

На правах рукописи

Колесникова Анастасия Тимуровна

**Совершенствование подходов диагностики туберкулеза в
пульмонологической практике**

3.1.26. Фтизиатрия

Автореферат

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Бородулина Елена Александровна

Официальные оппоненты:

Марьяндышев Андрей Олегович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северный государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий кафедрой.

Мордык Анна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» декабря 2022 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2) и на сайте: <http://critub.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Современная стратегия ВОЗ направлена на устойчивое снижение заболеваемости туберкулезом во всем мире. Своевременное выявление больных туберкулезом является определяющим фактором в повышении эффективности лечения и улучшения эпидемиологической обстановки по туберкулезу в целом (Эргешов А.Э., 2018; Васильева, И.А. и соавт., 2017). Выявление туберкулеза по обращаемости с жалобами чаще происходит в первичном звене здравоохранения и в пульмонологической практике. Средние сроки установления диагноза составляют до 2 месяцев, процент ошибок составляет до сих пор до 30% (Бородулина Э. В., 2020; Гусейналиева В. Н., 2020).

Наиболее доступным, быстрым и дешевым методом выявления кислотоустойчивых микобактерий, входящим в диагностический минимум, является бактериоскопия мазка мокроты с окраской по Цилю-Нильсену, эффективный при массивном бактериовыделении (Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е., 2018, 2020; Догадаева Е. Г., 2020). Методы выявления МБТ постоянно совершенствуются, в последние десятилетия особого интереса заслуживают молекулярно-генетические методы (МГМ), основанные на выявлении специфических фрагментов цепи ДНК в диагностическом материале (Елисеев П.И., 2017; Карпина, Н.Л., 2018). Самым применяемым в практике диагностических лабораторий противотуберкулезных учреждений является метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), как экспресс-метод для поиска МБТ, в основе которого лежит направленная амплификация ДНК, при обязательном параллельном применении классических методов диагностики (Севастьянова Э.В., 2018; Stevens W. S. et al. 2017; Tiberi S. et al. 2020). Необходимость в расширении набора методов выявления МБТ связана также с высокой долей заболевания туберкулезом ВИЧ-инфицированных, выявляемых в общей лечебной сети (Пантелеев А. М., 2019). Преобладающая часть таких случаев выявляется на

поздних стадиях заболевания (58,7%) в генерализованной форме (68,6%), преимущественно по обращаемости пациентов (67,1%) в медицинские организации, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (63,2%). Особенностью заболевания у них является частое отсутствие характерных клинических проявлений, отрицательные диагностические тесты, высокий риск летального исхода (Викторова И. Б. 2018; Елисеев, П.И. 2017; Зими́на В.Н. 2018). Определение эффективности использования МГМ в диагностическом минимуме при обследовании пациента с подозрением на туберкулез, поступившим в отделение пульмонологии общей лечебной сети здравоохранения является актуальным.

Степень разработанности темы

В последнее десятилетие все большее значение приобретают МГМ выявления МБТ, в РФ с 2011 года начал применяться разработанный в 2009 году метод GeneXpert. Его применение регламентировано в Федеральных клинических рекомендациях по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза от 2014 года и закреплено в Приказе №951 МЗ РФ 2014 года, использующийся в практике диагностических лабораторий противотуберкулезных учреждений как экспресс-метод для поиска МБТ при обязательном параллельном применении классических методов диагностики. Преимуществом этой методики, является одновременное определение лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину (GeneXpert MTB/RIF), что позволяет сразу определить штамм МБТ с МЛУ. Данных о применении МГМ в диагностическом минимуме при подозрении туберкулеза в первичном звене здравоохранения в доступной литературе не обнаружено.

Цель исследования

Повышение эффективности диагностики туберкулеза в пульмонологической практике путем разработки новых подходов с применением картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинических и лабораторных данных внебольничной пневмонии, нуждающейся в дифференциальной диагностике с туберкулезом. Выявить объективные трудности диагностики туберкулеза в пульмонологическом отделении.
2. Дать комплексную оценку диагностического минимума на туберкулез, применяемого в дифференциальной диагностике пневмонии и туберкулеза легких и оценить эффективность специфических (бактериоскопических и иммунологических) методов диагностики туберкулеза.
3. Определить эффективность применения картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF в диагностическом минимуме общей лечебной сети при подозрении на туберкулез.
4. Разработать алгоритм обследования для врача-пульмонолога стационарного отделения при проведении дифференциальной диагностики пневмонии и туберкулеза легких. Оценить его экономическую целесообразность.

Научная новизна исследования

- Сроки выявления туберкулеза в пульмонологическом отделении при применении стандартного диагностического минимума в среднем составляют от двух недель до месяца, в течение первых 3-х дней выявляется до 20%, что составляет ~ 30% от всех выявленных в стационаре.
- В пульмонологическом отделении, оказывающем экстренную пульмонологическую помощь, туберкулез выявляется в основном у пациентов

молодого работоспособного возраста, имеющих социально отягощенный анамнез, из которых 63,0% - пациенты с ВИЧ-инфекцией.

