

На правах рукописи

Лаушкина Жанна Александровна

**ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ**

14.01.16 – фтизиатрия

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2016 год

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Краснов Владимир Александрович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Мордык Анна Владимировна

(Омский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии)

доктор медицинских наук, доцент

Филинюк Ольга Владимировна

(Сибирский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии)

доктор медицинских наук, профессор

Копылова Инна Федоровна

(Кемеровский государственный медицинский университет, профессор кафедры фтизиатрии)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» (г. Москва)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2016 г. в «_____» часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный пр., д. 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/400>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2016 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета

Н. Г. Патурина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Ранняя диагностика туберкулёза лёгких и заболеваний органов дыхания является важнейшей составляющей практической деятельности врачей многих специальностей, что обусловлено их распространённостью, социальной и экономической значимостью [Казанцев В. А., 2013; Нечаева О. Б. и др., 2014; Чучалин А. Г., 2015; Иванова Е. В. и др., 2015; WHO, 2015].

Туберкулёз продолжает оставаться одной из наиболее существенных проблем здравоохранения как во всем мире, так и в Российской Федерации. [Нечаева О. Б. и др., 2014; Шилова М. В., 2014; WHO, 2015; Ревякина О. В., 2016; Park Y. K. et al., 2013]. Несвоевременная диагностика приводит к росту количества осложнений, позднему началу лечения, ухудшает прогноз и увеличивает риск распространения туберкулёзной инфекции в обществе [Юрасова Е. Д. и соавт., 2010; Корецкая Н. М. и соавт, 2012; Kimberley G. et al., 2006; Storla D. et al., 2008].

Имеются объективные трудности своевременной диагностики туберкулёза, рака лёгкого, пневмонии, саркоидоза, что связано со сходством клинико-рентгенологических проявлений данных заболеваний [Дейкина О. Н. и соавт., 2005; Красноборова С. Ю., 2005; Салина Т. Ю., 2009; Лукьяненко Н. Я, 2012; Визель И. Ю., 2013; Tanaka H. et al., 2009; Gupta D. et al. 2012; Bhatt M. et al., 2012].

Стандартные методы обследования (бактериологические, рентгенологические, туберкулинодиагностика) имеют свои ограничения и не всегда способны обеспечить быструю и точную диагностику туберкулёза лёгких [Николаева Г. М., 2004; Грищенко А. С., 2014; Takashima T., Al-Zamel F. A, 2009; WHO; 2011; Bhatt M., 2012; Steingart K. R. et al., 2014].

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) [Балабанова Я. М., 2005; Berlin L., 2007].

Степень разработанности проблемы. Анализ литературных данных свидетельствуют 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 % [Демихова О. В. и соавт., 2007; Лишманов Ю. Б., 2008; Трахтенберг А. Х. и соавт., 2009; Илькович М. М., 2011; Шмелев Е. И., 2012; Лукьяненко Н. Я., 2013; Карпина Н. Л. и соавт., 2015; Посаженикова С. Ю., 2016; Bhatt M. et al., 2012].

Помимо факта установления точного диагноза при любом заболевании немалую роль в прогнозе имеют и сроки его верификации [Трифорова Н. Ю. и др., 2009; Юрасова Е. Д., 2011; Tod A. M. et al., 2008; Vaughman R. P. et al., 2011].

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[®]TB Gold) методы [Слогоцкая Л. В. и соавт., 2011; Васильева Е. В. и др., 2013; Нуритдинов З. Х. и др., 2014; Theron G. et al., 2012; Guglielmetti L. et al., 2012; Steingart K. R., Schiller I., 2014; Bao L. et al., 2015]. 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[®] 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.

Методология и методы 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 Новосибирского научно-исследовательского института туберкулёза (ФГБУ «ННИИТ»). 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.

Научная новизна исследования. 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[®]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 результатов исследования. 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[®]TB Gold теста, Диаскинтеста и Gene-Xpert MTB-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.

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[®]TB Gold теста, Диаскинтеста и Gene-Xpert MBT-RIF) при верификации диагноза туберкулёза является высокоинформативным, высокоспецифичным и эффективным. При сопоставимой диагностической эффективности QuantiFERON[®]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 и апробация результатов. 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. Основные материалы исследования доложены и обсуждены на внутренней конференции ННИИТ (Новосибирск, 2007), на 8-м съезде врачей-фтизиатров (Москва, 2007), на юбилейной конференции, посвящённой 70-летию образования Новосибирской области (Новосибирск, 2007), на конгрессе Европейского респираторного общества (Берлин, 2008; Вена, 2009, 2012; Мюнхен, 2014; Амстрадам, 2015), на научно-практической конференции с международным участием «Мониторинг туберкулёза и сопутствующие заболевания» (Иркутск, 2011), на Всероссийской научно-практической конференции «Модернизация фтизиатрии. Современные технологии оказания противотуберкулёзной помощи населению» (Екатеринбург, 2011), на Учёном совете ННИИТ (Новосибирск, 2012, 2015, 2016), на Международной конференции Международного союза по борьбе с туберкулёзом и болезнями легких (Куала-Лумпур, 2012; Париж 2013; Барселона, 2014; Кейптаун,

2015), на 2-м конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2013), на 2-й конференции молодых учёных ННИИТ (Новосибирск, 2014), на юбилейной научно-практической конференции «Эффективное решение проблем туберкулёза: от научной идеи до медицинской практики», посвящённой 70-летию образования Новосибирского научно-исследовательского института туберкулёза (Новосибирск, 2014).

Внедрение. Результаты исследования внедрены в практику Новосибирского научно-исследовательского института туберкулёза, Алтайского краевого противотуберкулезного диспансера (г. Барнаул) и Клинического противотуберкулезного диспансера (г. Омск). Ряд положений диссертационной работы внедрён в курс лекций кафедры туберкулёза ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 37 печатных работ, в том числе 1 монография, 1 патент на изобретение и 11 статей в журналах и изданиях из перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 286 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, обсуждения результатов, 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского научно-исследовательского института туберкулёза.

В исследование включено 540 пациентов мужского и женского пола с патологией лёгких, выявленной во фтизиатрическом стационаре в возрасте от 18 до 88 лет.

Программа исследования представлена на рисунке 1.

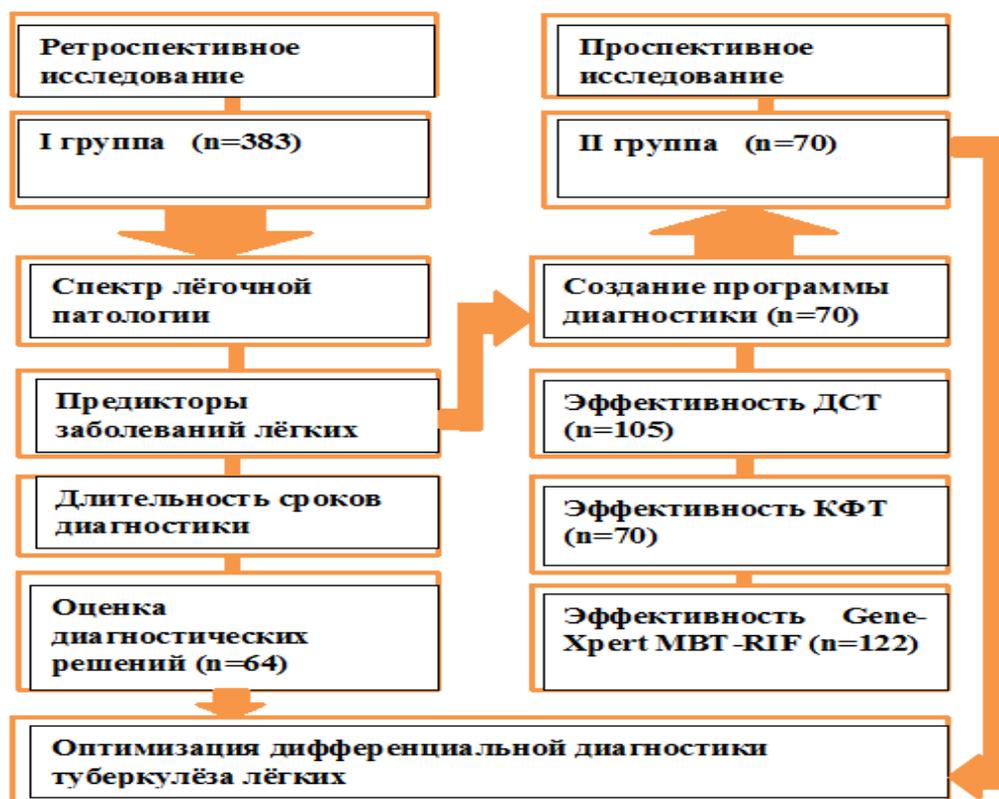


Рисунок 1 – Программа исследования

Проведено мультицентровое ретроспективное когортное исследование оценки факторов, связанных с длительностью и качеством диагностики, у 383 пациентов, последовательно поступавших в три противотуберкулёзных стационара г. Новосибирска в период 2002–2009 гг. для проведения дифференциальной диагностики и лечения (группа I).

