия и её результаты существенным образом повлияли на формулирование заключительного диагноза, оказалось 4 из 37 (10,8 %). Таких же случаев для применения спирографии выявлено 3 из 44 (6,8 %).

Такая оценка важна для реальной характеристики возможностей метода и борьбы с завышенными ожиданиями от метода тестирования.

Противотуберкулёзное лечение получили 56 (90,3 %) пациентов, у всех оно

оказалось непоказанным. Осложнения ПТП выявлены у 3 (5,4 %). Необоснованная противотуберкулёзная терапия ассоциирована с существенной пролонгацией сроков госпитализации. Основные условия для назначения и длительного применения этого лечения – ошибочная диагностика туберкулёза на догоспитальном или раннем госпитальном этапе и отсутствие возможности ранней идентификации возбудителя.

С учётом результатов исследования, представленных в предыдущих главах, нами разработаны и проанализированы меры оптимизации дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких, изложенные в 7 главе.

С целью изучения возможности улучшения качества диагностики заболеваний лёгких, выявляемых во фтизиатрической сети, уменьшения сроков верификации диагноза, нами была оценена целесообразность применения комплекса диагностических тестов – GeneXpert MTB/RIF, Диаскинтеста и Квантиферонового теста у пациентов группы проспективного исследования, проводимых при поступлении в стационар и разработана прикладная компьютерная программа дифференциальной диагностики наиболее часто встречающихся в практике врача-фтизиатра заболеваний – туберкулёза, СОД, ВП, ЗНЛ.

GeneXpert MTB/RIF был исследован у 122 пациентов подозрением на туберкулёз лёгких. У 69 (56,6 %) пациентов диагноз туберкулёза был подтверждён, у 53 (43,4 %) – верифицированы нетуберкулёзные заболевания лёгких.

Всего тест MTB/RIF выявил ДНК МБТ в 44 наблюдениях (36,1 %). Среди пациентов с установленным диагнозом туберкулёза, тест был положителен у 15 (100 %) из 15 больных с положительными результатами мазка мокроты и посева, у 16 (41 %) из 39 больных туберкулёзом без бактериовыделения методами микроскопии и посева, что, несомненно, повышает качество диагностики туберкулёза на фоне стандартных методов.

Тест GeneXpert MTB-RIF позволил выявить лекарственную устойчивость к рифампицину в 25 (56,8 %) из 44 положительных случаев теста.

Тест GeneXpert MTB-RIF был отрицательным у 52 (98,1 %) из 53 больных без туберкулёза, что свидетельствует о его высокой специфичности.

Тест выявил ДНК МБТ у одного пациента с раком лёгкого, имевшего ранее перенесенный туберкулёз в анамнезе при отрицательных мазке мокроты и посеве.

Положительный результат теста GeneXpert MTB-RIF был ассоциирован с положительной люминесценцией мазка мокроты (ОШ 64,2), положительными результатами посева на МБТ (ОШ 25,0), с диагнозом туберкулёза (ОШ 86,0), положительным результатом Диаскинтеста (ОШ 25,1), выявлением заболевания при обращении (ОШ 12,9), наличием интоксикационного синдрома (ОШ 6,5), кашля с отхождением мокроты (ОШ 13,3), наличием в анамнезе злоупотреблением алкоголем (ОШ 18,0), курением (ОШ 5,83), наличием лёгочной деструкции при рентгенологическом исследовании (ОШ 28,3).

Уменьшающими факторами на вероятность положительного теста стали – нетуберкулезная патология (ОШ 0,01), наличие лейкоцитоза в гемограмме (ОШ 0,03), отрицательный результат Диаскинтеста (ОШ 0,04).

Чувствительность метода составила – 63,8 % (95 % ДИ 57,6 % – 65,1 %), специфичность – 98,1 % (95 % ДИ 90,1 % – 99,9 %), прогностическая ценность положительного результата – 97,8 % (95 % ДИ 88,3 % – 99,9 %), прогностическая ценность отрицательного результата – 67,5 % (95 % ДИ 62 % – 68,8 %).

Кожная проба с Диаскинтестом была проведена 105 пациентам терапевтической клиники ННИИТ. Тест был положителен среди всех больных в 48 (45,7 %) случаях, отрицателен в 50 (47,6 %) и сомнителен в 7 (6,7 %) наблюдений. Среди пациентов с установленным диагнозом туберкулёза лёгких, Диаскинтест был положителен в подавляющем большинстве случаев – 41 (74,5 %). Размер папулы у больных туберкулёзом лёгких составил в среднем  $(11,3 \pm 4,5)$  мм.

Отрицательный результат зафиксирован у 8 (14,5 %) пациентов и сомнительный – у 6 (10,9 %). Ограниченный туберкулезный процесс без бактериовыделения зафиксирован в 7 (87,5 %) из 8 случаев отрицательного результата Диаскинтеста.

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

Среди данной группы пациентов тест был положителен в 7 (14 %) случаях. Размер папулы у лиц с нетуберкулёзной патологией составил в среднем  $(12,6 \pm 5,3)$  мм ( $p > 0,05$ ).

Большинство (5 (71,4 %) из 7) положительных результатов имело место у больных злокачественными новообразованиями лёгких, в 1 случае у пациентки диагностирован ИФА и у одной имела место патология ССС, и данная больная имела длительный профессиональный контакт с больными туберкулёзом. Сомнительный результат ДСТ в данной группе зафиксирован не был.

Стоит отметить, что положительный результат ДСТ у пациентов с нетуберкулёзной патологией сочетался с положительными результатами квантиферонового теста.

Шансы на положительный результат ДСТ при нетуберкулёзных заболеваниях повышаются при положительном результате КФТ (ОШ 252), у пациентов с раком лёгкого (ОШ 19,0), имеется тенденция с уровнем значимости  $p = 0,06$  для наличия перенесённого туберкулёза в анамнезе.

Методом корреляции Спирмена получена связь между положительным ДСТ и диагностированным туберкулёзом лёгких ( $R = 0,60286$ ),  $p = 0,000$ , положительным КФТ ( $R = 0,86043$ ),  $p = 0,000$ , ранее перенесённым туберкулёзом ( $R = 0,28828$ ),  $p = 0,0148$ , специфическим поражением трахео-бронхиального дерева ( $R = 0,24723$ ),  $p = 0,0377$ , деструктивными изменениями лёгочной ткани ( $R = 0,53618$ ),  $p = 0,0007$ , положительной микроскопией мазка ( $R = 0,39877$ ),  $p = 0,00057$  и посева ( $R = 0,44756$ ),  $p = 0,0000$ , положительным результатом GeneXpert MBT-RIF теста ( $R = 0,37519$ ),  $p = 0,00126$ . Отрицательная корреляция отмечена только с заключительным диагнозом саркоидоза ( $R = -0,51096$ ),  $p = 0,0000$ .

Чувствительность метода составила 74,5 % (95 % ДИ 65,5 % – 80,9 %), специфичность 86 % (95 % ДИ 76 % – 93 %), прогностическая ценность положительного результата 85,4 % (95 % ДИ 75 % – 92,7 %), прогностическая

ценность отрицательного результата 75,4 % (95 % ДИ 66,7 % – 81,6 %).

Квантифероновый тест был проведён 70-ти пациентам группы проспективного исследования.

В 25 (37,1 %) случаях получен положительный результат теста среди всей когорты пациентов. Среди группы пациентов с туберкулёзом тест был положителен у 18 (90 %) из 20 человек. Среди пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями положительный результат теста зарегистрирован в 8 (16 %) случаях.

Для данного теста получены аналогичные с ДСТ ассоциации.

Чувствительность метода составила 90 % (95 % ДИ 71 % – 98,2 %), специфичность 84 % (95 % ДИ 76,4 % – 87,3 %), прогностическая ценность положительного результата 69,2 % (95 % ДИ 54,6 % – 75,5 %), прогностическая ценность отрицательного результата 95,5 % (95 % ДИ 86,8 % – 99,2 %).

Значимой разницы в частоте отрицательных и положительных результатов тестов ДСТ и КФТ у больных туберкулёзом лёгких и нетуберкулёзной патологией не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют, что оба теста возможны не только для выявления латентного туберкулёза, но и для проведения дифференциальной диагностики активного туберкулёза лёгких. Однако, учитывая стоимость тестов, экономически более целесообразно применения ДСТ, без потери качества диагностики.

На основании рассчитанных предикторов туберкулёза лёгких, ВП, СОД и ЗНЛ был разработан алгоритм дифференциальной диагностики.

Разработанная компьютерная программа дифференциальной диагностики применена у всех пациентов группы проспективного исследования.

Чувствительность компьютерной программы дифференциальной диагностики для больных туберкулёзом лёгких составила 95 % (95 % ДИ 80,7 % – 95 %), специфичность 100 % (95 % ДИ 94,3 % – 100 %), прогностическая ценность положительного результата (PPV) 100 % (95 % ДИ 85 % – 100 %), прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) 98 %

(95 % ДИ 92,4 % – 98 %).

У пациентов с злокачественными заболеваниями лёгких чувствительность компьютерной программы – 90 % (95 % ДИ 58,7 % – 99,5 %), специфичность 91,7 % (95 % ДИ 86,4 % – 93,2 %), PPV – 64,3 % (95 % ДИ 41,9 % – 71 %), NPV – 98,2 % (95 % ДИ 92,6 % – 99,9 %).

У больных внебольничной пневмонией чувствительность предлагаемого метода дифференциальной диагностики – 75 % (95 % ДИ 26,2 % – 75 %), специфичность 100 % (95 % ДИ 97 % – 100 %), PPV – 100 % (95 % ДИ 34,9 % – 100 %), NPV – 98,5 % (95 % ДИ 95,6 % – 98,5 %).

У пациентов саркоидозом органов дыхания – чувствительность метода составила – 100 % (95 % ДИ 86 % – 100 %), специфичность 84,8 % (95 % ДИ 77,5 % – 84,8 %), PPV – 77,4 % (95 % ДИ 66,6 % – 77,4 %), NPV – 100 % (95 % ДИ 91,4 % – 100 %). Ложноотрицательных результатов не выявлено. Ложноположительные результаты выявлены у 5 (из 6 пациентов) ИФА. Так как программа ограничена 4 нозологиями, возможно объединение саркоидоза и ИФА в одну группу в прикладной компьютерной программе дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких.

В целом чувствительность компьютерной программы дифференциальной диагностики туберкулёза, саркоидоза, внебольничной пневмонии и онкопатологии лёгких составила 90 %, специфичность – 94,1 %.

Комплексное применение разработанного алгоритма дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких с использованием разработанной прикладной компьютерной дифференциально-диагностической программы и методов ускоренной диагностики туберкулёза лёгких в группе проспективного наблюдения позволило сократить сроки верификации диагноза у пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями во фтизиатрическом стационаре в среднем до ( $19,2 \pm 7,9$ ) дней (3–43 дня), в сравнении с группой ретроспективного исследования – ( $33,3 \pm 30,9$ ) дней (1–191 день),  $p = 0,0008$  и установить точный диагноз в 98,6 % случаев.

Каждый диагностический метод имеет свои преимущества и недостатки, и только комплексный подход к диагностике позволяет повысить её качество.

## ВЫВОДЫ

1. Доказано наличие статистически значимых анамнестических, социально-демографических, клинических, лабораторных и рентгенологических предикторов туберкулёза лёгких и заболеваний, наиболее часто ошибочно диагностируемых как туберкулёз (саркоидоз органов дыхания, злокачественные новообразования лёгких и внебольничная пневмония).

2. Установлены длительные сроки верификации злокачественных новообразований лёгких ( $90,4 \pm 77,3$ ) и ( $159,9 \pm 99$ ) дней) и саркоидоза органов дыхания ( $164,2 \pm 201,5$ ) и ( $209,7 \pm 224,5$ ) дней в I-й и II-й группах исследования соответственно), что обусловлено продолжительным догоспитальным этапом диагностики и поздним обращением пациентов за медицинской помощью. Срок диагностики туберкулёза лёгких был значительно короче: в I группе – ( $56,7 \pm 57,4$ ), во II-й – ( $64,4 \pm 62,5$ ) дней.

3. Длительный период дифференциальной диагностики туберкулёза ассоциировался с социально-демографическими факторами (принадлежность к женскому полу, слабо социально защищённым слоям населения, возраст старше 55 лет, доход ниже прожиточного минимума); коморбидностью; клиническими проявлениями заболевания (постепенное развитие болезни, субфебрильная температура, снижение аппетита, потеря массы тела, одышка); рентгенологическим синдромом лёгочной диссеминации; однократным выявлением КУМ в мокроте методом микроскопии; противотуберкулёзной терапией у больных нетуберкулёзными заболеваниями ( $p < 0,05$ ).

