

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»

Эффективность применения лабораторных методов диагностики туберкулеза у лиц с диссеминированными процессами в легких

Шестопалов Д.Л., Лепшина С.М.

21 октября 2021 г.
г. Донецк

Актуальность

- Повышение качества и сокращения времени лабораторной диагностики при диссеминированных процессах в легких и плевральных выпотах неустановленной этиологии

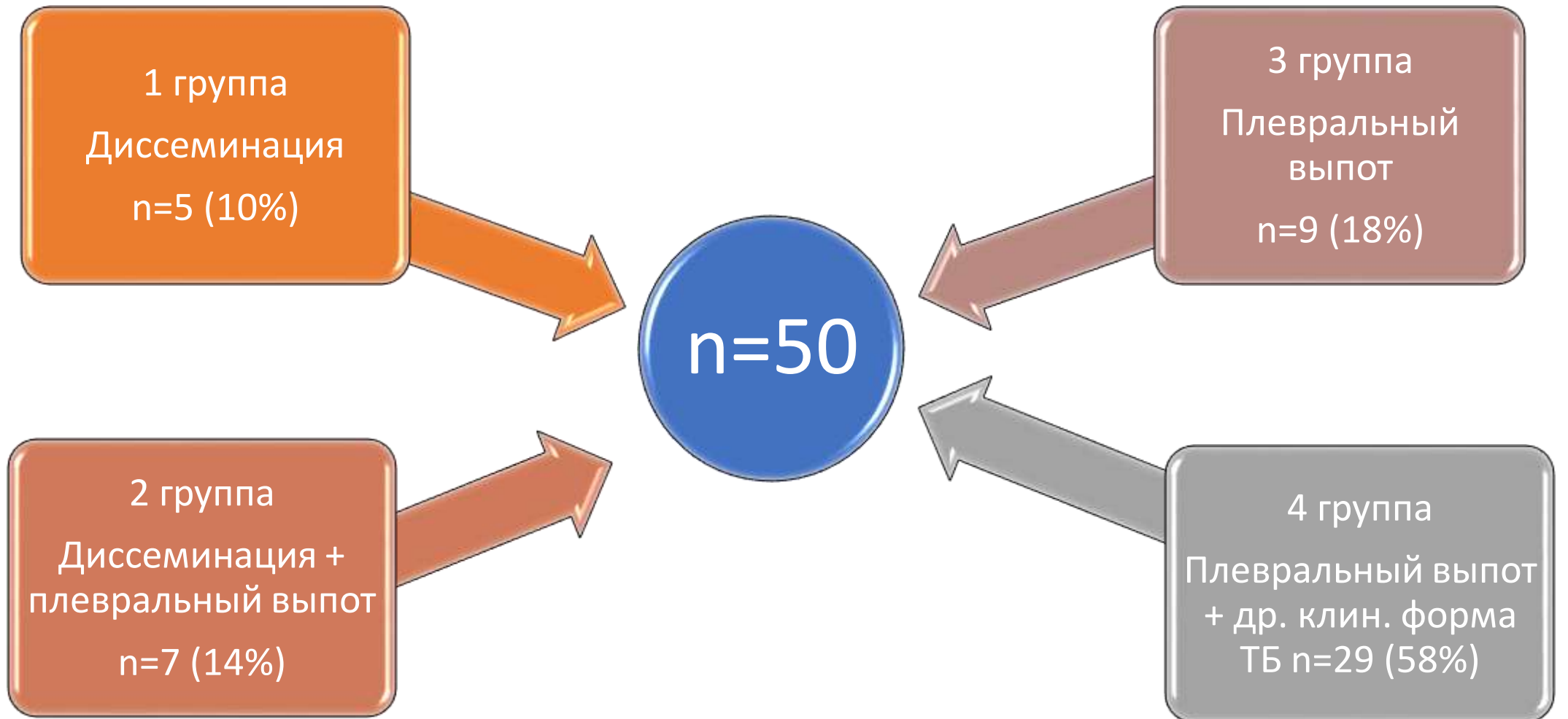
Ценность лабораторной информации для клинической диагностики ТБ:

- выявление патологии, то есть отклонения от состояния здоровья
- дифференциальная диагностика
- наблюдения за изменением функций организма в ходе развития туберкулезного процесса и лечебного противодействия ему
- определение целей лечения и оценки их достижения
- определение показаний для профилактических противотуберкулезных мер и оценки их эффективности