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) стадиях – 28 (80 %) пациентов, которые 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* (E.coli) – 4 (3,8 %), *Streptococcus pyogenes* – 6 (5,7 %), *Streptococcus epidermalis* – 3 (2,9 %) случая.

В рамках решения поставленных задач у всех больных оценены социально-демографические, анамнестические, клинические, лабораторные, рентгенологические, микробиологические параметры выявленных во фтизиатрической сети заболеваний и рассчитаны их предикторы.

У 15 (3,9 %) пациентов при поступлении в туберкулёзный стационар патологических изменений в лёгких при рентгенологическом исследовании выявлено не было, из них 3 пациентам патология лёгких исключена, 12 – установлен диагноз хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). В 16 наблюдениях (4,2 %) диагностирован идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА), точный диагноз не установлен в 27 (7 %) случаях.

Проанализированы сроки диагностических мероприятий у пациентов I и II групп исследования. 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.

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

По данным историй болезни у 383 пациентов I группы исследования 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.

Далее проанализированы основные этапы принятия решений фтизиатрами в процессе дифференциальной диагностики лёгочной патологии. Для выполнения этой задачи по материалам 64 случайно отобранных историй болезни выполнено несравнительное ретроспективное изучение диагностических решений, принятых врачами в отношении пациентов, поступивших во фтизиатрический стационар для дифференциальной диагностики туберкулёза.

Объектом оценки стали основания для установления первоначального диагноза, динамика диагностической гипотезы, основания для установления заключительного диагноза, степень неопределённости интерпретации рентгенограмм, роль патоморфологического исследования в установлении заключительного диагноза, выявление факта наличия и длительности противотуберкулёзной терапии, а также её обоснованности и осложнений, срок установления первоначального (при поступлении) диагноза, доля случаев с затруднениями в интерпретации рентгенограмм, количество случаев с ложноположительными МБТ-тестами, количество случаев с задержкой выполнения или невыполнением показанной диагностической видеоторакоскопии (ВТС) и биопсии. Для оценки степени неопределённости всем рентгенологическим

заключениям приписывали значение (в процентах вероятности описанного в них состояния соответствовать заключительному диагнозу), затем оценивали среднее от всех рентгенологических заключений данного случая и формулировали результат в следующих терминах:

- максимальная неопределённость (наименьшее согласие с заключительным диагнозом, менее 30 % согласия);
- умеренная неопределённость (30–70 %);
- минимальная неопределённость (70–100 % согласия).

Для оценки диагностической эффективности современных методов ускоренной диагностики туберкулёза лёгких была сформирована II группа пациентов проспективного когортного исследования (n = 70), поступивших в Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза в период 2012–2014 гг.

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

Всего эффективность применения теста GeneXpert MTB-RIF проанализирована у 122 пациентов терапевтической клиники Новосибирского научно-исследовательского института туберкулёза за период 2012–2014 гг., ДСТ – у 105, КФТ – у 70 человек.

У всех больных II группы исследования протестирована разработанная прикладная компьютерная программа дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, саркоидоза органов дыхания и злокачественных новообразований лёгких. Оценено влияние применения комплекса современных диагностических методов и разработанной компьютерной программы на сроки и качество дифференциальной диагностики в условиях фтизиатрического стационара.

В работе применены проспективные и ретроспективные методы исследования клинично-лабораторных данных, результатов лучевой диагностики, бронхологических, спирографических методов. Интерпретация результатов проводилась в соответствии с общепринятыми нормами. Методика проведения осмотра и опроса больных группы проспективного исследования проводилась в соответствии с необходимыми для этой процедуры требованиями.

В обеих группах преобладали лица мужского пола: I группа – 239 мужчин

(62 %), II группа – 37 мужчин (53 %), $p = 0,170$.

Возраст больных составил в среднем в I группе $44,4 \pm 17,0$ лет, во II группе $42,9 \pm 14,5$ лет ($p = 0,258$), Me возраста – 44 и 41 лет 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 группе проспективного исследования – 65 (92,9 %) и 5 (7,1 %) соответственно, $p = 0,0005$.

Результат QuantiFERON[®]TB Gold теста (КФТ) считался положительным, если разница между концентрацией IFN- γ в Nil-пробирке и концентрацией IFN- γ в пробирке с «ТВ-антигеном» была более 0,35 МЕ/мл.

Ответная реакция на пробу Диаскинтест (ДСТ) оценивалась через 72 ч измерением размера инфильтрата (папулы). Реакция интерпретировалась как отрицательная – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии; сомнительная – размер папулы 2–4 мм или только гиперемия любого размера без инфильтрата; положительная – при наличии инфильтрата (папулы) 5–14 мм и гиперергическая – при размере инфильтрата (папулы) 15 мм и более.

Статистический анализ полученных результатов проводили по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 и SPSS 19.0. Определяли среднюю арифметическую, стандартное отклонение, стандартную ошибку средней. При выполнении условия нормальности распределения (тест Колмогорова – Смирнова) статистическую значимость различий (p) определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона (с поправкой Йетса при наличии наблюдаемых частот ≤ 10), точного теста Фишера. Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали U-тест Манна – Уитни. При количестве выборок более 2 применяли непараметрический аналог дисперсионного анализа – H-критерий Крускала – Уоллиса. Для вычисления связей между ранговыми и номинальными параметрами – отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительными интервалами (с использованием программы Meta-DiSc v.1.4), отношение рисков (ОР) (EpiInfo v.6). 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). Рассчитывали медиану (Me), квартили (Q). Для диагностических тестов были рассчитаны чувствительность; специфичность; прогностическая ценность положительного результата (PPV); прогностическая ценность отрицательного результата (NPV). В качестве критического уровня достоверности принят критерий 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности заболеваний лёгких, выявляемых во фтизиатрической службе. Структура нозологий непрофильных пациентов туберкулёзных стационаров г. Новосибирска, по данным ретроспективного анализа, представлена: внебольничной пневмонией – 40 %, злокачественными новообразованиями лёгких – 21 %, саркоидозом органов дыхания – 14 %, идиопатическим фиброзирующим альвеолитом – 6 %, прочими заболеваниями (ХОБЛ, патология сердечно-сосудистой системы (ССС), лимфолейкоз, буллезно-дистрофические изменения, ретенционная киста) – 19 %.

В результате проведённого исследования выявлены социально-демографические, клинические, лабораторные и рентгенологические особенности четырёх основных заболеваний (ТБ, ВП, ЗНЛ, СОД), наиболее часто встречающихся в практике врача-фтизиатра.

Для больных туберкулёзом лёгких был характерен более молодой возраст (в среднем $35 \pm 13,3$ лет) ($p < 0,05$), больший удельный вес безработных ($p < 0,05$) в сравнении с остальными рассматриваемыми нозологиями. При анализе спектра коморбидности было установлено, что пациенты с туберкулёзом лёгких реже страдали сопутствующими заболеваниями ССС ($p < 0,01$). Со стороны показателей периферической крови характерных для ТБ особенностей выявлено не было. Однако фибриногенемия чаще регистрировалась у больных туберкулёзом, в сравнении с внебольничной пневмонией ($p < 0,001$) и злокачественными новообразованиями лёгких ($p < 0,01$), с саркоидозом органов дыхания имеется тенденция с уровнем значимости $p = 0,09$.

При рентгенологическом исследовании при туберкулёзе лёгких преобладал синдром лёгочного затемнения – 75 (61 %) наблюдений. Локализация

патологического субстрата в 1-м, 2-м либо 6-м сегментах лёгкого регистрировалась чаще при ТБ – в 94 (76,4 %) случаях ($p < 0,001$).

Наклонность к распаду лёгочной ткани является характерной чертой туберкулёзного процесса и выявлена у 83 (67,5 %) больных туберкулёзом, $p < 0,001$.

