

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

Кафедра госпитальной терапии

Допускается к защите
Заведующий кафедрой
д.м.н., проф. Обрезан А.Г.

(подпись)

« » _____ 2017 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**НА ТЕМУ: ДИАСКИНТЕСТ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ**

Выполнил студент
Данилов Константин Вениаминович
602 группы
Научный руководитель
д.м.н., доц., Арчакова Людмила Ивановна

Санкт-Петербург
2017 год

Оглавление

Оглавление.....	2
Список сокращений	4
Введение.....	6
Цели и задачи исследования	7
Глава 1. Литературный обзор	8
1.1. Эпидемиологическая ситуация в РФ	8
1.2. Дифференциальная диагностика.....	9
1.3. ДНК-микобактерии.....	11
1.4. Тесты, основанные на ESAT-6/CFP-10.....	12
1.5. IGRA в клинической практике	14
1.6. Диаскинтест в клинической практике	16
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	18
2.1 Материалы исследования.....	18
2.2. Критерии постановки диагноза	18
2.3. Методы исследования	18
2.4. Статистический анализ результатов	20
2.5. Эпидемиологическая характеристика пациентов.....	22
2.6. Клинические и анамнестические данные пациентов	28
2.7. Данные лабораторных анализов пациентов	29
2.8. Рентгенологическая характеристика больных.....	34
2.9. Данные бронхоскопии и биопсии	41
2.10. Данные микробиологического и молекулярно-генетического исследований на туберкулез	43
2.11. Данные спирометрии	44

Глава 3. Изложение и обсуждение результатов.....	46
3.1. Характеристика больных туберкулезом.....	46
3.2. Характеристика больных саркоидозом.....	50
3.3. Характеристика больных раком легкого.....	54
3.4. Характеристика больных неспецифическими заболеваниями	58
3.5. Результаты Диаскинтеста.....	61
3.6. Анализ ложноотрицательных и истинноположительных результатов Диаскинтеста.....	65
3.7. Анализ ложноположительных и истинноотрицательных результатов Диаскинтеста.....	66
Заключение.....	70
Выводы.....	74
Библиография.....	76
Приложение.....	82

Список сокращений

- АЛТ – Аланинаминотрансфераза
- АСТ – Аспартатаминотрансфераза
- АПФ – Ангиотензинпревращающий фермент
- АЧТВ – Активированное частичное тромбопластиновое время
- ВИЧ – Вирус иммунодефицита человека
- ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота
- КТ – Компьютерная томография
- МБТ – *Mycobacterium tuberculosis*
- МЛУ – Множественная лекарственная устойчивость
- МНО – Международное нормализованное отношение
- ОГК – Органы грудной клетки
- ОЕЛ – Общая емкость легких
- ОФВ₁ – Объем форсированного выдоха за первую секунду
- ПЦР – Полимеразная цепная реакция
- ПЭТ – Позитронная эмиссионная томография
- СД – Сахарный диабет
- СОЭ – Скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- ФЖЕЛ – Форсированная жизненная ёмкость легких
- CFP-10 – Culture filtrate protein 10
- CI – Confidence interval
- DLCO – Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide
- EBUS-TBNA – Endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration
- ESAT-6 – Early Secreted Antigenic Target of 6 kDa
- IGRA – Interferon-Gamma Release Assays
- INF- γ – Interferon gamma
- OR – Odds ratio

PPD – Purified protein derivative

RD – Regions of differences

ROC – Receiver operating characteristic

Введение

Дифференциальная диагностика туберкулеза, рака легкого, саркоидоза и неспецифических заболеваний зачастую трудна и требует междисциплинарного подхода [6, 17, 19]. Сохраняющаяся высокая заболеваемость туберкулезом и раком легкого, в том числе создает предпосылки для данного факта [4, 5].

Расширившиеся показания для КТ ОГК, а также массовость скрининговых исследований рентгенологическим методом увеличивают число случайных находок при данных методах исследования у бессимптомных пациентов, что требует тщательной оценки пользы и риска проводимых исследований [20, 23]. К сожалению, малоинвазивные вмешательства (EBUS-TBNA, биопсия с КТ-контролем), современные методы исследования (ПЭТ), новые диагностические тесты (T-SPOT.TB и QuantiFERON® – TB Gold) имеют свои ограничения, ложноположительные и ложноотрицательные результаты, а также высокую стоимость [18, 19, 25, 27, 30, 38, 39].

С целью увеличения специфичности пробы Манту были изучены специфические белки ESAT-6/CFP-10, которые отсутствуют в штаммах БЦЖ [29, 33]. Был создан отечественный тест, основанный на данных белках, который хорошо зарекомендовал себя в диагностике туберкулеза у детей – Диаскинтест. Однако имеется небольшое количество работ, посвященных взрослому населению, а анализ факторов, влияющих на ложноположительные и ложноотрицательные результаты Диаскинтеста не проводился, в той мере, как это было сделано для зарубежного аналога – C-tb [10, 11, 21, 29, 32].

Цели и задачи исследования

Целью данной выпускной квалификационной работы было оценить информативность Диаскинтеста в дифференциальной диагностике заболеваний органов дыхания.

В рамках поставленной цели были выполнены следующие задачи:

- Установить удельный вес ложноотрицательных, ложноположительных результатов Диаскинтеста и их распределение по различным нозологиям;
- Определить чувствительность, специфичность, отрицательную прогностическую ценность, положительную прогностическую ценность Диаскинтеста;
- Оценить факторы, влияющие на ложноотрицательные результаты Диаскинтеста;
- Определить факторы, влияющие на ложноположительные результаты Диаскинтеста.

Глава 1. Литературный обзор

1.1. Эпидемиологическая ситуация в РФ

Заболеваемость туберкулезом в РФ, начиная с 2008 года, снижается и составляла на 2015 год 57.8 на 100 тыс. населения (рис. 1.1) [4, 5]. Наибольшие показатели заболеваемости в 2015 году отмечаются в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах: 78.4, 97.6 и 102 на 100 тыс. населения соответственно. Смертность от туберкулеза в РФ также снижается и составляла на 2014 год 10.1 на 100 тыс. населения.

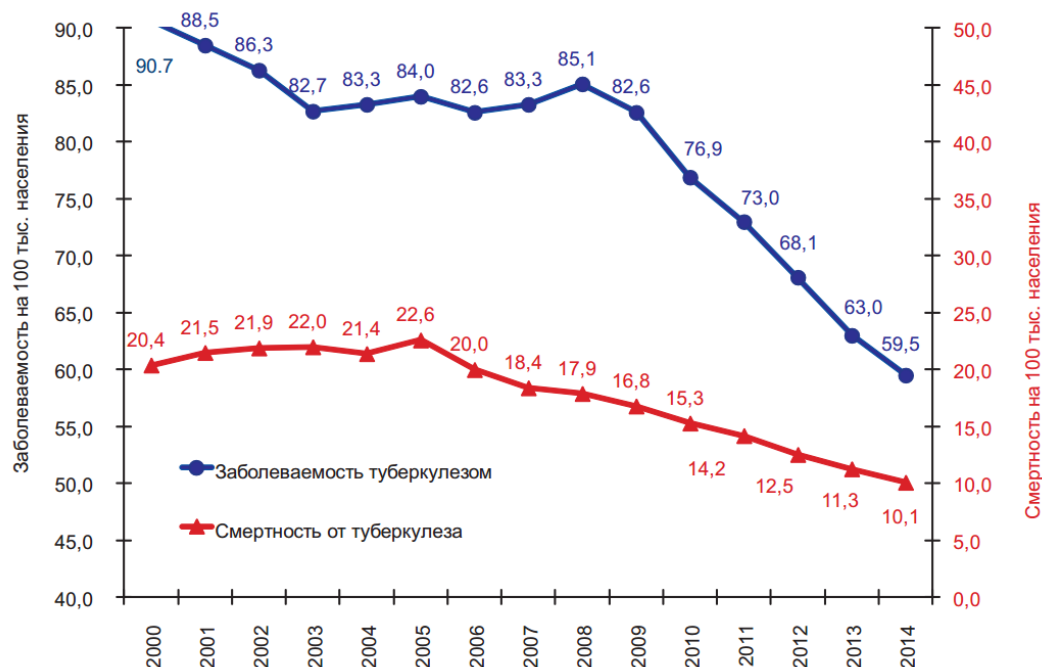


Рис. 1.1. Динамика заболеваемости и смертности от туберкулеза за 2000-2014 год

При этом число случаев МЛУ до начала лечения среди впервые выявленных больных увеличивается с каждым годом: 20.0%, 21.2% и 24.4% за 2012, 2013 и 2014 года соответственно. Изменяется и структура новых случаев: уменьшается число новых случаев среди постоянного населения и увеличивается среди больных с ВИЧ-инфекцией. По прогнозу, такая ситуация будет сохраняться на фоне снижения общей заболеваемости (рис. 1.2.) [1].

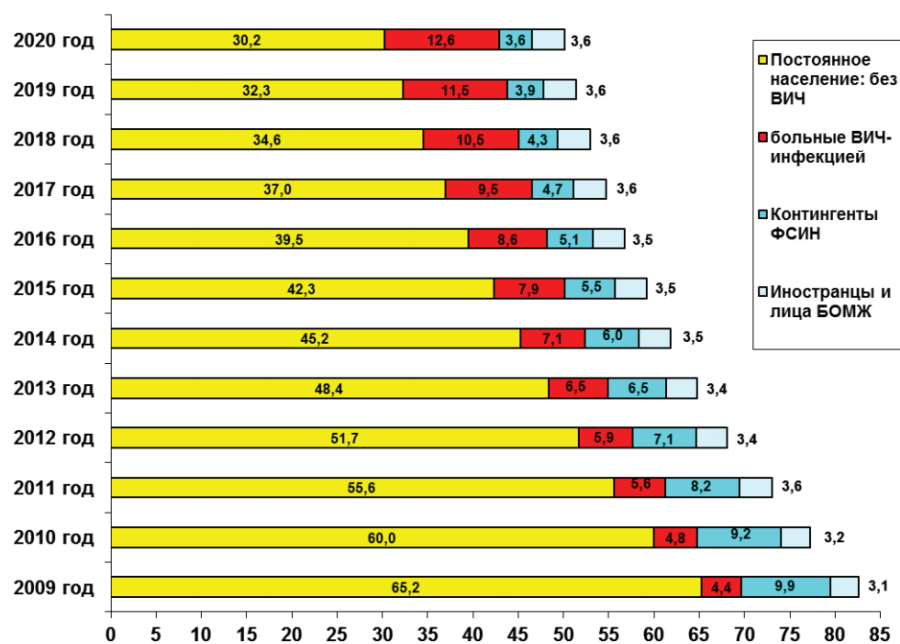


Рис. 1.2. Структура новых случаев туберкулеза

Отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями: 373.4, 387.6 и 402.9 за период 2013-2015 годов, а также рост заболеваемости среди локализации трахеи, бронхов и легких: 39.0, 39.4 и 41.3 за 2013-2015 года. При этом у больных с данной локализацией стабильно отмечаются низкие цифры морфологической верификации диагноза – 74% среди впервые выявленных случаев, что сильно контрастирует со злокачественными новообразованиями другой локализации [4].

1.2. Дифференциальная диагностика

Сложность дифференциальной диагностики туберкулеза неоднократно упоминалась [17, 19, 26]. Точность постановки диагноза коренным образом зависит от наличия возможности проведения всего комплекса обследования [17]. В странах с высокой распространенностью туберкулеза наличие пересечения клинической картины туберкулеза с раком легкого весьма вероятно, что диктует необходимость как можно раньше в сложных случаях производить морфологическую верификацию диагноза [16]. В тоже время в странах с низкой распространенностью

туберкулеза, риск пропустить его под маской другого заболевания выше из-за снижения настороженности врачей [19].

При обследовании пациентов с одиночными очагами в легких также возникают объективные трудности. В последнее время расширились показания для КТ ОГК, а также появилось больше возможностей для ее проведения [40]. В результате этого, все больше выявляется пациентов с небольшими образованиями в легких, требующими углубленной дифференциальной диагностики. Среди наиболее частых причин отмечают рак легкого, туберкулез, неспецифические воспалительные изменения легочной ткани, одиночные метастазы, а также более редкие причины: доброкачественные опухоли, аномалии развития, ревматоидные узелки, гранулемы при системных васкулитах, аспергиллемы [40]. По разным данным 0,09-0,2% всех рентгенографий ОГК выявляют такие изменения [20]. Значимость этих находок обуславливается тем, что 30-40% образований являются злокачественными [20]. На настоящий момент существует несколько рекомендаций по ведению таких пациентов, однако данная проблема все равно остается открытой, так как зачастую невозможно точно установить причину изменений в легких и дальнейшая тактика строится на оценке риска/пользы дополнительных вмешательств [23, 40].

Современные методы диагностики также имеют свои ограничения. Было показано, что в районах с высокой распространенностью туберкулеза, при размерах очага меньше 30 мм, около половины ПЭТ-позитивных очагов оказываются ложноположительным в отношении злокачественных заболеваний [25]. К сожалению, исследование морфологического и цитологического материала, полученного с помощью мини-инвазивных вмешательств (EBUS-TBNA, биопсия с КТ-контролем) также не всегда информативно и требует проведения полноценного операционного вмешательства [19]. Так EBUS-TBNA оказывается неинформативно в 19.1%, 15.2% и 25% у пациентов с саркоидозом, туберкулезом и раком

легкого соответственно, обладая высокой специфичностью (около 100%) и низкой прогностической ценностью отрицательного результата (22.73%) [27].

Особую проблему составляют диссеминированные заболевания легочной ткани. Около половины пациентов с диссеминированными заболеваниями легких в отдельных регионах РФ не имеют микробиологической или морфологической верификации диагноза и трактуются как «диссеминированный туберкулёз», при этом получая специфическое лечение. Частота расхождения диагнозов первичного звена и специализированного центра в таких случаях достигает 96%, хуже всего обнаруживается саркоидоз органов дыхания, интерстициальные заболевания легочной ткани и опухолевые диссеминации [2].

Множество клинических наблюдений показывают, что легочные заболевания совершенно различной этиологии могут проявляться, интерпретироваться и лечиться как туберкулезная инфекция или онкологические заболевания. Среди таких наблюдений саркоидоз [37], инородное тело бронха [36], интерстициальные заболевания [22], криптококкоз [24], врожденная атрезия бронха [31], талькоз [15], парагонимоз [35] и др.

1.3. ДНК-микобактерии

Структура генома МБТ была полностью расшифрована в 1998 году. Длина молекулы ДНК составляет порядка 4,5 млн пар нуклеотидов, в которых отмечено около 4000 генов, 60 из которых кодируют компоненты РНК. Среди генов выделены уникальные, которые используются для проведения ПЦР. При этом тождественность генов остается довольно высокой для микобактерий туберкулезного комплекса, составляя 99,9% [9].

Сравнительный анализ генома *M. tuberculosis* и *M. bovis BCG* показал наличие различий. Было идентифицировано 3 региона (RD1-RD3, region of

difference), которые отсутствовали в геноме *M. bovis BCG*. Белки ESAT-6, CFP-10, MTP64 кодируются участком RD1, который присутствует у некоторых других микобактерий, но отсутствует у *M. bovis BCG*. В дальнейшем было найдено, что имеются еще 13 RD (RD4-RD16), которые отличают микобактерии между собой. В то же время, имеется и отличия среди штаммов BCG в зависимости от территориального местоположения, в основном по RD2, RD8, RD14, RD16. Участки генома, кодирующие ESAT-6 и CFP-10 обнаружены как у патогенных микобактерий (*M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. africanum*), так и у нетуберкулезные микобактерии (*M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. flavescens* и *M. marinum*) [28, 33].

1.4. Тесты, основанные на ESAT-6/CFP-10

Зачастую проба Манту имеет низкую специфичность из-за наличия прививки БЦЖ у испытуемого или контакта с нетуберкулезными микобактериями. Это обстоятельство послужило толчком в разработке новых тестов, имеющих более высокую специфичность [7, 29].

Среди тестов, основанных на ESAT-6/CFP-10 можно выделить IGRA и новые кожные тесты. IGRA основаны на количественном измерении IFN- γ , выделяющемся из сенситизированных Т-клеток в результате экспозиции с ESAT-6/CFP-10. IGRA представлены двумя тестами: T-SPOT.TB[®] и QuantiFERON[®] – TB Gold. Субстратом для реакции в T-SPOT.TB[®] являются очищенные Т-лимфоциты, а в случае QuantiFERON[®] – TB Gold – цельная кровь. Высвободившийся IFN- γ измеряется методом ELISPOT и ELISA соответственно [40].

Новые кожные тесты используют те же специфические антигены, но в отличии от IGRA “реакция” проводится не в пробирке, а в теле пациента. Механизм, как и при пробе Манту, основан на реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на введение более специфичного антигена микобактерий, с оценкой после 48-72 ч [40].

Сравнительная характеристика тестов, основанных на очищенном сухом туберкулине, новых кожных тестов и IGRA представлена в таблице 1.1.

Таблица 1.1

Сравнительная характеристика PPD-тестов, новых кожных тестов и IGRA [29]

	PPD-тесты	Новые кожные тесты	IGRA
Примеры коммерческих продуктов	Tubersol, Aplisol, PPD RT23	C-Tb, Diaskintest	T-SPOT.TB [®] , QuantiFERON [®] – TB Gold
Формат теста	Внутрикожный тест (<i>in vivo</i>)	Внутрикожный тест (<i>in vivo</i>)	Тест в пробирке <i>ex vivo</i> (ELISPOT или ELISA)
Используемый антиген	PPD	ESAT-6 + CFP-10	ESAT-6 + CFP-10
Чувствительность	Высокая	Умеренная	Умеренная
Чувствительность у иммунокомпromетированных лиц	Снижена	Снижена	Снижена
Специфичность	Умеренная	Высокая	Высокая
Влияние прививки БЦЖ	Высокое	Нет	Нет
Возможность отличить латентный туберкулез от активного	Низкая	Низкая	Низкая
Стоимость	Низкая	Промежуточная	Высокая
Необходимость наличия лаборатории	Нет	Нет	Да

Необходимость повторного визита	Да	Да	Нет
---------------------------------	----	----	-----

Тест С-Тб аналогичен диаскинтесту, в качестве вводимого внутрикожно антигена выступает рекомбинантные белки ESAT-6 и CFP-10 в соотношении 1:1, полученные с использованием *Lactococcus lactis*, производство Statens Serum Institut, Копенгаген, Дания. В недавнем исследовании были получены данные чувствительности этого теста для определения активной туберкулезной инфекции у ВИЧ положительных и отрицательных пациентов [21]. Граница диагностического диапазона папулы была выбрана с использованием ROC-анализа и составляла ≥ 5 мм. При таких значениях чувствительность С-Тб составляла 73.9% (95% CI 67.8 – 79.3) и была сопоставима с чувствительностью QuantiFERON-TB Gold In-Tube 75.1% (95% CI 69.3–80.2). Чувствительность С-Тб не отличалась у ВИЧ+ и ВИЧ- пациентов 76.7% (95% CI 69.0–83.3) и 69.5% (95% CI 59.2–78.5); $p=0.232$, однако была ниже у лиц с количество CD4 клеток меньше 100/мкл. Чувствительность кожного туберкулинового теста была значимо выше и составляла 89.6% (85.1 –93.2), $p=0.0001$ [21].

1.5. IGRA в клинической практике

По результатам мета-анализа, была определена чувствительность T-SPOT.TB и QuantiFERON® – TB Gold: 81% и 80% соответственно [38]. Данные чувствительности и специфичности по данным мета-анализа для трех тестов представлены в таблице 1.2.