Цель исследования

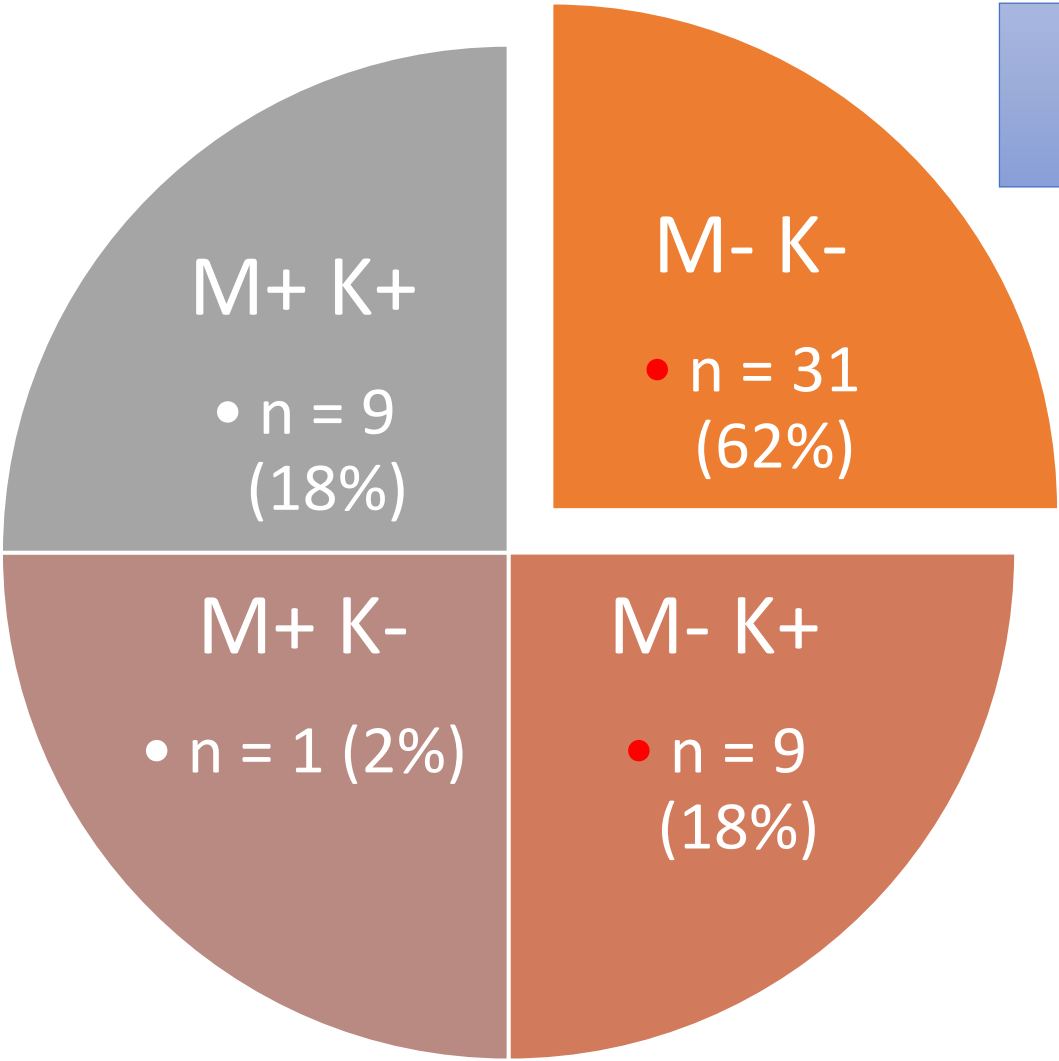
- Определение эффективности молекулярно-генетического метода GeneXpert MTB/RIF для этиологической диагностики туберкулеза у лиц с диссеминированными процессами в легких и плевральными выпотами

