



Причини пізнього виявлення мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ) та планування втручань для зменшення поширення генералізованих форм туберкульозу

Марія Долинська

Дослідження реалізовувалося Центром соціальних експертиз ім.Ю.Сасенка на замовлення ДУ «Центр громадського здоров'я» МОЗ України

Замовник дослідження – ДУ «Центр громадського здоров'я» МОЗ України.

Організатор дослідження – Центр соціальних експертиз ім. Ю. Саєнка Інституту соціології Національної академії наук України

Команда дослідження



ПІБ	ПОСАДА	ОРГАНІЗАЦІЯ
	ЗАМОВНИК	
Ігор Кузін	Заступник генерального директора	Центр громадського здоров'я МОЗ України
Марія Гончарова	Провідний фахівець з координації наукових досліджень	Центр громадського здоров'я МОЗ України
	ВИКОНАВЦІ	
Юрій Привалов	Директор	Центр соціальних експертиз ім. Ю.Саєнка
Олеся Трофименко	Менеджер проекту	Центр соціальних експертиз ім. Ю.Саєнка
Оксана Рокицька	Асистент Менеджера	Центр соціальних експертиз ім. Ю.Саєнка
Людмила Амджадін	Логіст	Центр соціальних експертиз ім. Ю.Саєнка
	ЗАЛУЧЕНІ ЕКСПЕРТИ	
Марія Долинська (автор звіту)	Експерт національного рівня	Нму ім.О.О.Богомольця
Яна Терлеєва	Експерт національного рівня	Центр громадського здоров'я МОЗ України
Наталія Кампос-Родрігес	Експерт національного рівня	Центр громадського здоров'я МОЗ України
Париса Корінчук	Експерт національного рівня	Центр громадського здоров'я МОЗ України

Мета дослідження



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я

- Проаналізувати **регіональні особливості алгоритмів діагностики МРТБ** та розробити **план заходів по усуненню причин** пізнього виявлення МРТБ
- Проаналізувати поширеність **причин та факторів виникнення генералізованих форм туберкульозу** та надати **рекомендації для планування втручань щодо зменшення їх поширення.**

Завдання дослідження

- Провести **аналіз регіональних алгоритмів діагностики МР ТБ і генералізованих форм туберкульозу та клінічних маршрутів пацієнтів.**
- Визначити **бар'єри доступу пацієнтів** до діагностики МР ТБ в регіонах із різним рівнем охоплення молекулярно генетичними методами обстеження.
- Визначити основні **причини пізнього виявлення МР ТБ і генералізованих форм туберкульозу.**
- Розробити **рекомендації оптимізації алгоритмів виявлення МР ТБ і генералізованих форм туберкульозу.**
- Провести **аналіз поширеності причин та факторів формування генералізованих форм туберкульозу.**
- Надати **рекомендації для планування втручань** щодо зменшення поширення генералізованих форм туберкульозу.

Методи дослідження: епідеміологічні, аналіз документів, глибинні інтерв'ю.

Дизайн дослідження

комбінований, з використанням якісних та кількісних методів дослідження, і роботи як із первинною, так і з вторинною інформацією.

Методи дослідження: епідеміологічні, аналіз документів, глибинні інтерв'ю.

Об'єкт дослідження

- клінічні маршрути та алгоритми діагностики МР ТБ у регіонах;
- форма 33 «Звіт про хворих на туберкульоз»;
- дані Реєстру для випадків хіміорезистентного туберкульозу (далі – ХРТБ) та генералізованих форм туберкульозу, зафіксованих у 2017 – 2018 роках;
- думки національних експертів та медичних працівників.

Цільові групи дослідження



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я

- 1. Експерти національного рівня**, які працюють у сфері протидії ТБ впродовж останніх 2-х років.
- 2. Медичний персонал** закладів охорони здоров'я, а саме лікарі, які залучені до лікування пацієнтів з ТБ (районні фтизіатри, спеціалісти Центрів СНІДу, що працюють у сфері протидії туберкульозу), та мають досвід лікування пацієнтів з МР ТБ / генералізованим туберкульозом впродовж останніх 2-х років.