4. В условиях фтизиатрического стационара процесс дифференциальной диагностики нетуберкулёзных заболеваний лёгких в группе ретроспективного исследования составил ( $33,3 \pm 30,9$ ) койко-дней. Основные факторы, сопряжённые с длительным госпитальным периодом – однократное обнаружение КУМ в мокроте ( $p = 0,0001$ ), наличие деструктивных изменений лёгочной ткани ( $p = 0,014$ ) и большая степень неопределённости рентгенологических заключений ( $p = 0,003$ ).

5. Доказана высокая информативность диагностических методов QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold теста, Диаскинтеста и Gene-Xpert MTB-RIF для дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких: чувствительность – 90 %, 74,5 % и 63,8 %, специфичность – 84 %, 86 % и 98,1 % соответственно.

6. Созданная прикладная дифференциально-диагностическая компьютерная программа на основе предикторов заболеваний показала чувствительность и специфичность: для больных туберкулёзом лёгких – 95 % и 100 %, у пациентов со злокачественными новообразованиями лёгких – 90 % и 91,7 %, внебольничными пневмониями – 75 % и 100 %, с саркоидозом органов дыхания – 100 % и 84,8 % соответственно.

7. Применение алгоритма дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких и разработанной компьютерной программы позволяет установить точный диагноз в 98,6 % и сократить сроки госпитализации непрофильных пациентов фтизиатрического стационара до  $(19,2 \pm 7,9)$  дней,  $p = 0,0008$ .

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанный алгоритм и прикладная компьютерная программа дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких удобны в применении, высоко информативны и могут быть использованы как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, однако максимально полезны на догоспитальном этапе (комфортно для пациента и менее затратно для здравоохранения).

2. Прикладная компьютерная программа дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких, саркоидоза органов дыхания, злокачественных новообразований лёгких и внебольничной пневмонии даже при минимальном наборе диагностических данных позволяет с высокой вероятностью оценить наличие одного из четырёх заболеваний, сократить сроки диагностики и избежать госпитализации в противотуберкулёзный стационар больных с нетуберкулёзными заболеваниями, что минимизирует их контакт с бактериовыделителями.

3. Учитывая сопоставимую диагностическую эффективность QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold теста и Диаскинтеста, при меньшей стоимости последнего, применение его в практике предпочтительно.

4. У пациентов с подозрением на туберкулёз лёгких при отрицательных результатах микроскопии мокроты целесообразно применение МСКТ ОГК, Gene-Xpert MTB-RIF теста и Диаскинтеста до поступления в противотуберкулёзный стационар, что положительно отразится на длительности диагностического периода.

5. Рассчитанные коэффициенты пре- и послетестовых шансов пациента на наличие туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, злокачественных заболеваний и саркоидоза органов дыхания могут быть использованы терапевтами, пульмонологами, фтизиатрами и врачами других специальностей для принятия диагностических решений с позиций доказательной медицины.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБТ	антибактериальная терапия
ВГЛУ	внутригрудные лимфатические узлы
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВП	внебольничная пневмония
ВТС	видеоторакоскопия
ГОНКТБ	государственная областная Новосибирская клиническая туберкулёзная больница
ДИ	доверительный интервал
ДСТ	Диаскинтест
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗНЛ	злокачественные новообразования лёгких
ИФА	идиопатический фиброзирующий альвеолит
КТ	компьютерная томография
КУМ	кислотоустойчивые микобактерии
КФТ	квантифероновый тест
ЛМС	люминесцентная микроскопия
МБТ	микобактерии туберкулёза
МЛС	места лишения свободы
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость – устойчивость МБТ как минимум к изониазиду и рифампицину
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
НМФ	неспецифическая микрофлора
ННИИТ	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза» Министерства здравоохранения Российской Федерации
НСО	Новосибирская область

ОАК	общий анализ крови
ОГК	органы грудной клетки
ОК	опухолевые клетки
ОР	оценка рисков
ОШ	оценка шансов
ПВБ	промывные воды бронхов
ПМСП	первичная медико-санитарная помощь
ПТД	противотуберкулёзный диспансер
ПЦР	полимеразная цепная реакция
СОД	саркоидоз органов дыхания
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
ССС	сердечно-сосудистая система
СТБ	специализированная туберкулёзная больница
ТБ	туберкулёз
ТТФ	точный тест Фишера
УСГ	увеличение срока госпитализации
ФБС	фибробронхоскопия
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь лёгких
WHO	Всемирная организация здравоохранения

## СПИСОК ОБОЗНАЧЕНИЙ В РИСУНКАХ

«Симпт. интокс.»	симптомы интоксикации
Алкоголь	злоупотребления алкоголем
Атипич. клетки	обнаружение опухолевых клеток цитологически
Бессимпт. начало	бессимптомное начало
Более 2 сегм.	поражение более 2 лёгочных сегментов
Влаж. и сух. хрипы	влажные и сухие хрипы
Возраст старше (35, 45, 55)	возраст старше (35, 45 и 55) лет
Высок. С-реакт. белок	высокий уровень с-реактивного белка
Высок. фибриноген	высокий уровень фибриногена
Выявлен. при обращ.	выявление при обращении
Выявлен. при флюор.	выявление при флюорографии
Закл. диаг. «дисс. туб.»	заключительный диагноз «диссеминированный туберкулёз»
Закл. диаг. «инф. туб.»	заключительный диагноз «инфильтративный туберкулёз»
Закл. диаг. «очаг. туб.»	заключительный диагноз «очаговый туберкулёз»
Закл. диаг. «пневм.»	заключительный диагноз «пневмония»
Закл. диаг. «рак»	заключительный диагноз «рак лёгкого»
Закл. диаг. «сарк.»	заключительный диагноз «саркоидоз»
Ложнополож. МБТ	ложноположительное обнаружение микобактерий
МБТ(+) люминесц.	обнаружение микобактерий люминесцентной микроскопией
МБТ(+) посев	обнаружение микобактерий методом посева
Неспециф. лечение	неспецифическое антибактериальное лечение
Неспециф. ФБС	неспецифические изменения при фибробронхоскопии

Неспециф. флора	обнаружение неспецифической бактериальной флоры
Норм. кровь	нормальная картина крови
Притупл. перкут. звука	притупление перкуторного звука
Продукт. кашель	продуктивный кашель
Рентген. деструкция	рентгенологические признаки деструкции
Рентген. диссемин.	синдром лёгочной диссеминации
Рентген. инфильтрац.	синдром лёгочного затемнения
Рентген. норма	рентгенологические признаки нормы
Рентген. округл. затемн.	рентгенологические признаки круглой тени
Рентген. очаги	рентгенологические признаки очаговой тени
Рентген. плевр. выпот	рентгенологические признаки плеврального выпота
Снижение appet.	снижение аппетита
Сопут. гепатит	сопутствующий гепатит
Сопут. диабет	сопутствующий сахарный диабет
Сопут. пат. ЖКТ	сопутствующая патология органов пищеварения
Сопут. серд.-сосуд. пат.	сопутствующая сердечно-сосудистая патология
Сопут. ХОБЛ	сопутствующая ХОБЛ
Специф. ФБС	туберкулёз бронхов
Субфебрил.	субфебрильная температура
Туб. в прошлом	туберкулёз в анамнезе
Туб. контакт	контакт с больным туберкулёзом
Туб. контакт в МЛС (-семейный, -проф.)	контакт с больным туберкулёзом с мест лишения свободы ( – семейный, – профессиональный)
Фебрил.	фебрильная температура

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адамбекова, А. А. Тест Xpert MBT/RIF для диагностики туберкулёза и устойчивости к рифампицину – результаты внедрения в Кыргызской республике / А. А. Адамбекова, Д. А. Адамбеков, В. И. Литвинов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 1 – С. 34–36.
2. Аксенова, В. А. Методы контроля качества работы при массовой туберкулинодиагностике / В. А. Аксенова, Е. С. Овсянкина, Т. М. Александрова // Проблемы туберкулёза. – 2002. – № 2. – С. 3–5.
3. Алгоритмы диагностики и протоколы оказания медицинской помощи при пневмонии : методические рекомендации для врачей / И. В. Демко [и др.] – Москва, 2015. – 75 с.
4. Алексеева, Г. И. Сравнительная оценка эффективности автоматизированной системы «ВАСТЕС MGIT-960» при бактериологической диагностике туберкулёза / Г. И. Алексеева, Л. Г. Слепцова, Н. Г. Павлов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2011. – № 4. – С. 27–28.
5. Анодина-Андриевская, Е. М. Использование информационных технологий для анализа патологий лёгких с помощью рентгеновской компьютерной томографии / Е. М. Анодина-Андриевская // Альманах современной науки и образования. – 2015. – № 6 (96) – С. 13–15.
6. Антипушина, Д. Н. Саркоидоз органов дыхания у военнослужащих/ Д. Н. Антипушина, А. А. Зайцев // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – № 3, Т. 8. – С. 7–11.
7. Ариэль, Б. М. Саркоидоз: от морфологии к этиологии и патогенезу/ Б. М. Ариэль // Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулёза : материалы Всероссийской научно-практической конференции. – СПб., 2005. – С. 104–108.
8. Бабаева, И. Ю. Диссеминированный туберкулёз лёгких в современных эпидемиологических условиях (клиника, диагностика, патоморфология) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Бабаева Ирина Юрьевна ; Куб, гос. мед. акад. –

М., 2001. –23 с.

9. Балабанова, Я. М. Многофакторный подход к оценке диагностики и терапии специфических и неспецифических заболеваний лёгких : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.43, 14.00.26 / Балабанова Янина Михайловна ; Сам. гос. мед ун-т. – Самара, 2007 –47 с.

10. Баранова, О. П. Трудности диагностики саркоидоза органов дыхания/ О. П. Баранова, М. М. Илькович, А. А. Сперанская // Практическая медицина. – 2011. – № 3 (51). – С. 58–62.

11. Белокуров, М. А. Иммунологические методы в дифференциальной диагностике туберкулёза и саркоидоза органов дыхания / М. А. Белокуров, А. А. Старшинова, В. Ю. Журавлев // Медицинская иммунология. – 2015. – Том 17. – С. 129.

12. Белокуров, М. А. Информативность иммунологических тестов в дифференциальной диагностике саркоидоза органов дыхания II стадии и туберкулёза лёгких : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.16 / Белокуров Максим Андреевич ; С.-Петерб. науч.-исслед. ин-т фтизиопульмонологии. – Санкт-Петербург, 2016. – 126 с.

13. Белушков, В. В. Значение диаскинтеста и квантиферонового теста в диагностике туберкулёза у детей / В. В. Белушков // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7. – С. 34–39.

14. Биопсия в пульмонологии / И. В. Двораковская [и др.] // Библиотека патологоанатома. – СПб, 2011. – 71 с.

15. Болотова, Е. В. Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний лёгких на догоспитальном этапе / Е. В. Болотова, Л. В. Шульженко, В. А. Порханов // Пульмонология. – 2015. – № 1. – С. 41–44.

16. Больные саркоидозом лёгких: медико-социальная характеристика / М. Ф. Евстафьева [и др.] // Мед. сестра. – 2013. – № 5. – С. 32–35.

17. Борисов, С. Е. Морфологическая характеристика саркоидоза и особенности его диагностики при различных локализациях процесса / С. Е. Борисов, И. П. Соловьева, Е. Л. Гончарова// Саркоидоз: от гипотезы к

практике / под ред. А. А. Визеля. – Казань, 2004. – С. 56–64.

18. Бородина, Г. Л. Саркоидоз органов дыхания: распространённость, диагностика, лечение и реабилитация : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.04 / Бородина Галина Львовна ; Бел. гос. мед. ун-т. – Минск, 2013. – 54 с.

19. Васильев, И. В. Диагностическая эффективность метода EBUSTBNA для верификации изолированной лимфоаденопатии средостения/ И. В. Васильев // Эндоскоп. хирургия. – 2013. – №2. – С. 199–200.

20. Васильева, Е. В. Использование теста "QuantiFERON-TB Gold In-Tube" в диагностике туберкулёза лёгких / Е. В. Васильева, В. Н. Вербов, А. А. Тотолян // Инфекция и иммунитет. – 2012. – № 1-2. – С. 20–21.

21. Вентиляционно-перфузионная пульмоноскинтиграфия в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и периферического рака лёгкого / Ю. Б. Лишманов [и др.] // Сиб. мед. журн. – 2009. – № 2 (Вып. 1). – С. 37–41.