Материалы и методы



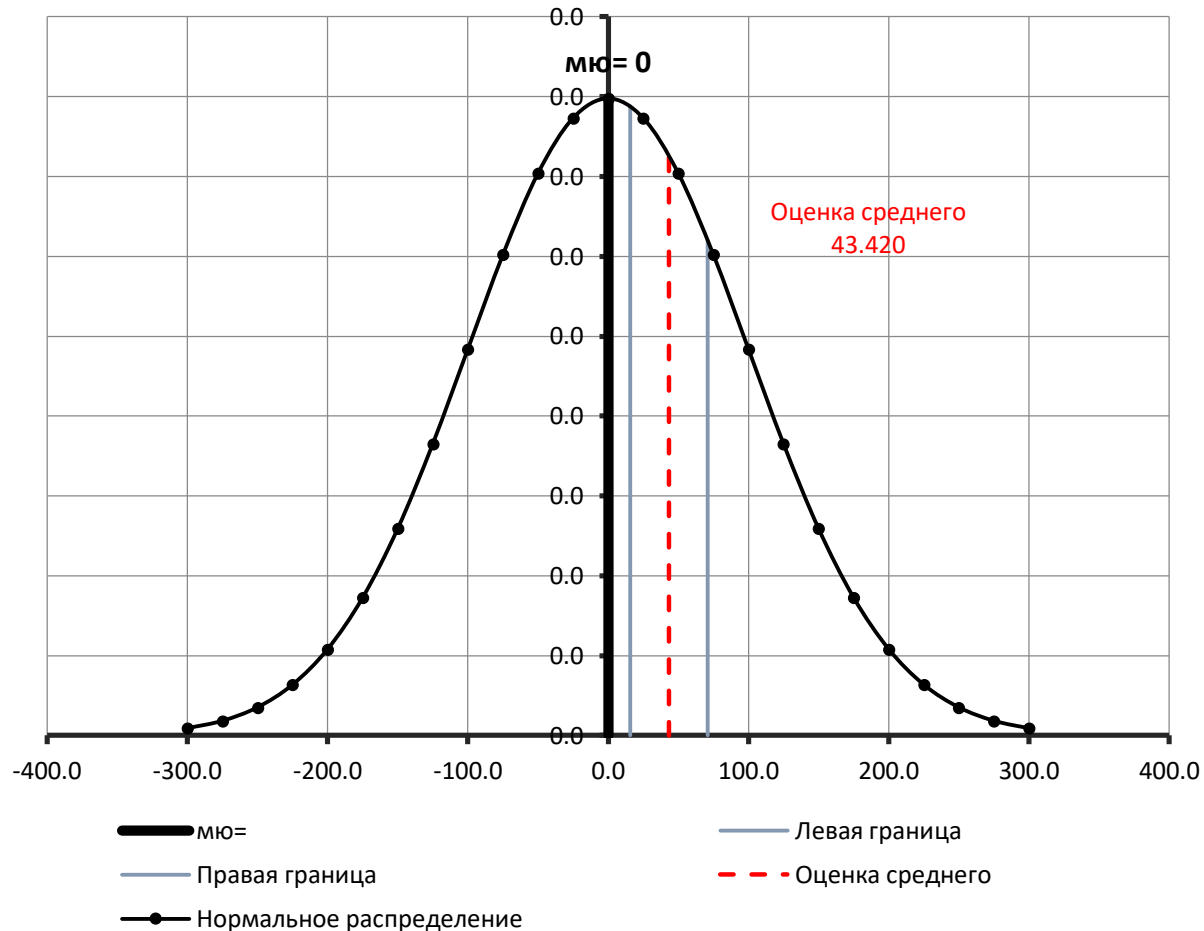
Материалы и методы

n = 50



Материалы и методы

Выборка из распределения $N(0;100)$. Доверительный интервал для Среднего. Сигма известна. Уровень значимости 5,00%



$n = 50$



Возраст пациентов

- от 20 до 77 лет
- средний возраст $43,4 \pm 14,4$ года

Материалы и методы

- 96% городские жители
- 4% жители села
- 74% безработные
- 2% инвалиды
- 6% пенсионеры

- 24% сопутствующие заболевания
 - сосудистая деменция
 - токсический и хронический гепатит
 - амблиопия
 - энцефалопатия
 - сахарный диабет и др.

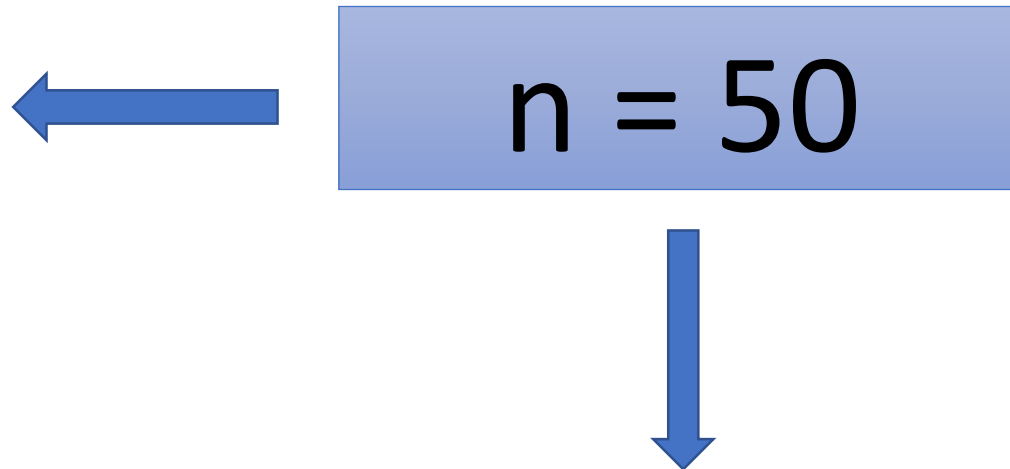
n = 50

```
graph TD; A[n = 50] --> B[96% городские жители, 4% жители села, 74% безработные, 2% инвалиды, 6% пенсионеры]; A --> C[24% сопутствующие заболевания]; A --> D[Мужчин – 72%, Женщин – 28%];
```