Географія дослідження

- **5 областей України** із найбільш високими показниками МРТБ за даними 2017 року, а також наявними засобами молекулярно-генетичного обстеження. У кожній області було включено **4 сайти**

Область	Наявність засобів молекулярно-генетичного обстеження	Сайти дослідження
• Дніпропетровська	GeneXpert	▪ Обласні протитуберкульозні диспансери; ▪ Центри СНІДу; ▪ Районні поліклініки; ▪ Обласні лікарні.
• Львівська	GeneXpert (LPA)	
• Миколаївська	GeneXpert, HAIN (LPA)	
• Одеська	GeneXpert	
• Херсонська	GeneXpert	

Реалізована вибірка якісного дослідження

Регіон дослідження	Цільові групи					Всього
	Експерти Нац. рівня	Експерти регіонального рівня				
		Обласний протитуберкульозний диспансер	Центр СНІДу	Обласна лікарня	Районна поліклініка	
Дніпропетровська		2	2	1	1	6
Львівська		2	2	1	1	6
Миколаївська		2	2	1	1	6
Одеська		2	2	1	1	6
Херсонська		2	2	1	1	6
м. Київ	10					
Всього	10	10	10	5	5	40

Регіон дослідження	Перелік закладів, які були обрані для опитування експертів регіонального рівня	Кількість ГІ	Всього
Дніпропетровська	Обласний протитуберкульозний диспансер, фтизіатри	3	
	Обласний Центр СНІДу, інфекціоніст	1	
	Міський Центр СНІДу, інфекціоніст	1	
	Районна поліклініка, фтизіатр	1	
Львівська	Обласний протитуберкульозний диспансер, фтизіатри	2	
	Центр СНІДу, фтизіатр та інфекціоніст	2	
	Обласна лікарня, фтизіатр	1	
	Районна поліклініка (сімейний лікар)	1	
Миколаївська	Обласний протитуберкульозний диспансер, фтизіатри	2	
	Міський протитуберкульозний диспансер, фтизіатр	1	
	Районна лікарня, фтизіатр	1	
	Амбулаторія сімейної медицини, лікар	1	
	Миколаївський обласний центр паліативної допомоги та інтегрованих послуг, інфекціоніст	1	
Одеська	Одеський обласний центр соціально значущих захворювань, фтизіатри	3	
	Одеський обласний центр соціально значущих захворювань, фтизіатри-інфекціоністи	1	
	Центр первинної медико-санітарної допомоги №3, сімейний лікар	1	
	Міський ПТД, фтизіатр	1	
Херсонська	Обласний протитуберкульозний диспансер, фтизіатри	2	
	Міський протитуберкульозний диспансер, фтизіатр	1	
	Районна лікарня, фтизіатр	1	
	Амбулаторія сімейної медицини, лікар	1	
	Центр СНІДу, інфекціоніст	1	
ВСЬОГО		30	

Критерії включення респондентів у дослідження

Цільова група	Критерії включення у дослідження	Метод верифікації
Експерти національного рівня (попередній список сформовано)	Досвід роботи, не менше 2-х років, у сфері протидії ТБ	Рекомендації експертної групи
Медичні працівники: Фтизіатри (включаючи обласні і районні лікарні) Працівники центрів СНІДу	Досвід лікування пацієнтів з МР ТБ / генералізованим туберкульозом впродовж останніх 2-х років на момент проведення інтерв'ю	Рекомендації експертної групи

Реалізована вибірка кількісного дослідження



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я

**2937 карток з
Реєстру**

- **Координаторами медичного компоненту** були:
- вивантажені випадки з Реєстру за період 2017-2018 роки;
- **Експертом національного рівня:**
- Картки були перевірені Експертом національного рівня на предмет повноти заповнення та проаналізовані, відповідно до завдань дослідження.

**4 алгоритми
діагностики в кожній
області**

- **Координатором медичного компоненту** було надано 1 алгоритм діагностики у кожному медичному закладі для подальшого аналізу.

**4 клінічних
маршрути пацієнта
в кожній області**

- **Координатором медичного компоненту** було надано 1 клінічний маршрут пацієнта у кожному медичному закладі для подальшого аналізу.

Етичні засади дослідження

- У рамках дослідження отримано висновок Комісії з біоетики (IRB комітет ЦГЗ) стосовно програми та інструментарію дослідження;
- Усі виконавці дослідження підписали **угоду про дотримання конфіденційності даних**.
- З кожним учасником підписано **інформовану згоду** на участь у дослідженні.
- Учасники отримали **заохочувальну винагороду** за участь у дослідженні.