Изменения трахеобронхиального дерева при фибробронхоскопии установлены у 242 (72,5 %) пациентов группы ретроспективного исследования, 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.

Среди пациентов с саркоидозом органов дыхания соотношение мужчин и женщин составило 1 : 1, однако статистической разницы с другими заболеваниями не получено ($p > 0,05$). Установлено, что саркоидоз лёгких встречается преимущественно у людей социально благополучных: был значимо больший процент служащих – 60 % ($p < 0,01$); отсутствовали пациенты, ранее пребывавшие в МЛС; на доход ниже прожиточного минимума указывали 11 % больных ($p < 0,01$); в данной группе не зарегистрировано лиц с алкогольной и наркотической зависимостью.

У 45,7 % пациентов с установленным диагнозом СОД отмечено бессимптомное течение процесса ($p < 0,05$ в сравнении ТБ, ВП, ЗНЛ). Для данного заболевания не были характерны такие клинические проявления, как интоксикационный синдром ($p < 0,05$), фебрильная температура тела ($p < 0,001$), продуктивный кашель ($p < 0,05$), боль в грудной клетке ($p < 0,05$), кровохарканье ($p < 0,001$) в сравнении с остальными заболеваниями, включёнными в анализ. Нормальные показатели гемограммы регистрировались чаще при саркоидозе (51,4 % случаев) в сравнении со ЗНЛ ($p < 0,001$) и ВП ($p < 0,05$), с ТБ статистических различий не получено ($p = 0,195$). Среди пациентов с саркоидозом органов дыхания не было выявлено анемии.

Деструктивные изменения лёгочной ткани при рентгенологическом исследовании выявлены в единственном случае саркоидоза.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о скудности

клинических проявлений саркоидоза органов дыхания и низких признаках лабораторной активности процесса.

У пациентов с внебольничной пневмонией основными клиническими проявлениями воспалительного процесса в лёгких являются жалобы на лихорадку ($p < 0,01$) и кашель с мокротой, а также неспецифические жалобы на недомогание, общую слабость (без статистической разницы с ТБ, ЗНЛ, СОД, $p > 0,05$). Острая манифестация заболевания была характерна для ВП в сравнении с другими анализировавшимися нозологиями ($p < 0,01$). Вышеперечисленные симптомы являются классическими для данного заболевания, но, тем не менее, верификация диагноза вызвала затруднение на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи.

В 6,7 % случаев ВП были однократно выявлены КУМ в мокроте, что потенцировало направление данных пациентов во фтизиатрический стационар. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки чаще регистрировали синдром лёгочного затемнения (59 – 56,2 %) и очаговые тени (21 – 20 % случаев). Локализация патологического процесса в 1-м, 2-м или 6-м сегментах лёгкого выявлена у – 43,8 %, деструкция лёгочной ткани – у 19 % больных, что также могло послужить факторами ошибочной диагностики заболевания.

В группе больных со ЗНЛ отмечено наибольшее число пенсионеров – 41,8 %, ($p < 0,01$) в сравнении с другими заболеваниями. При анализе структуры коморбидности у пациентов с онкологическими процессами в лёгких было установлено, что основной сопутствующей патологией являются заболевания желудочно-кишечного тракта ($p < 0,01$).

Для злокачественных новообразований лёгких, как показало проведённое исследование, было свойственно постепенное развитие заболевания в сравнении с туберкулёзом ($p < 0,05$) и пневмонией ($p = 0,0005$). Характерными жалобами пациентов явились потеря массы тела, снижение аппетита и одышка ($p < 0,001$).

Сухие хрипы чаще выслушивались у больных с ЗНЛ в сравнении с прочими заболеваниями ($p < 0,05$).

В данной группе наиболее часто фиксировали гематологические изменения: увеличение СОЭ в сравнении с туберкулёзом ($p < 0,01$), саркоидозом ($p < 0,001$),

пневмонией ($p < 0,005$); лейкоцитоз в сравнении с туберкулёзом ($p < 0,01$), саркоидозом ($p < 0,01$), а с внебольничной пневмонией получена тенденция с уровнем значимости $p = 0,06$.

Для больных раком лёгкого был свойственен синдром круглой тени при рентгенологическом исследовании ($p < 0,001$), а в 41,5 % наблюдений злокачественный процесс локализовался в 1-м, 2-м либо 6-м 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 имело место в 21,8 % случаев ЗНЛ. 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 в проведённом исследовании только у больных ЗНЛ и СОД, без статистической разницы между ними, $p = 0,244$.

Однократное обнаружение КУМ в мокроте выявлено – у 3 (5,5 %) пациентов с ЗНЛ.

В группе пациентов со ЗНЛ цитологическое подтверждение диагноза состоялось с помощью выявления опухолевых клеток в мазках мокроты или бронхо-альвеолярного лаважа в 34,5 % случаев ($n = 19$).

Сходство клинико-рентгенологической картины заболеваний лёгких, частая локализация патологического процесса в 1-м, 2-м, 6-м сегментах лёгкого, наличие деструктивных изменений при рентгенологическом исследовании, нередкое отсутствие изменений со стороны периферической крови, однократное выявление КУМ в мокроте у пациентов с нетуберкулёзной патологией затрудняют своевременную верификацию диагноза. Однако проведённый статистический анализ выявил предикторы для каждого из анализировавшихся заболеваний.

Из всех рассчитанных значений отношения шансов (всего в анализ было включено 97 факторов) были отобраны коэффициенты с уровнем значимости

$p < 0,05$ и выделены предикторы туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, саркоидоза органов дыхания и злокачественных новообразований лёгких.

Предикторы ТБ, ВП, ЗНЛ и СОД представлены в таблицах 1, 2 и 3.

Таблица 1 – Анамнестические предикторы

Признак	ТБ	ВП	ЗНЛ	СОД
Городские жители	2,4 (1,4–3,9)	0,5 (0,3–0,8)	—	3 (1,04–6,4)
Мужской пол	—	2 (1,01–2,7)	—	0,3 (0,2–0,7)
Возраст старше 45 лет	—	—	5 (2,5–9,6)	—
Возраст старше 55 лет	0,2 (0,09–0,39)	—	—	—
Низкий доход	—	2 (1,08–2,7)	—	0,2 (0,06–0,5)
Служащие	—	—	—	4 (2,07–8,7)
Безработные	2 (1,2–3,6)	—	—	—
Студенты/учащиеся	3 (1,19–8,6)	—	—	—
Пенсионеры	0,13 (0,05–0,34)	—	5 (2,4–8,4)	—
Фермеры	—	—	12 (1,1–138)	—
Контакт с ТБ	2 (1,1–3,2)	—	—	—
Семейный контакт	2,2 (1,0–5,0)	—	—	—
МЛС	3 (1,03–11)	—	—	—
Туберкулёз в анамнезе	—	—	3 (1,09–6,3)	—
Злоупотребление алкоголем	—	3 (1,16–6)	—	—
Заболевания ССС	0,2 (0,06–0,47)	—	—	—
Заболевания ЖКТ	—	—	3 (1,5–4,8)	—
Примечание: ОШ – оценка шансов, ДИ – 95% доверительный интервал				

Таблица 2 – Клинические предикторы

Признак	ТБ	ВП	ЗНЛ	СОД
Острое начало	—	4 (2,2–5,5)	0,4 (0,2–0,8)	0,2 (0,08–0,7)
Постепенное начало	—	0,3 (0,18–0,5)	3 (1,7–5,4)	—
Бессимптомное начало	—	—	—	3 (1,3–5,6)

Продолжение таблицы 2

Признак	ТБ	ВП	ЗНЛ	СОД
Субфебрилитет	—	2 (0,95–4,5)	—	—
Фебрильная температура	—	3 (1,8–4,6)	0,4 (0,2–0,8)	0,2 (0,07–0,8)
Интоксикационный синдром	2 (1,07–3,2)	2 (1,02–2,6)	—	0,3(0,2–0,7)
Снижение аппетита	—	—	9 (4,6–17)	—
Потеря массы тела	2 (1,09–4,5)	0,5 (0,3–0,99)	5 (2,4–8,1)	0,1 (0,01–0,7)
Одышка	0,4 (0,2–0,6)	—	4 (2,03–6,6)	—
Продуктивный кашель	2 (1,06–3,5)	2 (1,09–2,8)	—	0,3(0,13–0,9)
Потливость	—	2 (1,00–2,7)	—	—
Слабость	—	—	—	0,4 (0,2–0,9)
Нет жалоб	—	—	0,4 (0,1–0,9)	3 (1,6–7,2)
Влажные хрипы	—	2 (1,2–3,8)	—	—
Отсутствие хрипов	—	0,5 (0,3–0,9)	—	—
Сухие хрипы	—	—	—	—
Притупление перкуторного звука	—	—	3 (1,3–5,2)	—
Примечание: ОШ – оценка шансов, ДИ – 95% доверительный интервал				