Чувствительность и специфичность IGRA [38]

	Кожный тест с туберкулином	QuantiFERON® – TB Gold	T-SPOT.TB
Чувствительность	0.65 (95% CI 0.61-0.68)	0.80 (95% CI 0.75-0.84)	0.81 (95% CI 0.78–0.84)
Специфичность	0.75 (95% CI 0.72-0.78)	0.79 (95% CI 0.75-0.82)	0.59 (95% CI 0.56–0.62)

Производились попытки проанализировать, что влияет на количество ложноотрицательных результатов, данные о которых приводятся далее.

Было отмечено, что у лиц с иммуносупрессией IGRA чаще дает ложноотрицательные результаты. Так у пациентов, готовящихся к трансплантации почки была выявлена более низкая чувствительность IGRA, а также выявлена корреляция с числом пачка/лет курения ($r = 0.26$, $p=0$) и числом лимфоцитов ($r = -0.35$, $p=0$) [18]. В то же время в другом исследовании, включившем в себя 221 больного туберкулезом с ложноотрицательными тестами IGRA и 442 контрольных пациентов с истинноположительными иммунодефицит (который определялся как наличие ВИЧ-инфекции, проведение иммуносупрессивной терапии, СД, ревматоидного артрита, злокачественных новообразований и/или наличие в анамнезе трансплантации солидных органов/ККМ) не был ассоциирован с увеличением количества ложноотрицательных результатов как в целом, так и по отдельным нозологиям: QuantiFERON® – TB Gold (OR 1.38, 95% CI 0.91–2.09; $p=0.13$), T-SPOT.TB (OR 1.33, 95% CI 0.62–2.82; $p=0.47$) [39].

Для теста T-SPOT.TB производился проспективный анализ ложноотрицательных результатов теста [30]. Методом логистической регрессии были выявлены следующие независимые предикторы получения ложноотрицательных результатов у больных легочными формами

туберкулеза: более старший возраст (OR 2.26, 95% CI 1.11 - 4.58), избыток массы тела ($BMI \geq 25$ кг/м², OR 2.43, 95% CI 1.05 - 5.63), длительный период болезни до госпитализации (>6 месяцев, OR 2.46, 95% CI 1.24 - 4.92) [30]. В другом исследовании, возраст не был значимым предиктором большего числа ложноотрицательных результатов для T-SPOT.TB (OR 1.02, 95% CI 0.99–1.05; p=0.06), однако имел значимость в отношении QuantiFERON® – TB Gold (OR 1.04, 95% CI 1.02–1.07; p<0.0001) [39].

1.6. Диаскинтест в клинической практике

Большинство существующих работ посвящено изучению Диаскинтеста у детей и подростков [3, 12–14]. В то же время, имеется небольшое количество работ, посвященных взрослым пациентам. При исследовании 293 взрослого (230 пациентов и 63 здоровых) и 15221 детей и подростков, параметры чувствительности составили 81.5% и 96.7% соответственно, специфичность была определена только для взрослых и составила 93.7%. Ложноотрицательная реакция встречалась у пациентов с выраженной иммуносупрессией, а ложноположительная реакция объяснялась выраженной аллергической предрасположенностью и туберкулезом, не проявившемся на момент исследования [8]. В то же время, в исследовании 207 пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза показатель чувствительности был довольно высок – 78.2, несмотря на большую долю (59.6%) больных с выраженным иммунодефицитом (менее 200 кл/мкл CD4 Т-лимфоцитов) [10]. В исследовании также сравнивались группы клинически излеченного туберкулеза и хронически текущего, в результате чего было выявлено, что группы отличаются как по количеству положительных тестов (больше в группе хронически текущего туберкулеза - 60.0% и 22.7% соответственно, p=0.032), так и по количеству отрицательных (больше в группе клинически излеченного туберкулеза – 72.7% и 25.0% соответственно, p=0.006) [10]. Полученные данные говорят о умеренной чувствительности в подгруппе пациентов с ВИЧ-инфекцией,

даже с выраженным иммунодефицитом, позволяя применять данный тест для обнаружения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, а также для возможности диагностики рецидива заболевания. Однако для дальнейшего понимания роли иммуносупрессии и ВИЧ-инфекции в оценке результатов Диаскинтеста требуются более крупные исследования.

В исследовании у взрослых (257 пациентов с туберкулезом и 113 с другими заболеваниями легких) чувствительность Диаскинтеста составила 78.1 %, при этом положительная реакция наблюдалась у 40.1% больных без туберкулеза (пневмония - в 36.5% случаях, ХОБЛ - в 55.6%, доброкачественные опухоли – в 55.6%, злокачественные опухоли - в 41.7%; саркоидоз - в 33.4%; остаточные изменения после воспалительных заболеваний - 37.5%) [32].

Существует значительная вариабельность результатов данных исследований, а также небольшие разночтения с аналогичным тестом С-Тб (что связывается с более высокой дозой рекомбинантного белка) [11]. Чаще всего в работах не приводятся доверительные интервалы для чувствительности и специфичности, а также дополнительные параметры диагностических тестов. Анализ ложноотрицательных и ложноположительных результатов не производился, или встречался лишь как словесная констатация фактов. Именно поэтому, изучение Диаскинтеста в дифференциальной диагностике заболеваний легких является несомненно актуальным.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1 Материалы исследования

Ретроспективно изучены медицинские карты 182 пациентов отделения дифференциальной диагностики заболеваний легких и средостения (отделение туберкулезное легочно-хирургическое № 2) ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ, которым проводилась проба Диаскинтест. Была использована сплошная выборка за 2016 год.

2.2. Критерии постановки диагноза

Диагноз устанавливался на основании клинико-рентгенологической картины в сочетании с:

- Морфологическим подтверждением;
- Микробиологическим подтверждением (микроскопия мокроты, бронхиальных смывов, биоптата, с последующим культуральным методом);
- Молекулярно-генетическим методом (ПЦР биологического материала);
- Биохимическим подтверждением (аденозиндезаминаза, дезоксиаденозиндезаминаза в случае диагностики туберкулезного плеврита).

2.3. Методы исследования

Критерии включения:

- пациенты с легочной патологией, которым проводили пробу Диаскинтест.

Критерии исключения:

- отсутствие морфологически/ микробиологически/ биохимически подтвержденного диагноза туберкулеза (5 пациентов были исключены – диагноз был поставлен клинико-рентгенологически);
- отсутствие морфологического подтверждения диагноза у пациентов с клиническим диагнозом «Образование неясной этиологии» (исключено 2-ое больных)

Бактериологические исследования мокроты и промывных вод бронхов.

- Люминесцентная микроскопия с использованием флюорохромных красителей 0,1% аурамина О и 0,01% родамина С. Методика приготовления мазка из осадка и приготовление красителей соответствовали инструкции № 10 Приказа № 109 от 21.03.2003. Положительным считали результат, при котором обнаруживали не менее 3 кислотоустойчивых бактерий в 300 полях зрения.
- Посев биологического материала на плотные и жидкую питательные среды. Использовали для культивирования МБТ плотные яичные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финн-П. Для работы с автоматизированной системой ВАСТЕС MGIT 960 использовали сертифицированные наборы реагентов.
- Идентификация микроорганизма. Принадлежность выделенной культуры к *M. tuberculosis* подтверждали микроскопией с окрашиванием по Цилю-Нильсену и последующим исследованием методом ПЦР в режиме реального времени (РТ-ПЦР) амплификацией нуклеотидной последовательности IS6110 – маркера *Mycobacterium*

tuberculosis-complex на анализаторе iCycler iQ5, BioRad (США).

- Рентгенологическое исследование проводилось при поступлении с помощью цифровом рентгенодиагностическом комплексе Evolution HV производства STEPHANIX (Франция) (обзорная рентгенограмма) и многосрезовой компьютерной томографии с использованием компьютерных томографах с многорядными детекторами «Aquilion-32» (Toshiba Medical Systems Corporation, Japan) и «Aquilion Prime» (Toshiba Medical Systems Corporation, Japan).

2.4. Статистический анализ результатов

Была определена половая и возрастная структура больных, отклонения от ожидаемого распределение оценивались критерием Хи-квадрат.

Были рассчитаны описательные статистики для количественных переменных (среднее, медиана, стандартное отклонение, среднеквадратичное отклонение, минимальное значение, максимальное значение, тест на нормальность распределения и др.), для номинативных переменных определена частота и структура в соответствующих группах.

Была рассчитана таблица сопряженности для отрицательных и положительных результатов Диаскинтеста в зависимости от наличия или отсутствия диагноза туберкулеза. Определена чувствительность, специфичность, истинная превалентность (распространенность), предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов, отношения правдоподобия с доверительными интервалами по общепринятым методикам.

Для поиска факторов, влияющих на число ложноположительных и ложноотрицательных результатов, сравнивались между собой группы, в

которых получены ложноположительные и истинноотрицательные результаты, а также группы, в которых получены ложноотрицательные и истинноположительные результаты. Номинативные переменные сравнивались критерием Хи-квадрат, критерием Хи-квадрат с поправкой Йетса или точным критерием Фишера (в зависимости от минимального количества наблюдений в таблице сопряженности по данному признаку). Для расчета отношения шансов (OR) с доверительными интервалами, использовалась логистическая регрессия с одним предиктором.

Внесение данных в базу банных осуществлялось в программе Microsoft Office Access 2016 с использованием формы для ввода данных. Файл базы данных сохранялся с расширением *.xlsx для дальнейшей конвертации в формат *.csv. Дальнейшая статистическая обработка и графическое сопровождение выполнялись с помощью языка программирования R версии 3.2.5 в интегрированной среде разработки R Studio версии 0.99.896. Помимо базового набора пакетов R и R Studio, в работе применялись следующие: tidyр, mlbench, еpiR, pROC, ROCR, ggplot2, stargazer, corrplot, psych.

2.5. Эпидемиологическая характеристика пациентов

Среди 182 пациентов наблюдалось 105 женщин (58%) и 77 мужчин (42%). Имеется преобладание женщин в исследуемой выборке, данные различия достоверны (критерий Хи-квадрат Пирсона = 4.3077, $df = 1$, $p\text{-value} = 0.03794$). Средний возраст обследуемых составил 55 лет, минимальный 16 лет, максимальный 79 лет. Возрастная и половая структура пациентов представлена на рисунке 2.1.

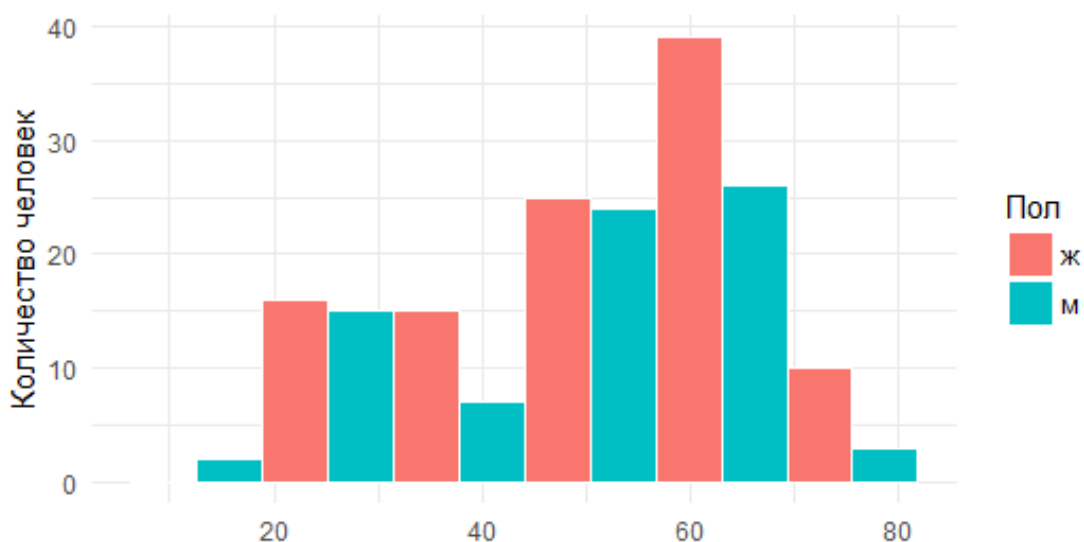


Рис. 2.1. Распределение больных по возрасту и полу

Больные были разделены на 8 групп: 1-туберкулез, N=29; 2-саркоидоз N=42; 3-рак легкого, N=43; 4-неспецифические заболевания, N=36; 5-интерстициальные/диссеминированные заболевания, N=17; 6-неспецифические плевриты, N=4; 7-опухоли легких и врожденные аномалии развития N=9. Также имелось 2 случая-сочетания описанных категорий: сочетание туберкулеза и рака легкого и сочетание туберкулеза с опухолью легкого. Данные больные в дальнейших расчетах трактуются как больные с туберкулезом, так как это важно для характеристики чувствительности Диаскинтеста. Описанные группы представлены в виде столбчатой диаграммы на рисунке 2.2.

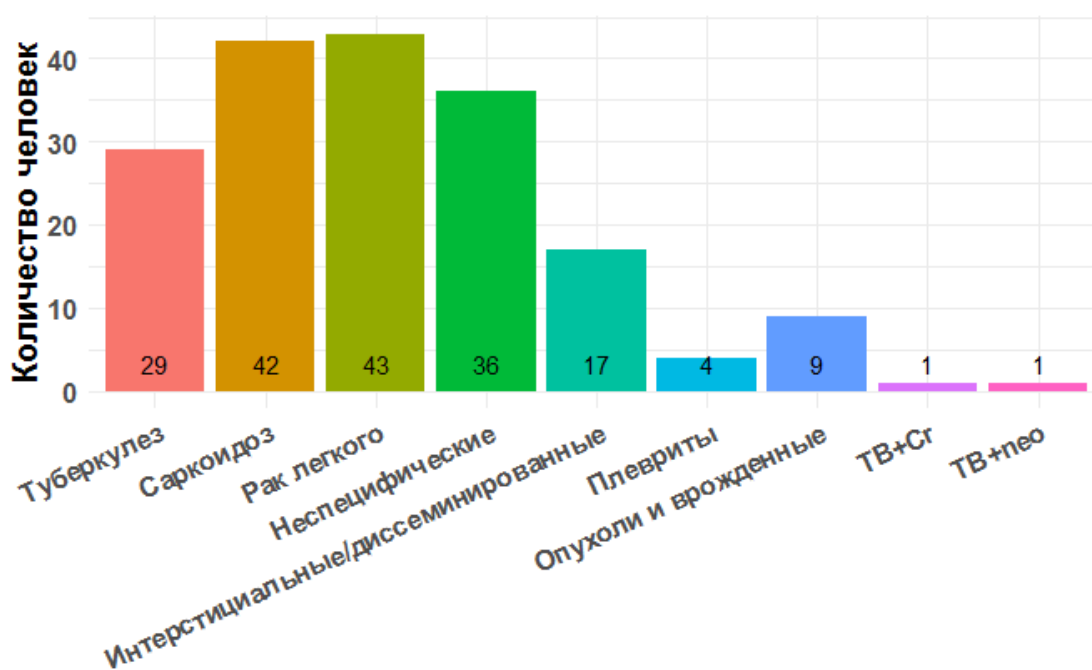


Рис. 2.2. Количество человек в группах больных

В относительных величинах пациенты распределились в следующих пропорциях: группа туберкулеза – 15.9%, саркоидоз – 23.1%, рак легкого – 23.6%, неспецифические заболевания – 19.8%, интерстициальные/диссеминированные – 9.3%, плевриты – 2.2%, опухоли легких и врожденные аномалии развития – 4.9%, случаи-сочетания – по 0.5%. На первые четыре группы (туберкулез, саркоидоз, рак легкого, неспецифические заболевания) приходится в сумме 82.4% всех пациентов. Графическое представление данных величин представлено на рисунке 2.3.

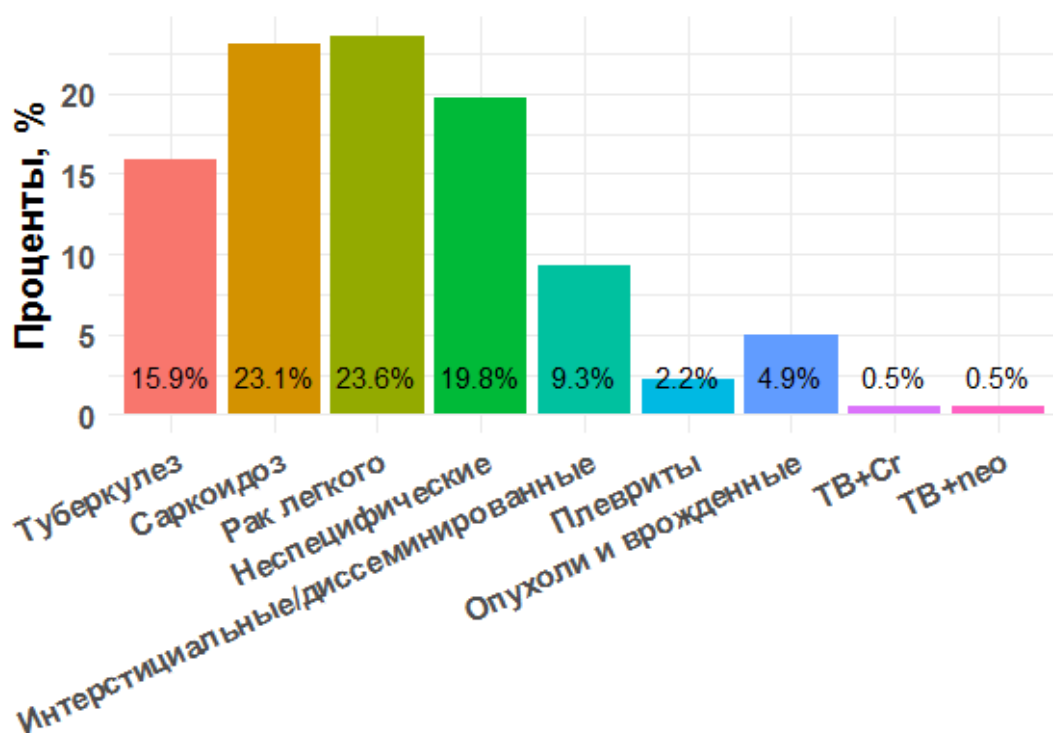


Рис. 2.3. Доли пациентов в каждой группе больных

Пациентам в группе туберкулеза диагноз выставлялся в соответствии с критериями, указанными выше, во второй главе работы. Подавляющему числу пациентов из группы саркоидоза (N=38, 90.5% от общего числа больных саркоидозом) выполнялась биопсия, по результатам которой у 35 человек (83.3% от общего числа больных саркоидозом) было дано заключение: «продуктивное гранулематозное воспаление с формированием эпителиодно-клеточных гранул с гигантскими многоядерными клетками

(КУБ-)», что в сочетании с отрицательными тестами на туберкулез позволяло достоверно поставить данный диагноз. В двух случаях (4.8% от общего числа больных саркоидозом) результат исследования морфологического материала признан неинформативным. В одном случае (2.4% от общего числа больных саркоидозом) отмечены неспецифические изменения в морфологическом материале. В четырех случаях (9.5% от общего числа больных саркоидозом) биопсия не проводилась. В группу рака легкого вошли пациенты со злокачественными эпителиальными новообразованиями по результатам биопсии. В группе неспецифических заболеваний присутствуют пациенты с диагнозами: внебольничная пневмония, бронхоэктатическая болезнь, микобактериоз, диафрагмальная грыжа, хронический абсцесс, аспиргиллема, буллезная эмфизема, релаксация купола диафрагмы, очаговый пневмофиброз. У больных группы интерстициальных/диссеминированных заболеваний легких (которые были объединены по рентгенологическому синдрому диссеминации в легочной ткани) присутствуют следующие клинические диагнозы: лимфома Ходжкина с поражением легких, экзогенный аллергический альвеолит, метастатическое поражение легких, амилоидоз легких, гистиоцитоз Х и неуточненные случаи интерстициального поражения легких, без признаков активного туберкулеза и отсутствия верификации диагноза гистологически. Среди пациентов из группы неспецифических плевритов у 2 больных отмечено возникновение плеврита на фоне онкологического процесса, у 1 больного на фоне вирусного гепатита С и у 1 одного больного не установлена этиология плеврита; при этом у всех больных отсутствуют данные за активный туберкулез легких. У больных группы опухолевых и врожденных заболеваний легочной ткани отмечены следующие клинические диагнозы: гамартома, единичные метастазы в легкие, артериовенозная мальформация, внутрилегочная внутридолевая секвестрация, склерозирующая гемангиома, карциноид, MALT-лимфома. В одном случае имелось сочетание инфильтративного туберкулеза и

плоскоклеточного рака. Также в одном случае было сочетание очагового туберкулеза и карциноида.