- Метод бактериоскопии мазка с окраской по Цилю-Нильсену отличается низкой информативностью. Выявление кислотоустойчивых микобактерий методом микроскопии мокроты окраской по Цилю-Нильсену, применяемого в диагностическом минимуме первичного обследования пациента, недостаточное для выявления туберкулеза и составляет 18,2%.
- Положительный результат теста с аллерген туберкулезным рекомбинантным у пациентов, имеющих общие анамнестические, социальные и рентгенологические данные в дифференциальной диагностике пневмонии и туберкулеза легких по чувствительности превосходит результат бактериоскопии в 3 раза. При оценке связи с уровнем иммунодефицита по количеству CD4+ лимфоцитов у пациентов с положительным результатом пробы с Диаскинтестом медиана числа клеток 240, с отрицательным результатом – 62, $p < 0,001$.
- Проба с аллерген туберкулезным рекомбинантным в алгоритме дифференциальной диагностики туберкулеза легких и внебольничной пневмонии является ранним индикатором необходимости углубленного обследования пациентов, в том числе с коморбидной патологией ВИЧ-туберкулез. У пациентов с положительным результатом пробы с Диаскинтестом и отрицательным анализом бактериоскопии мокроты в 92,6% случаев установлено наличие ДНК МБТ в мокроте методом картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF.
- В практике врача-пульмонолога стационарного отделения при проведении дифференциальной диагностики пневмонии специфической и неспецифической этиологии использование алгоритма прогноза вероятности туберкулеза (ПВТ) с включением в обследование аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтест) позволяет рационально использовать картриджную технологию

GeneXpert MTB/RIF, что сокращает сроки диагностики туберкулеза и снижает материальные затраты на лечение в непрофильных медицинских организациях.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедрах фтизиатрии и пульмонологии и семейной медицины и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в работе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница №4» г. Самара.

На основании результатов работы сформированы практические рекомендации по комплексной диагностике туберкулеза с включением в диагностический минимум картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF для пациентов с пневмонией при высокой степени риска туберкулеза в пульмонологическом отделении общей лечебной сети, что будет уменьшать сроки нахождения больного туберкулез в непрофильном лечебном учреждении.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных по изучению данных о выявлении туберкулеза по обращаемости в отделения пульмонологии общей лечебной сети. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы, выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования.

Набор пациентов и формирование групп проводились в течение двух лет в пульмонологическом отделении, оказывающем ежедневно круглосуточную экстренную пульмонологическую помощь. Методом сплошной выборки

отбирались пациенты, поступившие с диагнозом ВП с подозрением на ТБ. Дизайн исследования построен по аналогии с реальной клинической практикой применения диагностического минимума у лиц с подозрением на туберкулез в отделении пульмонологии с включением в стандарт картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF. Обследование проводилось в соответствии с протоколом исследования, принятым и одобренным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (председатель – профессор, д.м.н. Л.Т.Волова). У всех пациентов был изучен анамнез и результаты обследования на момент поступления в пульмонологическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница №4» г.Самара. Все данные о пациентах были собраны с использованием разработанной стандартизированной формы сбора данных, показатели учитывались на момент поступления в стационар и в динамике при наблюдении.

Положения, выносимые на защиту:

1. Выделены объективные трудности в дифференциальной диагностике туберкулеза и пневмонии в пульмонологической практике, характеризующиеся общностью клинико-анамнестических и лабораторных проявлений. Показана недостаточная эффективность применяемого диагностического минимума на туберкулез в условиях пульмонологического отделения в связи с низкой чувствительностью методов поиска микобактерий, входящих в стандартный диагностический минимум.
2. ВИЧ-инфекция в равной степени является фактором риска как туберкулеза, так и внебольничной пневмонии. Среди пациентов с верифицированным диагнозом туберкулез ВИЧ-инфекции выявлена у 63%, из которых принимали

антиретровирусную терапию (АРВТ) только 24%. Пациенты с ВИЧ-инфекцией чаще имели диагнозы диссеминированный туберкулез и туберкулезный плеврит.

3. При оценке результатов «быстрых» методов диагностического минимума положительный результат в три раза чаще у Диаскинтеста, чем бактериоскопии мокроты с окраской по Цилю-Нильсену. Положительные результаты обоих методов имеют совпадение только в 20%.

4. Применение картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF в диагностическом минимуме при подозрении на туберкулез повышает эффективность выявления микобактерий туберкулеза и сокращает сроки дифференциальной диагностики в пульмонологической практике.

5. У пациентов с верифицированным диагнозом «туберкулез» положительный результат бактериоскопии совпадал с положительным результатом пробы с Диаскинтестом в 68,9%, но при отрицательном результате бактериоскопии положительный результат Диаскинтеста 72,9%, (точный критерий Фишера =0,80)

6. Создание алгоритма диагностики туберкулеза в пульмонологической практике, включающего в диагностический минимум применение пробы с аллерген туберкулезным рекомбинантным, при положительном результате которого применение GeneXpert MTB/RIF, позволит сократить сроки диагностики туберкулеза и койко-день пребывания пациента в непрофильном медицинском учреждении и повысит эффективность по сравнению с применяемым стандартом.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность научных выводов и положений диссертационной работы основана на достаточном по количеству клиническом материале, что подтверждается всесторонним анализом выполненных ранее научно-исследовательских работ по предмету исследования, применением современных методов исследования и статистической обработки данных и соответствием

принципу верификации, то есть отсутствием противоречий по объекту и предмету исследования.