Таблица 3 – Лабораторные и рентгенологические предикторы

Признак	ТБ	ВП	ЗНЛ	СОД
Фибриногенемия	5 (2,7–8,8)	—	—	—
Повышение уровня СРБ	0,1 (0,01–0,45)	—	—	7 (2,3–20,7)
Лейкоцитоз	—	—	3 (1,5–5,2)	—
Ускоренная СОЭ	—	—	4 (1,8–6,8)	—
Лимфопения	—	—	3 (1,5–5,4)	—
Лимфоцитоз	—	4 (1,98–7,4)	—	—
Моноцитоз	0,2 (0,06–0,5)	—	—	—
Эозинофилия	0,4 (0,2–0,8)	—	—	—
Нормальный ОАК	—	—	0,3 (0,1–0,7)	2 (1,1–4,6)
Изменения на ФБС	13 (5,1–28,9)	0,2 (0,14–0,4)	30 (2,3–386)	—
Спирографические нарушения	—	—	5 (1,7–14)	—

Продолжение таблицы 3

Признак	ТБ	ВП	ЗНЛ	СОД
Наличие распада	11 (6,4–17)	0,4 (0,2–0,7)	—	0,1 (0,01–0,4)
Синдром лёгочного затемнения	3 (1,99–5,3)	2 (1,3–3,54)	2 (1,2–4,2)	0,02 (0,01–0,1)
Круглая тень	—	—	5 (2,6–8,8)	0,1 (0,00–0,8)
Синдром лёгочной диссеминации	—	0,08 (0,03–0,23)	—	78 (18–332)
Очаговые тени	0,2 (0,07–0,6)	4 (2,04–8,2)	—	—
Плевральный выпот	—	—	12 (4,9–30)	—
Распространённый процесс	—	0,2 (0,08–0,4)	—	69 (17–255)
МБТ+ методом посева	96 (34–276)	0,1 (0,03–0,3)	0,03 (0,01–0,5)	0,1 (0,00–0,8)
МБТ+ методом микроскопии	20 (10–38,6)	0,2 (0,1–0,5)	0,2 (0,06–0,7)	0,2 (0,05–0,96)
Отсутствие бактериовыделения	0,1 (0,04–0,15)	—	—	—
ОК в мокроте	—	0,1 (0,01–0,95)	86 (19–385)	—
Рост НМФ	—	3 (1,87–5,6)	0,1 (0,01–0,6)	—
Примечание: ОШ – оценка шансов, ДИ – 95 % доверительный интервал.				

Оценка факторов, ассоциированных с длительностью диагностического периода у больных туберкулёзом и неспецифическими заболеваниями лёгких. В рамках проводимого исследования проанализированы сроки верификации диагноза у пациентов групп наблюдения и факторы, повлиявшие на продолжительность процесса диагностирования. Сроки диагностики от манифестации заболевания до установления окончательного диагноза составили в I группе наблюдения в среднем – $84,6 \pm 94,9$ (медиана 58) дней, во II группе – $178,5 \pm 247,3$ (медиана 100) дней ($p = 0,000$). 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. Меньшие трудности для диагностики представлял туберкулёз лёгких, сроки верификации которого составили $56,7 \pm 57,4$ дней в I группе и $64,4 \pm 62,5$ дней во II группе наблюдения.

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 %). Установлены поздние сроки обращения пациентов за медицинской помощью в группе проспективного исследования. В I группе наблюдения средний срок обращения пациентов к врачу составил в среднем $19,4 \pm 38$ дней, во II группе – $69,3 \pm 203,8$ дней ($p = 0,0005$). Длительный средний срок обращения обусловлен наличием в данной группе пациентов, имевших жалобы, но не обращавшихся за медицинской помощью от 6 месяцев до 2 лет.

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 данные сроки значительно различались и составили в I группе – $43,7 \pm 85,6$ дней (Me – 33 дня, Q1 – 17 дней, Q3 – 68,5 дней), а во II группе – $114,2 \pm 213,4$ дней (Me – 40 дней, Q1 – 20 дней, Q3 – 120 дней), $p = 0,001$.

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, Q1 – 10 дней, Q3 – 60 дней) и 17 (34 %) больных ($p = 0,164$) во II группе (Me – 60 дней, Q1 – 30 дней, Q3 – 328 дней).

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

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

Неспецифическую антибактериальную терапию на амбулаторном этапе по поводу предполагаемой внебольничной пневмонии получили 178 (46,5 %) больных в I группе и 18 (25,7 %) – во второй ($p = 0,029$). И только у 60 человек (33,7 %) в I группе и у 1 пациента во II группе данная терапия была оправдана, т. к. в результате диагностических мероприятий у них была верифицирована внебольничная пневмония.

Сроки догоспитального этапа диагностики составили у больных туберкулёзом: в I группе – $50,3 \pm 36$ дней, 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 дней, Q_3 – 69 дней), во II группе – 159 ± 171 дней (Me – 90 дней, Q_1 – 54 дня, Q_3 – 186 дней), $p = 0,000$.

Проведено изучение зависимости продолжительности диагностического периода у пациентов от различных факторов.

С увеличением сроков диагностического периода были сопряжены следующие социально-демографические факторы: принадлежность пациентов к женскому полу ($p = 0,04$), слабо социально защищённым слоям населения – пенсионерам, безработным, инвалидам ($p = 0,005$); возраст старше 55 лет ($p = 0,005$); доход ниже прожиточного минимума ($p = 0,0024$). Меньшие сроки диагностики отмечены у учащихся и студентов ($p = 0,03$). Для больных туберкулёзом городское проживание способствовало установлению диагноза в более ранний срок в 4,7 раз.

Наличие контакта с больным туберкулёзом в анамнезе способствовало сокращению диагностического периода в целом ($p = 0,006$) за счёт уменьшения сроков догоспитальной диагностики ($p = 0,002$).

При анализе влияния коморбидности на сроки диагностики была установлена ассоциация наличия сопутствующей ХОБЛ с задержкой диагностики ($p = 0,01$). Это обусловлено тем, что респираторные симптомы заболевания расценивались как клинические проявления хронической обструктивной болезни лёгких. Для пациентов злокачественными новообразованиями лёгких сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы ($p = 0,012$) и желудочно-кишечного тракта ($p = 0,016$) снижала 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 (более трёх) симптомов заболевания ($p = 0,032$) были сопряжены с увеличением диагностического периода. Напротив, острое начало заболевания ($p = 0,00002$), жалобы на фебрильную лихорадку ($p = 0,009$) и активное обращение пациентов за медицинской помощью ($p = 0,008$) способствовали верификации

диагноза в более ранние сроки.

При статистическом анализе установлено, что синдром лёгочной диссеминации ($p = 0,0000$), однократное выявление КУМ в мокроте у больных нетуберкулёзными заболеваниями ($p = 0,019$) приводили к увеличению длительности диагностического периода.

Проведение неспецифической антибактериальной терапии до госпитализации ($p = 0,012$) и противотуберкулёзной терапии у больных с нетуберкулёзными заболеваниями ($p = 0,000$) увеличивали период верификации диагноза.

На амбулаторном этапе диагностических мероприятий имела место гипердиагностика и внебольничной пневмонии, и туберкулёза лёгких в результате неверной трактовки клинико-рентгенологической картины. Из полученных данных отчётливо просматриваются выраженные проблемы дифференциальной диагностики у пациентов нетуберкулёзной патологией на уровне ПМСП.

Оценка сроков госпитализации пациентов с подозрением на лёгочный туберкулёз в условиях фтизиатрического стационара. При анализе 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.

Срок госпитализации больных I группы наблюдения ($n = 383$) составил в среднем $83,4 \pm 97,6$ койко-дней, в том числе у больных саркоидозом органов дыхания ($n = 35$) – $40,8 \pm 37,8$ койко-дней, внебольничной пневмонией ($n = 105$) – $28,7 \pm 21,9$ койко-дней, злокачественными новообразованиями лёгких ($n = 55$) – $32,4 \pm 32,4$ койко-дней.