Причини пізнього виявлення МР ТБ і генералізованих форм туберкульозу

- Тяжка **соціально-психологічна ситуація**, яка не дозволяє включити питання власного здоров'я в коло пріоритетів (брак часу і необхідність шукати заробітку для утримання сім'ї).
- **Нетипова клінічна картина**, зокрема у ВІЛ-позитивних осіб – у хворих на пізніх стадіях СНІДу туберкульоз має нетиповий перебіг, і часто домінують позалегеневі ураження, які не асоціюються з туберкульозом.
- **Недосконалість методики збору матеріалу** для визначення профілю резистентності збудника та адекватного лікування.
- **Складнощі з транспортом** для віддалених районів – через нестачу транспорту, відсутність медичного персоналу, на який можна було б покласти транспортування, медичні працівники часто навіть не розглядають можливість забору матеріалу на місці та надсилають пацієнтів у заклади вищого рівня для здачі аналізів.
- **Витрати на діагностику**. Майже всі респонденти вказували на те, що будь-які додаткові обстеження, зокрема при негативних результатах лабораторних аналізів, і підозрі на позалегеневий туберкульоз, потребують істотних виплат з боку пацієнта.

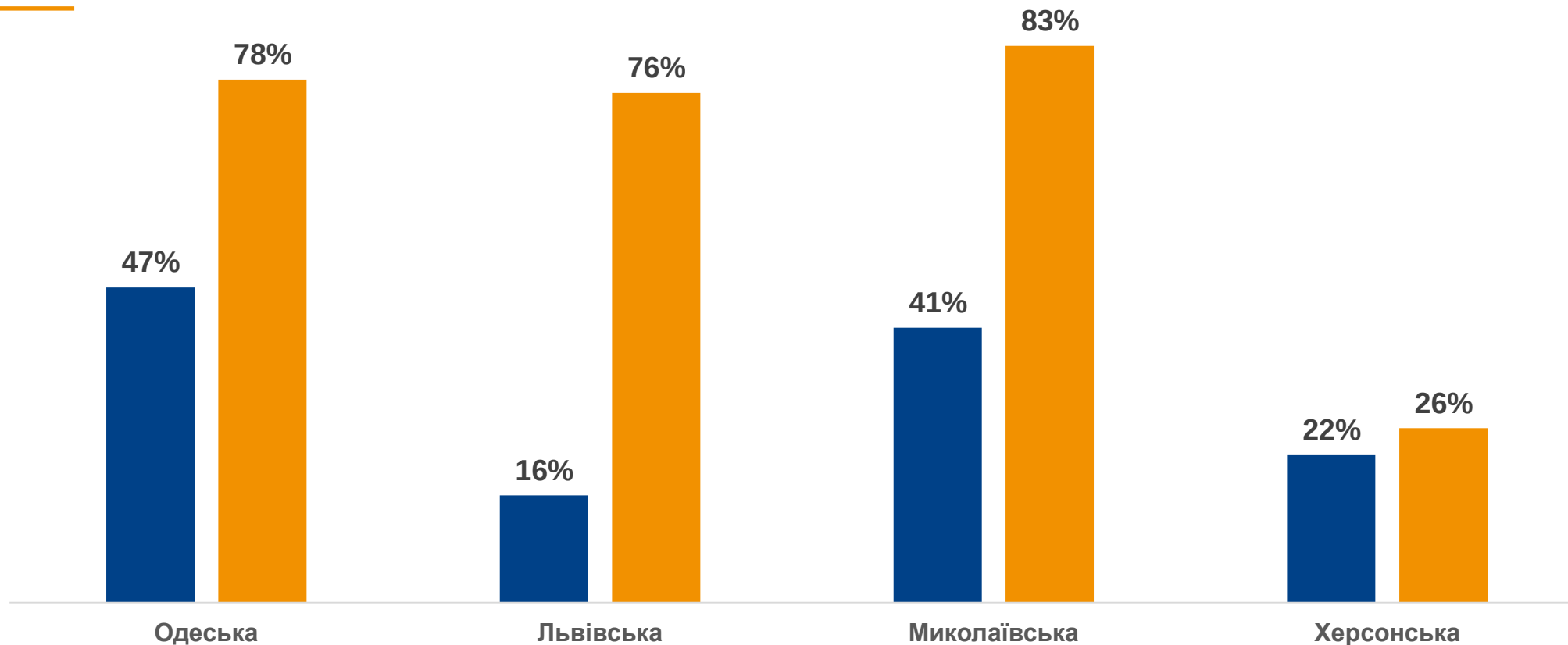
Кількість виявлених випадків міліарного ТБ за даними Реєстру