Отдельно отмечалось, как пациенты поступали в стационар. Было выделено 2 класса: поступление по флюоропатологии (когда изменения обнаруживались при очередном профилактическом или ином осмотре, чаще всего у больных без клинических проявлений) и по обращаемости (когда больные обращались с жалобами и последующее обследование выявляло патологические изменения). Среди всех больных 45,6% (83/182) поступило по обращаемости, 54,4% (99/182) поступило по флюоропатологии (критерий Хи-квадрат = 1.4066, df = 1, p-value = 0.2356). Имеются выраженные отличия в процентном соотношении различных групп диагнозов в зависимости от варианта поступления. Среди первично обратившихся с какими-либо жалобами, 28,9% больных в дальнейшем имели диагноз из группы неспецифических заболеваний легких (Рис. 2.4).

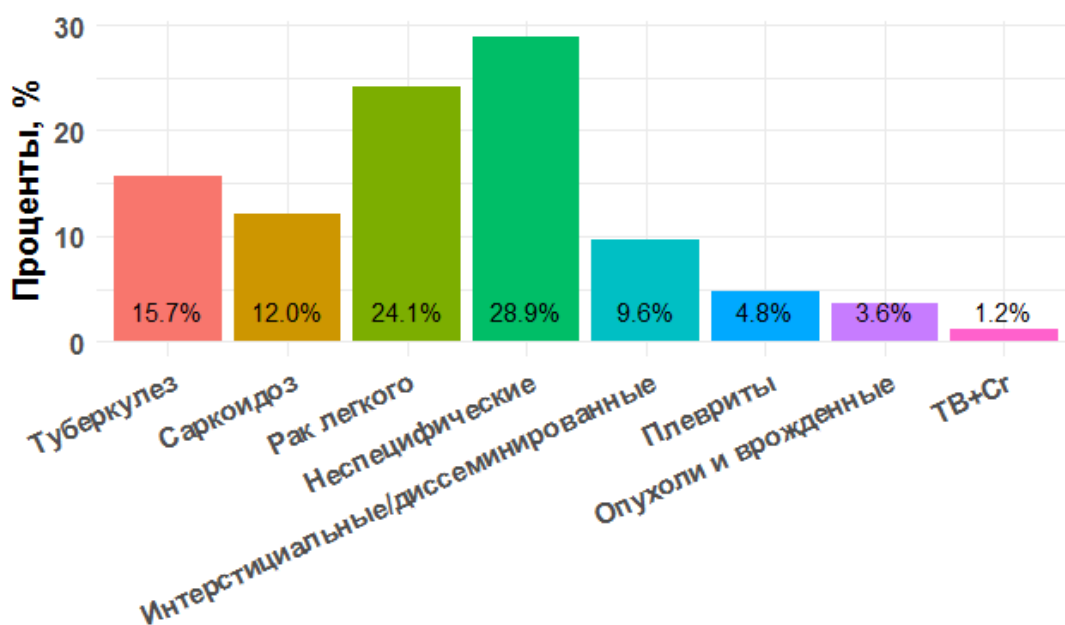


Рис. 2.4. Доли пациентов в каждой группе больных среди поступивших по обращаемости

Среди же больных, поступивших по флюоропатологии, больше всего пациентов имели диагноз саркоидоз – 32.3% (рис. 2.5).

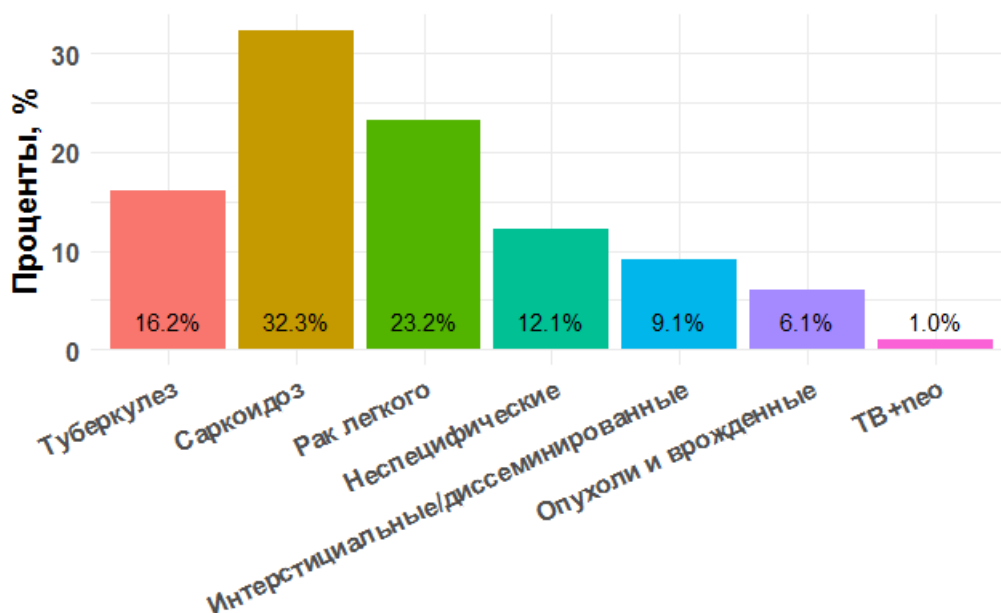


Рис. 2.5. Доли пациентов в каждой группе больных среди поступивших по флюоропатологии

Все больные с плевритами первоначально обратились за медицинской помощью с симптомами заболевания (Рис. 2.4, 2.5). В то же время, в обеих группах поступления в стационар приблизительно равные доли составляли больные с туберкулезом (15.7% и 16.2%), раком легкого (24.1% и 23.2%) и интерстициальными/диссеминированными заболеваниями (9.6% и 9.1%).

Видимые графически различия подтверждаются статистически: имеются значимые различия для первых четырех групп (критерий Хи-квадрат = 14.502, $df = 3$, $p\text{-value} = 0.002296$, первые четыре группы взяты за основу, так как большинство наблюдений именно в этой области), для саркоидоза (критерий Хи-квадрат = 11.524, $df = 1$, $p\text{-value} = 0.0006871$), для неспецифических заболеваний (критерий Хи-квадрат = 4, $df = 1$, $p\text{-value} = 0.0455$). Для туберкулеза (критерий Хи-квадрат = 0.31034, $df = 1$, $p\text{-value} =$

0.5775), рака легкого (критерий Хи-квадрат = 0.2093, df = 1, p-value = 0.6473) и интерстициальных/диссеминированных заболеваний (критерий Хи-квадрат = 0.058824, df = 1, p-value = 0.8084) данные различия не значимы.

2.6. Клинические и анамнестические данные пациентов

В работе анализировались следующие клинические и анамнестические особенности: вредные привычки (курение, употребление алкоголя, наркомания, сочетание, отсутствие), контакт с больными туберкулезом (да, отрицает, не исключен), перенесенный туберкулез (да, нет), кашель (отсутствие, сухой, продуктивный), кровохарканье (нет, есть), одышка (нет, есть), боли в грудной клетке (нет, есть), ночная потливость (нет, есть), лихорадка (нет, есть), потеря массы тела (нет, есть), слабость (нет, есть), тип дыхания (ослабленное, жесткое, везикулярное), добавочные шумы (нет, сухие хрипы, влажные хрипы, крепитация), шум трения плевры (нет, есть). В таблице 2.1 представлены сводные данные по всем больным.

Таблица 2.1

Сводные данные по клиническим и анамнестическим переменным

Переменная	Градации			Пропущенные значения, число
	Курение	Отрицает употребление		
Вредные привычки	67 (36.8%)	78 (42.9%)		37 (20.3%)
Контакт с больными туберкулезом	Да	Отрицает	Не исключен	1 (0.5%)
	7 (3.8%)	142 (78.0%)	32 (17.6%)	
Перенесенный туберкулез	Да	Нет		1 (0.5%)
	5 (2.7%)	176 (96.7%)		
Кашель	Нет	Сухой	Продуктивный	35 (19.2%)
	87 (47.8%)	36 (19.8%)	24 (13.2%)	

Кровохарканье	Нет			36 (19.8%)	
	146 (80.2%)				
Одышка	Нет	Есть		35 (19.2%)	
	107 (58.8%)	40 (22%)			
Боли в грудной клетке	Нет	Есть		36 (19.8%)	
	126 (69.2%)	20 (11.0%)			
Ночная потливость	Нет	Есть		36 (19.8%)	
	137 (75.3%)	9 (4.9%)			
Лихорадка	Нет	Есть		36 (19.8%)	
	138 (75.8%)	8 (4.4%)			
Потеря массы тела	Нет	Есть		36 (19.8%)	
	140 (76.9%)	6 (3.3%)			
Слабость	Нет	Есть		36 (19.8%)	
	128 (70.3%)	18 (9.9%)			
Тип дыхания	Ослабленное	Жесткое	Везикулярное		37 (20.3%)
	15 (8.2%)	72 (39.6%)	58 (31.9%)		
Добавочные шумы	Нет	Сухие	Влажные	Крепитация	37 (20.3%)
	103 (56.6%)	35 (19.2%)	6 (3.3%)	1 (0.5%)	
Шум трения плевры	Нет			37 (20.3%)	
	145 (79.7%)				

Число наблюдений в градациях, перечисленных в тексте, но не указанных в таблице, равно нулю

2.7. Данные лабораторных анализов пациентов

Производился анализ следующих лабораторных показателей: данные клинического анализа крови (количество эритроцитов, содержание

гемоглобина, количество лейкоцитов, относительная лейкоцитарная формула, количество тромбоцитов, СОЭ), данные общего анализа мочи (количество эритроцитов, лейкоцитов, плотность, полуколичественное определение бактериурии и слизи в моче), данные биохимического исследования сыворотки крови (АЛТ, АСТ, глюкоза, холестерин, билирубин, альбумин, общий белок, креатинин, мочевины, СРБ), коагулограмма (протромбиновое время, МНО, АТЧВ, фибриноген), электролиты (содержание натрия, калия, общего кальция и ионизированного кальция), активность АПФ, активность аденозиндезаминазы и дезоксиаденозиндезаминазы, РПК с туберкулезным антигеном и ИФА с туберкулезным антигеном.

Подробная характеристика данных переменных приведена в таблице 2.2, 2.3.

Таблица 2.2

Распределение количества больных по результатам
полуколичественных анализов мочи

Результат анализа	Слизь в моче	Бактерии в моче
+	38 (20.9%)	40 (22.0%)
++	13 (7.1%)	7 (3.8%)
+++	0 (0%)	2 (1.1%)
Нет	123 (67.6%)	125 (68.7%)
Пропущенные значения	8 (4.4%)	8 (4.4%)

Таблица 2.3

Описательные статистики для лабораторных анализов пациентов

Вид анализа	Название переменной	Единицы измерения	N	Mean	SD	Median	Mad	Min	Max	Range	SE
Клинический анализ крови	Эритроциты	х10 ¹² /л	182	4.48	0.49	4.48	0.42	2.9	6	3.1	0.04
	Гемоглобин	Г/л	182	130.71	15.68	131	14.83	77	168	91	1.16
	Лейкоциты	х10 ⁹ /л	181	7.42	2.6	7	2.22	2.6	17.5	14.9	0.19
	Палочкоядерные нейтрофилы	%	182	2.14	1.7	2	1.48	0	8	8	0.13
	Сегментоядерные нейтрофилы	%	182	58.09	10.77	58	10.38	22	85	63	0.8
	Эозинофилы	%	182	2.82	2.7	2	2.97	0	16	16	0.2
	Лимфоциты	%	182	31.39	10.49	31	10.38	9	63	54	0.78
	Базофилы	%	182	0.1	0.42	0	0	0	4	4	0.03
	Моноциты	%	182	5.48	3.27	5	2.97	0	20	20	0.24
	СОЭ	Мм/ч	182	16.57	12.02	13.5	12.6	2	52	50	0.89
Тромбоциты	х10 ⁹ /л	177	235.6	70.97	231	65.23	82	581	499	5.33	
Общий анализ мочи	Эритроциты	Число в поле зрения	174	2.21	5.16	0	0	0	40	40	0.39
	Лейкоциты		174	4.6	7.7	3	1.48	0	75	75	0.58
	Удельный вес	г/л	174	1021.28	5.85	1025	7.41	1000	1032	32	0.44
Биохимический анализ крови	АЛТ	Ед/л	181	21.98	10.68	19	7.41	7	58	51	0.79
	АСТ	Ед/л	181	25.15	8.8	24	5.93	12	95	83	0.65
	Глюкоза	Ммоль/л	179	5.34	1.39	5.03	0.64	3.24	14.94	11.7	0.1
	Общий холестерин	Ммоль/л	159	5.37	1.42	5.23	1.35	2.52	10.07	7.55	0.11
	Общий билирубин	Мкмоль/л	166	16.61	6.38	15.15	3.11	7.7	51.2	43.5	0.5
	Альбумин	Г/л	7	35.06	9.34	35.4	12.75	20	44.7	24.7	3.53
	Общий белок	Г/л	182	70.22	5.9	70	5.19	47	84	37	0.44
	Креатинин	Мкмоль/л	181	76.47	61.02	69	14.83	40	852	812	4.54
	Мочевина	Ммоль/л	87	4.7	2.1	4.2	1.19	1.8	17.4	15.6	0.22
СРБ	Мг/л	74	7.28	14.75	0	0	0	58.25	58.25	1.71	

Коагулограмма	Протромбиновое время	Сек	175	12.27	2.61	11.4	0.89	0.99	34.3	33.31	0.2
	МНО		177	1.04	0.19	1.02	0.06	0.85	3.38	2.53	0.01
	АЧТВ	Сек	172	30.66	6.69	28.25	4.23	21.1	51	29.9	0.51
	Фибриноген	Г/л	140	3.69	0.91	3.67	1.07	2.1	7.77	5.67	0.08
Электролиты	Калий	Ммоль/л	171	4.51	0.46	4.47	0.46	3.22	5.81	2.59	0.03
	Натрий	Ммоль/л	173	140.86	2.99	140.6	2.67	132.7	150	17.3	0.23
	Ионизированный кальций	Ммоль/л	98	1.1	0.07	1.1	0.06	0.74	1.35	0.61	0.01
	Общий кальций	Ммоль/л	64	2.38	0.14	2.4	0.13	1.94	2.72	0.78	0.02
Специфические тесты	АПФ	Ед	30	78.66	31.17	80.45	30.54	27.7	183	155.3	5.69
	дАДА	МЕ/л	8	23.49	42.2	7.9	5.04	4.2	127	122.8	14.92
	АДА	МЕ/л	8	47.15	65.2	25.2	20.09	9.3	204.6	195.3	23.05
	РПК-туб		83	9.98	7.38	8	2.97	4	47	43	0.81
	ИФА-туб		83	0.11	0.39	0.04	0.03	0.01	3.53	3.52	0.04

. Столбцы: N – количество заполненных значений, Mean – среднее, SD – стандартное отклонение, Median – медиана, Mad – среднее абсолютное отклонение значений выборки, Min – минимальное значение, Max – максимальное, Range – диапазон между минимальным и максимальным значением, SE – стандартная ошибка

Большинство переменных распределены не нормально на основании теста Шапиро-Уилко (таблица 2.4). Только распределение эритроцитов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, альбумина, калия и общего кальция являются нормальным.

Таблица 2.4

Результаты теста на нормальность распределения Шапиро-Уилко

Название переменной	W-критерий	p.value
Эритроциты	0.991	0.324
Гемоглобин	0.981	0.013
Лейкоциты	0.942	0
Палочкоядерные нейтрофилы	0.899	0
Сегментоядерные нейтрофилы	0.993	0.601
Эозинофилы	0.854	0
Лимфоциты	0.99	0.201
Базофилы	0.249	0
Моноциты	0.944	0
СОЭ	0.921	0
Тромбоциты	0.898	0
Эритроциты	0.451	0
Лейкоциты	0.472	0
Удельный вес	0.878	0
АЛТ	0.875	0
АСТ	0.703	0
Глюкоза	0.686	0
Общий холестерин	0.954	0
Общий билирубин	0.748	0
Альбумин	0.908	0.38
Общий белок	0.978	0.005
Креатинин	0.243	0
Мочевина	0.65	0
СРБ	0.344	0
Протромбиновое время	0.859	0
МНО	0.748	0
АЧТВ	0.565	0
Фибриноген	0.951	0
Калий	0.995	0.871
Натрий	0.985	0.055
Ионизированный кальций	0.92	0
Общий кальций	0.972	0.146
АПФ	0.921	0.028
дАДА	0.525	0
АДА	0.608	0
РПК-туб	0.668	0
ИФА-туб	0.186	0

P.value меньше 0.05 свидетельствует о том, что распределение данного признака значимо отличается от нормального.

Некоторые переменные характеризуются небольшим количеством заполненных значений, среди них: альбумин, АПФ, дАДА, АДА что связано с особыми показаниями для назначения данных анализов. Примерно наполовину заполнены данные по переменным: мочевины, СРБ, общий и ионизированный кальций, РПК-туб, ИФА-туб.

Среднее значение лабораторных показателей лежит в диапазоне нормальных значений. Медиана большинства наблюдений соответствует среднему значению (за исключением количества эритроцитов мочи, СРБ, дАДА, АДА), несмотря на ненормальность распределения большинства признаков. Отмечен большой выброс значения креатинина у одного больного с хронической болезнью почек 5 стадии – 852 мкмоль/л. Большой диапазон между минимальным и максимальным значением отмечен у следующих переменных: тромбоциты (499), креатинин (812), АПФ (155.3), дАДА (122.8), АДА (195.3). В целом, переменные характеризуются небольшим SD и SE, за исключением значения для тромбоцитов, креатинина, АПФ, дАДА, АДА.