22. Вёрткин, А. Л. Пневмония в условиях многопрофильного стационара / А. Л. Вёрткин, Ж. М. Оралбекова // Терапевтический архив. – 2016. – № 3, Т. 88. – С. 13–17.

23. Веселов, А. В. Пневмонии у пожилых: особенности этиологии, клиники, лечения / А. В. Веселов // Фарматека. – 2007. – № 17. – С. 10–15.

24. Визель, А. А. Диагностический путь больных саркоидозом / А. А. Визель, И. Ю. Визель // 3-й Конгресс национальной ассоциации фтизиатров : сб. тезисов. – СПб., 2014. – С. 114–115.

25. Визель, И. Ю. Анализ выступлений и тезисов по саркоидозу, представленных на двадцать третьем Национальном конгрессе по болезням органов дыхания / И. Ю. Визель // Пульмонология. – 2013. – № 5. – С. 115–118.

26. Власов, П. В. Компьютерно-томографическая семиотика в пульмонологии / П. В. Власов, Н. В. Нуднов, Ж. В. Шейх // Медицинская визуализация. – 2010. – № 6. – С. 75–83.

27. Власов, П. В. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной полости / П. В. Власов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Издательский дом Видар,

2008. – С. 11–167.

28. Влияние внедрения адаптированных к российским условиям рекомендаций ВОЗ по борьбе с туберкулёзом на отечественные статистические показатели по туберкулёзу / Л. П. Капков [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 8. – С. 15–19.

29. Влияние неспецифических антимикробных препаратов (амоксициллин/клавулат, кларитромицин и имипенем/циластин) на течение туберкулёза лёгких и внебольничной пневмонии / В. Ю. Мишин [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 5. – С. 45–48.

30. Возможности и ограничения теста QuantiFERON-TB GOLD IN-TUBE в лабораторной диагностике туберкулёза лёгких/ Е. В. Васильева [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013. – № 2. – С. 13–17

31. Высоцкий, А. Г. Сравнительная оценка данных перфузионной пульмоноскопграфии с результатами мультисрезовой компьютерной томографии в диагностике буллезной эмфиземы лёгких / А. Г. Высоцкий, И. И. Пацкань // Укр. журн. хир. – 2010. – № 1. – С. 82–86.

32. Гаврисюк, В. К. Саркоидоз органов дыхания / под ред. В. К. Гаврисюка. – Киев, 2015. – 192 с.

33. Гельберг, И. С. Дифференциальная диагностика туберкулёза : учебное пособие / И. С. Гельберг. – Гродно : ГГМУ, 2010. – 34 с.

34. Гистиоцитоз лёгких из клеток Лангерганса как проблема клинической морфологии / И. В. Двораковская [и др.] // Вопр. онкологии. – 2014. – № 1, т. 60. – С. 109–117.

35. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланс ; пер. с англ. – М. : Практика, 1999. – 459 с.

36. Григорьева, Е. А. Исходы лечения впервые выявленных больных инфильтративным туберкулёзом лёгких, прогнозирование степени риска рецидива / Е. А. Григорьева, И. Ф. Копылова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2009. – № 9. – С. 16–19.

37. Грищенко, А. С. Компьютерная и магнитно-резонансная томографии

в диагностике рака лёгкого, осложнённого вторичным воспалительным процессом : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13 / Грищенко Александр Сергеевич ; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2014. – 175 с.

38. Двораковская И.В. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулёза и саркоидоза / И. В. Двораковская [и др.] // Арх. патологии. – 2014. – № 1, Т. 76. – С. 27–31.

39. Дворецкий, Л. И. Ошибки ведения больных внебольничной пневмонией. Можно ли их избежать? / Л. И. Дворецкий // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 23, Т.17. – С. 1533–1538.

40. Дейкина, О. Н. Дифференциальная диагностика пневмонии и туберкулёза лёгких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05, 14.00.26 / Дейкина Оксана Николаевна ; Моск. гос. мед.-стом. ун-т. – М., 2005. – 25 с.

41. Дейкина, О. Н. Проблемы дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и туберкулёза лёгких в общесоматическом стационаре / О. Н. Дейкина, В. Ю. Мишин, А. Г. Малявин // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2011. – № 4. – С. 122–123.

42. Демихова, О. В. Повышение эффективности выявления и диагностики туберкулёза / О. В. Демихова, М. А. Якимова, Л. П. Михеева // Туберкулёз в России год 2007 : материалы VIII российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 153–154.

43. Демихова, О. В. Пути оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулёза лёгких / О. В. Демихова, Н. Л. Карпина, Л. Н. Лепеха // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 11. – С. 15–20.

44. Диагностика полостных образований лёгких / В. Н. Яковлев [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 7. – С. 59–61.

45. Диагностика туберкулёза в учреждениях общей лечебной сети / Ф. Р. Исмаилова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2011. – № 4. – С. 72.

46. Диагностика туберкулёза. Туберкулин или диаскинтест – что выбрать? / Н. Н. Кисличкин [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2014. –

№ 5. – С. 50–55.

47. Диагностические ошибки при инфильтративных изменениях в лёгких / Карпина Н. Л. [и др.] // Врач. – 2015. – № 7. – С. 59–62.

48. Диаскинтест в диагностике туберкулёза в пульмонологическом отделении/ Е. А. Бородулина [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2011. – № 4. – С. 66.

49. Диссеминированные поражения лёгких во фтизиопульмонологической практике / А. А. Садовников [и др.] // Туберкулёз в России год 2007 : материалы VIII российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 202–203.

50. Дифференциальная диагностика внебольничной пневмонии и инфильтративного туберкулёза лёгких Диаскинтестом® / Е. А. Бородулина [и др.] // Пульмонология. – 2010. – № 3. – С. 89–91.

51. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулёза лёгких и некротизирующего саркоидного гранулематоза по данным морфологического исследования / Л. Н. Лепёха [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013. – № 2. – С. 36–41.

52. Дорожкова, И. Р. Повышение эффективности выделения и идентификации микобактерий в условиях централизованной микобактериологической лаборатории / И. Р. Дорожкова, М. В. Макарова, Г. Е. Фрейман // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2012. – № 6. – С. 21–26.

53. Дорошенкова, А. Е. Иммунологические исследования при диагностике диссеминированного туберкулёза лёгких и пневмонии в общей лечебной сети / А. Е. Дорошенкова, Н. В. Ставицкая, Т. И. Фролова // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2012. – Т. 27, № 3. – С. 42–45.

54. Журавлев, В. Ю. Особенности клинического течения и диагностики диссеминированного туберкулёза лёгких в современных условиях / В. Ю. Журавлев, Т. Н. Соловьева, Н. В. Козлова // Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулёза : сб. тр. Всероссийской научно-практической конференции. – СПб., 2005. – С. 72–74.

55. Заболеваемость и возможности диспансерного наблюдения больных саркоидозом в г. Омске / Д. В. Петров [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – № 4, Т. 3. – С. 29–32.
56. Зайков, С. В. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулёза лёгких / С. В. Зайков // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2009. – № 10. – <http://kiai.com.ua/articles/?num=32>
57. Иванова, Е. В. Заболеваемость и смертность населения трудоспособного возраста России по причине болезней органов дыхания в 2010–2012 гг. / Е. В. Иванова, Т. Н. Биличенко, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2015. – № 3. – С. 291–297.
58. Илькович, М. М. Диссеминированные заболевания лёгких / под ред. М. М. Ильковича. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 480 с.
59. Индукция IFN в образцах цельной венозной крови *in vitro* – тест для определения туберкулёзного инфицирования детей и подростков. / Л. И. Мордовская [и др.] // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2009. – № 6. – С. 19–24.
60. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь - август 2015 г. (по данным формы № 1 "Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях")//[http://rospotrebнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=4215](http://rospotrebнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=4215).
61. Казанцев, В. А. Инфекции нижних дыхательных путей: парадигма рациональной терапии / В. А. Казанцев // Consilium medicum. – 2013. – № 11. – С. 28–32.
62. Казеозная пневмония / В. В. Ерохин [и др.]. – М., 2008. – 191 с.
63. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) // Под редакцией А.Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М., 2016. – 250 с.
64. Качковский, М. А. Дифференциальная диагностика пневмонии и туберкулёза лёгких у пациента с лейкомоидной реакцией / М. А. Качковский, Т. М. Кузьмина, О. И. Лобанкова // Дневник казан. мед. школы. – 2014. – № 1 (4). – С. 66–70.

65. Кибрик, Б. С. Саркоидная реакция при метастатических поражениях лёгких / Б. С. Кибрик, В. М. Евстифеев // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013. – № 2. – С. 61–63.
66. Кизименко, Н. Н. Сравнительная эффективность лучевых методов в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний лёгких / Н. Н. Кизименко, Е. В. Болотова, Е. А. Литвиненко // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С. 893–896.
67. Кириллова, В. В. Аускультация легких. Учебно-методическое пособие / В. В. Кириллова. – Медицинская литература от издательства : Казань, 2012. – 40 с.
68. Кишкун, А. А. Клиническая лабораторная диагностика : учебное пособие / А. А. Кишкун. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 976 с.
69. Клинико-рентгенологические и бронхологические критерии диагностики центрального рака лёгкого в условиях фтизиопульмонологического стационара / Г. Н. Тамашакина [и др.] // Медицинская панорама. – 2011. – № 9. – С. 20–25.
70. Клиническая эффективность теста XPERT MTB/RIF / О. В. Филинчук [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 7. – С. 145–146.
71. Клинические исследования нового кожного теста Диаскинтест® для диагностики туберкулёза / В. И. Киселев [и др.] // Пробл. туб. – 2009. – № 2. – С. 1–8.
72. Кокс, Д. Р. Анализ данных типа времени жизни / Д. Р. Кокс, Д. Оукс // Москва : Финансы и статистика, 1988. – 191 с.
73. Корецкая, Н. М. Диаскинтест: новые возможности в диагностике туберкулеза / Н. М. Корецкая // Медицина в Кузбассе. – 2013. – № 4. – С. 3–8.
74. Корецкая, Н. М. Динамическая характеристика эпидемической ситуации по туберкулёзу в Красноярском крае / Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич, А. А. Наркевич // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 8–12.
75. Корецкая, Н. М. Своевременность выявления туберкулёза лёгких и факторы, на неё влияющие / Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич, Л. Г. Носова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5-1 (87) – С. 368–371.

76. Красноборова, С. Ю. Трудности и причины ошибок в диагностике туберкулёза лёгких зональной (долевой) протяжённости : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Красноборова Светлана Юрьевна ; Ур. науч.-иссл. ин-т фтизиопульмон. – Москва., 2004. – 28 с.

77. Краснов, В. А. Факторы, препятствующие улучшению ситуации по туберкулёзу в субъектах Сибирского федерального округа / В. А. Краснов, В. М. Чернышев, О. И. Стрельченко // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2012. – № 10. – С. 8–14.

78. Кривонос, П. С. Дифференциальная диагностика туберкулёза лёгких и пневмоний в амбулаторных условиях / П. С. Кривонос, В. Л. Крыжановский // Медицинская панорама. – 2010. – № 12. – С. 39–40.

79. Кривошеев, О. Г. Гранулематоз Вегенера / О. Г. Кривошеев, П. И. Новиков // Мед. вестн. – 2009. – № 25–26. – С. 494–495.

80. Куковицкая, В. В. Диссеминированный туберкулёз лёгких и проблема своевременности выявления туберкулёзного процесса / В. В. Куковицкая, В. П. Свистунова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008 – № 4. – С 19–21.

81. Левашев, Ю. Н. Применение малоинвазивных видеоторакоскопических вмешательств для диагностики диссеминированных процессов в лёгких и лимфоаденопатий средостения / Ю. Н. Левашев, А. В. Дайновец // Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулёза : тр. Всероссийской научно-практической конференции. – СПб., 2005. – С. 124–126.

82. Лепёха, Л. Н. Комплексная морфологическая диагностика туберкулёза и саркоидоза лёгких / Л. Н. Лепёха, С. А. Бурцева, Г. В. Евгущенко // Воен.- мед. журн. – 2012. – Т. 333, № 3. – С. 24–28.

83. Лепихина, Д. Н. Рентгеновская компьютерная томография в дифференциальной диагностике туберкулёза лёгких на амбулаторном этапе : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.19 / Лепихина Дарья Николаевна ; Объед. больн. с поликл. Управл. Далами Президента РФ. – Москва, 2006. – 23 с.

84. Литвиненко, Е. А. Повышение качества диагностики

интерстициальных заболеваний лёгких / Е. А. Литвиненко, Н. Н. Кизименко, Е. В. Болотова // Фунд. исследования. – 2014. – № 4-1. – С. 96–100.