Область	Абс. к-ть пацієнтів з діагнозом «міліарний туберкульоз»	%	Загальна кількість виявлених пацієнтів з туберкульозом (нові випадки і рецидиви), 2017-2018
Львівська	46	1,3%	3413
Миколаївська	18	1,1%	1648
Одеська	1774	27,8%	6374
Херсонська	1099	59,4%	1851

Типи випадків серед хворих з міліарним (генералізованим) туберкульозом

	Одеська		Львівська		Миколаївська		Херсонська	
Лікування після невдачі першого курсу	44	3%	2	4%	-	-	3	0,3%
Лікування після невдачі повторного курсу	52	3%	-	-0%	-	-	30	3%
Лікування після перерви	74	4%	-	-0%	-	-	29	3%
Новий випадок	1357	77%	43	93%	18	100%	607	67%
Рецидив	245	14%	1	2%	-	-	240	26%

Генералізовані форми ТБ та ВІЛ: дані Реєстру



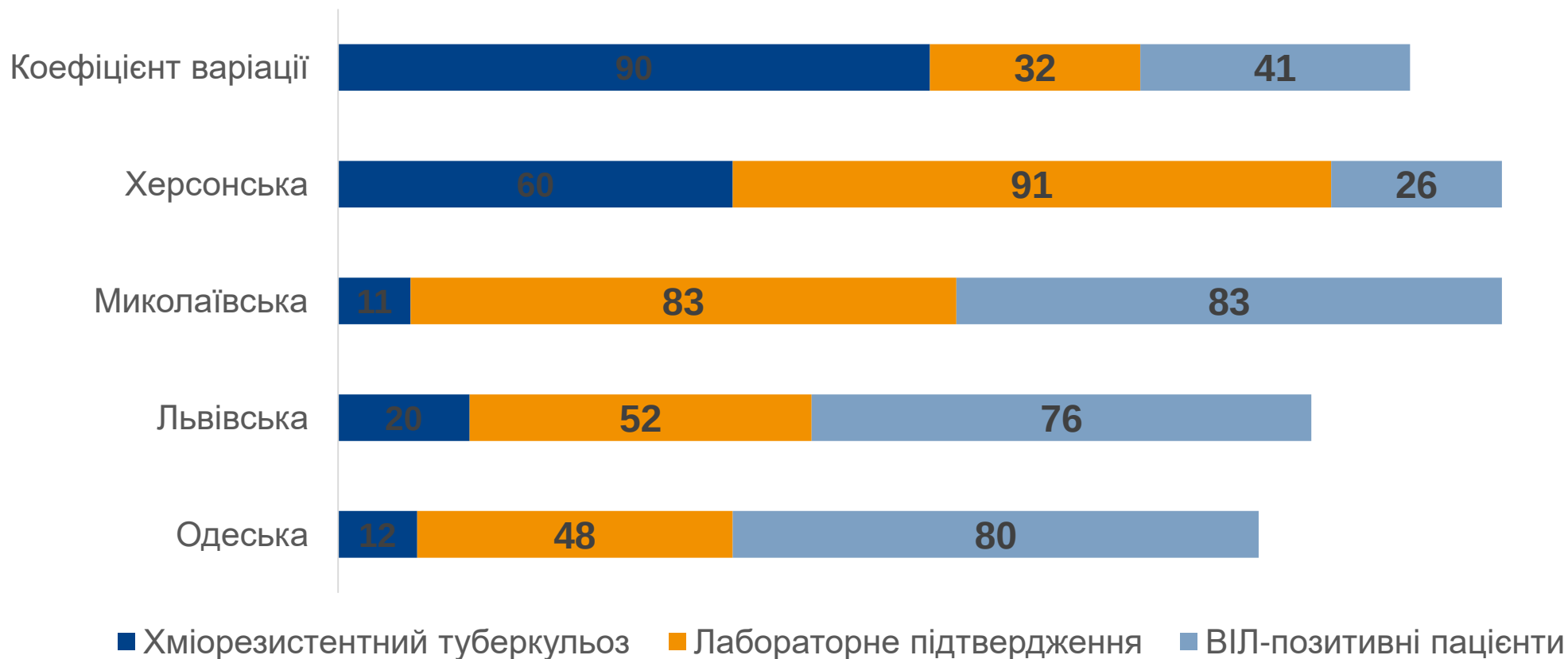
■ ВІЛ-позитивні пацієнти серед нових випадків і рецидивів у хворих на ТБ, %