Апробация результатов

Основные положения диссертационной работы рассмотрены и обсуждены на конгрессах: Национальный конгресс заболеваний органов дыхания (Москва, 2020), Аспирантских чтениях Поволжья - научно-практической конференции специалистов, работающих над кандидатскими диссертациями в области медико-биологических и химико-фармацевтических наук, (Самара, 2019, 2020, 2021), в рамках областного Дня врача общей практики «Актуальные вопросы общей врачебной практики в Самарской области» (Самара, 2018), в рамках Конгресса терапевтов Средней Волги (Самара, 2019, 2020), в рамках Всероссийского дня фтизиатра (Самара, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022), Тольяттинская осень (2020, 2021).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу ГБУЗ СО «СГБ №4» - акт внедрения результатов научной работы (2022), получены патенты РФ на регистрацию программы для ЭВМ (2020, 2021) и свидетельство о государственной регистрации базы данных (2020). Результаты проведенного исследования включены в программу практических занятий и лекционного курса для студентов, интернов, ординаторов и врачей пульмонологов на кафедре фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором на основе собственных наблюдений и анализа современной научной медицинской литературы сформирована тема диссертационной работы,

разработан дизайн исследования, поставлена цель и задачи работы. Является врачом пульмонологом, имеет специализацию по фтизиатрии.

Автором самостоятельно проведен поиск литературных источников по теме диссертации и выполнен обзор литературы; проведено обследование и выборка пациентов, включенных в исследование. Материал, представленный в настоящей диссертационной работе, получен, обработан и проанализирован лично автором.

Текст диссертации полностью написан автором.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ «Поражение легких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.2021). НИОКТР № 121051700033-3.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности: 3.1.26. Фтизиатрия, направлениям исследований: 1. Общие вопросы фтизиатрии; 4. Средства и методы диагностики социально - значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения.

Публикации по теме диссертации

По теме проведенных исследований опубликовано 19 работ, включающих 9 статей в журналах, включенных ВАК в перечень рецензируемых научных изданий, в том числе 6 статей в журналах Scopus и 3 свидетельства ФИПС о регистрации программы ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, иллюстрирована 45 таблицами, 33 рисунками. Приводятся 2 клинических примера. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы "Материал и методы исследований", собственных наблюдений, представленных в 6 главах, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 151 наименование, из которых 101 отечественных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика обследованных групп и методы исследования

Набор пациентов и формирование групп пациентов для исследования проводились в пульмонологическом стационарном отделении городской больницы на 150 коек, оказывающих ежедневно круглосуточно экстренную пульмонологическую помощь жителям города. В исследование включено 159 пациентов, поступивших с диагнозом «внебольничная пневмония», подозрением туберкулеза и нуждающихся в дифференциальной диагностике. При поступлении на стационарное лечение пациентам выполнялся диагностический минимум для исключения туберкулеза. Все данные вносились в единую стандартизированную анкету. Дополнительно к стандартному исследованию на поиск МБТ в биологическом материале (мокрота или БАЛЖ) применялся метод картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF. Исследование выполняли с помощью набора реагентов и картриджей Xpert MTB/RIF на анализаторе GeneXpert® (Cepheid, США), согласно инструкции изготовителя. Культуральный метод выявления МБТ на жидких средах в системе BD Bactec™ MGIT™ 960 согласно стандартному протоколу изготовителя. У всех лиц с положительными результатами материал направлялся на жидкие среды (Bactec™ MGIT™ 960) в лабораторию

противотуберкулезной службы с целью верификации диагноза. Включение пациентов проходило в течение первых трех суток с момента поступления в стационар, продолжительность наблюдения была до установления диагноза.

Критерием формирования групп был диагноз «туберкулез» (1 группа) и диагноз «пневмония» (2 группа). В контрольную группу вошли 40 здоровых молодых людей, соответствующих по полу и возрасту без признаков поражения легких. Критерием включения в первую группу были: направительный диагноз для госпитализации в стационар «Внебольничная пневмония», информированное согласие пациента. Критерия исключения: отказ от подписания добровольного согласия, отказ от обследования на любом этапе исследования, выявление онкологических заболеваний легких. Настоящее исследование было одобрено комитетом по биоэтике Самарского государственного медицинского университета. После сбора данных и заполнения таблицы MS Excel проведен однофакторный анализ выделенных факторов для определения значимости факторов риска по туберкулезу для пациентов, поступивших в пульмонологическое отделение. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Доверительные границы к частотам рассчитывали на основе биномиального распределения. Достоверность различия частот при помощи критерия «хи-квадрат» «при попарном сравнении – в точном варианте Фишера. Достоверность различия средних определяли с помощью дисперсионного анализа, распределений – при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Различия считали статистически значимыми (достоверными) при $p < 0,05$. Данные представляли в виде $M \pm m$ (среднее арифметическое \pm статистическая погрешность среднего); также использовали минимальное и максимальное значение и среднеквадратичное отклонение (σ).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