85. Лукьяненко, Н. Я. Математический алгоритм построения оптимального стандарта в дифференциальной диагностике заболеваний органов грудной клетки / Н. Я. Лукьяненко, Я. Н. Шойхет, С. Л. Леонов // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 4. – С. 23–25.

86. Лысов, А. А. Диаскинтест в работе врача-фтизиатра / А. А. Лысов, А. В. Казаков, И. А. Рябцева // Сиб. мед. обозрение. – 2011. – № 6. – С. 110–113.

87. Медников, Б. Л. Кожная проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения) для идентификации туберкулёзной инфекции : пособие для врачей / Б. Л. Медников, Л. В. Слогоцкая. – Москва, 2009. – 28 с.

88. Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулёза органов дыхания МИНЗДРАВА РОССИИ от 29.12.2014 № 951.

89. Мишин, В. Ю. Дефекты лучевой диагностики при выявлении туберкулёза в поликлиниках / В. Ю. Мишин, М. А. Финогеева, С. П. Завражнов // Туберкулёз в России год 2007 : материалы VIII российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 158–159.

90. Мишин, В. Ю. Туберкулёз лёгких с лекарственной устойчивостью возбудителя / В. Ю. Мишин. – М., 2009. – 201 с.

91. Моисеева, Н. Н. Опыт применения кожной пробы с диаскинтестом при массовом обследовании на туберкулёз / Н. Н. Моисеева, В. С. Одинец // Туберкулёз и болезней лёгких. – 2015. – № 7. – С. 92–93.

92. Мотанова, Л. Н. Опыт применения диаскинтеста на территории с неблагоприятной эпидемической ситуацией / Л. Н. Мотанова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 4. – С. 34–39.

93. Мусатова, Н. В. Диагностика и дифференциальная диагностика милиарного туберкулёза лёгких / Н. В. Мусатова, Н. В. Кузьмина // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 98–101.

94. Надёжность ПЦР-анализа при обнаружении *M. tuberculosis* и мутации гена *gro В* при исследовании различного диагностического материала / З. Х. Нуритдинов [и др.] // Молодой учёный. – 2014. – № 16. – С. 123–125.
95. Насретдинова, Г. Р. Особенности клинических проявлений саркоидоза в республике Татарстан : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.43 / Насретдинова Гульназ Ринатовна ; Казан. гос. мед ун-т. – Москва., 2005. – 23 с.
96. Нейштадт, А. С. Этапы и качество лечебной диагностики пневмоний затяжного течения в туберкулёзном стационаре / А. С. Нейштадт, В. Б. Ивановский, М. Н. Паукер // Клиническая медицина. – 2011. – № 1. – С. 31–34.
97. Нечаев, В. И. Дифференциальная диагностика затяжной пневмонии, осложнённой гнойной деструкцией, у больных с факторами риска / В. И. Нечаев, А. В. Хованов, В. А. Барков // Пробл. туберкулёза и болезней лёгких. – 2007. – № 1. – С. 30–36.
98. Нечаева, О. Б. Целевые индикаторы и показатели государственной программы развития здравоохранения России до 2020 г. / О. Б. Нечаева, С. А. Стерликов, Н. Б. Хуриева // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 12. – С. 25–34.
99. Никитин, М. М. Роль современной цифровой рентгенографии при проверочных и диагностических исследованиях патологии органов и систем в амбулаторных условиях / М. М. Никитин, Г. В. Ратобыльский // Поликлиника. – 2014. – № 3. – С. 33–35.
100. Николаева, Г. М. Диагностика диссеминированного туберкулёза и других гранулематозных заболеваний лёгких (клинико-лабораторное исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.26 / Николаева Галина Михайловна ; Моск. науч.-прак. цент. борьбы с тубер. Цент. науч.-иссл. ин-т тубер. – Москва, 2004. – 44 с.
101. Новиков, Ю. К. Выбор антибактериальной терапии при внебольничных пневмониях / Ю. К. Новиков // Рус. мед. журн. – 2011. – № 8, Т. 19. – С. 481–483.
102. Новикова, А. С. Туберкулёз: структура заболеваемости и трудности

диагностики / А. С. Новикова, М. В. Ленёва // Молодой учёный. – 2014. – № 4. – С. 372–376.

103. Ноников, В. Е. Дифференциальная диагностика и лечение внебольничных пневмоний / В. Е. Ноников // Участковый терапевт. – 2008. – № 1. – С. 8–9.

104. Оптимизация дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и инфильтративного туберкулёза лёгких / Ю. Б. Лишманов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 2. – <http://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-differentsialnoy-diagnostiki-vnebolnichnoy-pnevmonii-i-infiltrativnogo-tuberkuleza-legkih>

105. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2014 году / под ред. О. В. Стрельченко, В. М. Чернышева, И. Ф. Мингазова. – Новосибирск, 2015. – 270 с.

106. Основные показатели противотуберкулёзной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах / О. В. Ревякина [и др.]. – Новосибирск, 2016. – 92 с.

107. Особенности диагностики и лечения больных саркоидозом на современном этапе / И. Я. Лупаенко [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 2 – С. 128–131.

108. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2012–2013 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Т. Ч. Касаева [и др.] : под ред. С. А. Стерликова – М. : РИО ЦНИИОИЗ, 2014. – 72 с.

109. Пальцев, М. А. Кожная проба с препаратом "ДИАСКИНТЕСТ" – новые возможности идентификации туберкулёзной инфекции / под ред. Академика РАН и РАМН М. А. Пальцева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Издательство "Шико", 2011. – 256 с.

110. Паролина, Л. Е. Трудности диагностики инфильтративных процессов в клинике туберкулёза / Л. Е. Паролина, Т. И. Морозова, Е. Н. Александрова // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 36–38.

111. Перельман, М. И Мысли о диагностике / М. И. Перельман // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2012. – № 5. – С. 3–4.
112. Перельман, М. И Фтизиатрия : национальное руководство // под ред. акад. РАМН М. И. Перельмана. – М., 2007. – 506 с.
113. Пневмония /[Электронный ресурс] // Информационный бюллетень ВОЗ № 331 ноябрь 2014. – Режим доступа : URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>).
114. Полежаев, Д. А. Рекомендации по диагностике рака легкого / Д. А. Полежаев, Г. А. Раскин, А. А. Феденко. – М., 2011. – 30 с.
115. Попова, А. Ю. Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3116-13 "Профилактика внебольничных пневмоний" Постановление от 18 ноября 2013 года № 62 [Электронный ресурс] / А. Ю. Попова. – Режим доступа : URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>).
116. Посаженникова, С. Ю. Диагностика и дифференциальная диагностика инфильтративного туберкулёза лёгких в условиях противотуберкулёзного учреждения федерального уровня : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.16, 14.01.13 / Посаженникова Светлана Юрьевна ; Центр. науч.-иссл. ин-т туберкул. – М., 2016. – 25 с.
117. Потанин, В. П. Ранняя диагностика рака легкого (обзор по материалам электронных средств массовой информации) / В. П. Потанин, А. В. Потанин // Практическая медицина. – 2009. – № 36. – С. 19–22.
118. Применение полимеразной цепной реакции для дифференциальной диагностики туберкулёза и других гранулематозных заболеваний при исследовании фиксированных биопсийных образцов / С. Г. Киреева [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2011. – № 7. – С. 34–38.
119. Проблемы морфологической диагностики туберкулёза / В. А. Цинзерлинг [и др.] // Арх. патологии. – 2015. – № 3. – С. 3–9.
120. Рак трахеи, бронхов и лёгкого на территории Амурской области / В. П. Гордиенко [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. –

№ 58. – С. 59–65.

121. Ратобыльский, Г. В. Сорок лет прогресса медицинской рентгенологии – базовой специальности нынешней лучевой диагностики / Г. В. Ратобыльский, Я. В. Лазарева, А. Н. Черний // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013. – № 12. – С. 26–32.

122. Рекомендации по ранней диагностике рака лёгкого для врачей первичного звена // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. –Т. 97, № 2. – С. 69–78.

123. Рентгенологические синдромы и диагностика болезней легких / под ред. Л. Д. Линденбратен, Л. Б. Наумов. – М. : Медицина, 1972. – 416 с.

124. Сагалович, В. Я. Опыт работы лечебно-диагностического консультативного отделения НИИ фтизиопульмонологии первого МГМУ им. И. М. Сеченова / В. Я. Сагалович // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2012. – № 7. – С. 32–38.

125. Салина, Т. Ю. Анализ причин позднего распознавания туберкулёза и рака лёгкого и пути повышения эффективности их дифференциальной диагностики / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2009. – № 10. – С. 7–12.

126. Салина, Т. Ю. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных поражений лёгких в условиях противотуберкулёзного диспансера и пути их решения / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова, Д. В. Балашов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013. – № 12. – С. 50–54.

127. Саркоидоз и проблемы его классификации / С. А. Терпигорев [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2012. – № 5. – С. 30–37.

128. Саркоидоз и сходные с ним гранулематозы, саркоидные реакции / А. А. Визель [и др.] // Саркоидоз : монография / под. ред. А. А. Визеля. – М. : Атмосфера, 2010. – С. 322–348.

129. Серов, О. А. Комплексный подход к оценке характера поражения бронхиального дерева у больных туберкулёзом лёгких с разной длительностью заболевания : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.16. / Серов Олег Алексеевич

; Новосиб. гос. мед. ун-т. – Новосибирск, 2013. – 18 с.

130. Сивакова, О. Д. Внебольничная пневмония: клинические особенности, фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические аспекты в Самарской области : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.25, 14.03.06 / Сивакова Ольга Дмитриевна ; Самарск. Гос. мед. ун-т. – Самара, 2014. – 24 с.

131. Слогоцкая, Л. В. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможность массового скрининга / Л. В. Слогоцкая, Е. М. Богородская // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2016. – № 5. – С. 5–16.

132. Слогоцкая, Л. В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулёзным, содержащим рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулёзной инфекции : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.01.16 / Слогоцкая Людмила Владимировна ; Моск. гор. науч.-прак. центр. борьбы с туберк. – Москва, 2011. – 45 с.

133. Сложный случай дифференциальной диагностики очагово-инфильтративных изменений лёгких во фтизиатрической практике / Карпина Н. Л. [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – № 5. – С. 36–41.

134. Современные принципы морфологической диагностики немелкоклеточного рака легкого на малом биопсийном и цитологическом материале / А. И. Павловская [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2012. – Т. 23. № 1. – С. 62–68.

135. Сперанская, А. А. Комплексное компьютерно-томографическое и радионуклидное исследование в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний лёгких : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.13 / Сперанская Александра Анатольевна ; СПб. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова. – СПб., 2013. – 38 с.

136. Спорные вопросы ультразвуковой диагностики при заболеваниях органов грудной клетки / Е. Ю. Дмитриева // Пульмонология. Аспекты диагностики. – 2010. – № 1. – С. 60–62.

137. Старшов, А. М. Spiрография для профессионалов. Методика и техника исследования функций внешнего дыхания / А. М. Старшов, И. В. Смирнов. – Познавательная книга Пресс, 2003. – 76 с.

138. Сторожкова, Г. И. Ультразвуковая визуализация воспалительных лёгочно-плевральных процессов : методические рекомендации для врачей / Г. И. Сторожкова, Б. Е. Шахов. – Москва, 2011. – С. 32.

139. Тарашкевич, Н. В. Эффективность молекулярно-генетического метода GeneXpert MTB/RIF для диагностики туберкулёза / Н. В. Тарашкевич, Е. С. Камёнок // Новые задачи современной медицины : материалы III междунар. науч. конф. (г. Санкт-Петербург, декабрь 2014 г.). – СПб. : Заневская площадь, 2014. – С. 68–70.

140. Трахтенберг, А. Х. Рак лёгкого / А. Х. Трахтенберг, В. И. Чисов. – М., 2009. – 656 с.

141. Трифонова, Н. Ю. Необходимость своевременного выявления больных туберкулёзом в современных условиях / Н. Ю. Трифонова, В. А. Стаханов, Н. Е. Галыгина // Вестник РУДН, серия : Медицина. – 2009 – № 4 – С. 278–281.

142. Трудности диагностики при диссеминированных процессах в лёгких / Е. Ю. Пономарева [и др.] // Клин. медицина. – 2013. – Т. 91, № 7. – С. 61–64.

143. Трудности дифференциальной диагностики туберкулёза и саркоидоза органов дыхания / М. В. Павлова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2016. – № 3. – С. 57–61.