- Мужчин – 72%
- Женщин – 28%

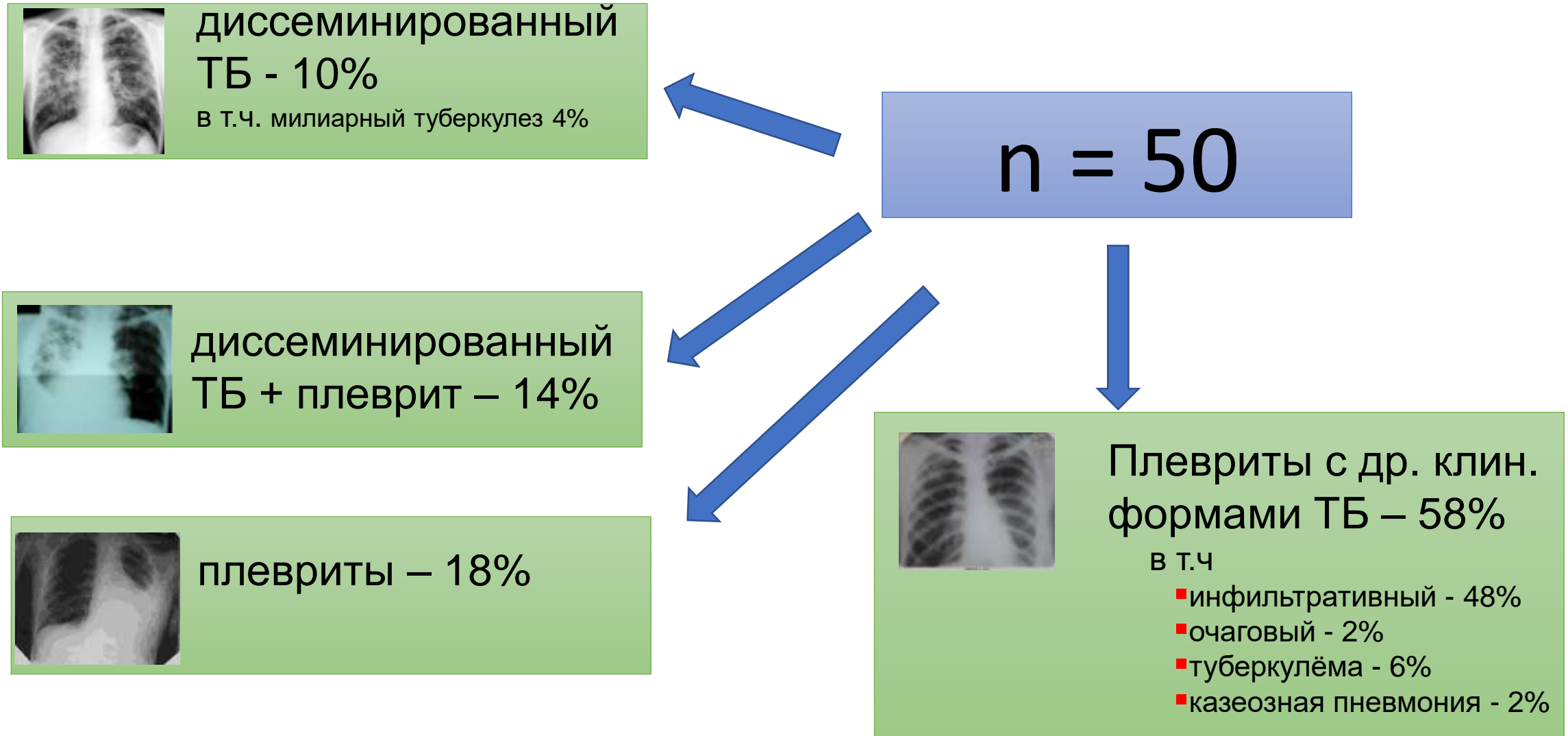
Материалы и методы

- ВДТБ - 72%
- РТБ - 12%
- ЛПП - 2%
- МРТБ - 8%
- Рецидив МРТБ - 2%
- НЛ - 4%

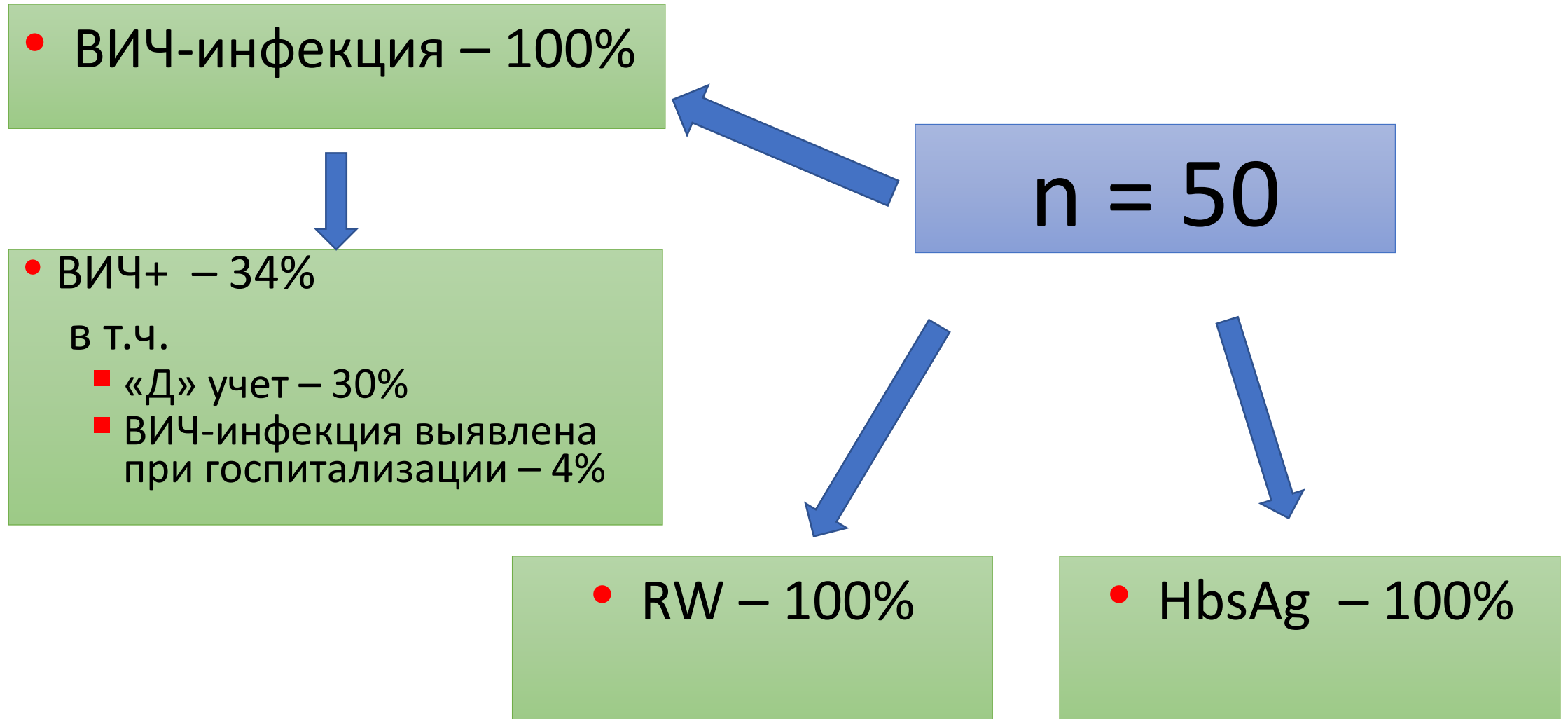


- Легочные формы ТБ - 82%
- Внелегочные формы ТБ - 18%

Материалы и методы



Материалы и методы



Исследуемые учетные признаки

Результаты лабораторных исследований:

- Микроскопии мокроты на КУБ с окраской по Цилю-Нильсену
- Бактериологическое исследование на МБТ мокроты и другого патологического материала с использованием среды Левенштейна-Йенсена (и/или жидкой питательной среде Мидлбрук 7H9)
- Молекулярно-генетического метода GeneXpert MTB/RIF

Показатели информативности диагностических методов

- Априорная вероятность болезни (ability of the presence of the disease $P(D+)$ and the absence of the disease $P(D-)$)
- Клиническая чувствительность (Se , sensitivity)
- Клиническая специфичность (Sp , specificity)
- Диагностическая эффективность теста (Ac , accuracy)
- Предсказательная ценность положительного результата (+VP, positive predictive value)
- Предсказательная ценность отрицательного результата (-VP, negative predictive value)
- Отношение правдоподобия положительного результата теста ($LR+$, likelihood ratios),
- Отношение правдоподобия отрицательного результата теста ($LR-$, likelihood ratios)

Матрица решений

Критерий	Болезнь присутствует, D+	Болезнь отсутствует, D-
Положительный результат	TP - истинно положительный	FP - ложноположительный