2.8. Рентгенологическая характеристика больных

В данной работе регистрировались следующие радиологические характеристики: локализация поражения (односторонняя, двусторонняя, не в легочной ткани), тип поражения (одноsegmentарное, полиsegmentарное, диссеминированное, не в легких), отсутствие или наличия поражения конкретного сегмента по данным КТ, характер изменений по данным КТ (очаговое, инфильтрат, бронхиолит, киста, ателектаз, гидроторакс, фиброз, булла, другие изменения), лимфаденопатия по данным КТ (есть, нет),

отложения кальция по данным КТ (есть, нет). Сводные данные по данным переменным представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5

Сводные данные по радиологическим переменным

Переменная	Градации				Пропущенные значения, число
	Односторонняя	Двусторонняя	Не в легких		
Локализация поражения	85 (46.7%)	86 (47.3%)	10 (5.5%)		1 (0.5%)
Тип поражения	Односегментарное	Полисегментарное	Диссеминированное	Не в легких	2 (1.1%)
	51 (28.0%)	68 (37.4%)	51 (28.0%)	10 (5.5%)	
Лимфаденопатия	Есть	Нет			5 (2.7%)
	80 (44.0%)	97 (53.3%)			
Отложение кальция	Есть	Нет			1 (0.5%)
	49 (26.9%)	132 (72.5%)			

Как видно из таблицы 2.5, если рассматривать случаи с поражением легочной ткани, распределение пациентов по градациям признаков примерно равномерно. Нет статистически значимых различий в распределении пациентов в группах односторонней/двусторонней локализации поражения (критерий Хи-квадрат = 0.005848, df = 1, p-value = 0.939), в группах односегментарного/полисегментарного/диссеминированного поражений (критерий Хи-квадрат = 3.4, df = 2, p-value = 0.1827) и в группах наличия или отсутствия лимфаденопатии (критерий Хи-квадрат = 1.6328, df = 1, p-value = 0.2013). Заметно больше пациентов не имели отложения кальция по данным КТ (статистически значимые различия, критерий Хи-квадрат = 38.061, df = 1, p-value = 6.858e-10).

Распределение больных по характеру изменений по данным КТ

Характер изменений по данным КТ	Число случаев (% от общего числа больных)
Очаговое	61 (33.5%)
Инфильтрация	98 (53.8%)
Бронхиолит	1 (0.5%)
Киста	1 (0.5%)
Ателектаз	2 (1.1%)
Гидроторакс	4 (2.2%)
Фиброз	3 (1.6%)
Булла	2 (1.1%)
Другие	1 (0.5%)
Без поражения	6 (3.2%)
Пропущенные значения	3 (1.7%)

Из таблицы 2.6 заметно, что большинство пациентов имели очаговые или инфильтративные изменения по данным КТ (33.5% и 53.8% соответственно). В число пропущенных значений вошли 2 пациента без конкретизации характера изменений по данным КТ-заключения.

Среди больных саркоидозом преобладает поражение всех сегментов легких, что объясняется большим числом больных 2 рентгенологической стадии с диссеминированным поражением (рис. 2.6). Такое же распределение характерно для больных с интерстициальными/диссеминированными заболеваниями, где имеется практически такой же тип поражения. Данные без учета диссеминированных форм представлены на рисунке 2.7.

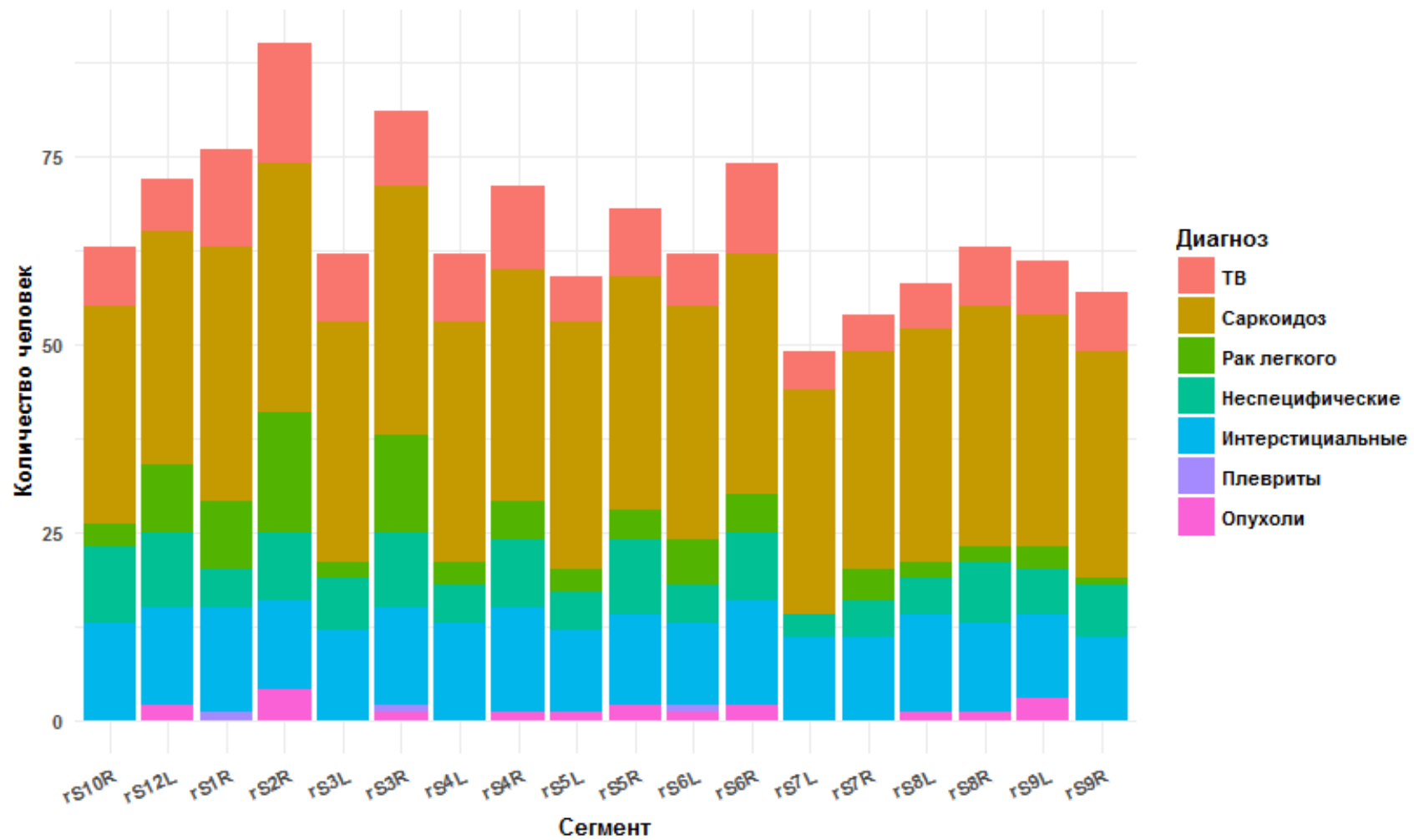


Рис. 2.6. Распределение числа больных по пораженным сегментам

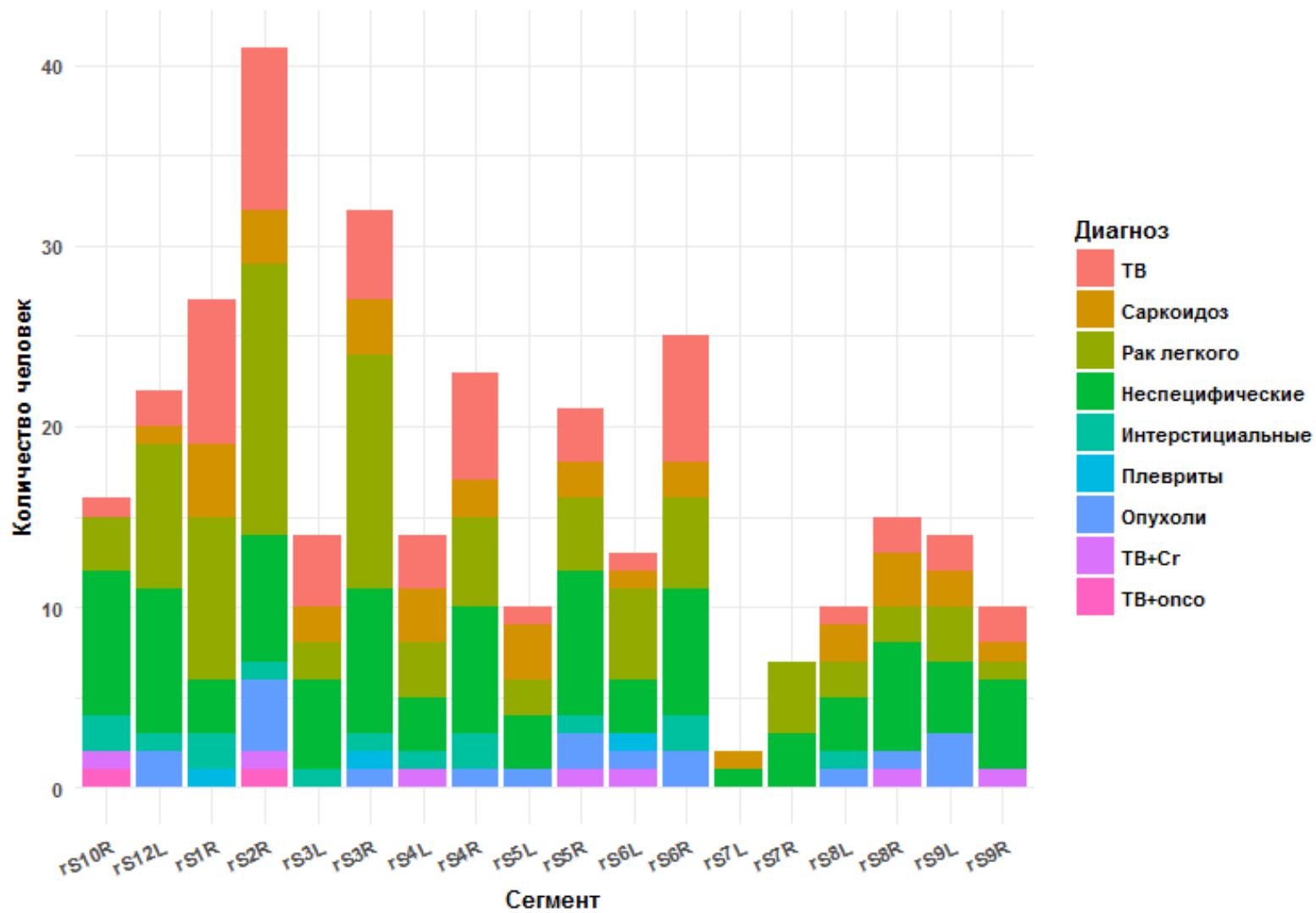


Рис. 2.7. Распределение числа больных по пораженным сегментам без учета диссеминированных форм

Как видно из графика, при локализованных формах наиболее часто поражаются 1, 2, 3, 4, 5, 6 сегменты правого легкого. При этом вклад туберкулеза, рака легкого и неспецифических заболеваний остается примерно одинаковым от сегмента к сегменту. Наиболее часто при туберкулезе поражались 1, 2, 6, 4 и 3 сегменты справа – 15.8%, 14.0%, 12.3%, 10.5%, 8.8% от общего числа пораженных сегментов соответственно (рис. 2.8).

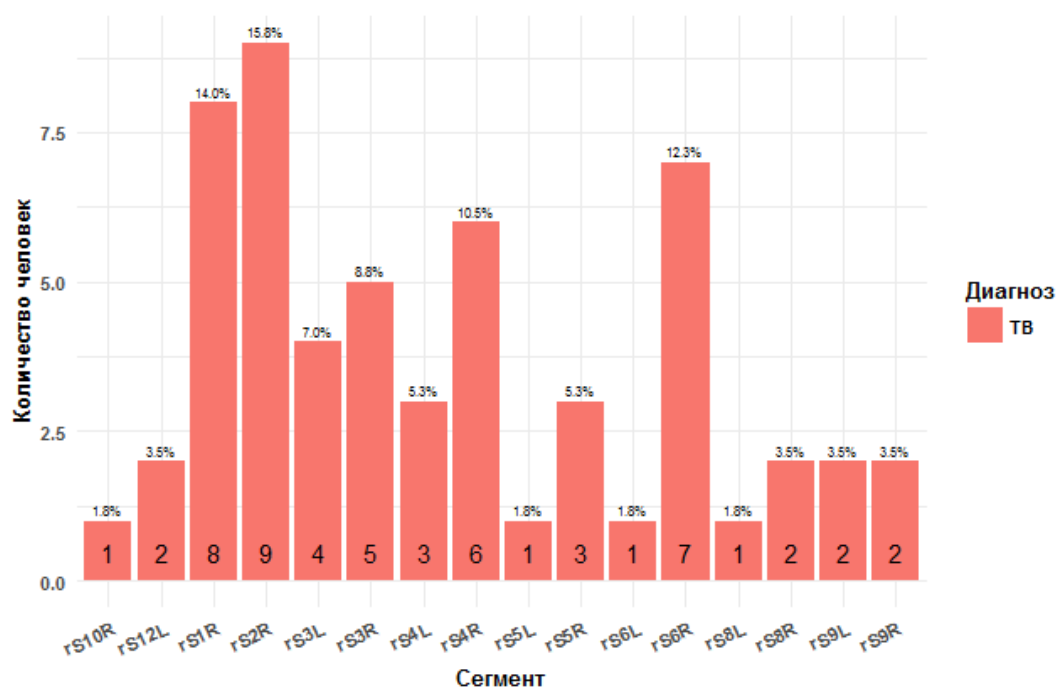


Рис. 2.8. Распределение числа больных по пораженным сегментам среди больных туберкулезом. Сверху каждого столбика процент пораженности данного сегмента от общего числа пораженных сегментов. В основании столбика абсолютное число, показывающее сколько раз данный сегмент был поражен

При раке легкого чаще всего поражались 2, 3, 1 сегменты справа – 17.4%, 15.1% и 10.5% от общего числа пораженных сегментов соответственно, а также 1-2 сегмент слева – 9.3% (рис. 2.9).

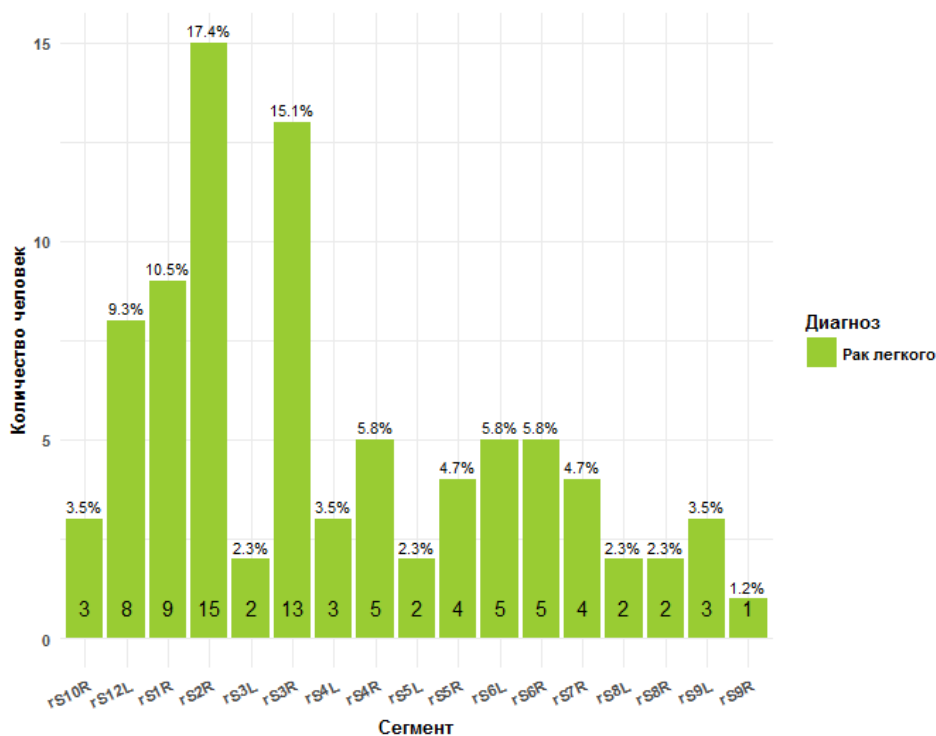


Рис. 2.9. Распределение числа больных по пораженным сегментам среди больных раком легкого. Сверху каждого столбика процент пораженности данного сегмента от общего числа пораженных сегментов. В основании столбика абсолютное число, показывающее сколько раз данный сегмент был поражен

При неспецифических заболеваниях легких чаще всего поражались 3, 5, 10 сегменты справа и 1-2 сегмент слева – по 8.7%, а также 2, 4, 6 сегменты справа – по 7.6% от общего числа пораженных сегментов соответственно (рис. 2.10).

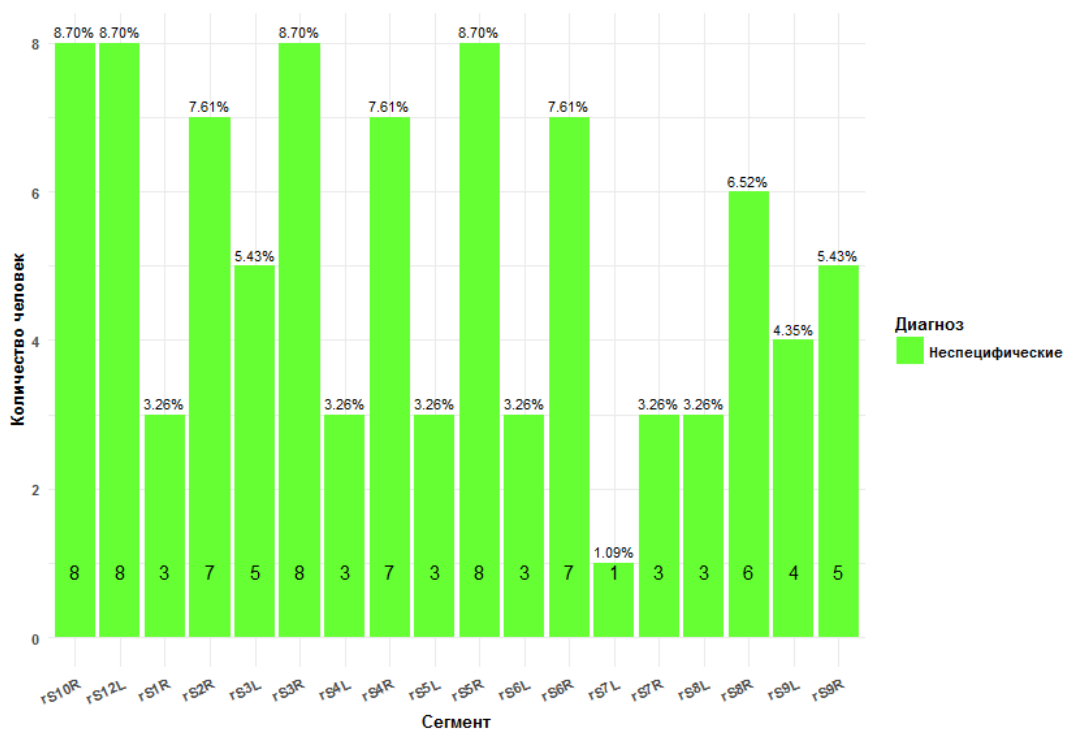


Рис. 2.10. Распределение числа больных по пораженным сегментам среди больных неспецифическими заболеваниями легких. Сверху каждого столбика процент пораженности данного сегмента от общего числа пораженных сегментов. В основании столбика абсолютное число, показывающее сколько раз данный сегмент был поражен

2.9. Данные бронхоскопии и биопсии

Среди данных бронхоскопии учитывались: первый диагноз по данным бронхоскопии (бронхоскопия не выполнялась, эндобронхит, атрофия, гиперемия, дискинезия, норма), наличие рубцов (бронхоскопия не выполнялась, нет, есть). Сводные данные представлены в таблице 2.7 и 2.8.

Таблица 2.7

Распределение количества пациентов по диагнозу по бронхоскопии

Диагноз	Количество пациентов (%)
Эндобронхит	140 (76.9%)
Атрофия	15 (8.2%)
Гиперемия	1 (0.5%)
Дискенезия	1 (0.5%)
Норма	19 (10.4%)
Не выполнялась	6 (3.3%)

Исходя из данных таблицы 2.7. Преобладающий диагноз по данным бронхоскопии был «эндобронхит». Из данных таблицы 2.8 около трети больных имели рубцы по данным бронхоскопии.