144. Труфанов, Г. Е. Лучевая диагностика / под ред. Г. Е. Труфанова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 496 с.

145. Туберкулёз в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 311 с.

146. Тухбатуллин, М. Г. Рентгено-ультразвуковая картина при инфильтративном туберкулёзе лёгких / М. Г. Тухбатуллин, Р. Ш. Валиев, Е. С. Шамшурова // Практическая медицина. – 2014. – № 3 (79) – С. 139–142.

147. Тюрин, И. Е. Дифференциальная диагностика одиночных очагов в лёгких / И. Е. Тюрин // Поликлиника. – 2014. – № 3 (1). – С. 28–32.

148. Тюрин, И. Е. Международная конференция и школа для врачей «Торакальная радиология» 25–27 апреля 2012 г., Санкт-Петербург / И. Е. Тюрин // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2012. – Том 57. – № 4. – С. 80–82.

149. Федченкова, Г. Г. Комплексная лучевая и эндоскопическая диагностика внебольничной пневмонии : дис. ... докт. мед. наук : 14.00.19 / Федченкова Галина Герасимовна ; Росс. мед. акад. последипл. обр. – М., 2008. – 208 с.

150. Флетчер, Р. Клиническая медицина. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер ; пер. с англ. – 3-е изд. – М. : Медиа Сфера, 2004. – 352 с.

151. Формулировка патологоанатомического диагноза при болезнях органов дыхания (класс Х «Болезни органов дыхания» МКБ 10) : клинические рекомендации / Г. А. Франк [и др.] – Москва, 2015. – 41 с.

152. Хамитов Р.Ф. Внебольничные пневмонии у пожилых / Р. Ф. Хамитов // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – № 5., Т. 7. – С. 39–44.

153. Цветкова, О. А. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных поражений лёгких / О. А. Цветкова, К. Ю. Колосова // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 14., Т. 17 – С. 940–944.

154. Цинзерлинг, В. А. Школа инфекционной патологии А. В. Цинзерлинга: достижения и перспективы / В. А. Цинзерлинг // Арх. патологии. – 2014. – № 1. – С. 3–9.

155. Чернеховская, Н. Е. Рентгеноэндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания / Н. Е. Чернеховская, Г. Г. Федченко, В. Г. Андреев. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 256 с.

156. Черняев, А. Л. Диагностические ошибки в пульмонологии / А. Л. Черняев // Пульмонология. – 2005. – № 3. – С. 5–11.

157. Чучалин, А. Г. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме

федеральных согласительных клинических рекомендаций. Ч. 1 / А. Г. Чучалин, А. А. Визель, М. М. Илькович // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 62–70.

158. Чучалин, А. Г. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Ч. 2. / А. Г. Чучалин, А. А. Визель, М. М. Илькович // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 73–81.

159. Чучалин, А. Г. Затяжная пневмония / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 5–14.

160. Чучалин, А. Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 133–142.

161. Шейх, Ж. В. Компьютерная томография в диагностике абсцедирующей пневмонии / Ж. В. Шейх, А. П. Дунаев, Н. С. Дребушевский // Вестн. Рос.ассоц. радиологов. – 2011. – № 1. – С. 38.

162. Шилова, М. В. Совершенствование диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулёзных учреждений на основе персонального мониторинга пациентов с применением компьютерных технологий (обоснование и условия выполнения) / М. В. Шилова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 7. – С. 8–15.

163. Шмелев, Е. И. Дифференциальная диагностика саркоидоза / Е. И. Шмелев // Саркоидоз : монография / под. ред. проф. А. А. Визеля. – М. : Атмосфера, 2010. – С. 312–321.

164. Шмелев, Е. И. Очерки клинической пульмонологии: (к 25-летию отдела гранулематозных заболеваний лёгких Центрального НИИ туберкулёза РАМН) избранные труды / под ред. проф. Е. И. Шмелева. – М. : Атмосфера, 2012. – 186 с.

165. Эндобронхиальная биопсия в диагностике саркоидоза лёгких / В. П. Молодцова [и др.] // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2006. – № 4. – С. 28–31.

166. Юрасова, Е. Д. Эффективность выявления туберкулёза лёгких в

современных эпидемических условиях : автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.01.16 / Елена Дмитриевна Юрасова ; Центр. науч.-иссл. ин-т туберк. – М., 2011. – 25 с.

167. Яблонский, П. К. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 240 с.

168. A Case of Pulmonary Sarcoidosis which has Similar Findings of Miliary Tuberculosis / S. G. Ji [et al.] // Chonnam Med J. – 2007. – № 43 (3). – P. 220–223.

169. ACCESS Research Group: Design of A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) // Journal of Clinical Epidemiology. – 1999. – Vol. 52, Issue 12. – P. 1173–1186.

170. Adewole, O. O. Diagnostic Utility of QuantiFERON-TB Gold In-Tube in active pulmonary tuberculosis in Nigeria / O. O. Adewole, G. E. Erhabor, M. O. Sogaolu // West Afr. J. Med. – 2013. – Vol. 32, № 3. – P. 180–185.

171. Al-Khouzaie, T. H. Sarcoidosis in the eastern region of Saudi Arabia / T. H. Al-Khouzaie, Jaffar A. Al-Tawfiq, Faisal M. Al Subhi // Ann. Thorac. Med. – 2011. – Vol. 6. – № 1. – P. 22–24.

172. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) commonly misdiagnosed as pulmonary tuberculosis / M. Ashraf [et al.] // Pak. J. Chest Med. Sep. – 2007. – Vol. 13 (3). – P. 3–8.

173. Al-Zamel, F. A. Detection and diagnosis of Mycobacterium tuberculosis / F. A. Al-Zamel // Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. – 2009. – № 7 (9). – P. 1099–108.

174. Analysis of Factors Lowering Sensitivity of Interferon- $\gamma$  Release Assay for Tuberculosis / Thi Le Hang Nguyen [et al.] // PLoS One. – 2011. – № 6 (8). – P. 23806.

175. Ang, D. Fluoroquinolones may delay the diagnosis of tuberculosis / D Ang, A. A. Hsu, B. H. Tan // Singapore Med J. – 2006. – № 47. – P. 747–751.

176. Are interferon-gamma release assays useful for active tuberculosis in a high-burden setting? / D. I. Ling [et al.] // Eur Respir J. – 2011. – Vol. 38. – P. 649–656.

177. Assael R. Smears and cultures for diagnosis of pulmonary tuberculosis in an asymptomatic immigrant population / R. Assael, J. Cervantes, G. Barrera // Int. J. Gen. Med. – 2013. – Vol. 6. – P. 777–779.

178. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement

Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 14, № 4. – P. 735–737.

179. Atypical radiological manifestations of thoracic sarcoidosis: A review and pictorial essay / H. Al-Jahdali [et al.] // *Ann Thorac Med.* – 2013. – № 8. – P. 186–196.

180. Babu . Sarcoidosis in tuberculosis-endemic regions: India / K. Babu // *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 53.

181. Bai, L. Q. Factors associated with diagnostic delay for patients with smear-positive pulmonary tuberculosis in rural Hunan, China / L. Q. Bai, S. Y. Xiao // *ZhonghuaJie He He Hu Xi ZaZhi.* – 2004 – № 27. – P. 617–620.

182. Barrett, J. Pathways to the diagnosis of lung cancer in the UK: a cohort study / J. Barrett, W. Hamilton // *BMC FamPract.* – 2008. – № 9. – P. 31.

183. Baughan, P. Auditing the diagnosis of cancer in primary care: the experience in Scotland / P. Baughan, B. O'Neill, E. Fletcher // *Br J Cancer.* – 2009. – Vol. 101. – P. 87–91.

184. Baughman, R. P. A concise review of pulmonary sarcoidosis / R. P. Baughman, D. A. Culver, M. A. Judson // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 183. – P. 573–581.

185. Belaconi, I. Delayed Diagnosis of Sarcoidosis in Patient With Asthma-like Symptoms / I. Belaconi // *Chest.* – 2014. – № 145 (Sup. 3). – P. 227A.

186. Berlin, L. Accuracy of Diagnostic Procedures: Has It Improved Over the Past Five Decades? / L. Berlin // *AJR.* – 2007. – Vol. 188. – P. 1173–1178.

187. Bhatt, M. Pulmonary tuberculosis as differential diagnosis of lung cancer/ M. Bhatt, S. Kant, R. Bhaskar // *South Asian J Cancer.* – 2012. – № 1. – Vol. 1. – P. 36–42.

188. Broadway-Duren, J. B. A Systematic Review of the Literature on Sarcoidosis: Early Recognition and Diagnosis / J. B. Broadway-Duren // *Immunome Res.* – 2015. – № 11. – P. 084.

189. Causes and predictive factors associated with "diagnosis changed" outcomes in patients notified as tuberculosis cases in a private tertiary hospital /

B. J. Kang [et al.] // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. – 2013. – № 75 (6). – P. 238–243.

190. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2009. – № 58. – P. 7–10.

191. Chandra, T. J. Same day sputum smear microscopy approach with modified ZN staining for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a microscopy centre at Rajahmundry / T. J. Chandra, R. S. Raj, Y. V. Sharma // *Indian J. Med. Microbiol.* – 2014. – Vol. 32, № 2. – P. 153–156.

192. Characteristics and predictors of missed opportunities in lung cancer diagnosis: an electronic health record-based study / H. Singh [etal.] // *J ClinOncol.* – 2010. – № 28. – P. 3307–15.

193. Clinical impact and frequency of anatomic pathology errors in cancer diagnoses / S. S. Raab [et al.] // *Cancer*. – 2005. – Vol. 104. – P. 2205–2213.

194. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques enhanced the diagnosis yields of pulmonary tuberculosis patients with lymphadenopathy / S. Ren [et al.] // *Panminerva Med.* – 2013. – Vol. 55, № 4. – P. 363–370.

195. Community-acquired pneumonia and tuberculosis: differential diagnosis and the use of fluoroquinolones / R. F. Grossman [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases J Infect Dis.* – 2014. – № 18. – P. 14–21.

196. Comparison of antibody responses to seventeen antigens from *Mycobacterium tuberculosis* / X. Wu [et al.] // *ClinicaChim Acta.* – 2010. – Vol. 411, Iss. 19–20. – P. 1520–1528.

197. Cost implications of delays to tuberculosis diagnosis among pulmonary tuberculosis patients in Ethiopia / M. M. Mesfin [et al.] // *BMC Public Health.* – 2010. – № 10. – P. 173.

198. Coverage of clinic-based TB screening in South Africa may be low in key risk groups / N. McCreesh [et al.] // *Public Health Action.* – 2016. – Vol. 6. – P. 19–21.

199. Croskerry, P. Diagnostic Failure: A Cognitive and Affective Approach / P. Croskerry // *Advances in Patient Safety.* – 2005. – Vol. 2. – P. 241–254.

200. Culver, D. A. Sarcoidosis. / D. A. Culver // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2012. – № 32. – P. 487–511.
201. Current evidence on diagnostic accuracy of commercially based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis / S. Greco [et al.] // *Thorax.* – 2006. – № 61. – P. 783–90.
202. Delay in diagnosis of generalized miliary tuberculosis with osseo-articular involvement: a case report / Rodrigo Chaturaka, Atukorala Inoshi // *Journal of Medical Case Reports.* – 2011. – № 5 (512) <http://www.jmedicalcasereports.com/content/5/1/512>
203. Delay in diagnosis of lung cancer in general practice / M. Bjerager [et al.] // *Br J Gen Pract.* – 2006. – № 56 (532). – P. 863–868.
204. Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a survey in the Lazio region, Italy / P. Pezzotti [et al.] // *Epidemiology Biostatistics and Public Health.* – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 255–66.
205. Delay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis, London, 1998-2000: analysis of surveillance data / R. Alison [et al.] // *BMJ.* – 2003. – Vol. 326. – P. 909– 910.
206. Delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis in city hospitals / P. Mathur [et al.] // *Arch Intern Med.* – 1994. – 154. – №3. – P. 453–457.
207. Delayed diagnosis of sarcoidosis is common in Brazil / M. M. Rodrigues [et al.] // *J Bras Pneumol.* – 2013. – Vol. 39 (5). – P. 539–46.
208. Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission / J. E. Golub [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2006. – № 10. – P. 24–30.
209. Delays in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in India: a systematic review / C. T. Sreeramareddy [etal.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* –2014. – [Sreeramareddy-Qin-IJTLD-2014.pdf](#)
210. Demissie, M. Patients' and health service delay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Ethiopia / M. Demissie, B. Lindtjorn, Y. Berhane // *BMC PublicHealth.* – 2002. – № 2 (1). – P. 23.
211. Diagnosis of tuberculosis in an Indian population by an indirect ELISA protocol based on detection of Antigen 85 complex: a prospective cohort study /

R. S. Kashyap [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2007. – № 7. – P. 74.

212. Diagnostic accuracy of same-day microscopy versus standard microscopy for pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / J. L. Davis [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2013. – № 13. – P. 147–54.