Отрицательный результат	FN - ложноотрицательный	TN - истинно отрицательный
Априорная вероятность болезни	$P(D+) = (TP+FN)/(TP+FP+FN+TN)$ = доля больных в обследуемой группе (распространенность, % обследованных болеют туберкулезом)	
Клиническая чувствительность	$Se = TP/(TP+FN)$ = доля истинно положительных результатов в группе больных (% больных согласно лаб. тесту действительно диагностируются как больные)	
Клиническая специфичность	$Sp = TN/(FP+TN)$ = доля истинно отрицательных результатов в группе здоровых (% здоровых согласно лаб. тесту действительно диагностируются как здоровые)	
Предсказательная ценность полож. результата	$+VP = TP/(TP+FP)$ = доля истинно положительных результатов среди всех положительных результатов (% лиц, у которых тест дал правильный прогноз туберкулеза)	
Предсказательная ценность отриц. результата	$-VP = FN/(FN+TN)$ = доля истинно отрицательных результатов среди всех отрицательных результатов % лиц, у которых тест дал отрицательный прогноз туберкулеза	
Диагностическая эффективность теста	$Ac = (TP+TN)/(TP+FP+FN+TN)$ = доля истинных результатов среди всех результатов теста (% случаев при которых тест правильно ставит диагноз)	
Отношение правдоподобия полож. результата теста	$P(D+) = (TP+FN)/(TP+FP+FN+TN)$ = доля больных в обследуемой группе (распространенность, % обследованных болеют туберкулезом)	
Отношение правдоподобия отриц. результата теста	$Se = TP/(TP+FN)$ = доля истинно положительных результатов в группе больных (% больных согласно лаб. тесту действительно диагностируются как больные)	