За период 2018 года было госпитализировано 1214 пациентов с диагнозом внебольничная пневмония, из них было отобрано 159 пациентов с высоким риском подозрения на туберкулез, что составило 13%. Определены критерии формирования потока на консультацию к фтизиатру в реальной пульмонологической практике. Все пациенты в изучаемой группе при поступлении имели жалобы как интоксикационные (слабость, повышение температуры), так и бронхитические (кашель, одышка и боль в грудной клетке), разной степени выраженности, характерные как для туберкулеза, так и пневмонии. При поиске связи различий не выявлено с клиническими проявлениями: кашлем, $p=0,932$ (критерий Колмогорова-Смирнова), болью в грудной клетке, $p=0,941$ (критерий Колмогорова-Смирнова), температурой – коэффициент ранговой корреляции - $0,191$ ($p=0,057$). Самым распространенным фактором среди пациентов, поступивших с внебольничной пневмонией, требующих дифференциальной диагностики с туберкулезом оказалась ВИЧ - инфекция, но значимости для дифференциальной диагностики он не показал ($p=0,057$). Для разработки алгоритма дифференциальной диагностики туберкулеза легких и внебольничной пневмонии использованы все полученные ранее результаты с учетом формирования групп с установленным диагнозом: группа 1 – туберкулез и группа 2 - пневмония. При сравнении половозрастных данных получено, что средний возраст у пациентов с туберкулезом – $41,29 \pm 1,05$, с пневмонией $37 \pm 1,37$. Различия в распределении по возрасту (Критерий Краскала-Уоллиса) недостоверны, $p=0,066$ (рис. 1).

Молодой возраст в данной группе рассматривался как фактор вероятности туберкулеза, при этом наиболее часто пациенты с пневмонией были в возрастной группе 30-39 лет, также как и пациенты с туберкулезом.

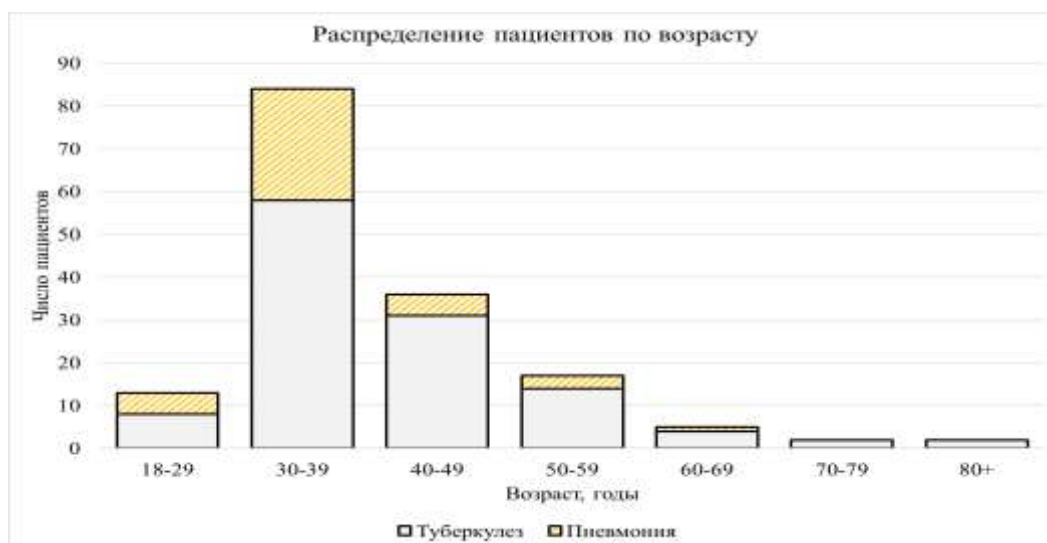


Рисунок 1. – Распределение по возрасту

Среди пациентов преобладали мужчины, 70,4% от всех обследованных. Среди 119 пациентов с туберкулезом 86 мужчин (72,3% ДИ: 64,2% - 79,3%), $p=0,233$. Из факторов риска значимых отличий не выявлено (табл.1).

Таблица 1. – Сравнительный анализ факторов риска в группах

Фактор	Туберкулез	Пневмония	Всего	p
Безработный	98 (82,4%)	32 (80,0%)	130 (81,1%)	0,452
ВИЧ-инфекция	75 (63,0%)	30 (75,0%)	105 (66,0%)	0,115
ПИН	44 (37,0%)	9 (22,5%)	53 (33,3%)	0,066
Гепатит	33 (27,7%)	6 (15,0%)	39 (24,5%)	0,076
СИЗО (МЛС)	37 (31,1%)	6 (15,0%)	43 (27,0%)	0,034
БОМЖ	6 (5,0%)	6 (15,0%)	12 (7,5%)	0,049
ХОБЛ	9 (7,6%)	4 (10,0%)	13 (8,2%)	0,237
Туберкулез в анамнезе	6 (5,0%)	0 (0,0%)	6 (3,8%)	0,170

При сравнительном анализе клинических проявлений при поступлении в пульмонологический стационар отмечается общность проявлений по всем жалобам (табл.2).