Первая квартиль срока госпитализации больных с нетуберкулёзной патологией в туберкулёзном стационаре – 15 дней, медиана – 23 дня, Q_3 – 40 дней. Кроме того, 58 нетуберкулёзных пациентов в I группе исследования имели срок стационарного пребывания свыше 40 дней (рисунок 2).

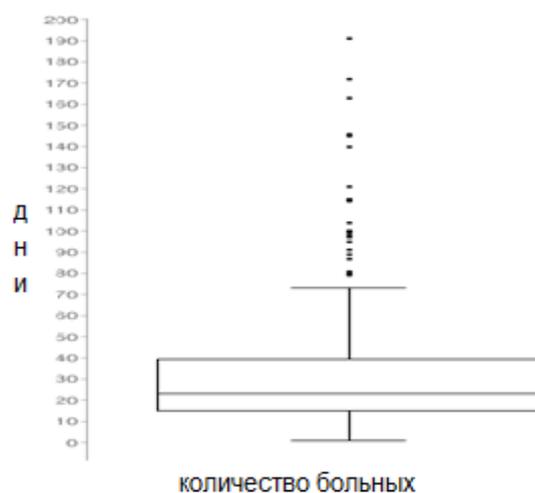


Рисунок 2 – Сроки госпитализации больных с нетуберкулёзной патологией в I группе наблюдения

У больных туберкулёзом лёгких увеличение сроков госпитализации ассоциировалось с сопутствующей патологией ССС ($p = 0,039$), признаками распада при рентгенологическом исследовании ($p = 0,000$), синдромом лёгочного затемнения ($p = 0,006$), положительными результатами тестов на МБТ ($p = 0,000$), а также с некоторыми признаками активности процесса: потливостью ($p = 0,021$), похуданием ($p = 0,001$), кашлем ($p = 0,031$), наличием влажных хрипов ($p = 0,029$), увеличением СОЭ ($p = 0,017$) и выявлением специфического поражения трахео-бронхиального дерева ($p = 0,006$).

Срок пребывания во фтизиатрическом стационаре больных с нетуберкулёзными заболеваниями составил в среднем $33,3 \pm 30,9$ дней. Факторами, сопряжёнными с увеличением сроков госпитализации, стали: сопутствующий вирусный гепатит В и/или С – $51,8 \pm 50$ койко-дней ($p = 0,014$), выявление неспецифических воспалительных изменений в трахео-бронхиальном дереве при ФБС ($p = 0,000$), однократное обнаружение КУМ в мокроте ($p = 0,000$), распад в лёгких при рентгенологическом исследовании ($p = 0,014$).

Анализ основных этапов процесса дифференциальной диагностики лёгочной патологии в туберкулёзном стационаре. В исследуемой выборке ($n = 64$) из группы ретроспективного исследования имело место практически полное несовпадение между диагнозами при направлении на госпитализацию в туберкулёзный стационар и заключительными (98,4 %). В качестве единственного

основания для установления заключительного диагноза чаще всего выступало рентгенологическое исследование – 34 (53,1 %) (всего оно было использовано 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 %). 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 Краскелла – 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 3).

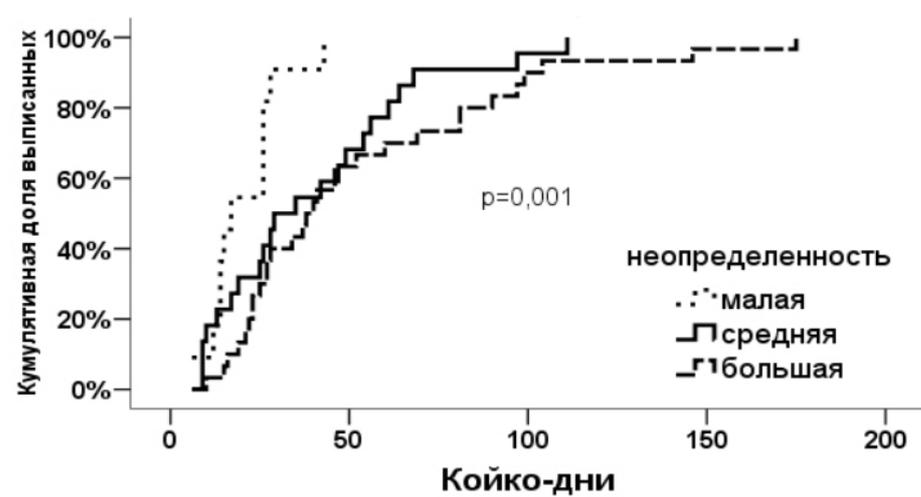


Рисунок 3 – Сроки госпитализации при различной степени неопределённости результата рентгенологического исследования (метод Каплана – Майера)

Нарастание уровня неопределённости в заключениях рентгенологов отмечено у пациентов с одышкой, рентгенологическими признаками лёгочной диссеминации, выполненной биопсией, 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.

Следует признать, особенно с учётом проблем в рентгенологической оценке диссеминированных лёгочных поражений, что биопсия продолжает играть значительную роль в диагностике патологии лёгких. Задержка выполнения диагностической ВТС и/или биопсии была отмечена у 20,3 % (72,2 % от всех, кому выполнили). Биопсия выполнена только 42,9 % пациентам из всех, у кого имелись к ней показания.

Ложноположительные результаты микробиологических исследований выявлены у 5 пациентов (7,8 %).

Противотуберкулёзное лечение получили 56 (87,5 %) пациентов, у всех оно оказалось непоказанным. Осложнения ПТП выявлены у 3 (5,4 %). Необоснованная противотуберкулёзная терапия ассоциирована с существенной пролонгацией сроков госпитализации (рисунок 4).

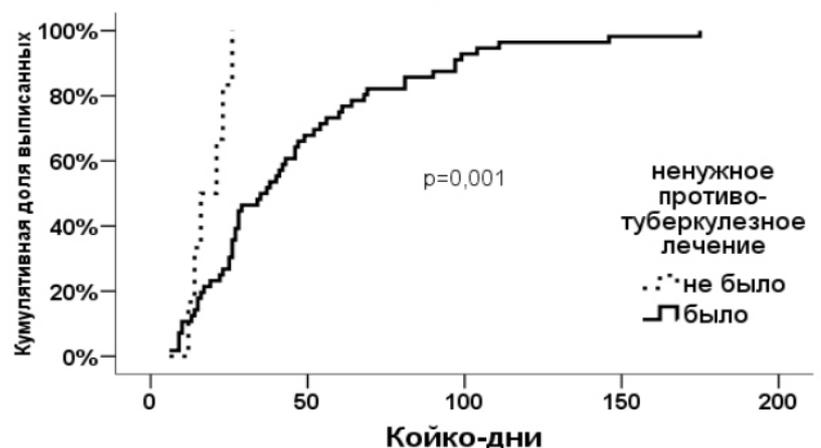


Рисунок 4 – Сроки госпитализации при наличии противотуберкулёзного лечения у пациентов с нетуберкулёзной патологией (метод Каплана – Майера)

Основные условия для назначения и длительного применения этого лечения – ошибочная диагностика туберкулёза на догоспитальном или раннем госпитальном этапе и отсутствие возможности ранней идентификации возбудителя туберкулёза и/или внебольничной пневмонии.

С учётом полученных результатов исследования были проанализированы возможные меры совершенствования дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких.

Оценка эффективности современных методов диагностики во фтизиатрии. 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). Всего результат GeneXpert MTB-RIF теста был положителен в 44 наблюдениях (36,1 %).

Среди пациентов с установленным туберкулёзом лёгких тест 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 посеве; у 5 (100 %) из 5 больных с положительной микроскопией мокроты и при отрицательном посеве: 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 был положителен у одного 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.

Чувствительность метода составила – 63,8 % (95 % ДИ 57,6 %–65,1 %), специфичность – 98,1 % (95 % ДИ 90,1 %–99,9 %), PPV – 97,8 % (95 % ДИ 88,3 % – 99,9%), NPV – 67,5 % (95 % ДИ 62 %–68,8 %).