Таблица 2.8.

Распределение количества пациентов по наличию рубцов по данным бронхоскопии

Наличие рубцов	Количество пациентов (%)
Нет	118 (64.8%)
Есть	58 (31.9%)
Не выполнялась	6 (3.3%)

Данные биопсии представлены шестью группами: биопсия не информативна, эпителиодно-клеточная гранулема без казеозного некроза, гистологическая картина туберкулеза (эпителиодно-клеточная гранулема с казеозным некрозом), неоплазия, неспецифические изменения и группа больных, которым биопсия не выполнялась. Обобщенные данные по всем больным представлены в таблице 2.9. На основании этих данных можно

сказать, что большинство пациентов получили морфологическую верификацию диагноза (80.8%), на долю неинформативных гистологических препаратов и отсутствия проведения биопсии приходится в сумме 19.2% всех случаев.

Таблица 2.9

Распределение количества пациентов по группам на основании гистологического исследования

Группа	Количество больных (%)
Не информативна	4 (2.2%)
Гранулема без казеозного некроза	42 (23.1%)
Гранулема с казеозным некрозом	11 (6.0%)
Неоплазия	54 (29.7%)
Неспецифические изменения	39 (21.4%)
Не выполнялась	31 (17.0%)
Сочетание туберкулеза и неоплазии	1 (0.5%)

2.10. Данные микробиологического и молекулярно-генетического исследований на туберкулез

Среди данных параметров оценивалось выявление кислотоустойчивых микроорганизмов в мокроте, бронхиальных смывах, биоптате (есть или нет), данные посева (неспецифическая флора, микобактерии туберкулезного комплекса, нетуберкулезные микобактерии), ПЦР на микобактерию туберкулеза мокроты, бронхиальных смывов, биоптата (есть или нет). Обобщенные данные по микроскопии и ПЦР представлены в таблице 2.10.

Распределение количества пациентов по данным микроскопии и ПЦР
мокроты, бронхиальных смывов и биоптата

Метод	Материал	Есть (%)	Нет (%)	Пропущенные значения (%)
Микроскопия	Мокрота	2 (1.1%)	175 (96.2%)	5 (2.7%)
	Бронхиальные смывы	5 (2.7%)	160 (87.9%)	17 (9.3%)
	Биоптат	4 (2.2%)	121 (66.5%)	57 (31.3%)
ПЦР	Мокрота	9 (4.9%)	165 (90.7%)	8 (4.4%)
	Биоптат	15 (8.2%)	108 (59.3%)	59 (32.4%)
	Бронхиальные смывы	0 (0.0%)	164 (90.1%)	18 (9.9%)

Исходя из данных таблицы 2.10, можно сказать что имеется почти полный охват больных микроскопией мокроты и ПЦР мокроты (отсутствовали у 2.7% и 4.4% больных соответственно). Бронхоскопия не выполнялась у 3.3% больных. Наибольший удельный вес обнаружения кислотоустойчивых микроорганизмов наблюдался при выполнении микроскопии бронхиальных смывов – 2.7%. Большой удельный вес положительной ПЦР наблюдался при исследовании биоптата – 8.2%.

2.11. Данные спирометрии

Среди спирометрических данных изучались: ОФВ1, ФЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ, DLCO, ОЕЛ. Данные переменные охарактеризованы в

таблице 2.11. Как видно из таблицы, исследование DLCO и ОЕЛ производилось минимальному количеству больных и навряд ли будет полезно в дальнейшем, при анализе ложноотрицательных и ложноположительных случаев Диаскинтеста. Оставшиеся 3 параметра имеются у подавляющего числа больных. Среднее значение переменных лежит в области нормальных значений, что может быть объяснено присутствием молодых пациентов с нормальной респираторной функцией. Медиана приблизительно соответствует среднему значению для всех переменных. Отмечены выраженные колебания между минимальными и максимальными значениями для всех переменных.

Таблица 2.11

Описательные статистики для спирометрических данных пациентов

	N	Mean	SD	Median	Mad	Min	Max	Range	SE
ОФВ1	169	91.73	22.99	96.3	20.9	19	156.8	137.8	1.77
ФЖЕЛ	171	103.41	20.11	106.6	17.94	39.1	156.6	117.5	1.54
ОФВ1/ФЖЕЛ	170	72.67	10.68	73.7	8.95	26.62	98.2	71.58	0.82
DLCO	9	68.92	23.45	74	30.84	33.7	100	66.3	7.82
ОЕЛ	5	109.32	8.11	106.4	6.08	101.7	122.7	21	3.63

Столбцы: N – количество заполненных значений, Mean – среднее, SD – стандартное отклонение, Median – медиана, Mad – среднее абсолютное отклонение значений выборки, Min – минимальное значение, Max – максимальное, Range – диапазон между минимальным и максимальным значением, SE – стандартная ошибка.

Глава 3. Изложение и обсуждение результатов

3.1. Характеристика больных туберкулезом

Как было показано ранее, количество больных туберкулезом составило 29 человек (15.9%). Среди этих больных были выявлены следующие формы туберкулеза: очаговый туберкулез, инфильтративный туберкулез, диссеминированный туберкулез, ТВГЛУ, туберкулезный плеврит, туберкулема. Распределение больных по данным формам представлено на рисунке 3.1. Больше количество случаев приходится на инфильтративный туберкулез – 17 пациентов, на все остальные формы в сумме – 15 пациентов.

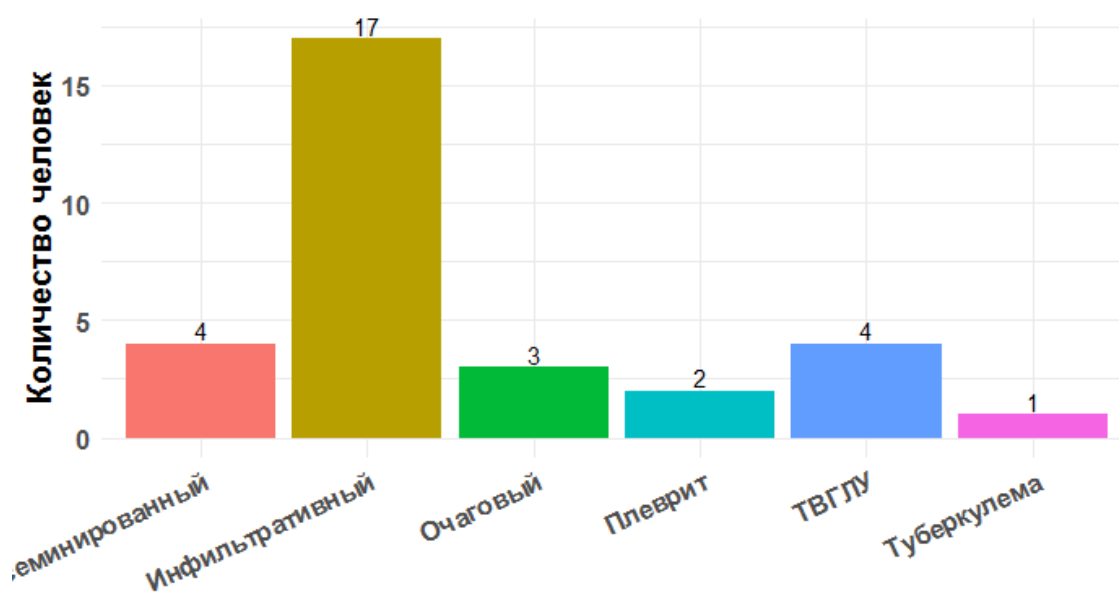


Рис. 3.1. Количество пациентов по формам туберкулеза

Частота встречаемости различных форм представлена на рисунке 3.2. Закономерно, доля пациентов с инфильтративной формой туберкулеза самая большая – 54.8%, на долю пациентов с диссеминированной формой и ТВГЛУ приходится по 12.9% случаев. Очаговые формы встречались в 9.7%

случаев, туберкулезный плеврит – в 6.5%. Наименьшую долю составил пациент с туберкулемой – 3.2% от всех случаев туберкулеза.

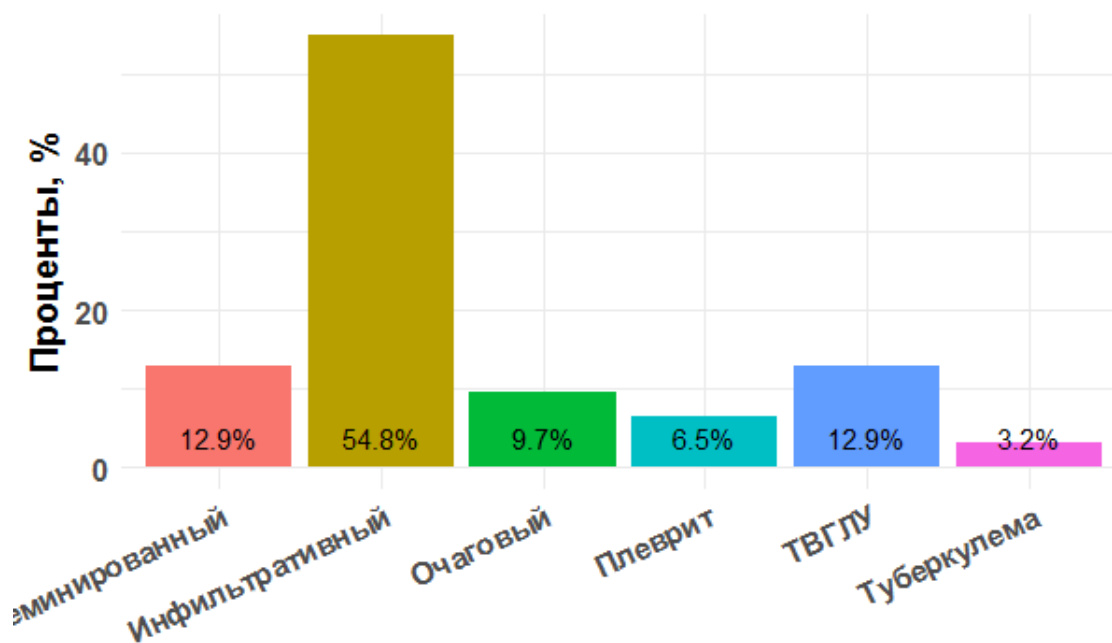


Рис. 3.2. Доля пациентов по формам туберкулеза

Как уже указывалось ранее, больные туберкулезом поступали в стационар равномерно: как по обращаемости, так и по флюоропатологии. Клинические и анамнестические данные больных туберкулезом приведены в таблице 3.1. У всех больных туберкулез выявлялся впервые, при этом контакт с туберкулезными больными отмечался только у 1 пациента (3.4%). У подавляющего числа больных не было жалоб на кашель, кровохарканье, одышку, боли в грудной клетке, ночную потливость, лихорадку, потерю массы тела и слабость.

**Сводные данные по клиническим и анамнестическим переменным у
больных туберкулезом**

Переменная	Градации (%)			Пропущенные значения, число (%)
Вредные привычки	Курение	Отрицает употребление		3 (10.3%)
	10 (34.5%)	16 (55.2%)		
Контакт с больными туберкулезом	Да	Отрицает	Не исключен	0 (0%)
	1 (3.4%)	24 (82.8%)	4 (13.8%)	
Перенесенный туберкулез	Да	Нет		0 (0%)
	0 (%)	29 (100%)		
Кашель	Нет	Сухой	Продуктивный	3 (10.3%)
	17 (58.6%)	5 (17.2%)	4 (13.8%)	
Кровохарканье	Нет			3 (10.3%)
	26 (89.7%)			
Одышка	Нет	Есть		3 (10.3%)
	21 (72.4%)	5 (17.2%)		
Боли в грудной клетке	Нет	Есть		3 (10.3%)
	20 (69.0%)	6 (20.7%)		
Ночная потливость	Нет	Есть		3 (10.3%)
	22 (75.9%)	4 (13.8%)		
Лихорадка	Нет	Есть		3 (10.3%)
	23 (79.3%)	3 (10.3%)		
Потеря массы тела	Нет	Есть		3 (10.3%)
	25 (86.2%)	1 (3.4%)		
Слабость	Нет	Есть		3 (10.3%)
	25 (86.2%)	1 (3.4%)		
Тип дыхания	Ослабленное	Жесткое	Везикулярное	

	3 (10.3%)	8 (27.6%)	14 (48.3%)		4 (13.8%)
Добавочные шумы	Нет	Сухие	Влажные	Крепитация	4 (13.8%)
	18 (62.1%)	6 (20.7%)	1 (3.4%)	0 (0%)	
Шум трения плевры	Нет				4 (13.8%)
	25 (86.2%)				

Рентгенологическая характеристика больных туберкулезом представлена в таблице 3.2. Подавляющее число больных характеризовалось односторонним поражением легких – 55.2%, при этом чаще всего наблюдалось полисегментарное поражение – в 41.4% случаев. Пациенты с туберкулезом характеризовались значимым смещением количества случаев в сторону наличия лимфаденопатии (критерий Хи-квадрат = 15.379, df = 2, p-value = 0.0004575), но не наличия кальция по рентгенологическим данным (критерий Хи-квадрат = 1.6897, df = 1, p-value = 0.1936).

Таблица 3.2

Сводные данные по радиологическим переменным у больных туберкулезом

Переменная	Градации				Пропущенные значения, число
	Односторонняя	Двусторонняя	Не в легких		
Локализация поражения	16 (55.2%)	10 (34.5%)	2 (6.9%)		1 (3.4%)
	Односегментарное	Полисегментарное	Диссеминированное	Не в легких	
Тип поражения	8 (27.6%)	12 (41.4%)	5 (17.2%)	2 (6.9%)	2 (6.9%)
	Есть	Нет			
Лимфаденопатия	19 (65.5%)	8 (27.6%)			2 (6.9%)
	Есть	Нет			

Отложение кальция	18 (62.1%)	11 (37.9%)	0 (%)
-------------------	-------------	------------	-------

Микробиологическая и молекулярно-биологическая характеристика больных туберкулезом представлена в таблице 3.3. Ни у одного пациента не были обнаружены кислотоустойчивые бактерии в мокроте или бронхиальных смывах, при этом в биоптате они выявлялись у 10.3%. ПЦР оказалась положительна в 31.0% и 41.4% для мокроты и биоптата соответственно.

Таблица 3.3

Распределение количества пациентов по данным микроскопии и ПЦР мокроты, бронхиальных смывов и биоптата

Метод	Материал	Есть (%)	Нет (%)	Пропущенные значения (%)
Микроскопия	Мокрота	0 (0%)	28 (96.6%)	1 (3.4%)
	Бронхиальные смывы	0 (%)	26 (89.7%)	3 (10.3%)
	Биоптат	3 (10.3%)	19 (65.5%)	7 (24.1%)
ПЦР	Мокрота	9 (31.0%)	19 (65.5%)	1 (3.4%)
	Биоптат	12 (41.4%)	11 (37.9%)	6 (20.7%)
	Бронхиальные смывы	0 (0.0%)	26 (89.7%)	3 (10.3%)

3.2. Характеристика больных саркоидозом

Среди 182 больных у 42 пациентов установлен диагноз саркоидоз (23.1%) Наибольшее количество больных саркоидозом относилось ко 2 стадии (33 пациента) (рис. 3.3). Был зафиксирован 1 случай системного саркоидоза.

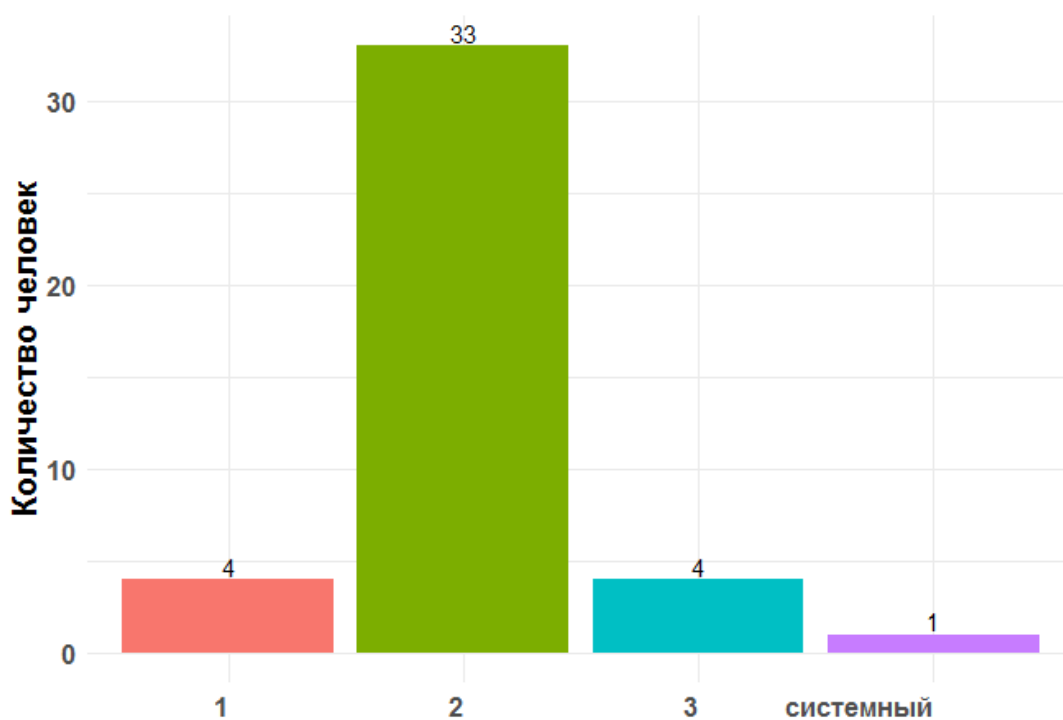


Рис. 3.3. Количество пациентов по стадиям саркоидоза

Наибольшую долю больных саркоидозом составили пациенты 2 стадии (78.6%) (рис. 3.4)

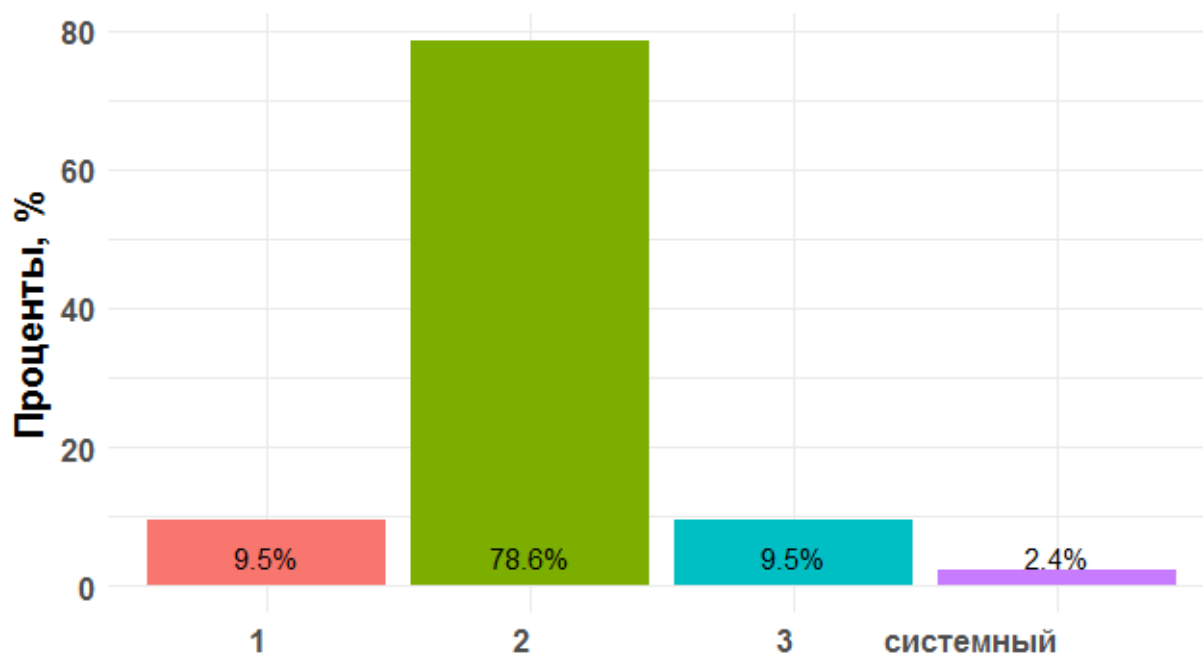


Рис. 3.4. Доля пациентов по стадиям саркоидоза

Большинство пациентов с саркоидозом поступило по флюоропатологии (32 случая, 76.2%). Клинические и анамнестические данные пациентов с саркоидозом приведены в таблице 3.4. Подавляющее число больных не имели жалоб, только у 19% был отмечен сухой кашель.