Таблица 2. – Сравнительный анализ клинических проявлений в группах

Фактор	Туберкулез	Пневмония	Всего	p
Кашель				
Отсутствие кашля	13 (10,9%)	12 (30,0%)	25 (15,7%)	
Непродуктивный	71 (59,7%)	5 (12,5%)	76 (47,8%)	
Продуктивный	35 (29,4%)	23 (57,5%)	58 (36,5%)	0,031
Одышка	43 (36,4%)	8 (20,0%)	51 (32,3%)	0,039
Боль в грудной клетке	22 (18,5%)	8 (20,0%)	30 (18,9%)	0,499
Температура	38,39±0,12	38,43±0,06	38,42±0,06	0,753

При сравнительной характеристике фактора «кашель» отмечено, что при туберкулезе продолжительный кашель более трех недель был в половине случаев (54%), наиболее часто - непродуктивный кашель ($p < 0,001$), что определяет сложности сбора мокроты для анализа. Продуктивность кашля у пациентов с внебольничной пневмонией составляла 57,5% ($n=23$) пациентов, при туберкулезе 29,4% ($n=35$). Потерю веса отмечали чаще пациенты с туберкулезом в 26% против 7% при пневмонии ($p < 0,05$). При туберкулезе у большей части пациентов - 68%, хрипы не прослушивались или были единичные, влажные хрипы наблюдались только в 29,4% случаев ($p < 0,05$).

При сопоставлении пневмонии и туберкулеза в случаях подозрения на туберкулез статистически значимых различий не обнаружено по признакам: социальный статус, $p=0,485$, пол, $p=0,799$, возраст, $p=0,272$, ВИЧ, $p=0,974$, наркомания, $p=0,304$, гепатит, $p=0,991$, пребывание в СИЗО, $p=0,866$, наличие сопутствующих заболеваний, $p=0,288$, ТБ в анамнезе, $p=0,385$. При постановке диагнозов пневмония и туберкулез отмечается малая связь с клиническими проявлениями. Общность клинических проявлений затрудняет диагностику в начале заболевания и не позволяет по клиническим проявлениям достоверно верифицировать диагноз «туберкулез» в начале заболевания. При сопоставлении

методов выявления МБТ достоверная значимость в обнаружении ДНК МБТ в технологии GeneXpert MTB/RIF (табл.3).

Таблица 3. – Сопоставление методов выявления МБТ

Мокрота (по Z-N)	БАЛЖ МБТ (-) (по Z-N)	БАЛЖ МБТ(+) (по Z-N)	p
МБТ -	89	39	p= 0,459
МБТ +	20	10	
Мокрота (по Z-N)	GeneXpert MTB/RIF (-)	GeneXpert MTB/RIF (+)	p
МБТ -	40	89	p=0,021
МБТ +	0	30	
БАЛЖ (по Z-N)	GeneXpert MTB/RIF (-)	GeneXpert MTB/RIF (+)	p
МБТ-	39	70	p=0,032
МБТ +	1	48	

Иммунодиагностика и бактериоскопия мокроты с окраской по Цилю-Нильсену не показали статистически достоверных связей друг с другом. Применение методов бактериоскопии и иммунодиагностики в диагностическом минимуме были недостаточными на этапе проведения дифференциальной диагностики туберкулеза и пневмонии. Результаты однофакторного анализа подтвердили многофакторным (кластерным) анализом. В качестве метода кластеризации была выбрана кластеризация по K-средним от нормализованных по Vlom (с приведением к распределению с нулевым средним и единичной дисперсией). При сопоставлении принадлежности пациента к кластеру и диагнозу было получено следующее: (табл. 5).

Таблица 5. - Сравнение средних значений переменных по кластерам

Переменная	Кластер 1 (N=76)			Кластер 2 (N=82)			p
	М	m	σ	М	m	σ	
Пол	0,7	0,053	0,462	0,72	0,05	0,452	0,761
Возраст	39,46	1,26	11,01	41,00	1,21	10,99	0,381
Температура	38,80	0,08	0,72	38,06	0,05	0,45	<0,001
Одышка	0,43	0,057	0,499	0,22	0,046	0,416	0,004
Кашель есть	0,91	0,03	0,29	0,78	0,05	0,42	0,028
Боль в грудной клетке	0,16	0,042	0,367	0,22	0,046	0,416	0,327
ВИЧ - инфекция	0,82	0,045	0,39	0,52	0,055	0,502	<0,001
CD4+ кл/мкл	161,21	15,307	119,55	297,33	35,41	221,15	<0,001
ХТ	0,05	0,053	0,459	0,34	0,124	1,125	0,039
Наркомания	0,58	0,057	0,497	0,11	0,035	0,315	<0,001
Гепатит	0,41	0,057	0,495	0,1	0,033	0,299	<0,001
СИЗО	0,39	0,056	0,492	0,16	0,041	0,367	0,001
Сопутствующие заболевания	0,0526	0,0257	0,225	0,2683	0,0492	0,4458	<0,001
Туберкулез в анамнезе	0,03	0,018	0,161	0,05	0,024	0,217	<0,001
БОМЖ	0,13	0,039	0,34	0,02	0,017	0,155	0,011
СОЭ	25,7	1,302	11,349	34,48	1,176	10,646	<0,001
Лейкоциты	5,11	0,24	2,08	9,76	0,65	5,85	<0,001
Лимфоциты (%)	16,79	0,71	6,18	20,34	0,72	6,56	0,001
Гемоглобин	117,38	1,95	16,99	127,78	1,19	10,77	<0,001

Первый кластер состоит из пациентов, у которых (в среднем) выше температура, чаще одышка, чаще кашель, больше ВИЧ-инфицированных и т.д., второй кластер состоит из пациентов с характерной рентгенологической картиной, но меньшей выраженностью клинических проявлений. При разделении на кластеры, достоверных отличий не отмечено, что подтверждает объективные трудности диагностики туберкулеза и пневмонии в практике пульмонолога (табл.6).