Кожная проба с Диаскинтестом проведена 105 пациентам терапевтической клиники ННИИТ (из них 70 человек вошли в группу проспективного исследования согласно критерию включения). Тест был положителен в 48 (45,7 %) случаях, отрицателен в 50 (47,6 %) и сомнителен в 7 (6,7 %) наблюдениях. 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, Q1 – 7 мм, Q3 – 15 мм). Отрицательный результат зафиксирован у 8 (14,5 %) больных ТБ и сомнительный – у 6 (10,9 %). Ограниченный туберкулёзный процесс без бактериовыделения имел место в 7 (87,5 %) из 8 случаев отрицательного результата Диаскинтеста. Из 4 пациентов с сочетанием туберкулёза лёгких и ВИЧ отрицательный результат ДСТ отмечен в единственном случае (25 %).

У 43 из 50 (86 %) больных с нетуберкулёзными заболеваниями была зафиксирована отрицательная реакция на ДСТ. Большинство (5 из 7; 71,4 %) положительных результатов ДСТ имело место у больных раком лёгкого. Сомнительный результат ДСТ в данной группе не был зарегистрирован.

Стоит отметить, что положительный результат ДСТ у пациентов с нетуберкулёзной патологией сочетался с положительными результатами квантиферонового теста.

Методом корреляции Спирмена получена связь между положительным ДСТ и следующими факторами: диагностированным туберкулёзом лёгких, $p = 0,000$; положительным КФТ, $p = 0,000$; ранее перенесённым туберкулёзом, $p = 0,015$; специфическим поражением трахео-бронхиального дерева, $p = 0,038$; деструктивными изменениями лёгочной ткани, $p = 0,001$; положительными результатами – микроскопии мазка мокроты, $p = 0,001$: посева, $p = 0,000$; GeneXpert MTB-RIF теста, $p = 0,001$. Отрицательная корреляция отмечена только с заключительным диагнозом саркоидоза, $p = 0,000$.

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 %).

Квантифероновый тест был проведён 70 пациентам группы проспективного исследования. В 26 (37,1 %) случаях получен положительный результат теста. 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.

Для КФТ получены аналогичные с ДСТ ассоциации.

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 %).

С целью сравнения применяемых тестов и оценки их диагностической эффективности была сформирована группа пациентов проспективного исследования ($n = 70$), у которых были применены все вышеуказанные диагностические методы. Сопоставление результатов ДСТ и КФТ у больных туберкулёзом лёгких и нетуберкулёзной патологией представлено на рисунках 5 и 6.

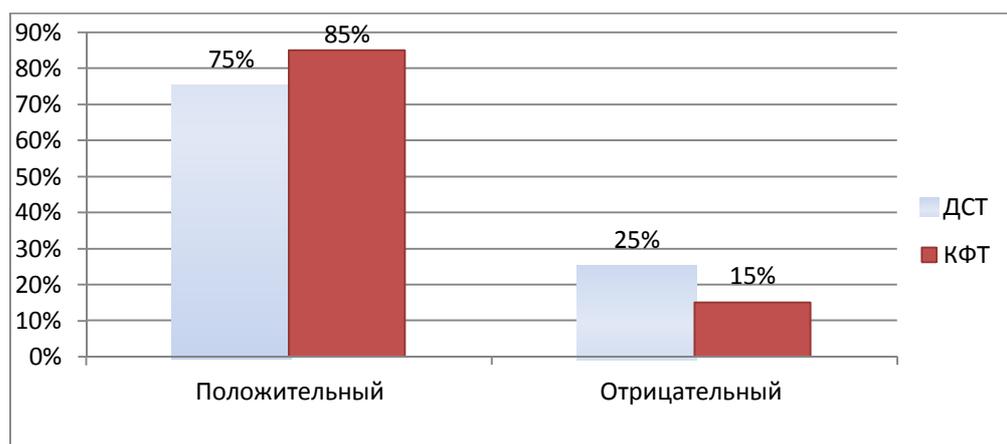


Рисунок 5 – Результаты ДСТ и КФТ у больных туберкулёзом лёгких

Значимой разницы в частоте отрицательных и положительных результатов тестов у больных туберкулёзом лёгких не получено ($p = 0,693$, χ^2).

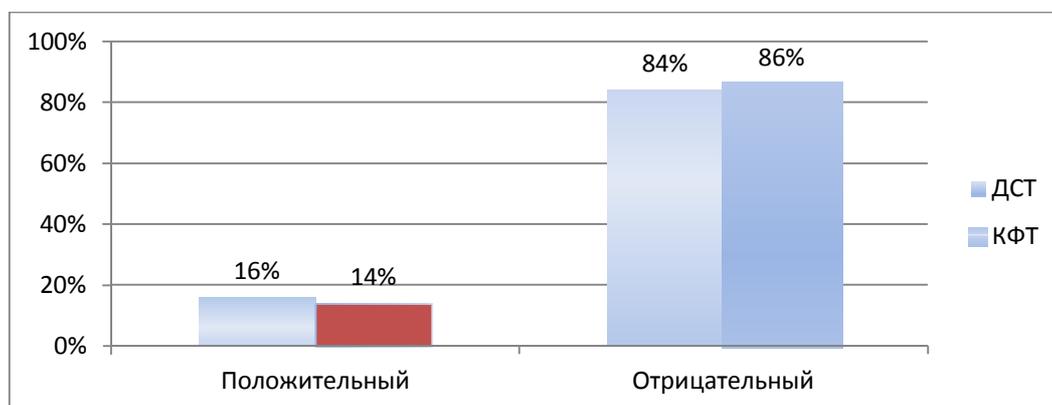


Рисунок 6 – Результаты ДСТ и КФТ у больных нетуберкулёзными заболеваниями

Значимой разницы в данном случае также получено не было ($p = 0,844$, χ^2).

Результаты исследования свидетельствуют, что оба теста возможны не только для выявления латентного туберкулёза, но и для проведения дифференциальной диагностики активного туберкулёза лёгких. Однако учитывая стоимость тестов (стоимость в ценах 2015 г.: ДСТ на 30 доз составляет 719,95 рублей, стоимость КФТ – набор на 56 определений – 75 213,5 рублей), экономически более целесообразно применение ДСТ без потери качества диагностики.

На основании рассчитанных шансов вероятности наличия туберкулёза, внебольничной пневмонии, саркоидоза органов дыхания и злокачественных новообразований лёгких в группе больных ретроспективного исследования была

разработана в среде VBA Microsoft Excel прикладная компьютерная программа дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких. Данная программа протестирована у всех пациентов группы проспективного исследования на этапе их поступления в туберкулёзный стационар.

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 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 фибросантомой 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.

У больных саркоидозом органов дыхания: чувствительность компьютерной программы – 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 %.

Комплексное применение разработанной компьютерной программы дифференциальной диагностики и современных методов ускоренной диагностики туберкулёза при поступлении пациентов в стационар в группе проспективного наблюдения позволило сократить сроки госпитализации непрофильных пациентов во фтизиатрическом стационаре (рисунок 7) в среднем до $19,2 \pm 7,9$ дней (интервал 3–43 дня), в сравнении с группой ретроспективного исследования – $33,3 \pm 30,9$ дней (интервал 1–191 дней), $p = 0,0008$, и установить точный диагноз в 98,6 % случаев.

Следует отметить, что 35 (70 %) пациентам проспективного исследования диагноз был подтверждён патоморфологическим методом.