Априорная вероятность болезни P(D+/-)

$$P(D+) = \frac{D+}{D+ \text{ plus } D-}$$

- где P(D+) – априорная вероятность болезни, D+ - число пациентов с наличием заболевания, D– – здоровые пациенты

$$P(D-) = \frac{D-}{D+ \text{ plus } D-}$$

- где P(D–) – априорная вероятность отсутствия болезни, D+ - число пациентов с наличием заболевания, D– – здоровые пациенты

Клиническая чувствительность (Se)

$$Se = \frac{TP}{D+} * 100\%$$

- где Se - чувствительность, TP - верно положительные случаи, D+ - число пациентов с наличием заболевания

Клиническая специфичность (Sp)

$$Sp = \frac{TN}{D} * 100\%$$

- где Sp - специфичность, TN - истинно отрицательные случаи, D- - здоровые пациенты

Диагностическая эффективность теста (Ac)

$$Ac = \frac{TP \text{ plus } TN}{D + \text{ plus } D -} * 100\%$$

- где Ac - точность, TP - истинно положительные решения, TN - истинно отрицательные решения, D+ - все здоровые пациенты, D- - все больные пациенты

Предсказательная ценность положительного результата (+VP)

$$+VP = \frac{TP}{TP \text{ plus } FN} * 100\%$$

- где +VP - прогностичность положительного результата, TP - истинно положительные случаи, FN - ложноотрицательные случаи

Предсказательная ценность положительного результата (+VP)

$$-VP = \frac{TN}{TN \text{ plus } FP} * 100\%$$

- где -VP - прогностичность отрицательного результата, TN - истинно отрицательные случаи, FP - ложноположительные случаи

Отношение правдоподобия положительного результата теста (LR+)

$$LR+ = \frac{Se}{(1 - Sp)}$$

- где Se – чувствительность, Sp - специфичность, TP – верно положительные случаи, FP – ложноположительные случаи, $D+$ – все здоровые пациенты, $D-$ – все больные пациенты

Отношение правдоподобия отрицательного результата теста (LR-)

$$LR_{-} = \frac{(1 - Se)}{Sp}$$

- где Se – чувствительность, Sp - специфичность, FN - ложноотрицательные случаи, TN - истинно отрицательные случаи, D+ – все здоровые пациенты, D- – все больные пациенты.

Результаты микробиологических исследований пациентов

Тип патологии в легких	ПЦР/R	n = 50								Всего
		M- K-		M- K+		M+ K-		M+ K+		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
1 группа диссеминация	ПЦР-	2	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2
	ПЦР+	0	0,0	0	0,0	1	33,3	2	66,7	3
Итого:		2		0		1		2		5
2 группа диссеминация + плеврит	ПЦР-	1	50,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0	2
	ПЦР+	0	0,0	3	60,0	0	0,0	2	40,0	5
Итого:		1		4		0		2		7

Результаты микробиологических исследований пациентов

Тип патологии в легких	ПЦР/R	n = 50								Всего
		M- K-		M- K+		M+ K-		M+ K+		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
3 группа плевральный выпот	ПЦР-	8	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8
	ПЦР+	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Итого:		9		0		0		0		9
4 группа плевральный выпот + другие ТБ	ПЦР-	17	89,5	1	5,3	0	0,0	1	5,3	19
	ПЦР+	2	20,0	4	40,0	0	0,0	4	40,0	10
Итого:		19		5		0		5		29

Результаты микробиологических исследований пациентов

Тип патологии в легких	ПЦР/R	n = 50								Всего
		M- K-		M- K+		M+ K-		M+ K+		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Общий результат исследований										
	ПЦР-	28	90,3	2	6,5	0	0,0	1	3,2	31
в т.ч.	ВИЧ+	8	88,9	1	11,1	0	0,0	0	0,0	9
	ПЦР+	3	15,8	7	36,8	1	5,3	8	42,1	19
в т.ч.	ВИЧ+	0	0,0	3	50,0	0	0,0	3	50,0	6
в т.ч.	R+	2	33,3	1	16,7	0	0,0	3	50,0	6
	R-	2	28,6	3	42,9	1	14,3	1	14,3	7
Итого:		31		9		1		9		50

Показатели информативности при диссеминированных процессах в легких

Критерий	Микроскопия		Бактериология		GeneExpert		Микроскопический/ GeneXpert		Бактериологический/ GeneXpert	
	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет
Положительный результат	3	0,05	2	0,05	3	0,05	3	0,05	2	0,05
Отрицательный результат	0,05	1,90	0,05	2,90	0,05	1,90	0,05	1,90	0,05	2,90
Априорная вероятность болезни	0,610		0,410		0,610		0,610		0,410	
Клиническая чувствительность	0,984		0,976		0,984		0,984		0,976	
Клиническая специфичность	0,974		0,983		0,974		0,974		0,983	
Предсказательная ценность положительного результата	0,984		0,976		0,984		0,984		0,976	
Предсказательная ценность отрицательного результата	0,974		0,983		0,974		0,974		0,983	
Диагностическая эффективность теста	0,980		0,980		0,980		0,980		0,980	
Отношение правдоподобия положительного результата теста	38,361		57,561		38,361		38,361		57,561	
Отношение правдоподобия отрицательного результата теста	0,017		0,025		0,017		0,017		0,025	