Таблица 3.4

Сводные данные по клиническим и анамнестическим переменным у больных саркоидозом

Переменная	Градации (%)			Пропущенные значения, число (%)
	Курение	Отрицает употребление		
Вредные привычки	12 (28.6%)	21 (50.0%)		9 (21.4%)
Контакт с больными туберкулезом	Да	Отрицает	Не исключен	0 (0%)
	1 (2.4%)	29 (69.0%)	12 (28.6%)	
Перенесенный туберкулез	Да	Нет		0 (0%)
	0 (0%)	42 (100%)		
Кашель	Нет	Сухой	Продуктивный	9 (21.4%)
	23 (54.8%)	8 (19.0%)	2 (4.8%)	
Кровохарканье	Нет			9 (21.4%)
	33 (78.6%)			
Одышка	Нет	Есть		9 (21.4%)
	27 (64.3%)	6 (14.3%)		
Боли в грудной клетке	Нет	Есть		9 (21.4%)
	32 (76.2%)	1 (2.4%)		
Ночная потливость	Нет	Есть		9 (21.4%)
	32 (76.2%)	1 (2.4%)		
Лихорадка	Нет	Есть		9 (21.4%)
	33 (78.6%)	0 (0%)		
Потеря массы тела	Нет	Есть		

	33 (78.6%)	0 (0%)			9 (21.4%)
Слабость	Нет	Есть			9 (21.4%)
	31 (73.8%)	2 (4.8%)			
Тип дыхания	Ослабленное	Жесткое	Везикулярное		9 (21.4%)
	4 (9.5%)	11 (26.2%)	18 (42.9%)		
Добавочные шумы	Нет	Сухие	Влажные	Крепитация	9 (21.4%)
	26 (61.9%)	4 (9.5%)	2 (4.8%)	1 (2.4%)	
Шум трения плевры	Нет				9 (21.4%)
	33 (78.6%)				

Радиологические данные больных саркоидозом представлены в таблице 3.5. У данной категории пациентов преобладала двусторонняя локализация (83.3%) с диссеминированным поражением легочной ткани (71.4%). В 95.2% случаев отмечалась лимфаденопатия (критерий Хи-квадрат = 34.381, df = 1, p-value = 4.531e-09) и в 76.2% не было отложения кальция (критерий Хи-квадрат = 11.524, df = 1, p-value = 0.0006871).

Таблица 3.5

Сводные данные по радиологическим переменным у больных туберкулезом

Переменная	Градации				Пропущенные значения, число
	Односторонняя	Двусторонняя	Не в легких		
Локализация поражения	3 (7.1%)	35 (83.3%)	4 (9.5%)		0 (0%)
	Одноsegmentарное	Полиsegmentарное	Диссеминированное	Не в легких	
Тип поражения	1 (2.4%)	7 (16.7%)	30 (71.4%)	4 (9.5%)	0 (0%)
	Есть	Нет			
Лимфаденопатия	40 (95.2%)	2 (4.8%)			0 (0%)

Отложение кальция	Есть	Нет	0 (0%)
	10 (23.8%)	32 (76.2%)	

3.3. Характеристика больных раком легкого

Среди 182 больных у 43 (23.6%) был поставлен диагноз рака легкого. На рисунке 3.5 представлено доля больных по различным стадиям Т. Наибольшее число больных пришлось на 1 стадию Т (46.5%). В 18.6% случаев в историях болезни не было указания на какую-либо стадию Т. На рисунке 3.6 представлено доля больных по различным стадиям N. В 37.2% случаев была зарегистрирована 1 стадия N. На рисунке 3.7 представлено доля больных по различным стадиям M. Суммарно в 53.5% случаев наличие отдаленных метастазов было неизвестно. 30.2% случаев данных за наличие отдаленных метастазов получено не было. В оставшихся 16.3% случаев имелись отдаленные метастазы.

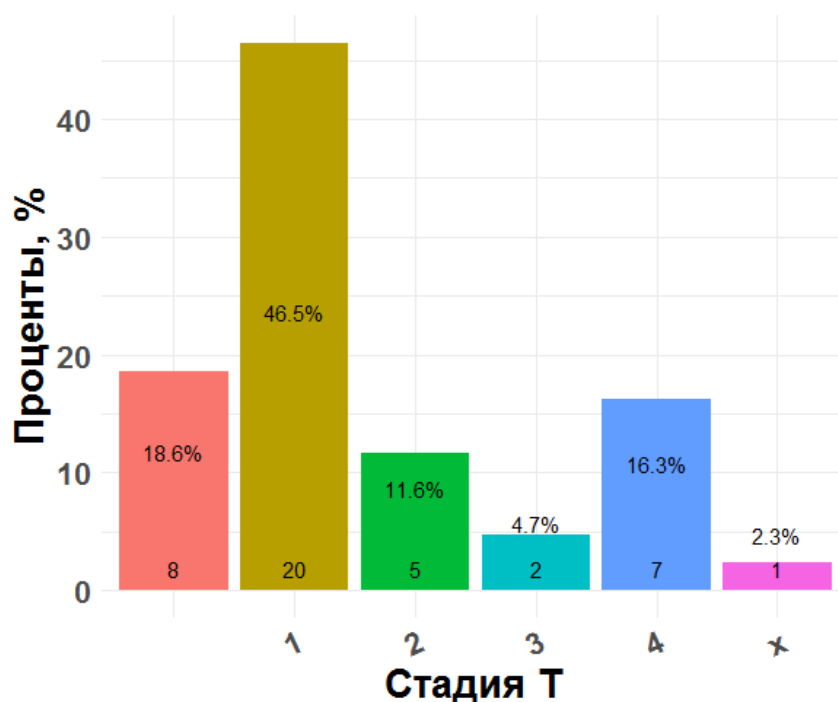


Рис. 3.5. Доля пациентов по различным стадиям Т. В основании столбиков представлено количество больных в данной стадии

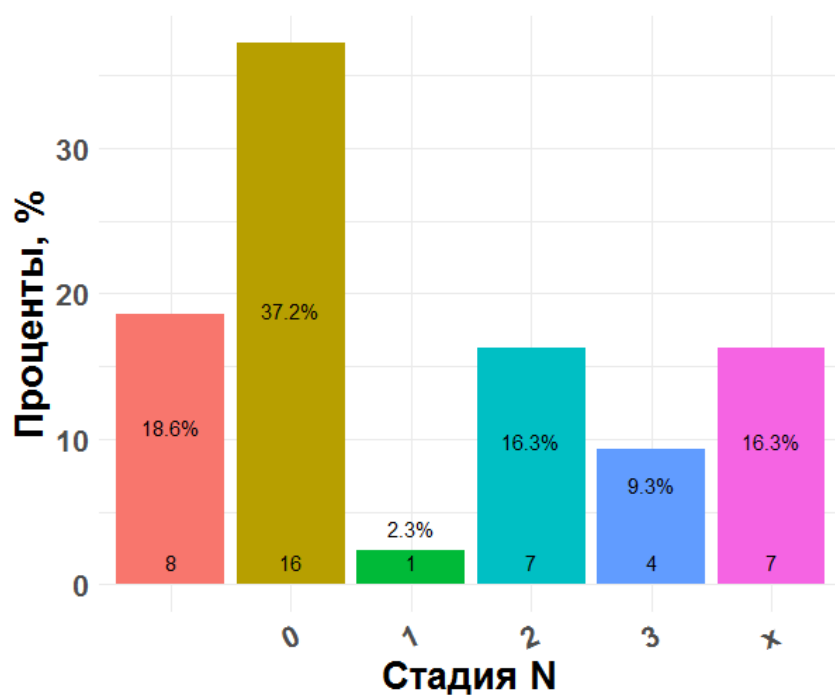


Рис. 3.6. Доля пациентов по различным стадиям N. В основании столбиков представлено количество больных в данной стадии

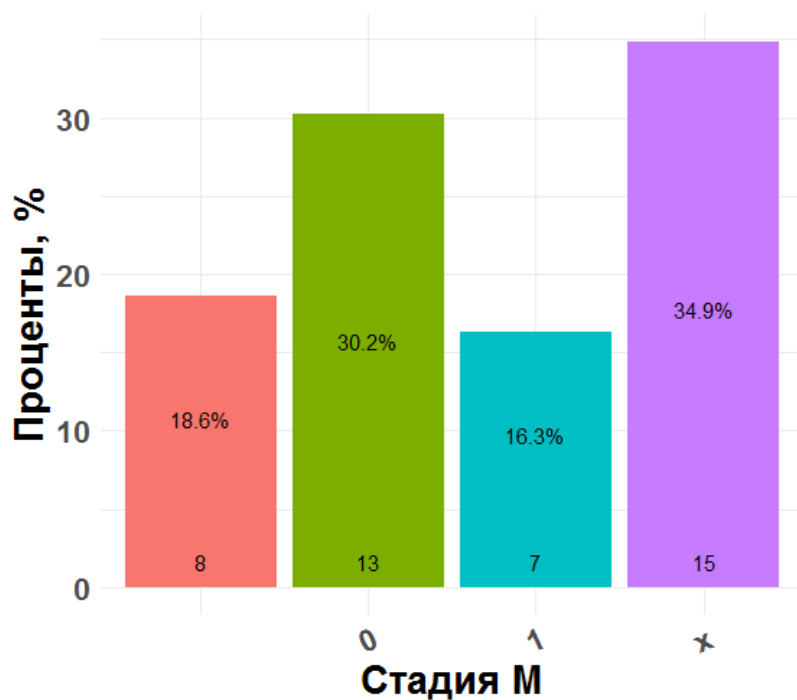


Рис. 3.7. Доля пациентов по различным стадиям M. В основании столбиков представлено количество больных в данной стадии

В 83.7% случаев был зарегистрирован периферический рак легкого. В 97.7% случаев был выявлен немелкоклеточный рак легкого. Чаще всего по данным гистологии встречалась аденокарцинома – 60.5% случаев, на втором месте – плоскоклеточный рак – 20.9% случаев (рис. 3.8).

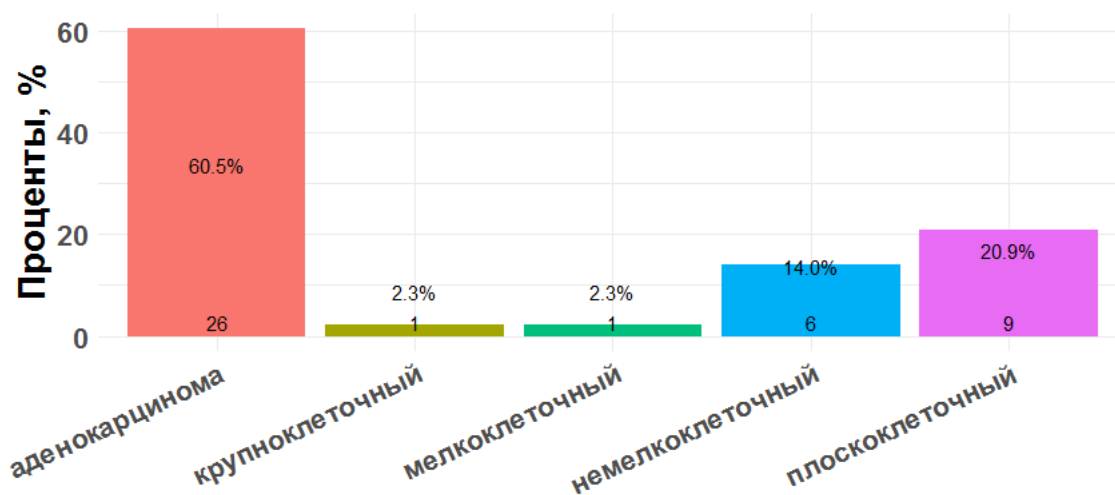


Рис. 3.8. Доля пациентов по различным гистологическим вариантам рака. В основании столбиков представлено количество больных данной формой рака

Клинические и анамнестические данные больных с раком легкого приведены в таблице 3.6. 53.5% пациентов оказались курящими. 34.9% больных беспокоил кашель, у 30.2% отмечалась жалобы на одышку, боли в грудной клетке зарегистрированы у 14% больных.

Таблица 3.6

Сводные данные по клиническим и анамнестическим переменным у больных раком легкого

Переменная	Градации (%)		Пропущенные значения, число (%)
	Курение	Отрицает употребление	
Вредные привычки	23 (53.5%)	10 (23.3%)	10 (23.3%)

Контакт с больными туберкулезом	Да	Отрицает	Не исключен		1 (2.3%)
	3 (7.0%)	33 (76.7%)	6 (14%)		
Перенесенный туберкулез	Да	Нет			1 (2.3%)
	1 (2.3%)	41 (95.3%)			
Кашель	Нет	Сухой	Продуктивный		9 (20.9%)
	19 (44.2%)	8 (18.6%)	7 (16.3%)		
Кровохарканье	Нет				9 (20.9%)
	34 (79.1%)				
Одышка	Нет	Есть			9 (20.9%)
	21 (48.8%)	13 (30.2%)			
Боли в грудной клетке	Нет	Есть			9 (20.9%)
	28 (65.1%)	6 (14.0%)			
Ночная потливость	Нет	Есть			9 (20.9%)
	33 (76.7%)	1 (2.3%)			
Лихорадка	Нет	Есть			9 (20.9%)
	32 (74.4%)	2 (4.7%)			
Потеря массы тела	Нет	Есть			9 (20.9%)
	31 (72.1%)	3 (7.0%)			
Слабость	Нет	Есть			9 (20.9%)
	28 (65.1%)	6 (14.0%)			
Тип дыхания	Ослабленное	Жесткое	Везикулярное		9 (20.9%)
	2 (4.7%)	24 (55.8%)	8 (18.6%)		
Добавочные шумы	Нет	Сухие	Влажные	Крепитация	9 (20.9%)
	18 (41.9%)	14 (32.6%)	2 (4.7%)	0 (0%)	
Шум трения плевры	Нет				9 (20.9%)
	34 (79.1%)				

Рентгенологические данные пациентов с раком легкого представлены в таблице 3.7. Преобладала односторонняя локализация (83.7%), односегментарное поражение (60.5%). Лимфаденопатия не отмечалась в 65.1% случаев, а отложение кальция в 76.7% случаев.

Таблица 3.7

Сводные данные по радиологическим переменным у больных раком легкого

Переменная	Градации				Пропущенные значения, число
	Односторонняя	Двусторонняя	Не в легких		
Локализация поражения	36 (83.7%)	7 (16.3%)	0 (0%)		0(0%)
	Односегментарное	Полисегментарное	Диссеминированное	Не в легких	
Тип поражения	26 (60.5%)	16 (37.2%)	1 (2.3%)		0 (%)
	Есть	Нет			
Лимфаденопатия	15 (34.9%)	28 (65.1%)			0(0%)
	Есть	Нет			
Отложение кальция	10 (23.3%)	33 (76.7%)			0(0%)

3.4. Характеристика больных неспецифическими заболеваниями

Клинические и анамнестические данные больных неспецифическими заболеваниями приведены в таблице 3.8. У 47.2% больных отмечалось наличие кашля, 33.3% больных курили, 30.6% пациентов жаловались на наличие одышки.

**Сводные данные по клиническим и анамнестическим переменным у
больных неспецифическими заболеваниями**

Переменная	Градации (%)			Пропущенные значения, число (%)
Вредные привычки	Курение	Отрицает употребление		8 (22.2%)
	12 (33.3%)	16 (44.4%)		
Контакт с больными туберкулезом	Да	Отрицает	Не исключен	4 (11.1%)
	2 (5.6%)	30 (83.3%)	4 (11.1%)	
Перенесенный туберкулез	Да	Нет		0 (0%)
	4 (11.1%)	32 (88.9%)		
Кашель	Нет	Сухой	Продуктивный	7 (19.4%)
	12 (33.3%)	9 (25.0%)	8 (22.2%)	
Кровохарканье	Нет			8 (22.2%)
	28 (77.8%)			
Одышка	Нет	Есть		7 (19.4%)
	18 (50.0%)	11 (30.6%)		
Боли в грудной клетке	Нет	Есть		8 (22.2%)
	24 (66.7%)	4 (11.1%)		
Ночная потливость	Нет	Есть		8 (22.2%)
	27 (75.0%)	1 (2.8%)		
Лихорадка	Нет	Есть		8 (22.2%)
	27 (75.0%)	1 (2.8%)		
Потеря массы тела	Нет	Есть		8 (22.2%)
	24 (66.7%)	4 (11.1%)		
Слабость	Нет	Есть		8 (22.2%)
	24 (66.7%)	4 (11.1%)		
Тип дыхания	Ослабленное	Жесткое	Везикулярное	

	3 (8.3%)	17 (47.2%)	8 (22.2%)		8 (22.2%)
Добавочные шумы	Нет	Сухие	Влажные	Крепитация	8 (22.2%)
	17 (47.2%)	10 (27.8%)	1 (2.8%)	0 (0%)	
Шум трения плевры	Нет				8 (22.2%)
	28 (77.8%)				

Рентгенологические данные пациентов представлены в таблице 3.9. У 55.6% пациентов была односторонняя локализация, в 61.1% случаев наблюдалось полисегментарное поражение легочной ткани, лимфаденопатия отсутствовала в большинстве случаев – 77.8%, также, как и отложения кальция – в 66.7% случаев.

Таблица 3.9

Сводные данные по радиологическим переменным у больных
неспецифическими заболеваниями

Переменная	Градации				Пропущенные значения, число
	Односторонняя	Двусторонняя	Не в легких		
Локализация поражения	Односторонняя	Двусторонняя	Не в легких		0 (0%)
	20 (55.6%)	14 (38.9%)	2 (5.6%)		
Тип поражения	Односегментарное	Полисегментарное	Диссеминированное	Не в легких	0 (0%)
	9 (25%)	22 (61.1%)	3 (8.3%)	2 (5.6%)	
Лимфаденопатия	Есть	Нет			2 (5.6%)
	6 (16.7%)	28 (77.8%)			
Отложение кальция	Есть	Нет			0 (0%)
	12 (33.3%)	24 (66.7%)			

3.5. Результаты Диаскинтеста

Результаты Диаскинтеста по наличию или отсутствию туберкулеза распределились следующим образом (таблица 3.10). Диасинтест оказался положительным в 18 случаях (9.9% наблюдений). На рисунке 3.9 представлено распределение положительных и отрицательных результатов Диасинтеста по различным группам диагноза. Из графика видно, что только примерно в трети случаев туберкулеза Диаскинтест был положительный. Ложноположительные результаты также отмечены в группе саркоидоза (2 случая из 42, 4.8%), рака легкого (4 случая из 43, 10.3%), неспецифических заболеваний (3 случая из 33, 8.3%) и опухолевых и врожденных заболеваний (1 случай из 8, 11.1%).