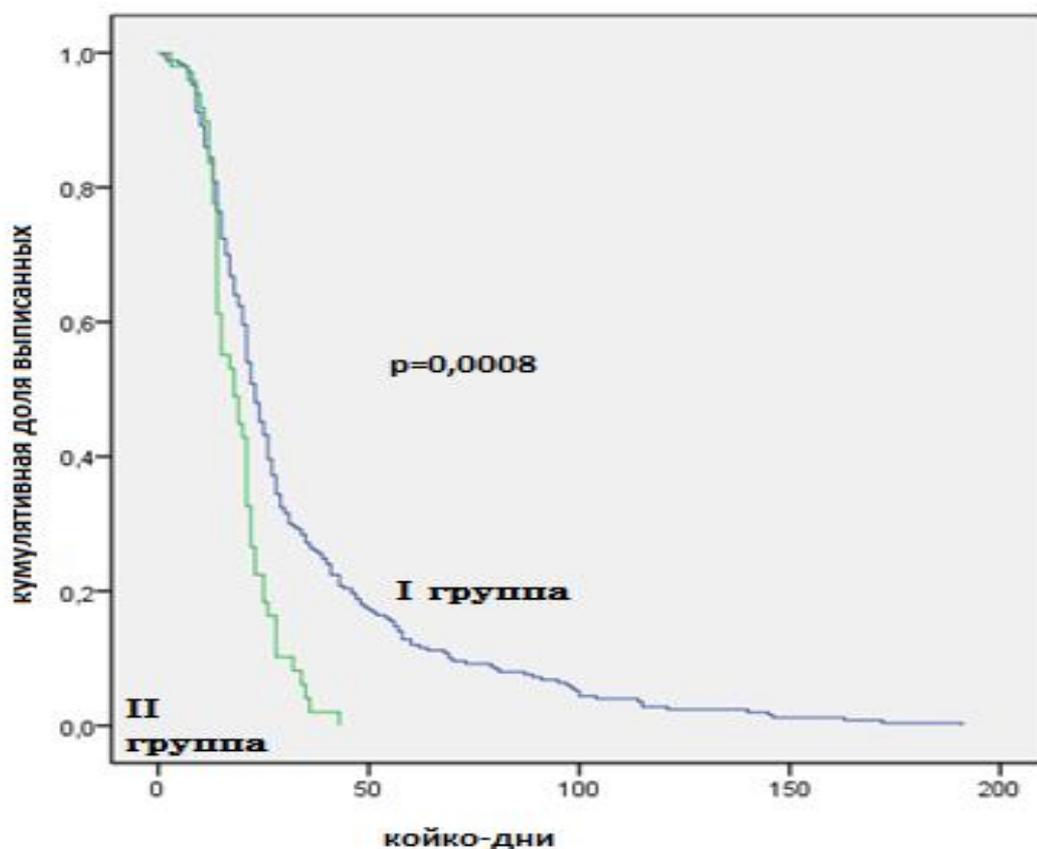
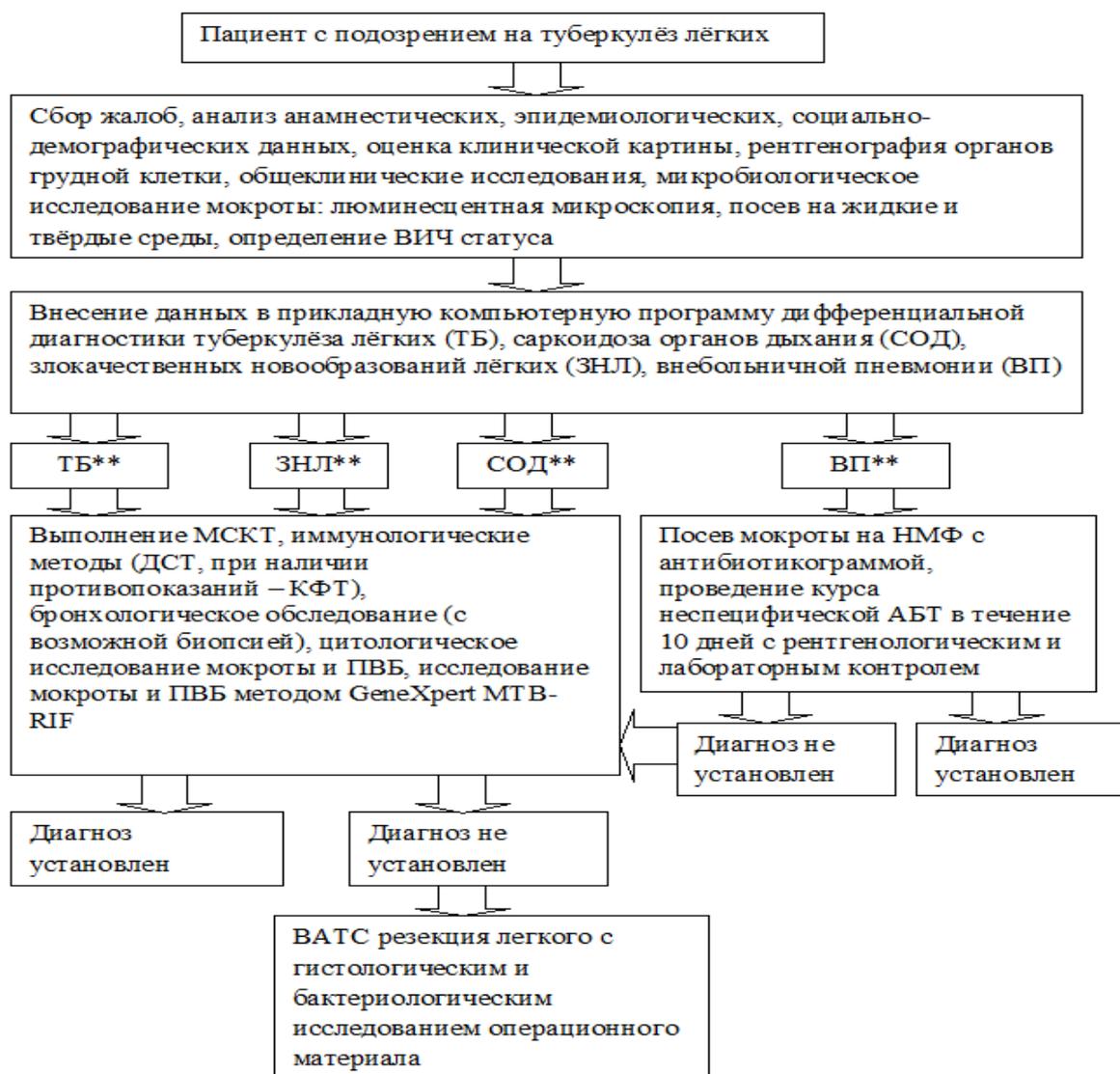


Рисунок 7 – Сравнение сроков госпитализации в группах наблюдения (метод Каплана – Майера)

С целью обеспечения комплексного подхода к дифференциальной диагностике туберкулёза лёгких был разработан алгоритм дифференциальной диагностики (рисунок 8).

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

Рисунок 8 – Алгоритм дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких

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 и II 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 – ($64,4 \pm 62,5$) 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[®]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, высокоинформативны 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[®]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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Филимонов, П. Н. Качество интерпретации тестов и принятия решений во

фтизиатрии. Оценка проблемы : **монография** / П. Н. Филимонов, **Ж. А. Лаушкина** // LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, Germany, 2012. – 112 с.

2. Влияние аутологичных антиген-активированных дендритных клеток на формирование иммунного ответа *in vitro* при туберкулезе / Ю. А. Шевченко [и др.; в том числе **Ж. А. Лаушкина**] // **Медицинская иммунология**. – 2007. – Т. 9, № 2-3. – С. 253–254.

3. Модуляция противотуберкулезного иммунного ответа *in vitro* с помощью антигена активированных дендритных клеток / Ю. А. Шевченко [и др.; в том числе **Ж. А. Лаушкина**] // **Проблемы туберкулеза и болезней легких**. – 2008. – № 2. – С. 33–35.

4. **Лаушкина, Ж. А.** Оценка факторов, ассоциированных с длительностью периода дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких / **Ж. А. Лаушкина**, П. Н. Филимонов // **Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра**. – 2011. – № 2 (78). – С. 58–60.

5. **Лаушкина, Ж. А.** Оценка скорости и качества дифференциальной диагностики в противотуберкулёзном стационаре / **Ж. А. Лаушкина**, П. Н. Филимонов // **Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра**. – 2011. – № 2 (78). – С. 61–63.

6. **Лаушкина, Ж. А.** Оценка факторов, влияющих на длительность периода дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких / **Ж. А. Лаушкина**, П. Н. Филимонов // **Туберкулёз и болезни лёгких**. – 2011. – № 5. – С. 19.

7. Сочетание инфильтративного туберкулёза лёгких и инфицированной кисты / **Ж. А. Лаушкина** [и др.] // **Туберкулёз и болезни лёгких**. – 2012. – № 9. – С. 46–48.

8. **Лаушкина, Ж. А.** Гипердиагностика туберкулёза у больных злокачественными новообразованиями лёгких / **Ж. А. Лаушкина**, П. Н. Филимонов // **Туберкулёз и болезни лёгких**. – 2014. – № 5. – С. 56–59.

9. **Лаушкина, Ж. А.** Клинико-рентгенологические особенности саркоидоза, выявляемого во фтизиатрической сети / **Ж. А. Лаушкина**, В. А. Краснов, П. Н. Филимонов // **Туберкулёз и болезни лёгких**. – 2015. – № 12. – С. 19–22.