Показатели информативности при диссеминация + плевральном выпоте

Критерий	Микроскопия		Бактериология		GeneExpert		Микроскопический/ GeneXpert		Бактериологический/ GeneXpert	
	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет
Положительный результат	2	0,07	6	0,07	5	0,07	2	0,07	5	0,07
Отрицательный результат	0,07	4,86	0,07	0,86	0,07	1,86	0,07	4,86	0,07	1,86
Априорная вероятность болезни	0,296		0,867		0,724		0,296		0,724	
Клиническая чувствительность	0,966		0,988		0,986		0,966		0,986	
Клиническая специфичность	0,986		0,925		0,964		0,986		0,964	
Предсказательная ценность положительного результата	0,966		0,988		0,986		0,966		0,986	
Предсказательная ценность отрицательного результата	0,986		0,925		0,964		0,986		0,964	
Диагностическая эффективность теста	0,980		0,980		0,980		0,980		0,980	
Отношение правдоподобия положительного результата теста	68,047		13,133		27,191		68,047		27,191	
Отношение правдоподобия отрицательного результата теста	0,034		0,012		0,014		0,034		0,014	

Показатели информативности при плевральных выпотах

Критерий	Микроскопия		Бактериология		GeneExpert		Микроскопический/ GeneXpert		Бактериологический/ GeneXpert	
	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет
Положительный результат	0	0,09	0	0,09	1	0,09	0	0,09	0	0,09
Отрицательный результат	0,09	8,82	0,09	8,82	0,09	7,82	0,09	8,82	0,09	8,82
Априорная вероятность болезни	0,010		0,010		0,121		0,010		0,010	
Клиническая чувствительность	0,000		0,000		0,917		0,000		0,000	
Клиническая специфичность	0,990		0,990		0,989		0,990		0,990	
Предсказательная ценность положительного результата	0,000		0,000		0,917		0,000		0,000	
Предсказательная ценность отрицательного результата	0,990		0,990		0,989		0,990		0,990	
Диагностическая эффективность теста	0,980		0,980		0,980		0,980		0,980	
Отношение правдоподобия положительного результата теста	0,000		0,000		80,632		0,000		0,000	
Отношение правдоподобия отрицательного результата теста	1,010		1,010		0,084		1,010		1,010	

Показатели информативности при плевральном выпоте + другие ТБ

Критерий	Микроскопия		Бактериология		GeneExpert		Микроскопический/ GeneXpert		Бактериологический/ GeneXpert	
	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет
Положительный результат	5	0,29	10	0,29	10	0,29	4	0,29	8	0,29
Отрицательный результат	0,29	23,42	0,29	18,42	0,29	18,42	0,29	24,42	0,29	20,42
Априорная вероятность болезни	0,182		0,355		0,355		0,148		0,286	
Клиническая чувствительность	0,945		0,972		0,972		0,932		0,965	
Клиническая специфичность	0,988		0,985		0,985		0,988		0,986	
Предсказательная ценность положительного результата	0,945		0,972		0,972		0,932		0,965	
Предсказательная ценность отрицательного результата	0,988		0,985		0,985		0,988		0,986	
Диагностическая эффективность теста	0,980		0,980		0,980		0,980		0,980	
Отношение правдоподобия положительного результата теста	77,277		62,699		62,699		79,447		68,916	
Отношение правдоподобия отрицательного результата теста	0,055		0,029		0,029		0,068		0,035	

Показателей информативности лабораторных тестов на ТБ (все пациенты)

Критерий	Микроскопия		Бактериология		GeneExpert		Микроскопический/ GeneXpert		Бактериологический/ GeneXpert	
	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет	ТБ да	ТБ нет
Положительный результат	10	0,50	18	0,50	19	0,50	9	0,50	15	0,50
Отрицательный результат	0,50	39,00	0,50	31,00	0,50	30,00	0,50	40,00	0,50	34,00
Априорная вероятность болезни	0,210		0,370		0,390		0,190		0,310	
Клиническая чувствительность	0,952		0,973		0,974		0,947		0,968	
Клиническая специфичность	0,987		0,984		0,984		0,988		0,986	
Предсказательная ценность положительного результата	0,952		0,973		0,974		0,947		0,968	
Предсказательная ценность отрицательного результата	0,987		0,984		0,984		0,988		0,986	
Диагностическая эффективность теста	0,980		0,980		0,980		0,980		0,980	
Отношение правдоподобия положительного результата теста	75,238		61,297		59,436		76,737		66,774	
Отношение правдоподобия отрицательного результата теста	0,048		0,027		0,026		0,053		0,033	

Априорная вероятность болезни

Группа	Микроскопия	Бактериология	GeneExpert	Микроскопический/ GeneXpert	Бактериологический/ GeneXpert
1 группа диссеминация	0,610	0,410	0,610	0,610	0,410
2 группа диссеминация + плевральный выпот	0,296	0,867	0,724	0,296	0,724
3 группа плевральный выпот	0,010	0,010	0,121	0,010	0,010
4 группа плевральный выпот + другие клин формы	0,182	0,355	0,355	0,148	0,286