213. Diagnostic delays in access to tuberculosis care in counties with or without the National Tuberculosis Control Programme in rural China / B. Xu [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2005. – № 9. – P. 784–790.

214. Diagnostic sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and tuberculin skin test in active tuberculosis: influence of immunocompromise and radiological extent of disease / L. Guglielmetti [et al.] // Infez Med. – 2012. – № 1. – P. 16–24.

215. Differences in clinical presentation among persons with pulmonary tuberculosis: a comparison of documented and undocumented foreign-born versus US-born persons / J. M. Achkar [et al.] // Clin Infect Dis. – 2008. – № 47. – P. 1277–83.

216. Disagreement in interpretation: a method for the development of benchmarks for quality assurance in imaging / D. J. Soffa [et al.] // J Am Coll Radiol. – 2004. – № 1. – P. 212–217.

217. Disayabutr, S. A case series of sarcoidosis with pulmonary involvement: various clinical and radiographic manifestations / S. Disayabutr, P. Pattanaprichakul, R. Ruangchira-Urai // J. Med. Assoc. Thai. – 2013. – Vol. 96, № 8. – P. 888–897.

218. Do adjunct tuberculosis tests, when combined with Xpert MTB/RIF, improve accuracy and the cost of diagnosis in a resource-poor setting? / G. Theron [et al.] // Eur Respir J. – 2012. – Vol. 40 (1). – P. 161–8.

219. Donowitz, G. R. Bacterial community-acquired pneumonia in older patients / G. R. Donowitz, H. L. Cox // Clin Geriatr Med. – 2007. – № 23. – P. 515–34.

220. Ellis, P. M. Delays in the diagnosis of lung cancer/ Peter M Ellis, Rachel Vandermeer / P. M. Ellis // J. Thorac. Dis. – 2011. – № 3. – P. 183–188.

221. Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas / J. Y. Wang [et al.] // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 903–908.

222. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in

diagnosing intrathoracic tuberculosis / J. Sun [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 96, № 6. – P. 2021–2027.

223. Epidemiology of interstitial lung diseases / D. Valeyre [et al.] // *Presse Med.* – 2010. – Vol. 39 (1). – P. 53–59.

224. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece / A. Karakatsania [et al.] // *Respir. Med.* – 2009. – Vol. 103. – № 8. – P. 1122–1129.

225. European cancer mortality predictions for the year 2013 / M. Malvezzi [et al.] // *Ann Oncol.* – 2013. – № 24. – P. 792–800.

226. Evaluation of heat shock proteins for discriminating between latent tuberculosis infection and active tuberculosis: A preliminary report / S. D. Shekhawat [et al.] // *J Infect Public Health.* – 2015. – Vol. 20. – P. S1876-0341.

227. Evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for the recovery of mycobacteria / M. V. Kanchana [et al.] // *Diagn Microbiol Infect Dis.* – 2000. – № 37. – P. 31–6.

228. Factors affecting delays in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey / D. Guneylioglu [et al.] // *Med SciMonit.* – 2004. – № 10. – P. 62–67.

229. Factors associated with patient and health care system delay in the diagnosis of tuberculosis in France / P. Tattevin [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2012. – Vol. 16, № 4. – P. 510–5.

230. Factors associated with patient and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in South India / R. Rajeswari [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2002. – № 6. – P. 789–795.

231. Factors influencing discordant results of the QuantiFERON-TB Gold In-tube test in patients with active TB / Y. L. Jeon [et al.] // *J. Infect.* – 2013. – № 67 (4). – P. 288–293.

232. Factors influencing discordant results of the QuantiFERON-TB Gold In-tube test in patients with active TB / John Z. Metcalfe [et al.] // *J Infect Dis.* – 2011. – Vol. 204, Sup. 4. – P. S1120–S1129.

233. Factors associated with misdiagnosis of smear-negative tuberculosis: an

experience in Taiwan / C. Y. Yang [et al.] // *Respiratory Care* – 2012. – Vol. 57. – №. 5. – P. 753–757.

234. False diagnosis of tuberculosis by culture. / V. Alonso [et al.] // *Medicina (B Aires)* – 2007 – Vol. 67 (3). – P. 287–94.

235. Fernandez Gonzalez, S. Epidemiology, presentation forms, radiological stage and diagnostic methods of sarcoidosis in the area of Leon (2001-2008) / S. Fernandez Gonzalez, R. Lopez Gonzalez // *Rev Clin Esp.* – 2011. – Vol. 211, № 6. – P 291–7.

236. Fluctuating Behavior and Influential Factors in the Performance of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay in the Diagnosis of Tuberculosis / L. Bao [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (8). – P. 01.

237. Gender difference in delays to diagnosis and health care seeking behaviour in a rural area of Nepal / M. Yamasaki-Nakagawa [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2001. – 5. – P. 24–31.

238. Global cancer statistics / A. Jemal [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2011. – № 61. – P. 69–90.

239. Gronowski Between a Rock and a Hard Place: Disclosing Medical Errors / G. Crone Kimberley [et al.] // *Clinical Chemistry.* – 2006. – № 52. – P. 1809–1814.

240. Health care access for refugees and immigrants with precarious status: public health and human right challenges / C. Rousseau [et al.] // *Can J Public Health.* – 2008. – Vol. 99. – P. 290–2.

241. High resolution chest CT in patients with pulmonary tuberculosis: characteristic findings before and after antituberculous therapy / J. J. Lee [et al.] // *Eur J Radiol.* – 2008. – № 67. – P. 100–4.

242. How do patients access the private sector in Chennai, India? An evaluation of delays in tuberculosis diagnosis / L. Bronner Murrison [et al.] // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* – 2016. – Vol. 20, № 4. – P. 544–551.

243. Iannuzzi M. C. Sarcoidosis / M. C. Iannuzzi, B. A. Rybicki, A. S. Teirstein // *New England Journal of Medicine.* – 2007. – Vol. 357. – P. 2153–2166.

244. Imaging features of lung carcinoma, pulmonary tuberculoma, and

inflammatory pseudotumor on helical incremental dynamic CT scana report of 44 cases / S. T. Feng [et al.] // *Ai Zheng*. – 2006. – № 25 (3). – P. 348–351.

245. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK / J. Gribbin [et al.] // *Thorax*. – 2006. – V. 61. – № 11. – P. 980.

246. Increased tuberculosis burden due to demographic transition in Korea from 2001 to 2010 / Y. K. Park [et al.] // *Tuberc Respir Dis*. – 2013. – Vol. 74. – P. 104–110.

247. Influence of bacilli Calmette-Gerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? / F. Tissot [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2005. – Vol. 40. – P. 211–217.

248. Influence of previous tuberculin skin test on serial IFN- $\gamma$  release assays / I. Sauzullo [et al.] // *Tuberculosis (Edinb)*. – 2011. – Vol. 91 (4). – P. 322–326.

249. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes / M. A. Beckles [et al.] // *Chest*. – 2003. – № 123 (Sup. 1). – P. 97S–104S.

250. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / M. Sester [et al.] // *Eur Respir J*. – 2011. – № 37. – P. 100–111.

251. Interpretation of Plain Chest Roentgenogram / Suhail Raouf [et al.] // *CHEST*. – 2012. – Vol. 141, № 2. – P. 545–558.

252. Is the delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis related to exposure to fluoroquinolones or any antibiotic? / M. Wang [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2011. – № 15. – P. 1062–8.

253. Ismail, Y. Tuberculosis: are we missing the diagnosis? / Y. Ismail // *Sing. Med. J*. – 2002. – № 43 (4). – P. 172–176.

254. Judson, M. A. The diagnosis of sarcoidosis / M. A. Judson // *Clin Chest Med*. – 2008. – № 29 (3). – P. 415–27.

255. Khalil, K. F. Comparison of sensitivity of QuantiFERON-TB gold test and tuberculin skin test in active pulmonary tuberculosis / K. F. Khalil, A. Ambreen, T. J. Butt // *J Coll Physicians Surg Pak*. – 2013. – Vol. 23 (9). – P. 633–6.

256. Kiwuwa, M. S. Patient and health service delay in pulmonary tuberculosis

pateints attending a referral hospital: a cross-sectional study / M. S. Kiwuwa, K. Charles, M. K. Harriet // BMC Public Health. – 2005. – № 5. – P. 122–129.

257. Koyi, H. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors / H. Koyi, G Hillerdal, E. Branden // Lung Cancer. – 2002. – № 35. – P. 53–57.

258. Kuhn, G. J. Diagnostic errors/ G. J. Kuhn // Acad. Emerg. Med. – 2002. – № 9 (7). – P. 740–750.

259. Kumar, R. Sarcoidosis in north Indian population: a retrospective study // R. Kumar, N. Goel, S. N. Gaur / Indian J. Chest Dis Allied Sci. – 2012. – Vol. 54, № 2. – P. 99–104.

260. Kwon, Y. S. Diagnosis of pulmonary tuberculosis and nontuberculous mycobacterial lung disease in Korea / Y. S. Kwon, W. J. Koh // Tuberc Respir Dis. – 2014. – № 77. – P. 1–5.

261. Lepekha, L. N. Complex morphological diagnostics of tuberculosis and sarcoidosis of the lungs / L. N. Lepekha, S. A. Burtseva, G. V. Evgushchenko // Voen. Med. Zh. – 2012. – № 333 (3). – P. 24–29.

262. Lung cancer awareness and anticipated delay before seeking medical help in the middle-belt population of Nigeria / O. O. Desalu [et al.] // Source: The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2016. – Vol. 20. – P. 560–566.

263. Lung cancer: an exploration of patient and general practitioner perspectives on the realities of care in rural Western Australia / S. E. Hal [et al.] Aust J Rural Health. – 2008. – № 16. – P. 355–62.

264. Lynch J. P. Computed tomographic scanning in sarcoidosis / J. P. Lynch // Semin Respir Crit Care Med. – 2003. – Vol. 24. – P. 393–418.

265. Mackillop, W. J. Killing time: the consequences of delays in radiotherapy / W. J. Mackillop // Radiother Oncol. – 2007. – Vol. 84 – P. 1–4.

266. Madebo, T. Delay in Treatment of Pulmonary Tuberculosis: An Analysis of Symptom Duration Among Ethiopian Patients / T. Madebo, B. Lindtjorn // MedGenMed. USAID Horn of African Pastoral Interventions. – 2005. – Vol. 19 (1). – P. 112–119.

267. Menzies, T. Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent

tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research march / T. Menzies, M. Pai, G. Comstock // *Annals. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146. – P. 340–354.

268. Meta-analysis to compare the accuracy of GeneXpert, MODS and the WHO 2007 algorithm for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis / S. Walusimbi [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 507.

269. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / M. Reck [et al.] // *Ann Oncol.* – 2014. – Vol. 25 (sup. 3). – P. iii27-iii39.

270. Molecular Analysis of Sarcoidosis Tissues for Mycobacterium Species DNA / W. P. Drake [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2002. – № 8 (11). – P. 1334–1341.

271. Mortaz, E. Sarcoidosis: Role of non-tuberculosis mycobacteria and Mycobacterium tuberculosis / Esmail Mortaz, I. M. Adcock, P. J. Barnes // *International Journal of Mycobacteriology.* – 2014. – Vol. 3, Issue 4. – P. 225–229.

272. Multicenter evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for recovery of mycobacteria / B. A. Hanna [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 1999. – № 37. – P. 748–752.

273. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. – London, 2016. – 177 p.

274. Nested PCR in lung tissue for diagnosis of pulmonary tuberculosis / J. S. Park [et al.]. – *Eur Respir J.* – 2010. – № 35. – P. 851–7.

275. Newer fluoroquinolones for treating respiratory infection: do they mask tuberculosis? / K. C. Chang [et al.] // *Eur Respir J.* – 2010. – № 35. – P. 606–613.

276. Newman, K. L. Occupational causes of sarcoidosis / K. L. Newman, L. S. Newman // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2012. – № 12. – P. 145–150.

277. Pai, M. Diagnosis of pulmonary tuberculosis: recent advances / M. Pai // *J. Indian Med. Assoc.* – 2013. – Vol. 111, № 5. – P. 332–336.