Таблица 6. - Совместное распределение по диагнозам и кластерам всех пациентов

Группа	Номер кластера		
	1 - пневмония	2 - туберкулез	Всего
Туберкулез	58	60	118
Пневмония	18	22	40
Всего	76	82	158

Примечание. Различия недостоверны, $p=0,209$

При помощи многофакторного анализа решалась задача дифференциального диагноза «Пневмония/Туберкулез». В соответствии с коэффициентами прогноза вероятности туберкулеза (табл.7) рассчитывается величина прогноза вероятности ТБ (табл.8).

Таблица 7. - Коэффициенты прогноза вероятности туберкулеза

	B	стат. Погр	B
(Константа)	-1,0151	0,247	
ТБ кашель	0,7375	0,149	0,306
Лейкоциты	-0,0312	0,005	-0,359
Гемоглобин	0,010198	0,002	0,350
Возраст	0,0038	0,002	0,096
СИЗО	0,0888	0,061	0,091

Таблица 8. - Таблица перевода величины прогноза в вероятность туберкулеза

Величина прогноза	Всего пациентов	Из них с ТБ	Доля ТБ
<0,4	26	1	3,85%
0,4 - 0,6	20	11	55,00%
0,6 - 0,8	34	28	82,35%
>0,8	78	78	100,00%
Всего	158	118	74,68%

Чем больше полученная величина прогноза, тем больше вероятность того, что у пациента – туберкулез (рис.2).

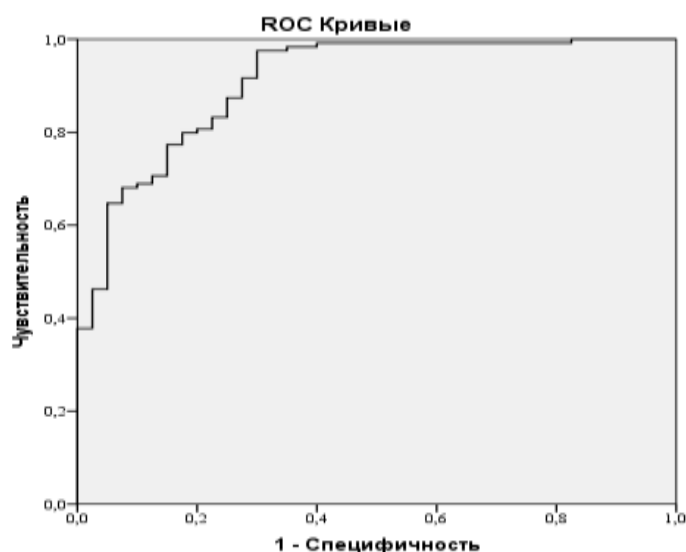


Рис. 2. – ROC-кривая прогноза ТБ при дифференциальной диагностике без использования данных бактериоскопии мокроты и БАЛЖ

При наличии общности факторов риска по туберкулезу, также схожести групп по полу и возрасту диагноз «туберкулез» без получения МБТ поставить невозможно. Получение же абсолютного диагностического критерия «обнаружение микобактерии туберкулеза» является сложной задачей. При существующем алгоритме проведения диагностического минимума верификация туберкулеза по методу бактериоскопии составила всего 31% случаев. Большинство выявленных случаев было при использовании технологии GeneXpert, из 119 случаев выявления ДНК МБТ, у 118 диагноз туберкулез подтвержден культуральным методом.

Применение методики GeneXpert MTB/RIF в диагностическом минимуме апробировано в реальной практике. Стоимость выявления случая туберкулеза уменьшилась в 2,75 раза.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов, поступающих в пульмонологическое отделение с диагнозом «пневмония», дифференциальная диагностика с туберкулезом требуется в среднем в 30%. Туберкулез легких выявляется ежегодно в 10-12% от

всех пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония», поступающих по экстренной помощи в пульмонологические отделения.

2. Туберкулез и пневмония по выявляемым данным анамнеза и обследования не имеют отличий при проведении дифференциальной диагностики. Подозрение на туберкулез формируется у лиц при локализации изменений в нижней доле у 15% и легочной диссеминации 19%, в возрасте $37 \pm 10,05$, $p=0,066$, у мужчин, $p=0,799$, при наличии отягощающих социальных факторов $p=0,485$, ВИЧ - инфекции, $p=0,974$, ПИН $p=0,304$, пребывание в СИЗО, $p=0,866$. В показателях гемограммы отсутствие воспалительных изменений, снижение уровня лимфоцитов ($18,06 \pm 0,50$) и лейкоцитов ($6,40 \pm 0,30$).

3. ВИЧ - инфекция выявлялась среди пациентов, поступивших с внебольничной пневмонией требующих дифференциальной диагностики с туберкулезом в 66%, $p < 0,05$. Среди пациентов с диагностированным туберкулезом в 63%, с пневмонией 75%. среднее количество СД 4+ клеток $214,3 \pm 178,57$.