Клиническая чувствительность

Группа	Микроскопия	Бактериология	GeneExpert	Микроскопический/ GeneXpert	Бактериологический/ GeneXpert
1 группа диссеминация	0,984	0,976	0,984	0,984	0,976
2 группа диссеминация + плевральный выпот	0,966	0,988	0,986	0,966	0,986
3 группа плевральный выпот	0,000	0,000	0,917	0,000	0,000
4 группа плевральный выпот + другие клин формы	0,945	0,972	0,972	0,932	0,965

Клиническая специфичность

Группа	Микроскопия	Бактериология	GeneExpert	Микроскопический/ GeneXpert	Бактериологический/ GeneXpert
1 группа диссеминация	0,974	0,983	0,974	0,974	0,983
2 группа диссеминация + плевральный выпот	0,986	0,925	0,964	0,986	0,964
3 группа плевральный выпот	0,990	0,990	0,989	0,990	0,990
4 группа плевральный выпот + другие клин формы	0,988	0,985	0,985	0,988	0,986

Предсказательная ценность положительного результата

Группа	Микроскопия	Бактериология	GeneExpert	Микроскопический/ GeneXpert	Бактериологический/ GeneXpert
1 группа диссеминация	0,984	0,976	0,984	0,984	0,976
2 группа диссеминация + плевральный выпот	0,966	0,988	0,986	0,966	0,986
3 группа плевральный выпот	0,000	0,000	0,917	0,000	0,000
4 группа плевральный выпот + другие клин формы	0,945	0,972	0,972	0,932	0,965

Предсказательная ценность отрицательного результата

Группа	Микроскопия	Бактериология	GeneExpert	Микроскопический/ GeneXpert	Бактериологический/ GeneXpert
1 группа диссеминация	0,974	0,983	0,974	0,974	0,983
2 группа диссеминация + плевральный выпот	0,986	0,925	0,964	0,986	0,964
3 группа плевральный выпот	0,990	0,990	0,989	0,990	0,990
4 группа плевральный выпот + другие клин формы	0,988	0,985	0,985	0,988	0,986

Диагностическая эффективность теста

Группа	Микроскопия	Бактериология	GeneExpert	Микроскопический/ GeneXpert	Бактериологический/ GeneXpert
1 группа диссеминация	0,980	0,980	0,980	0,980	0,980
2 группа диссеминация + плевральный выпот	0,980	0,980	0,980	0,980	0,980
3 группа плевральный выпот	0,980	0,980	0,980	0,980	0,980
4 группа плевральный выпот + другие клин формы	0,980	0,980	0,980	0,980	0,980

Отношение правдоподобия положительного результата теста

Группа	Микроскопия	Бактериология	GeneExpert	Микроскопический/ GeneXpert	Бактериологический/ GeneXpert
1 группа диссеминация	38,361	57,561	38,361	38,361	57,561
2 группа диссеминация + плевральный выпот	68,047	13,133	27,191	68,047	27,191
3 группа плевральный выпот	0,000	0,000	80,632	0,000	0,000
4 группа плевральный выпот + другие клин формы	77,277	62,699	62,699	79,447	68,916

Отношение правдоподобия отрицательного результата теста

Группа	Микроскопия	Бактериология	GeneExpert	Микроскопический/ GeneXpert	Бактериологический/ GeneXpert
1 группа диссеминация	0,017	0,025	0,017	0,017	0,025
2 группа диссеминация + плевральный выпот	0,034	0,012	0,014	0,034	0,014
3 группа плевральный выпот	1,010	1,010	0,084	1,010	1,010
4 группа плевральный выпот + другие клин формы	0,055	0,029	0,029	0,068	0,035

Устойчивость МБТ к ПТП

- ЛУ МБТ к ПТП бактериологическим методом выявлена у 7 (14%) пациентов
в т.ч. МРТБ и риск МРТБ у 5 (71%) пациентов
- ЛУ к рифампицину выявлена в:
 - М- К- у 2 (33,3%) пациентов молекулярно-генетическим методом GeneXpert MTB/RIF
 - М- К+ у 1 (16,7%) пациента как бактериологическим методом, так и молекулярно-генетическим методом GeneXpert MTB/RIF.
 - М+ К+ у 3 (50%) пациентов как бактериологическим методом, так и молекулярно-генетическим методом GeneXpert MTB/RIF

Выводы

Тест GeneXpert MTB/RIF:

- может использоваться в качестве начального диагностического теста у лиц с подозрением на туберкулез;
- является эффективным и быстрым методом в этиологической диагностике диссеминированных процессов в легких;
- является наиболее эффективным методом при доказательстве туберкулезной природы плевральных выпотов.

Выводы

- Результаты лекарственной устойчивости к Rif, полученные бактериологическим методом и методом GeneXpert MTB/RIF, сопоставимы.
- Быстрое выявление мультирезистентных штаммов МБТ с помощью GeneXpert MTB/RIF позволяет в короткие сроки изолировать больного и начать адекватную химиотерапию противотуберкулезными препаратами.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!