278. Park, H. Whole blood interferon- $\gamma$  release assay is insufficient for the diagnosis of sputum smear negative pulmonary tuberculosis / H. Park // *Yonsei Med. J.* – 2014. – Vol. 55, № 3. – P. 725–731.

279. Patient and health care system delays in the start of tuberculosis treatment

in Norway / M. G. Farah [et al.] // BMC Infect Dis. – 2006. – № 6. – <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/6/33>

280. Perera, Th. Pulmonary emergencies in the elderly / Thomas Perera // В кн: Geriatric Emergency Medicine. – Cambridge University Press, 2014. – P. 185–198.

281. Piccazzo, R. Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review / R. Piccazzo, F. Paparo, G. Garlaschi // J. Rheumatol. Suppl. – 2014. – Vol. 91. – P. 32–40.

282. Polybacterial aetiology and outcomes in patients with community-acquired pneumonia / S. Kumagai [et al.] // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2016. – V. 20, № 1. – P. 129–135.

283. Prasse, A. Granulomatous lung and systemic diseases / A. Prasse, G. Kayser, J. Müller-Quernheim // Internist (Berl). – 2013. – 54 (№4). – P. 416–425.

284. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance / C. C. Boehme [et al.] // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 1005–15.

285. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF / K. Weyer [et al.] // Eur Respir J. – 2013. – Vol. 42. – P. 252–71.

286. Rapid, sensitive, and specific detection of Mycobacterium tuberculosis complex by real-time PCR on paraffin-embedded human tissues / H. S. Lee [et al.] // J Mol Diagn. – 2011. – № 13. – P. 390–4.

287. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection / L. Richeldi // Am J Respir Crit Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 736–742.

288. Role of Cytology in the Management of Non-Small-Cell Lung Cancer / A. H. Fischer [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29. – P. 1–2.

289. Rosen, A. B. Challenges in building disease-based national health accounts / A. B. Rosen, D. M. Cutler // Medical care. – 2009. – Vol. 47 (7 Sup. 1). – P. S7.

290. Routine chest radiography in a primary care setting / S. Tigges [et al.] // Radiology. – 2004. – Vol. 233. (2). – P. 575–578.

291. Rural poverty and delayed presentation to tuberculosis services in Ethiopia

/ A. Cambanis [et al.] // Trop Med Int Health. – 2005. – № 10. – P. 330–5.

292. Ryu, Yon Ju Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: Recent Advances and Diagnostic Algorithms / Yon Ju Ryu // Tuberculosis and Respiratory Diseases. – 2015. – Vol. 78. – № (2). – P. 64–71.

293. Sarcoidosis / H. Nunes [et al.] // Orphanet J Rare Dis. – 2007. – № 2. – P. 46. – <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-2-46> PMCID:PMC2169207

294. Sarcoidosis and tuberculosis: the same disease with different manifestations or similar manifestations of different disorders / D. Gupta [et al.] // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 506–516.

295. Sarcoidosis in Ireland: Regional differences in prevalence and mortality from 1996-2005 / T. T. Nicholson [et al.] // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2010. – V. 27, № 2. – P. 111.

296. Sarcoidosis presenting in patients older than 50 years / R. Lenner [et al.] // Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. – 2002. – № 19. – P. 143–147.

297. Sarcoidosis: challenging diagnostic aspects of an old disease / P. Spagnolo [et al.] // Am J Med. – 2012. – Vol. 125. – P. 118–125.

298. Sarcoidosis-related Mortality in the United States from 1988 to 2007 / Jeffrey J. Swigris [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – V. 183. – № 11. – P. 1524–1530.

299. Silva D. R., Alice Mânica Müller and Paulo de Tarso Roth Dalcin. Factors associated with delayed diagnosis of tuberculosis in hospitalized patients in a high TB and HIV burden setting: a cross-sectional study / D. R. Silva, A. M. Müller, P. de T. Roth Dalcin // BMC Infectious Diseases. – 2012. – № 12. – P. 57.

300. Simpson, G. Use of thoracic computed tomography by general practitioners / G. Simpson, G. S. Hartrick // Med J Aust. – 2007. – Vol. 187 (1). – P. 43–46.

301. Socio-economic, gender and health services factors affecting diagnostic delay for tuberculosis patients in urban Zambia / D. M. Needham [et al.] // Trop. Med. Int. Health. – 2001 – № 6. – P. 256–259.

302. Stapley, S. Negative chest x-ray in primary care patients with lung cancer / S. Stapley, D. Sharp, W. Hamilton // Br J Gen Pract. – 2006. – Vol. 56. – P. 570–573.

303. Storla, D. G. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis / D. G. Storla, S. Yimer, G. A. Bjune // *BMC Public Health*. – 2008. – № 8. – P. 15.
304. Takashima, T. Mycobacterial tests / T. Takashima // *Kekkaku*. – 2008. – Vol. 83 (1). – P. 43–59.
305. Talmadge, K. E. Clinical manifestations and diagnosis of sarcoidosis / eds. K. E. Talmadge, K. R. Flaherty, H. Hollingsworth. – 2012.
306. Tanaka, H. Differential diagnosis of pulmonary mycobacterial infection; radiological findings mimicking tuberculosis or nontuberculosis mycobacterial pneumonia // H. Tanaka, Y. Yamada, E. Ito // *Kekkaku*. – 2009. – № 84 (№ 8). – P. 585–590.
307. The diagnostic value of dynamic CT in solitary pulmonary nodules: a prospective study / Y. Huang [et al.] // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. – 2005. – Vol. 27 (6). – P. 360–3.
308. The role of technical assistance in expanding access to Xpert® MTB/RIF: experience in sub-Saharan Africa / N. Umubyeyi [et al.] // *Public Health Action*. – 2016. – Vol. 6. – P. 19–21.
309. The time delay between when patients present with symptoms of tuberculosis at TC Newman Hospital, Paarl and the start of their treatment / E. Basson [et al.] // *SA FamPract*. – 2007. – Vol. 49. – № 3. – P. 17.
310. The utility of the chest radiograph in diagnosing exacerbations of pulmonary sarcoidosis / M. A. Judson [et al.] // *Respirology*. – 2008. – № 13. – P. 97–102.
311. Think TB! Is the diagnosis of pulmonary tuberculosis delayed by the use of antibiotics? / S. E. Craig [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2009. – № 13. – P. 208–213.
312. Tod, A. M. Diagnostic delay in lung cancer: a qualitative study / A. M. Tod, J. Craven, P. Allmark // *Journal of Advanced Nursing*. – 2008. – V. 61, Iss. 3 – P. 336–343.
313. Treatment seeking behaviour of smear-positive tuberculosis patients diagnosed in Burkina Faso / M. Ouedraogo [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2006. – № 10. – P. 184–187.

314. Tuberculosis and AIDS stigma among patients who delay seeking care for tuberculosis symptoms / P. Pungrassami [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2010. – № 14. – P. 181–187.

315. Typical and atypical pattern of pulmonary sarcoidosis at high-resolution CT: relation to clinical evolution and therapeutic procedures / R. Polverosi [et al.] // *Radiol Med.* – 2013. – Vol. 119. – P. 384–392.

316. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study / G. Ferrara [et al.] // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367. – P. 1328–1334.

317. Usefulness of sputum induction with hypertonic saline in a real clinical practice for bacteriological yields of active pulmonary tuberculosis / G. M. Seong [et al.] // *Tuberc Respir Dis.* – 2014. – Vol. 76. – P. 163–8.

318. Waterer, G. W. Delayed administration of antibiotics and atypical presentation in community-acquired pneumonia / G. W. Waterer, L. A. Kessler, R. G. Wunderink // *Chest.* – 2006. – № 130. – P. 11–15.

319. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study / W. Hamilton [et al.] // *Thorax.* – 2005. – Vol. 60. – P. 1059–1065.

320. WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update. Geneva: World Health Organization, 2013. – Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/112472#sthash.WDSfafG9.dpuf>.

321. WHO. Early detection of tuberculosis: an overview of approaches, guidelines and tools. Geneva: World Health Organization, 2011. – <http://www.who.int/iris/handle/10665/70824#sthash.TN5snAtB.dpuf>.

322. WHO. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization, 2015.– 204 c.

323. WHO. Same-day diagnosis of tuberculosis by microscopy: WHO policy statement [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2011 [cited 2015 Mar 1]. –

<http://www.who.int/iris/handle/10665/44603#sthash.gvkTkPOD.dpuf>.

324. Why do patients with a cough delay seeking care at Lusaka urban health centers? A health systems research approach / P. Godfrey-Faussett [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2002. – № 6. – P. 796–805.

325. Xpert®MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults / K. R. Steingart [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24448973>.

326. Yang, J. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration can differentiate between tuberculosis and sarcoidosis / J. Yang, E. Linghu // *Endoscopy.* – 2012. – Vol. 44, № 4. – P. 438.

327. Yimer, S. Diagnostic and treatment delay among pulmonary tuberculosis patients in Ethiopia: a cross sectional study *BMC Infectious Diseases* / S. Yimer, G. Bjune, G. Alene G. // *BMC Infectious Diseases.* – 2005. – № 5. – P. 112.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Программа исследования. . . . . С. 59
2. Рисунок 2 – Распределение пациентов I группы в соответствии с заключительными диагнозами. . . . . С. 64
3. Рисунок 3 – Схема распределения пациентов II группы в соответствии с заключительными диагнозами. . . . . С. 69
4. Рисунок 4 – Структура случаев госпитализации пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями в противотуберкулёзные стационары. . . . . С.79
5. Рисунок 5 – Ассоциация анамнестических, клинических, лабораторных и рентгенологических параметров с заключительными диагнозами «туберкулёз» и «пневмония». . . . . С. 101
6. Рисунок 6 – МСКТ-изображение органов грудной клетки пациентки Д. Справа в С2 и С6, слева в проекции С1-2 определяются полости распада. . . . . С. 107
7. Рисунок 7 – Микропрепарат лёгкого пациентки Д. (материал биопсии): гранулёмы саркоидного типа, окружённые зрелым фиброзом. В просветах альвеол большие скопления макрофагов, пронизанных коллагеновыми волокнами. . . . . С. 108
8. Рисунок 8 – Микропрепарат лёгкого пациентки Д. (материал биопсии): гранулематозное воспаление стенки мелкого бронха с частичной окклюзией просвета. . . . . С. 109
9. Рисунок 9 – Микропрепарат внутригрудного лимфатического узла пациентки Д. (материал биопсии): в лимфоузле саркоидные гранулёмы и зрелый фиброз вытесняют лимфоидную ткань. . . . . С. 110
10. Рисунок 10 – Срок первичного обращения к врачу больных в I группе наблюдения. . . . . С. 115
11. Рисунок 11 – Срок первичного обращения к врачу больных во II группе наблюдения. . . . . С. 116

12. Рисунок 12 – МСКТ ОГК пациентки К., 45 лет. . . . . С. 120
13. Рисунок 13 – МСКТ ОГК пациентки К., 45 лет. . . . . С. 120
14. Рисунок 14 – Сроки установления диагноза у больных в зависимости от профессиональной деятельности. . . . . С. 125
15. Рисунок 15 – Влияние наличия сопутствующей ХОБЛ на сроки диагностики. . . . . С. 126
16. Рисунок 16 – Влияние на сроки диагностики применения противотуберкулёзной терапии у больных нетуберкулёзными заболеваниями лёгких на этапе ПТД. . . . . С. 127
17. Рисунок 17 – Сроки диагностики в зависимости от количества симптомов заболевания. . . . . С. 129
18. Рисунок 18 – Обзорная рентгенограмма ОГК больного В., 46 лет. . . С. 132
19. Рисунок 19 – Микропрепарат лёгкого больного В., 46 лет (материал биопсии): аденокарцинома в лёгких. . . . . С. 133
20. Рисунок 20 – Микропрепарат желудка больного В., 46 лет (материал биопсии): аденокарцинома в желудке. . . . . С. 133
21. Рисунок 21 – Микропрепарат почки больного В., 46 лет (материал биопсии): метастатическое поражение. . . . . С. 134
22. Рисунок 22 – Сроки госпитализации больных с нетуберкулёзными заболеваниями в I группе наблюдения во фтизиатрическом стационаре. . . . . С. 139
23. Рисунок 23 – Ассоциация параметров с положительным результатом микроскопии мокроты (люминесцентный метод), n = 383. . . . . С. 148
24. Рисунок 24 – Ассоциация параметров с позитивной культурой МБТ, n = 383. . . . . С. 149
25. Рисунок 25 – Ассоциация параметров с позитивным результатом микроскопии мокроты (люминесцентный метод) у больных туберкулёзом лёгких. . . . . С. 150
26. Рисунок 26 – Ассоциация параметров с позитивной культурой МБТ