Таблица 3.10

Распределение результатов Диаскинтеста по наличию или отсутствию туберкулеза у испытуемого

	Туберкулез +	Туберкулез -	Всего
Диаскинтест +	8	10	18
Диаскинтест -	23	141	164
Всего	31	151	182

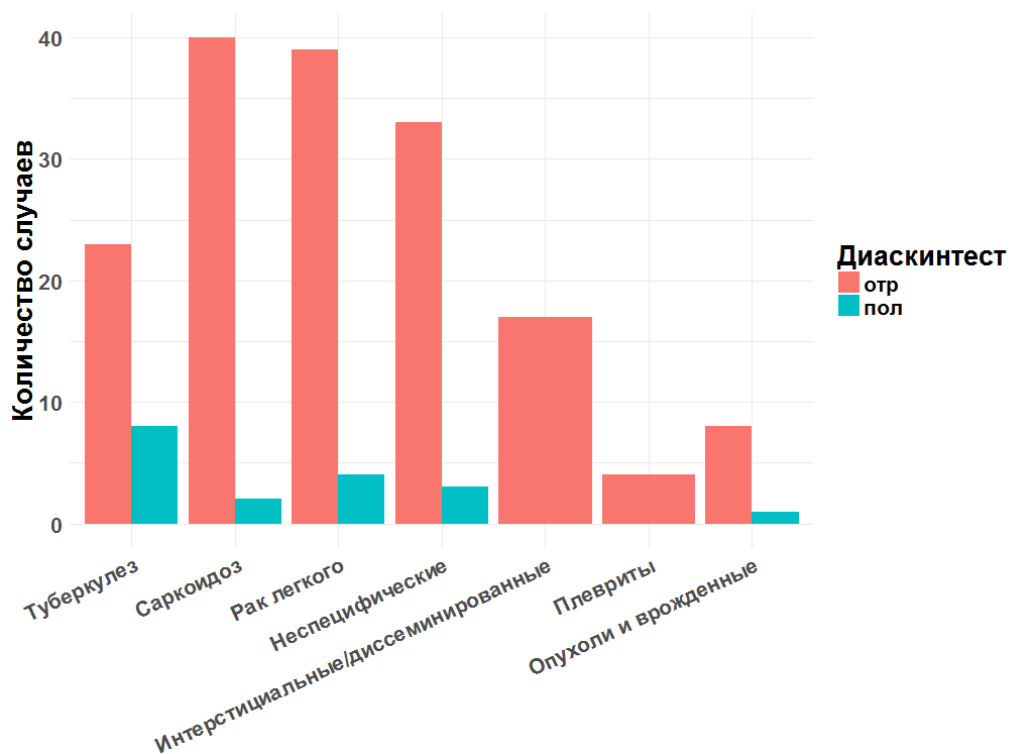


Рис. 3.9. Распределение результатов Диасинтеста по группам больных

Число ложноотрицательных случаев составило 23 (12.6% всех наблюдений, или 74.2% среди больных туберкулезом). Число ложноположительных результатов составило 10 (5.5% наблюдений или 6.6% среди больных без туберкулеза). Истинные, ложноотрицательные и ложноположительные результаты по диагнозам визуализированы на рисунке 3.10.



Рис. 3.10. Число истинных, ложноотрицательных и ложноположительных результатов Диаскинтеста по группам больных

По результатам анализа таблицы 3.10, диагностические параметры теста оказались следующими (таблица 3.11): чувствительность 26%, специфичность 93%. Данная величина чувствительности является неприемлемой для обнаружения туберкулеза в исследуемой популяции, в 74% случаев у пациентов с туберкулезом Диаскинтест был отрицательный. В то же время, специфичность теста высока, что подразумевает малое количество ложноположительных случаев. Следовательно, при получении положительного Диаскинтеста с большой вероятностью можно говорить о том, что у данного пациента имеется туберкулез.

Таблица 3.11

Диагностические параметры Диаскинтеста

Параметр	Значение	95% Доверительный интервал
Истинная распространенность	0.17	(0.12, 0.23)

Чувствительность	0.26	(0.12, 0.45)
Специфичность	0.93	(0.88, 0.97)
Положительная предсказательная ценность	0.44	(0.22, 0.69)
Отрицательная предсказательная ценность	0.86	(0.80, 0.91)

Однако, данные величины следует соотносить с истинной распространенностью выявляемой патологии (в нашем случае – туберкулеза) в исследуемой популяции, так как это влияет на положительную и отрицательную прогностическую ценность результатов. В общем виде это сформулировано в виде теоремы Байеса [34]. Распространенность оказывает влияние на положительную и отрицательную прогностическую ценность для теста с высокой чувствительностью и специфичностью следующим образом:

- При низкой распространенности отрицательная прогностическая ценность результата высока, а положительная - снижается;
- При промежуточной распространенности результаты теста скорее окажутся истинными, как при положительном, так и при отрицательном результате;
- При высокой распространенности положительная прогностическая ценность результата высока, а отрицательная – снижается.

В нашей выборке мы имеем истинную распространенность 17%, что можно охарактеризовать как низкую распространенность выявляемого

заболевания. С учетом исходно низкой чувствительности теста, положительная предсказательная ценность довольно низка – 44%. Отрицательная предсказательная ценность напротив, в условиях низкой распространенности и высокой специфичности, остается на высоком уровне – 86 %. Данные цифры означают, что в исследуемой выборке при получении положительного результата Диаскинтеста туберкулез будет обнаружен почти в половине случаев, а при отрицательном результате теста – у 1 из 10 обследуемых.

3.6. Анализ ложноотрицательных и истинноположительных результатов Диаскинтеста.

Для определения факторов, влияющих на получение ложноотрицательных результатов между собой сравнивались больные, у которых был зафиксирован истинноположительный результат с больными, у которых был ложноотрицательный результат Диаскинтеста.

Для номинативных переменных был применен точный критерий Фишера. Данные по всем переменным представлены в приложении 1. Статистически значимые различия в распределении между группами ложноотрицательных и истинноположительных тестов наблюдались по ПЦР мокроты ($p.value = 0.032$). Для различных форм туберкулеза количество ложноотрицательных случаев значимо не отличалось от ожидаемого распределения ($p.value = 0.933$). В логистической модели с одним предиктором ни одна из переменных (количественных и номинативных) не показала значимого влияния на увеличение количества ложноотрицательных результатов теста. Распределение истинных и ложноотрицательных результатов Диаскинтеста по ПЦР мокроты представлено на рисунке 3.11.

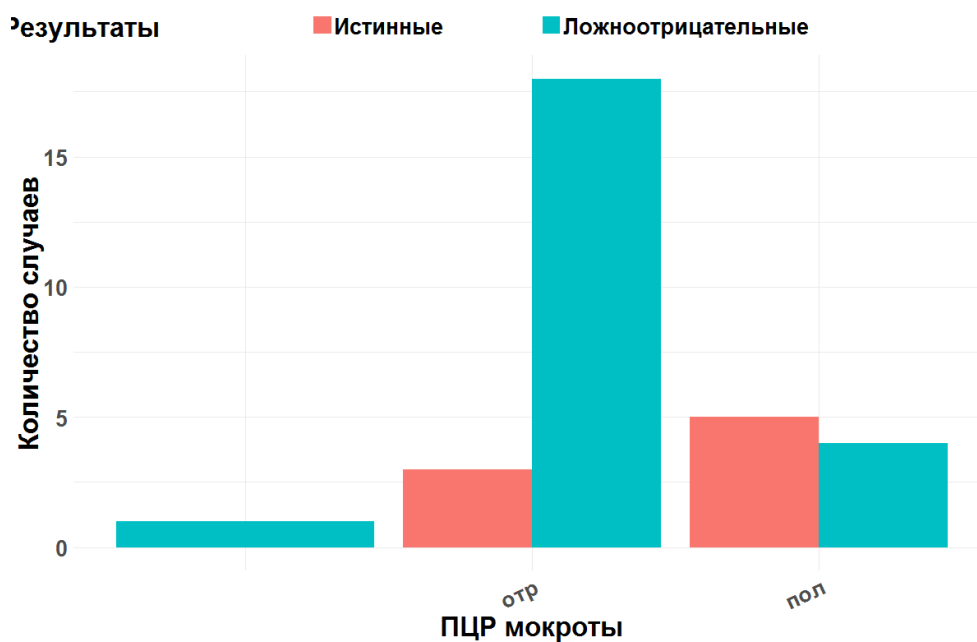


Рис. 3.11. Распределение истинных и ложноотрицательных результатов по ПЦР мокроты. Первый столбик – пропущенные значения, отр – реакция отрицательная, пол – реакция положительная

3.7. Анализ ложноположительных и истинноотрицательных результатов Диаскинтеста

Данные по номинативным переменным обрабатывались по аналогии с предыдущем подразделом, результаты приведены в приложении 2. Статистически значимые различия обнаруживались для следующих переменных: госпитализация ($p.value = 0.044$), перенесенный туберкулез ($p.value = 0.036$), стадия саркоидоза ($p.value = 0.042$). Согласно рисунку 3.12, больные саркоидозом 2 стадии не имели ложных результатов Диаскинтеста.

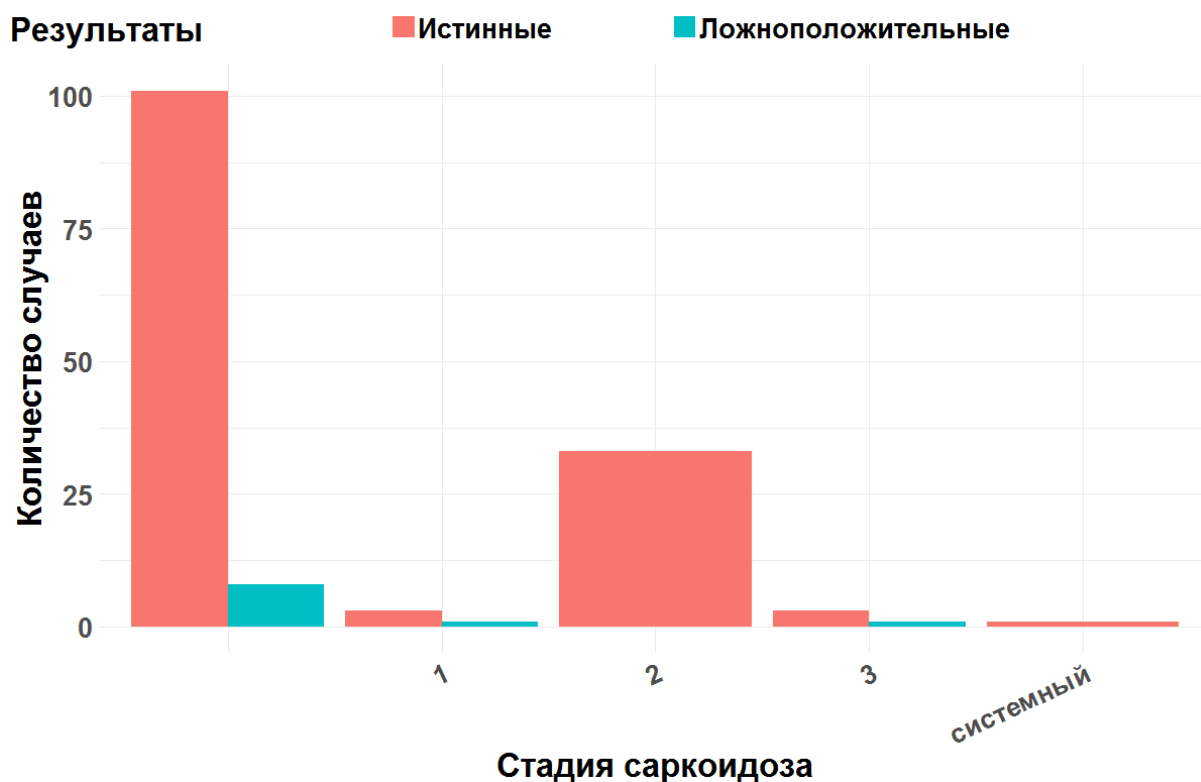


Рис. 3.12. Распределение истинных и ложноположительных результатов по стадиям саркоидоза. Первый столбик – оставшиеся данные

Для определения силы влияния данных переменных была применена логистическая регрессия с одним предиктором. Данный способ анализа применялся как к номинативным, так и к количественным переменным. Вид госпитализации (по обращаемости или флюоропатологии) оказался значимым в модели с одним предиктором (таблица 3.12). Стадия саркоидоза оказалась не значимой.

Таблица 3.12

Коэффициенты и OR логистической модели с одним предиктором – видом госпитализации

	Estimate	Std..Error	z.value	p.value	OR	X2.5	X97.5
Intercept	-2.03	0.38	-5.40	0.00	0.13	0.06	0.26

Госпитализация по флюоропатологии	-1.66	0.81	-2.05	0.04	0.19	0.03	0.79
-----------------------------------	-------	------	-------	------	------	------	------

Наличие туберкулеза в анамнезе также оказалось значимым предиктором в модели с одной переменной (таблица 3.13).

Таблица 3.13

Коэффициенты и OR логистической модели с одним предиктором – наличие туберкулеза в анамнезе

	Estimate	Std..Error	z.value	p.value	OR	X2.5	X97.5
Intercept	-0.41	0.91	-0.44	0.66	0.67	0.09	4.02
Отсутствие туберкулеза в анамнезе	-2.44	0.98	-2.48	0.01	0.09	0.01	0.73

Обнаруженные влияния можно объяснить следующим образом: уменьшение количества ложноположительных результатов при госпитализации по флюоропатологии (рис. 3.13) обусловлено тем, что таким образом поступало большинство пациентов с саркоидозом, среди которых наибольшую часть составили больные со 2 рентгенологической стадией, при которой все результаты Диаскинтеста были истинными. Влияние анамнеза по туберкулезу (рис. 3.14) можно интерпретировать следующим образом: при отсутствии в анамнезе туберкулеза вероятнее получить истинный результат теста, так как при перенесенном туберкулезе в иммунной системе вероятно возникновение клеток памяти, которые в дальнейшем запускают иммунный ответ на антигены микобактерий, что приводит к ложному результату теста.

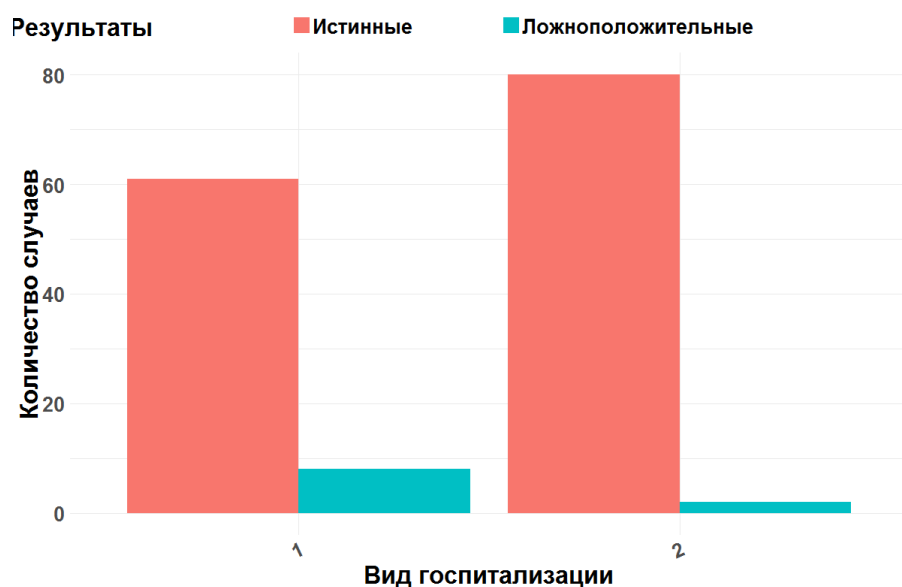


Рис. 3.13. Распределение истинных и ложноположительных результатов по виду госпитализации. 1 – по обращаемости, 2 – по флюоропатологии

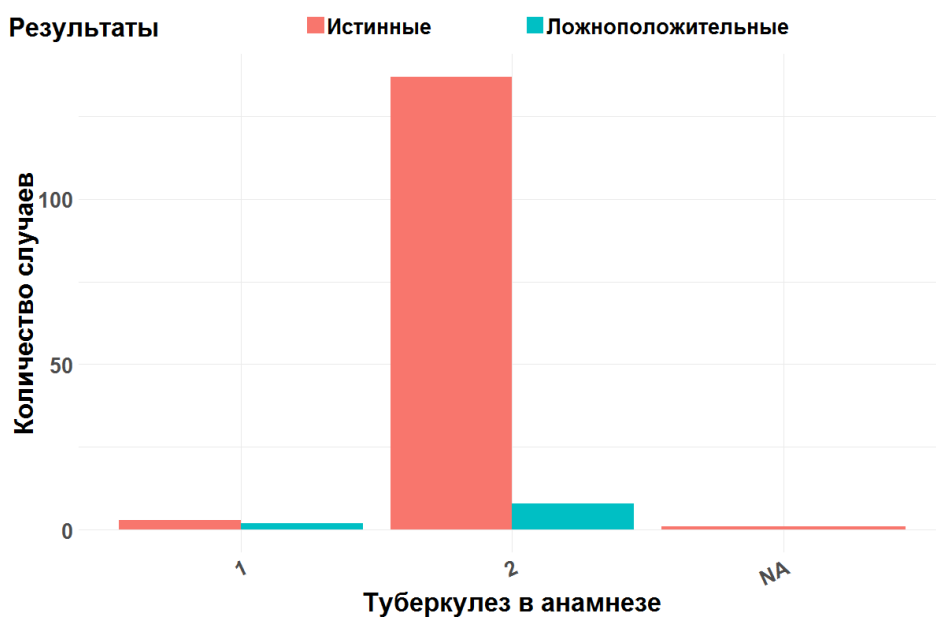


Рис. 3.14. Распределение истинных и ложноположительных результатов по наличию туберкулеза в анамнезе. 1 – наличие туберкулеза в анамнезе, 2 – отсутствие NA – пропущенные значения

Заключение

Дифференциальная диагностика туберкулеза, рака легкого, саркоидоза и неспецифических заболеваний зачастую трудна и требует междисциплинарного подхода [6, 17, 19]. Сохраняющаяся высокая заболеваемость туберкулезом и раком легкого, в том числе создает предпосылки для данного факта [4, 5]. Современные методы диагностики также имеют свои ограничения [25, 27].

Проба Манту характеризуется низкой специфичностью в случае наличия прививки БЦЖ у испытуемого или контакта с нетуберкулезными микобактериями. Это обстоятельство послужило толчком в разработке новых тестов, имеющих более высокую специфичность [29]. Таким образом были найдены белки, специфичные для возбудителей туберкулеза – ESAT-6/CFP-10. Среди тестов, основанных на ESAT-6/CFP-10 можно выделить IGRA и новые кожные тесты. IGRA основаны на количественном измерении IFN- γ , выделяющемся из сенситизированных Т-клеток в результате экспозиции с ESAT-6/CFP-10 [40]. Новые кожные тесты (Диаскинтест, С-Тб) используют те же специфические антигены, но в отличие от IGRA “реакция” проводится не в пробирке, а в теле пациента. Механизм, как и при пробе Манту, основан на реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на введение более специфичного антигена микобактерий, с оценкой после 48-72 ч [8, 40].