4. Специфические методы, входящие в диагностический минимум дифференциальной диагностики пневмонии и туберкулеза, показали недостаточную эффективность. Бактериоскопия мокроты с окраской по Цилю-Нильсену была положительной в 18,2%, чаще было при наличии деструкции легочной ткани и продуктивного кашля ($p < 0,001$).

5. Положительный результат Диаскинтеста был почти в три раза чаще метода бактериоскопии мазка мокроты с окраской по Цилю-Нильсену. При этом, положительный результат бактериоскопии не всегда совпадал с положительным результатом Диаскинтеста ($p=0,133$). Выявлены статистически значимые связи при наличии положительных проб с аллерген туберкулезным рекомбинантным у пациентов с ВИЧ-инфекцией при оценке связи с уровнем иммунодефицита по количеству СД 4+ клеток. У пациентов с выявлением МБТ методом скопии

медиана числа клеток 240, с отрицательным анализом на МБТ – 62, $p < 0,001$. Положительный результат пробы «Диаскинтест» в 67,5% ($n=54$) был у пациентов с отрицательным результатом бактериоскопии и положительном GeneXpert MTB/RIF, $p < 0,001$.

6. Применение картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF в диагностическом минимуме у пациентов с подозрением на туберкулез увеличило выявление туберкулеза в первые дни обследования на 70% по сравнению с традиционными методами.

7. Разработанная математическая модель дифференциальной диагностики туберкулеза и пневмонии (прогноз вероятности туберкулеза «ПВТ») позволяет установить диагноз туберкулез с вероятностью 95,7% в группах высокого риска в первые сутки.

8. Проведение картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF в первый день поступления пациента в пульмонологическое отделение с подозрением на туберкулез уменьшает стоимость затрат на выявление случая туберкулеза в 2.75 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При поступлении пациента с внебольничной пневмонией в возрасте до 40 лет при наличии ВИЧ-инфекции, гепатита, в анамнезе потреблении инъекционных наркотиков, нахождении в местах лишения свободы, отсутствии воспалительных изменений в общем клиническом анализе крови, проводить углубленное обследование на туберкулез с помощью алгоритма «прогноза вероятности туберкулеза», не смотря на отрицательные результаты бактериоскопических методов.

У лиц, поступающих в пульмонологическое отделение, с диагнозом «Внебольничная пневмония» при наборе факторов риска развития туберкулеза, а именно: произвести расчет риска развития туберкулеза по формуле: **ПВТ** = -

$1,0229 + 0,7597 \times \text{ТБ_кашель} - 0,0308 \times \text{лейкоциты} + 0,010241 \times \text{Hgb} + 0,003700 \times \text{возраст} + 0,1024 \times \text{СИЗО}$. При результате более 0,8, направить мокроту или БАЛЖ на проведение молекулярно-генетического теста GeneXpert в течение первых суток.

При положительном результате пробы с аллерген туберкулезным рекомбинантным при дифференциальной диагностике туберкулеза легких и внебольничной пневмонии в пульмонологической практике назначать в ранние сроки картриджную технологию GeneXpert MTB/RIF.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты проведенной работы являются перспективными для обоснования внедрения методики GeneXpert MTB/RIF, как экспресс-диагностики в диагностический минимум пульмонологических стационаров, особенно работающих по оказанию скорой медицинской помощи, что позволит совершенствовать маршрутизацию пациентов с выявленным туберкулезом, оценивать эпидемиологию туберкулеза, выявляемого по обращаемости, корректировать организационные подходы в оптимизации дифференциальной диагностики и последующего лечения, при максимальной экономии материальных ресурсов и снижении эпидемических рисков по туберкулезу в непрофильных медицинских организациях.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Инькова А.Т. (Колесникова А.Т.), Бородулина Е.А. Новые возможности в диагностике туберкулеза в пульмонологическом отделении Конгресс терапевтов и врачей общей практики Средней Волги / Сборник научных работ шестого научно-образовательного форума терапевтического сообщества. Под научной редакцией О.В. Фатенкова, Ю.В. Щукина, И.Л. Давыдкина. Самара, 2018. С. 13-14.