- у больных туберкулёзом лёгки. . . . . С. 151
27. Рисунок 27 – Ассоциация параметров с выявлением рентгенологических признаков синдрома лёгочного затемнения, n = 383. . . . . С. 152
28. Рисунок 28 – Ассоциация параметров с выявлением рентгенологических признаков синдрома лёгочной диссеминации, n = 383. . . . . С. 153
29. Рисунок 29 – Ассоциация параметров с рентгенологическими признаками синдрома лёгочной диссеминации у пациентов с туберкулёзом и нетуберкулёзной патологией. . . . . С. 154
30. Рисунок 30 – Ассоциация параметров с рентгенологическими признаками синдрома лёгочного затемнения у пациентов с туберкулёзом и нетуберкулёзной патологией. . . . . С. 155
31. Рисунок 31 – Ассоциация параметров с выявлением рентгенологических признаков очаговых изменений, n = 383. . . . . С. 156
32. Рисунок 32 – Ассоциация параметров с выявлением рентгенологических признаков распада, n = 383. . . . . С. 157
33. Рисунок 33 – Ассоциация параметров с распространённостью лёгочного процесса, n = 383. . . . . С. 158
34. Рисунок 34 – Сроки госпитализации при диагнозе, основанном на данных морфологического исследования. . . . . С. 164
35. Рисунок 35 – Сроки госпитализации при различных вариантах смены диагностической гипотезы. . . . . С. 165
36. Рисунок 36 – Сроки госпитализации у пациентов с сомнительным заключительным диагнозом. . . . . С. 165
37. Рисунок 37 – Сроки госпитализации при различной степени неопределённости результата рентгенологического исследования. . . . . С. 167
38. Рисунок 38 – Сроки госпитализации при наличии затруднений в интерпретации рентгенограмм. . . . . С. 168
39. Рисунок 39 – Сроки госпитализации при наличии непоказанного

	противотуберкулёзного лечения у пациентов с нетуберкулёзной патологией. . . . .	C. 171
40.	Рисунок. 40 – Результаты бактериологического исследования у больных. . . . .	C. 175
41.	Рисунок 41 – Результаты ДСТ и КФТ у больных туберкулёзом лёгких. . . . .	C. 181
42.	Рисунок 42 – Результаты ДСТ и КФТ у больных нетуберкулёзными заболеваниями лёгких. . . . .	C. 181
43.	Рисунок 43 – МСКТ ОГК больной Р., 40 лет от 22.10.2013. . . . .	C. 183
44.	Рисунок 44 – МСКТ ОГК больной Р., 40 лет от 18.11.2013. . . . .	C. 184
45.	Рисунок 45 – МСКТ ОГК больной Р., 40 лет от 21.01.2014. . . . .	C. 185
46.	Рисунок 46 – Сроки госпитализации диагностических пациентов во II группе наблюдения. . . . .	C. 195
47.	Рисунок 47 – Сроки верификации диагноза у пациентов с нетуберкулёзными заболеваниями I и II групп во фтизиатрическом стационаре. . . . .	C. 196
48.	Таблица 1 – Социальный статус больных I и II групп наблюдения. . . . .	C. 72
49.	Таблица 2 – Сопутствующие заболевания у пациентов I и II групп наблюдения. . . . .	C. 73
50.	Таблица 3 – Гендерные особенности пациентов с заболеваниями лёгких. . . . .	C. 81
51.	Таблица 4 – Наличие туберкулёзного контакта и его характеристика у больных с различными заболеваниями лёгких. . . . .	C. 82
52.	Таблица 5 – Характеристика начала заболевания у пациентов с различными заболеваниями лёгких. . . . .	C. 84
53.	Таблица 6 – Клинические проявления туберкулёза и нетуберкулёзных заболеваний лёгких. . . . .	C. 86
54.	Таблица 7 – Частота и характер физикальных данных у больных туберкулёзом и нетуберкулёзными заболеваниями лёгких. . . . .	C. 89
55.	Таблица 8 – Спектр коморбидности у больных туберкулёзом и	

	нетуберкулёзными заболеваниями лёгких. . . . .	С. 90
56.	Таблица 9 – Характеристика гематологических нарушений больных туберкулёзом и нетуберкулёзными заболеваниями лёгких. . . . .	С. 92
57.	Таблица 10 – Характеристика рентгенологических изменений у пациентов туберкулёзом и нетуберкулёзными заболеваниями лёгких. . . . .	С. 94
58.	Таблица 11 – Предикторы туберкулёза лёгких. . . . .	С. 97
59.	Таблица 12 – Предикторы инфильтративного туберкулёза лёгких. . . . .	С. 99
60.	Таблица 13 – Предикторы диссеминированного туберкулёза лёгких. . . . .	С. 100
61.	Таблица 14 – Предикторы внебольничной пневмонии. . . . .	С. 102
62.	Таблица 15 – Предикторы злокачественных новообразований лёгких. . . . .	С. 103
63.	Таблица 16 – Предикторы саркоидоза органов дыхания. . . . .	С. 105
64.	Таблица 17 – Общие сроки диагностики заболеваний в группах наблюдения. . . . .	С. 114
65.	Таблица 18 – Структура заключительных диагнозов у пациентов, получавших антибактериальную терапию на амбулаторном этапе. . . . .	С. 122
66.	Таблица 19 – Соотношение предварительных и заключительных диагнозов в группе ретроспективного исследования. . . . .	С. 137
67.	Таблица 20 – Сроки госпитализации больных и сопряжённые с ними факторы при основных нетуберкулёзных заболеваниях. . . . .	С. 144
68.	Таблица 21 – Анамнестические и социально-демографические предикторы туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, злокачественных новообразований лёгких и саркоидоза органов дыхания. . . . .	С. 186
69.	Таблица 22 – Клинические предикторы туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, злокачественных новообразований лёгких и саркоидоза органов дыхания. . . . .	С. 187
70.	Таблица 23 – Лабораторные и рентгенологические предикторы	

туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, злокачественных  
новообразований лёгких и саркоидоза органов дыхания. . . . . С. 188

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

## СКРИНШОТЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАЛИЧИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА, САРКОИДОЗА, ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЁГКИХ И ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

оценка вероятности - Microsoft Excel некоммерческое использование

	AQ12	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB
1	Признак	городские жители	мужской пол	возраст старше 45 лет	Низкий доход возраст старше 55 лет	Случайные	Безработные	Студенты/учащиеся	Пенсионеры	фермеры	контакт	семейный	МЛС	ТБ в анамнезе	Проф. вредность	Заболевание алкоголем	Заболевание ССС	Заболевание ЖКТ	Вирусный гепатит	Острое начало	Постепенное начало	Бессимптомное начало	Фебрильная температура	Интоксикационный синдром	Снижение аппетита	Потеря массы тела	Одышка		
2	ТБ	2,37	1	1	0,18	1	1	2,1	3,2	0,13	1	2	2,24	3	1	0,4	6,96	0,2	1	3,16	1	1	1	1	2	1	2	0,4	
3	ВП	0,5	2	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	3	0,3	0,3	3	2	1	0,5	1		
4	ЗНЛ	1	1	5	1	1	1	1	1	5	12	1	1	1	3	1	1	1	3	1	0,4	3	1	0,4	1	9	5	4	
5	СОД	3	0,3	1	1	0,2	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	0,2	1	3	0,2	0,3	1	0,1	1		
6																													
7																													
8																													
9																													
10																													
11																													
12																													
13																													
14																													
15																													
16																													
17																													
18																													
19																													

Готово

оценка вероятности - Microsoft Excel некоммерческое использование

	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	
1 Пациенты	мужской пол	возраст старше 45 лет	возраст старше 55 лет	низкий доход	служащие	безработные	студенты/учащиеся	пенсионеры	фермеры	контакт	семейный	млс	тб ав анамнезе	проф. вредность	алкоголем	заболевания ссс	заболевания ЖКТ	вирусный гепатит	острое начало	постепенное начало	бессимптомное начало	фебрильная температура	интоксикационный синдром	снижение аппетита	потери массы тела	одышка	продуктивный кашель	погибельность	
5 54	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
6 55	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
7 56	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	
8 57	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
9 58	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
10 59	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
11 510	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
12 511	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
13 512	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
14 513	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
15 514	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	
16 515	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
17 516	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	
18 517	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
19 518	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
20 519	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

Результат: Контингент

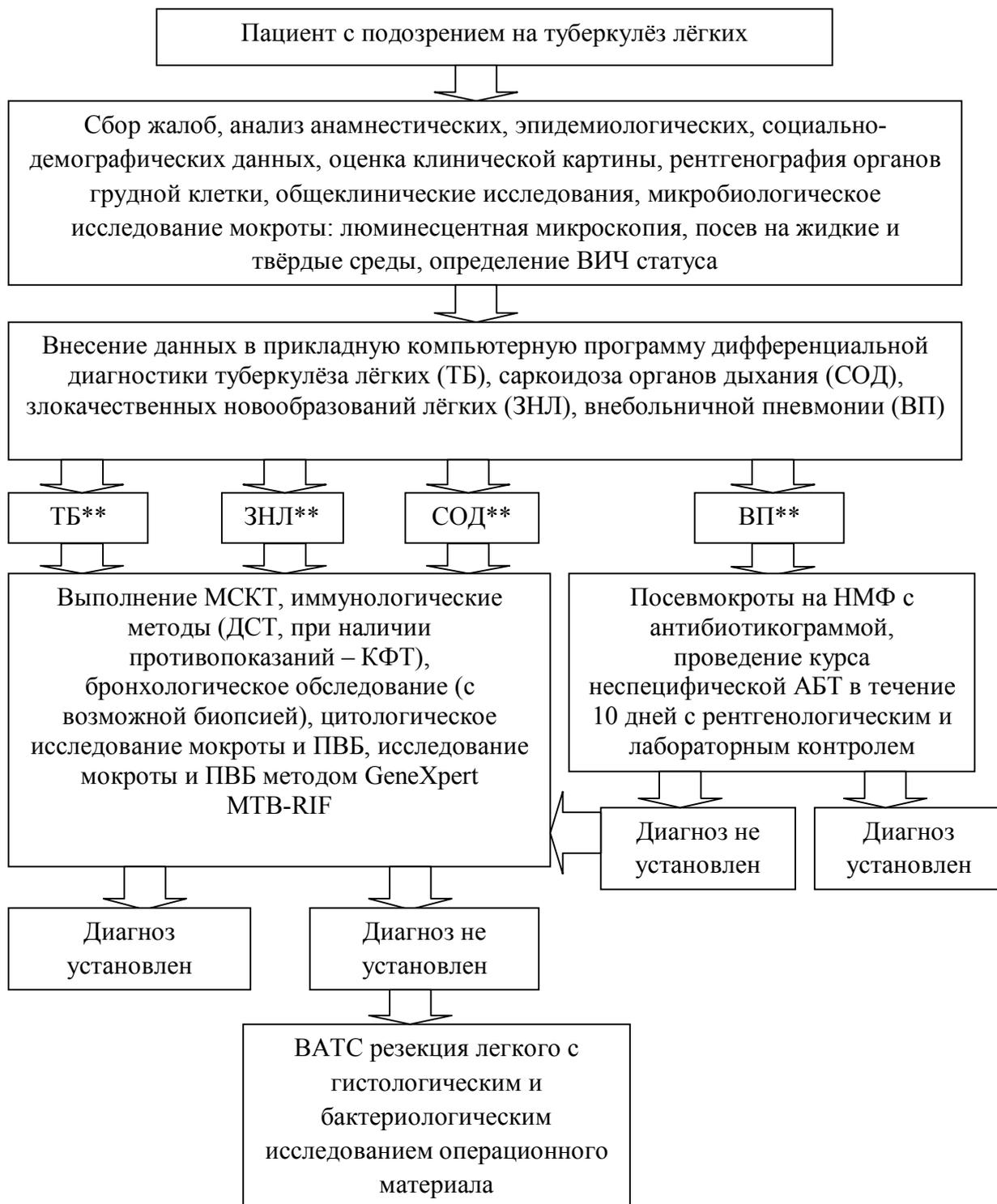
Готово



## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

### АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ\*



\*Алгоритм может быть использован фтизиатрами, пульмонологами, терапевтами, в отделениях стационаров фтизиатрического и пульмонологического профиля

\*\*ТБ – туберкулёз лёгких, ЗНЛ – злокачественные новообразования лёгких, СОД – саркоидоз органов дыхания, ВП – внебольничная пневмония