Большинство существующих работ посвящено изучению Диаскинтеста у детей и подростков. В то же время, имеется небольшое количество работ, посвященных взрослым пациентам. Существует значительная вариабельность результатов данных исследований, а также небольшие разночтения с аналогичным тестом С-Тб (что связывается с более высокой дозой рекомбинантного белка) [11]. Чаще всего в работах не приводятся доверительные интервалы для чувствительности и

специфичности, а также дополнительные параметры диагностических тестов. Анализ ложноотрицательных и ложноположительных результатов не производился, или встречался лишь как словесная констатация фактов. Именно поэтому, изучение Диаскинтеста в дифференциальной диагностике заболеваний легких является несомненно актуальным.

В работе были ретроспективно изучены медицинские карты 182 пациентов отделения дифференциальной диагностики заболеваний легких и средостения (отделение туберкулезное легочно-хирургическое № 2) ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ, которым проводилась проба Диаскинтест. Была использована сплошная выборка за 2016 год.

Среди 182 пациентов наблюдалось 105 женщин (58%) и 77 мужчин (42%). Средний возраст обследуемых составил 55 лет, минимальный 16 лет, максимальный 79 лет. Больные были разделены на 8 групп: 1-туберкулез, N=29; 2-саркоидоз N=42; 3-рак легкого, N=43; 4-неспецифические заболевания, N=36; 5-интерстициальные/диссеминированные заболевания, N=17; 6-неспецифические плевриты, N=4; 7-опухоли легких и врожденные аномалии развития N=9. Также имелось 2 случая-сочетания описанных категорий: сочетание туберкулеза и рака легкого и сочетание туберкулеза с опухолью легкого.

По результатам анализа, диагностические параметры теста оказались следующими: чувствительность 26%, специфичность 93%. Данная величина чувствительности является неприемлемой для обнаружения туберкулеза. В то же время, специфичность теста высока, что подразумевает малое количество ложноположительных случаев. Следовательно, при получении положительного Диаскинтеста с большой вероятностью можно говорить о том, что у данного пациента имеется туберкулез.

Однако, данные величины следует соотносить с истинной распространенностью выявляемой патологии в исследуемой популяции, так

как это влияет на положительную и отрицательную прогностическую ценность результатов. В исследуемой выборке истинная распространенность составила 17%, что можно охарактеризовать как низкую распространенность выявляемого заболевания. С учетом исходно низкой чувствительности теста, положительная предсказательная ценность довольно низка – 44%. Отрицательная предсказательная ценность напротив, в условиях низкой распространенности и высокой специфичности, остается на высоком уровне – 86 %. Данные цифры означают, что в исследуемой выборке при получении положительного результата Диаскинтеста туберкулез будет обнаружен почти в половине случаев, а при отрицательном результате теста – у 1 из 10 обследуемых.

Статистически значимые различия в распределении между группами ложноотрицательных и истинноположительных тестов наблюдались по ПЦР мокроты ($p.value = 0.032$), при наличии положительных результатов ПЦР было больше истинных результатов, а при отрицательных – больше ложных. Данные результаты можно объяснить более выраженным иммунным ответом, когда имеется выделение ДНК микобактерий. Для различных форм туберкулеза количество ложноотрицательных случаев значимо не отличалось от ожидаемого распределения ($p.value = 0.933$).

Статистически значимые различия между группами ложноположительных и истинноотрицательных тестов обнаруживались для следующих переменных: госпитализация ($p.value = 0.044$), перенесенный туберкулез ($p.value = 0.036$), стадия саркоидоза ($p.value = 0.042$). Больные саркоидозом 2 стадии не имели ложных результатов Диаскинтеста.

Обнаруженные влияния можно объяснить следующим образом: уменьшение количества ложноположительных результатов при госпитализации по флюоропатологии обусловлено тем, что таким образом поступало большинство пациентов с саркоидозом, среди которых наибольшую часть составили больные со 2 рентгенологической стадией,

при которой все результаты Диаскинтеста были истинными. Влияние анамнеза по туберкулезу можно интерпретировать следующим образом: при отсутствии в анамнезе туберкулеза вероятнее получить истинный результат теста, так как при перенесенном туберкулезе в иммунной системе вероятно возникновение клеток памяти, которые в дальнейшем запускают иммунный ответ на антигены микобактерий, что приводит к ложному результату теста.

Выявленные различия позволяют с большей уверенностью говорить об отсутствии туберкулеза при отрицательном результате Диаскинтеста у пациентов, поступивших с предполагаемой 2 рентгенологической стадией саркоидоза, обнаруженной при профилактическом исследовании. Однако, возможность наличия более тяжелой патологии диктует необходимость морфологического исследования.

Изучение факторов, влияющих на ложноположительные и ложноотрицательные результаты Диаскинтеста, несомненно, требует продолжения и изучения на более больших выборках, так возможно, что какие-либо факторы не оказались значимыми в силу недостаточной мощности исследования. По результатам таких работ можно было бы составить более точный алгоритм применения Диаскинтеста, что позволило бы улучшить дифференциальную диагностику заболеваний органов дыхания.

Выводы

1. Диасинтест оказался положительным в 18 случаях (9.9% наблюдений). Число ложноположительных результатов составило 10 (5.5% наблюдений или 6.6% среди больных без туберкулеза). Ложноположительные результаты отмечены в группе саркоидоза (2 случая из 42, 4.8%), рака легкого (4 случая из 43, 10.3%), неспецифических заболеваний (3 случая из 33, 8.3%) и опухолевых и врожденных заболеваний (1 случай из 8, 11.1%). Число ложноотрицательных случаев составило 23 (12.6% всех наблюдений, или 74.2% среди больных туберкулезом).

2. Чувствительность Диасинтеста составила 26% (95% CI 12-45%), специфичность 93% (95% CI 88-97%), положительная предсказательная ценность 44% (95% CI 22-69%), отрицательная предсказательная ценность 86% (95% CI 80-91%).

3. Статистически значимые различия в распределении между группами ложноотрицательных и истинноположительных тестов наблюдались по ПЦР мокроты ($p.value = 0.032$). Для различных форм туберкулеза количество ложноотрицательных случаев значимо не отличалось от ожидаемого распределения ($p.value = 0.933$). В логистической модели с одним предиктором ни одна из переменных не показала значимого влияния на увеличение количества ложноотрицательных результатов теста.

4. Статистически значимые различия в распределении между группами ложноположительных и истинноотрицательных тестов обнаруживались для следующих переменных: госпитализация ($p.value = 0.044$), перенесенный туберкулез ($p.value = 0.036$), стадия саркоидоза ($p.value = 0.042$). В модели логистической регрессии с одним предиктором госпитализация по флюоропатологии ($p.value = 0.04$, OR 0.19 95% CI 0.03-0.79), отсутствие туберкулеза в анамнезе ($p.value = 0.01$, OR 0.09 95% CI 0.01-0.73) ассоциировались с меньшим числом ложноположительных

результатов Диаскинтеста. Оставшиеся переменные в модели логистической регрессии с одним предиктором не показали статистически значимой взаимосвязи.

Библиография

1. Габбасова Л.А., Касаева Т.Ч., Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Обухова О.В., Одинцов В.Е. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2009 - 2014 гг. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2015. 68 с.
2. Демихова О.В., Карпина Н.Л., Лепеха Л.Н., Багиров М.А., Амансахедов Р.Б. Пути оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких // Вестник РАМН. 2011. (11). С. 15–20.
3. Долженко Е.Н., Шейкис Е.Г., Серегина И.В. Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной у детей подросткового возраста в Рязанской области // Туберкулез и болезни лёгких. 2015. № 5. С. 56–57.
4. Какорина Е.П., Стародубов В.И. Социально значимые заболевания населения России в 2015. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 2016. 71 с.
5. Касаева Т.Ч., Габбасова Л.А., Москалев А.А. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М.:, 2015. 312 с.
6. Лаушкина Ж.А., Филимонов П.Н. Оценка факторов, ассоциированных с длительностью периода дифференциальной диагностики туберкулеза легких // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011. № 2 (78). С. 58–60.

7. Литвинов В.И., Слогоцкая Л.В., Сельцовский П.П. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции // Русский медицинский журнал. 2009. № 1. С. 1–4.
8. Лысов А.В., Казаков А.В., Рябцева И.А., Попов Р.А., Родионова А.А. Диаскинтест в работе врача-фтизиатра // Сибирское медицинское обозрение. 2011. № 6. С. 111–114.
9. Мишин В.Ю., Завражнов С.П., Митронин А.В., Григорьев Ю.Г. Фтизиатрия: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 520 с.
10. Сенин А.М., Эйсмонт Н.В., Голубев Д.Н. Применение «Диаскинтеста» для оценки активности туберкулезного процесса у контингентов фтизиатрической службы с сочетанной ВИЧ-инфекцией // Вестник современной клинической медицины. 2016. № 4 (9). С. 101–107.
11. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможность массового скрининга. // Туберкулез и болезни лёгких. 2016. № 5 (94). С. 5–16.
12. Сотнева И.Б., Павлунин А.В. Использование пробы с Диаскинтестом для массового обследования детей и подростков Нижегородской области в 2013 г // Туберкулез и болезни лёгких. 2015. № 5. С. 173.
13. Стасько Е.Ю., Хасаншин Г.С. Анализ применения кожной пробы с препаратом аллергена туберкулезного рекомбинантного как скринингового метода обследования на туберкулез детей старше 7 лет в пензенской области в 2015 г // Туберкулез и болезни лёгких. 2016. № 3. С. 52–56.
14. Шилова Е.П., Поддубная Л.В., Степченко И.М. Динамика чувствительности к аллергену туберкулезному рекомбинантному у детей с

различными проявлениями туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни лёгких. 2015. № 9. С. 19–22.

15. Altraja A., Jurgenson K., Roosipuu R. Pulmonary intravascular talcosis mimicking miliary tuberculosis in an intravenous drug addict // Case Reports. 2014. № 8. С. 39–40.

16. Chen C., Wang J., Chien Y., Chen K., Yu C., Yang P. Lung Cancer Management Lung cancer mimicking pulmonary tuberculosis in a TB-endemic country : the role of early invasive diagnostic procedures // Lung Cancer Manag. 2015. (4). С. 9–16.

17. Davies P.D.O., Pai M. The diagnosis and misdiagnosis of tuberculosis // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2008. № 12 (11). С. 1226–1234.

18. Dedekarginoglu B., Eyuboglu F., Salman S.O., Aydincaan A., Mehmet H. The value of interferon-gamma releasing assays (IGRA) determining latent tuberculosis infection in renal transplant candidates // European Respiratory Journal. 2016. (48). С. PA2105.

19. Hammen I. Tuberculosis mimicking lung cancer. // Respiratory medicine case reports. 2015. (16). С. 45–47.

20. Helen T.W. The Solitary Pulmonary Nodule 1 // Radiology. 2006. № 1 (239). С. 34–49.

21. Hoff S.T., Peter J.G., Theron G.P., Mellissa T., Pnernille N., Aggerbeck H. , Kolbus D. Ruhwald M., Andersen P., Dheda K. Sensitivity of C-Tb: A novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection // European Respiratory Journal. 2016. № 3 (47). С. 919–928.

22. Isah M.D., Abbas A., Abba A.A., Umar M. Idiopathic pulmonary fibrosis misdiagnosed as sputum-negative pulmonary tuberculosis // Annals of African Medicine. 2016. № 4 (15). С. 204.

23. Lee K.S., Mayo J.R., Mehta A.C., Powell C.A., Rubin G.D., Prokop C. Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images : From the Fleischner Society 2017 // *Radiology*. 2017. № 0 (0). C. 1–16.
24. Liang Y., Shen Y., Zhang J. Pulmonary Cryptococcosis Among 3 Immunocompetent Patients Misdiagnosed as Bacterial Pneumonia and Pulmonary Tuberculosis // *Chest*. 2016. № 4 (149). C. 114.
25. Li Y., Su M., Li F., Kuang A., Tian R. The value of 18F-FDG-PET/CT in the differential diagnosis of solitary pulmonary nodules in areas with a high incidence of tuberculosis // *Annals of Nuclear Medicine*. 2011. № 10 (25). C. 804–811.
26. Longmore M., Wilkinson I., Baldwin A. *Oxford Handbook of Clinical Medicine* 9th ed. NY: Oxford University Press, 2014. 920 c.
27. Madan K., Mohan A., Ayub I.I., Jain D., Hadda V., Khilnani G.C., Guleria R. Initial Experience With Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA) From a Tuberculosis Endemic Population // *Bronchol Intervent Pulmonol*. 2014. № 3 (21). C. 208–214.
28. Millington K.A., Fortune S.M., Low J. Rv3615c is a highly immunodominant RD1 (Region of Difference 1)-dependent secreted antigen specific for *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011. № 14 (108). C. 5730–5735.
29. Pai M., Sotgiu G. Diagnostics for latent TB infection: Incremental, not transformative progress // *European Respiratory Journal*. 2016. № 3 (47). C. 704–706.
30. Pan L., Jia H., Liu F., Sun H., Gao M., Du F., Xing A., Du B., Sun Q., Wei R., Gu S., Zhang Z. Risk factors for false-negative T-SPOT.TB assay results in patients with pulmonary and extra-pulmonary TB // *Journal of Infection*. 2015. № 4 (70). C. 367–380.

31. Panigrahi M., Saka V. Congenital bronchial atresia misdiagnosed as pulmonary tuberculosis // *Journal of Postgraduate Medicine*. 2015. № 3 (61). C. 209.
32. Pankratova L., Kazimirova N., Volchkova I., Zlatorev A. Experience of using diaskintest in adult patients with tuberculosis and non-tuberculosis respiratory diseases in a regional TB hospital // *European Respiratory Society Annual Congress 2013 Abstract*. 2013. C. 3693.
33. Parkash O., Singh B.P., Pai M. Regions of differences encoded antigens as targets for immunodiagnosis of tuberculosis in humans // *Scandinavian Journal of Immunology*. 2009. № 4 (70). C. 345–357.
34. Peacock J.L., Peacock P.J. *Oxford Handbook of Medical Statistics*. NY.: Oxford University Press, 2011. 544 c.
35. Prasad K.J., Basu A., Shilpi K. Pulmonary Paragonimiasis Mimicking Tuberculosis // *Journal of The Association of Physicians of India*. 2015. № 8 (63). C. 82–83.
36. Ramchandani R., Dewan R., Ramchandani S. Incidental intraoperative diagnosis of retained foreign body lung misdiagnosed as pulmonary tuberculosis // *Lung India*. 2016. № 4 (33). C. 444–446.
37. Ren X., Zhang H., Yuan S., Feng R. Necrotizing sarcoid granulomatosis misdiagnosed as pulmonary tuberculosis and malignancy : a case report // *Int J Clin Exp Pathol*. 2016. № 8 (9). C. 8627–8630.
38. Sester M., Sotgiu G., Lange C., Giehl C., Girardi E., Migliori G.B., Bossink A., Dheda K., Diel R., Dominguez J., Lipman M., Nemeth J., Ravn P., Winkler S., Huitric E., Sandgren A., Manissero D. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis M. // *European Respiratory Journal*. 2011. № 1 (37). C. 100–111.
39. Visser V. de, Sotgiu G., Lange C. False-negative interferon- release

assay results in active tuberculosis: a TBNET study // *European Respiratory Journal*. 2015. № 1 (45). C. 279–283.

40. Walker B.R., Colledge N.R., Ralston S.H., Penman I.D. *Davidson's principles & practice of medicine*. Elsevier, 2014. 1392 c.

Приложение

Приложение 1. Значения p-уровня значимости по результатам точного критерия Фишера для групп ложноотрицательных и истинноположительных результатов Диаскинтеста по номинативным переменным.

	p.value
Пол	1.000
Госпитализация	0.412
Вредные привычки	1.000
Контакт с больными туберкулезом	0.666
Перенесенный туберкулез	1.000
Кашель	0.558
Кровохарканье	NA
Одышка	0.622
Боли в грудной клетке	0.622
Ночная потливость	1.000
Лихорадка	1.000
Потеря массы тела	0.250
Слабость	1.000
Тип дыхания	0.464
Добавочные шумы	1.000
Шум трения плевры	NA
Слизь в моче	0.429
Бактерии в моче	0.514
Локализация поражения	0.807
Тип поражения	1.000
rS1R	1.000
rS2R	0.204
rS3R	1.000
rS4R	1.000
rS5R	1.000
rS6R	1.000
rS7R	1.000
rS8R	1.000
rS9R	0.638
rS10R	1.000
rS12L	1.000
rS3L	0.640

rS4L	1.000
rS5L	1.000
rS6L	1.000
rS7L	1.000
rS8L	1.000
rS9L	1.000
Характер изменений КТ	0.374
Лимфаденопатия	0.382
Кальций КТ	0.206
Рубцы на бронхоскопии	0.099
Диагноз по бронхоскопии	0.053
Результаты биопсии	0.392
Микроскопия мокроты	1.000
Микроскопия бронхиальных смывов	1.000
Микроскопия биоптата	0.521
Посев	0.677
ПЦР мокроты	0.032
ПЦР биоптата	0.645
ПЦР бронхиальных смывов	NA
Форма туберкулеза	0.933
Выделение МБТ	0.156
Стадия Т	1.000
Стадия N	1.000
Стадия M	NA
Форма рака	1.000
Гистология рака	1.000
Наличие плеврита	0.583
Стадия саркоидоза	NA
HCV	1.000
HBsAg	1.000
ВИЧ	1.000
Lues	1.000

Приложение 2. Значения р-уровня значимости по результатам точного критерия Фишера для групп ложноположительных и истинноотрицательных результатов Диаскинтеста по номинативным переменным.

	fisher_result
Пол	0.741
Группа диагноза	0.728
Госпитализация	0.044
Вредные привычки	0.708
Контакт с больными туберкулезом	0.612
Перенесенный туберкулез	0.036
Кашель	0.526
Кровохарканье	NA
Одышка	1.000
Боли в грудной клетке	0.194
Ночная потливость	1.000
Лихорадка	1.000
Потеря массы тела	1.000
Слабость	0.265
Тип дыхания	0.860
Добавочные шумы	0.135
Шум трения плевры	NA
Слизь в моче	1.000
Бактерии в моче	0.587
Локализация поражения	0.252
Тип поражения	0.218
rS1R	0.731
rS2R	0.309
rS3R	0.097
rS4R	0.733
rS5R	0.304
rS6R	0.731
rS7R	0.162
rS8R	0.736
rS9R	0.162
rS10R	0.482
rS12L	0.178
rS3L	0.153
rS4L	0.153
rS5L	0.153

rS6L	1.000
rS7L	0.273
rS8L	0.154
rS9L	0.153
Характер изменений КТ	0.563
Лимфаденопатия	0.331
Кальций КТ	0.263
Рубцы на бронхоскопии	1.000
Диагноз по бронхоскопии	0.444
Результаты биопсии	0.465
Микроскопия мокроты	1.000
Микроскопия бронхиальных смывов	1.000
Микроскопия биоптата	1.000
Посев	0.484
ПЦР мокроты	1.000
ПЦР биоптата	0.138
ПЦР бронхиальных смывов	NA
Форма туберкулеза	1.000
Выделение МБТ	1.000
Стадия Т	0.245
Стадия N	0.143
Стадия M	0.424
Форма рака	0.456
Гистология рака	0.263
Наличие плеврита	1.000
Стадия саркоидоза	0.042
НСV	1.000
HBsAg	1.000
ВИЧ	1.000
Lues	1.000

Приложение 3. Публикации по теме исследования.

Данилов К.В. Диаскинтест в дифференциальной диагностике заболеваний легких. // М-лы XX международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье». – СПб. 2017. – С. 163-164.