2. Бородулина Е.А., Инькова А.Т. (Колесникова А.Т.), GeneXpert MTB/RIF-новые возможности в диагностике туберкулеза в пульмонологическом отделении / «Актуальные проблемы туберкулеза», материалы VII межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием / под общей редакцией А.В. Асеева. — Тверь:, 2018. С.24
3. Бородулина Е.А., Инькова А.Т. (Колесникова А.Т.), Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Пути оптимизации выявления туберкулеза в пульмонологическом отделении // Туберкулез и болезни легких 2018. № 5 Т96. С. 22-27 DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-22-26
4. Шубина А.Т. (Колесникова А.Т.) Повышение эффективности дифференциальной диагностики пневмоний специфической и неспецифической этиологии с помощью молекулярно-генетических методов // Аспирантские чтения – 2020: Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые: научные исследования и инновации» / Под редакцией профессора РАН А.В. Колсанова и академика РАН профессора Г.П. Котельникова – Самара: ООО «Офорт»; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2018. – 404 с., 78-80
5. Бородулина Е.А., Инькова А.Т. (Колесникова А.Т.), Бородулина Э.В., Зельтер П.М., Маткина Т.Н. Сложности выявления туберкулеза участковым терапевтом в период эпидемии гриппа (клинический случай) // Журнал инфектологии. 2018. Т. 10. № 3. С. 151-156.
6. Инькова А.Т. (Колесникова А.Т.), Оптимизация диагностики туберкулеза в общей лечебной сети / В книге: Аспирантские чтения-2019. Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию Самарского государственного медицинского университета. Самара, 2019. С. 65-67.
7. Шубина А.Т. (Колесникова А.Т.), Экспресс-метод выявления туберкулеза: миф или реальность? Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты. XIII Всероссийская (87-я Итоговая) студенческая научная конференция СНО с международным участием, посвященная празднованию 100-летия СамГМУ. Сборник материалов. Под редакцией Г.П. Котельникова, В.А. Куркина, В.А. Калинина. 2019. С. 491-492.
8. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Инькова А.Т. (Колесникова А.Т.), Поваляева Л.В., Вдоушкина Е.С. Новые возможности диагностики туберкулеза в пульмонологическом отделении стационара // Пульмонология. 2019. Т. 29. № 3. С. 321-326.
9. Ковальчук А.В., Еременко Е.П., Кузнецова А.Н., Рогожкин П.В., Инькова Е.П. (Колесникова А.Т.), Методы диагностики лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Медицинская сестра. 2019. Т. 21. № 8. С. 7-9.
10. Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С. Инькова А.Т. (Колесникова А.Т.), Туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией // Врач, 2020 №1 Т31, С.37-43

11. Поваляева Л.В., Сутягин А.В., Жилинская К.В., Шубина А.Т. (Колесникова А.Т.), Коронавирусная инфекция в практике первичного звена здравоохранения // Медицинская сестра, 2021 №8 Т23 С.12-15
12. Шубина А.Т. (Колесникова А.Т.), Бородулина Е.А., Герасимов А.Н., Яковлева Е.В. Туберкулез легких в пульмонологической практике // Сибирский научный медицинский журнал. 2021. Т. 41. № 3. С. 78-84.
13. Кузнецова А.Н., Шубина А.Т. (Колесникова А.Т.) Организационные подходы по сокращению сроков диагностики туберкулеза в пульмонологических отделениях // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2021. № S1. С. 71-75.
14. Шубина А.Т. (Колесникова А.Т.), Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Еременко Е.П., Кудлай Д.А., Вдоушкина Е.С. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) в диагностике туберкулеза легких в пульмонологической практике // Пульмонология. 2022. №4. С. 576-584.
15. Бородулина Е.А., Ураксина М.В., Пискун В.В., Шубина А.Т. (Колесникова А.Т.). Молекулярно-генетические тесты GeneXpert MTB/RIF и Xpert MTB/RIF (ULTRA) в диагностике туберкулеза (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2022. Т.67. № 9. С. 544-549.
16. Шубина А.Т. (Колесникова А.Т.), Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Герасимов А.Н., Яковлева Е.В. Клинический анализ крови при дифференциальной диагностике туберкулеза легких и внебольничной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Вестник современной клинической медицины. 2022. Т. 15. № 3. С. 66-71.
17. Шубина А.Т. (Колесникова А.Т.), Бородулина Е.А., Кудлай Д.А. Технологии GX для быстрой диагностики туберкулеза в учреждениях общей лечебной сети // Вестник современной клинической медицины. 2022. Т. 15. № 1. С. 7-16.

Авторские свидетельства, патенты, дипломы, алгоритмы, информационные карты:

1. Свидетельство о регистрации программы ЭВМ №202061802 «Программа расчета вероятности летальных исходов у больных туберкулезом легких» 04.08.2020. Авторы и правообладатели: Вдоушкина Е.С., Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Кузнецова А.Н., Шубина А.Т. (Колесникова А.Т.), Ступко М.Г.
2. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020622119 «Мониторинг госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией covid-19». Авторы и правообладатели: Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С., Поваляева Л.В., Шубина А.Т. (Колесникова А.Т.). Дата государственной регистрации в Реестре базы данных 01.06.2020.
3. Свидетельство о регистрации программы ЭВМ №2021666235 «Программа расчета величины прогноза туберкулеза у пациентов с внебольничной

пневмонией» Авторы и правообладатели: Бородулина Е. А., Герасимов А. Н., Шубина А. Т. (Колесникова А.Т.), Яковлева Е. В., Вдоушкина Е. С. на 11.10.2021.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

МБТ - микобактерии туберкулеза;

ПТД – противотуберкулезный диспансер

ТБ - туберкулез

СИЗО – следственный изолятор

ПВТ – прогноз вероятности туберкулеза

БОМЖ - без определенного места жительства;

ПИН - потребители инъекционных наркотиков

ZN – Окраска по Цилю — Нильсену

МГМ – молекулярно-генетический метод

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ПВТ – прогноз вероятности туберкулеза

ПЦР – полимеразная цепная реакция

АРТ – терапия – антиретровирусная терапия

МЛС – места лишения свободы

ФЛГ - флюорография