10. **Лаушкина, Ж. А.** Возможность применения QUANTIFERON-TB GOLD

теста при проведении дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких и саркоидоза / **Ж. А. Лаушкина** // **Туберкулёз и болезни лёгких**. – 2015. – № 5. – С. 106–107.

11. **Лаушкина, Ж. А.** Роль применения теста GeneXpert MTB-RIF в диагностике туберкулёза лёгких / **Ж. А. Лаушкина**, А. Г. Чередниченко // **Туберкулёз и болезни лёгких**. – 2015. – № 5. – С. 107–108.

12. **Лаушкина, Ж. А.** Особенности нетуберкулезных заболеваний легких, выявляемых во фтизиатрических стационарах / **Ж. А. Лаушкина**, В. А. Краснов // **Туберкулёз и болезни лёгких**. – 2016. – № 7. – С. 38–42.

13. Пат. **2378373** С2 Российская Федерация, МПК А61К35/14. Способ генерации антиген-специфических противотуберкулезных клеток / С. В. Сенников, Е. В. Якушенко, Ю. А. Шевченко, **Ж. А. Лаушкина**, А. В. Свистельник, В. А. Козлов; Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза. – № 2008104232/13; заявл. 04.02.2008; опубл. 10.01.2010. – Бюл. № 1. – 6 с.

14. **Лаушкина, Ж. А.** Трудности дифференциальной диагностики заболеваний лёгких / **Ж. А. Лаушкина**, П. Н. Филимонов // **Туберкулёз в России. Год 2007 : материалы 8-го Российского съезда фтизиатров**. – М., 2007. – С. 198.

15. Филимонов, П. Н. Медико-экономический анализ факторов, связанных с длительностью диагностического периода у пациентов с неясным диагнозом / П. Н. Филимонов, **Ж. А. Лаушкина** // **Туберкулёз в России. Год 2007 : материалы 8-го Российского съезда фтизиатров**. – М., 2007. – С. 207.

16. **Laushkina, Z. A.** Characteristics of pneumonia, initially misdiagnosed as pulmonary TB / **Z. A. Laushkina**, P. N. Filimonov // **ERS Annual Congress**. – Berlin, 2008. – Abstract 606.

17. **Laushkina, Z. A.** The analysis of factors associated with duration of the diagnostic period at patients of lungs tuberculosis / **Z. A. Laushkina** // **European Respiratory Journal**. – 2009. – Vol. 34, Suppl. 53. – P. 2581.

18. **Лаушкина, Ж. А.** Анализ сроков диагностических мероприятий во фтизиатрической практике / **Ж. А. Лаушкина**, П. Н. Филимонов // **Совершенствование медицинской помощи больным туберкулёзом : материалы Всероссийской научно-практической конференции**. – Санкт-Петербург, 2011. –

С. 69–70.

19. **Лаушкина Ж. А.** Клинико-рентгенологические особенности пневмонии у пациентов фтизиатрического стационара / **Ж. А. Лаушкина**, П. Н. Филимонов // Модернизация фтизиатрии. Современные технологии оказания противотуберкулезной помощи населению : материалы Всероссийской научно-практической конференции // Фтизиатрия и пульмонология. – 2011. – № 2 – С. 74–75.

20. **Лаушкина, Ж. А.** Оценка качества диагностических мероприятий во фтизиатрической практике / **Ж. А. Лаушкина**, П. Н. Филимонов // Инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению : материалы научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 106–107.

21. **Laushkina, Zh.** Lung cancer patients in TB hospital: factors associated with diagnostic delay / **Zh. Laushkina**, P. Filiimonov, E. Pushkareva // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40, Suppl. 56. – S. 559.

22. **Laushkina, Zh.** Misdiagnosed pulmonary TB: influencing factors and diagnostic chances in TB hospital / **Zh. Laushkina**, P. Filiimonov. // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40: Suppl. 56. – S. 502–503.

23. **Laushkina, Zh.** Analysis of factors associated with delay diagnosis of tuberculosis / **Zh. Laushkina**, P. Filiimonov // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2012. – № 12. – V. 16, Suppl. 1. – S. 376.

24. **Лаушкина, Ж. А.** Анализ диагностических ошибок во фтизиатрии / **Ж. А. Лаушкина**, П. Н. Филимонов // 22-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сборник трудов. – Москва, 2012. – С. 266.

25. **Laushkina, Z.** Characteristics of sarcoidosis initially misdiagnosed as pulmonary TB / **Z. Laushkina** // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2013. – № 12. – V. 17, Suppl. 2. – S. 162–163.

26. **Лаушкина, Ж. А.** Оценка роли теста GENEXPERT MTB-RIF в диагностике туберкулёза лёгких / **Ж. А. Лаушкина**, А. Г. Чередниченко // Украинский пульмонологический журнал. – 2013. – № 3 (81). – С. 159–160.

27. **Лаушкина, Ж. А.** Оценка факторов, ассоциированных с ошибочной диагностикой саркоидоза во фтизиатрической сети / **Ж. А. Лаушкина** // 23-й

Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сборник трудов. – М. : Дизайн Пресс, 2013. – С. 230.

28. **Лаушкина, Ж. А.** Оценка эффективности применения теста GeneXpert MTB-RIF в диагностике туберкулёза лёгких / **Ж. А. Лаушкина**, А. Г. Чередниченко, В. А. Краснов // 2-й конгресса Национальной ассоциации фтизиатров : сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 78–79.

29. **Laushkina, Z.** The analysis of factors associated with misdiagnosis sarcoidosis in TB hospital / **Z. Laushkina** // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 44, suppl. 58. – P. 2676.

30. **Laushkina, Z.** Estimation of the role of the test GeneXpert MTB-RIF in the diagnosis of pulmonary tuberculosis / **Z. Laushkina**, A. Cherednichenko // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 44, suppl. 58. – P. 2677.

31. **Laushkina, Z.** The analysis of factors associated with misdiagnosis of lung cancer in TB hospital / **Z. Laushkina** // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.— 2014. – № 11. – Vol. 18, suppl. 1. – P. 78.

32. **Лаушкина, Ж. А.** Возможность применения QUANTIFERON-TB GOLD теста для дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких и саркоидоза / **Ж. А. Лаушкина** // Материалы 8-го съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 96–97.

33. **Laushkina, Z.** The analysis of factors associated with misdiagnosis pneumonia in TB hospital / **Z. Laushkina** // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 46, suppl. 59. – P. 1524.

34. **Лаушкина, Ж. А.** Оценка эффективности применения QuantiFERON-TB Gold теста и Диаскинтеста для дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких и саркоидоза / **Ж. А. Лаушкина**, В. А. Краснов // Сборник тезисов 4-го конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 176–177.

35. **Laushkina, Z.** Analysis of factors associated with overdiagnosis of tuberculosis / **Z. Laushkina** // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2015. – N 12. – Vol. 19, suppl. 2. – P. 174.

36. **Лаушкина, Ж. А.** Некоторые аспекты гипердиагностики туберкулёза лёгких / **Ж. А. Лаушкина**, В. А. Краснов // Совершенствование организации противотуберкулёзных мероприятий в условиях Крайнего Севера и Дальнего Востока : сборник трудов 8-й (31-й) межрегиональной научно-практической

конференции. – Якутск, 2013. – С. 195–197.

37. **Лаушкина, Ж. А.** Клинико-рентгенологические особенности саркоидоза, выявляемого во фтизиатрической сети / **Ж. А. Лаушкина** // Эффективное решение проблемы туберкулёза: от научной идеи к медицинской практике : материалы юбилейной научно-практической конференции, посвящённой 70-летию образования Новосибирского НИИ туберкулёза. – Новосибирск, 2014. – С. 133–135.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВП	– внебольничная пневмония
ВТС	– видеоторакоскопия
ДИ	– доверительный интервал
ДСТ	– Диаскинтест
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗНЛ	– злокачественные новообразования лёгких
ИФА	– идиопатический фиброзирующий альвеолит
КФТ	– квантифероновый тест
КУМ	– кислотоустойчивые микобактерии
МЛС	– места лишения свободы
ННИИТ	– Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза
ОК	– опухолевые клетки
ОШ	– оценка шансов
ПМСП	– первичная медико-санитарная помощь
ПТП	– противотуберкулёзные препараты
ПТД	– противотуберкулёзный диспансер
СОД	– саркоидоз органов дыхания
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
ССС	– сердечно-сосудистая система
НМФ	– неспецифическая микрофлора
ТБ	– туберкулёз
ФБС	– фибробронхоскопия
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь лёгких