■ ВІЛ-позитивні пацієнти серед нових випадків і рецидивів у хворих на генералізований ТБ, %*

Частота лабораторного підтвердження, виявлення хіміорезистентності та ВІЛ-інфекції у пацієнтів з генералізованим туберкульозом (%)



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я



-
- 80% пацієнтів з генералізованим туберкульозом були ВІЛ-ПОЗИТИВНИМИ
 - Лабораторне підтвердження діагнозу у 48%
 - 12% цієї когорти пацієнтів мали хіміорезистентність

Наявні дані про тяжкість імуносупресії у хворих на міліарний (генералізований) туберкульоз

	Херсонська область		Одеська область	
Всього пацієнтів з наявними даними	242	%	1135	%
з них пацієнтів з рівнем <350 кл/мкл	195	81%	899	79%
з них пацієнтів з рівнем <200 кл/мкл	191	79%	552	61%
з них пацієнтів з рівнем <100 кл/мкл	177	73%	312	27%
з них пацієнтів з рівнем <50 кл/мкл	132	55%	118	10%

Часові проміжки, що визначають безперервність перенаправлення у пацієнтів з генералізованим (міліарним) туберкульозом



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я

Область	Часовий проміжок між появою перших симптомів і зверненням до ЗЛМ (днів)	Мах	Часовий проміжок між зверненням на первинну ланку і направленням до ТБ служби (днів)	Мах	Часовий проміжок між зверненням до ТБ служби і призначенням лікування з урахуванням чутливості (днів)	Мах
Одеська	13	200	7	243	5	367
Львівська	39	223	12	73	8	58
Миколаївська	25	70	20	127	6	46
Херсонська	33	216	5	43	17	156
Коефіцієнт варіації	40%	41%	62%	72%	61%	95%

Труднощі діагностики генералізованих форм туберкульозу за даними якісного етапу дослідження



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я

- **Швидке прогресування** захворювання.
- Негативні результати **рутинних методів діагностики** (дослідження мокротиння, рентгенограма грудної клітки) зокрема у ВІЛ-позитивних осіб з тяжкою імуносупресією.
- **Недосконалість методики лабораторного дослідження зразків з позалегеневих джерел.**
- Відсутність **загально-національного стандарту** діагностики.
- Складність **діагностичних методів.**
- **Недостатня обізнаність сімейних лікарів та лікарів неспеціалізованої мережі про доказові підходи до діагностики.**

Нерозуміння складнощів діагностичного процесу

«Ви розумієте, якщо у людини підозра на туберкульоз, ми направили в тубдиспансер. Якщо у нього там підтверджується туберкульоз, він там залишається. Ми його отримуємо вже з пролікованих на туберкульоз».

«[Які групи пацієнтів найчастіше зустрічаються серед пацієнтів з генералізованим туберкульозом?] Давайте пропустимо це питання. Я не фтизіатр. Щоб це не було некоректно».

Інфекціоніст СНІД-Центру

«.....у нас ще є імуноферментний аналіз для маленьких пацієнтів, для діточок»

Лікар-фтизіатр

Нерозуміння шляхів поширення МР ТБ

«Коли вони побачать лікарню, буває так, що їм не підходять умови. На цьому етапі там вже доктор проводить бесіду якусь, індивідуальний підхід... тобто людина погоджується. Ми з нею проводимо бесіду, але той етап, я дуже часто з тим стикаюсь, що вони приходять, їм, ясно, контингент пацієнтів не завжди підходить. Вони бачать всю ту картинку і не підходить сама лікарня. Не те, що там умови такі – ремонт, ще щось, а просто що палати не є одномісними, не є повністю забезпеченими душем, вода і в тому плані є таке»

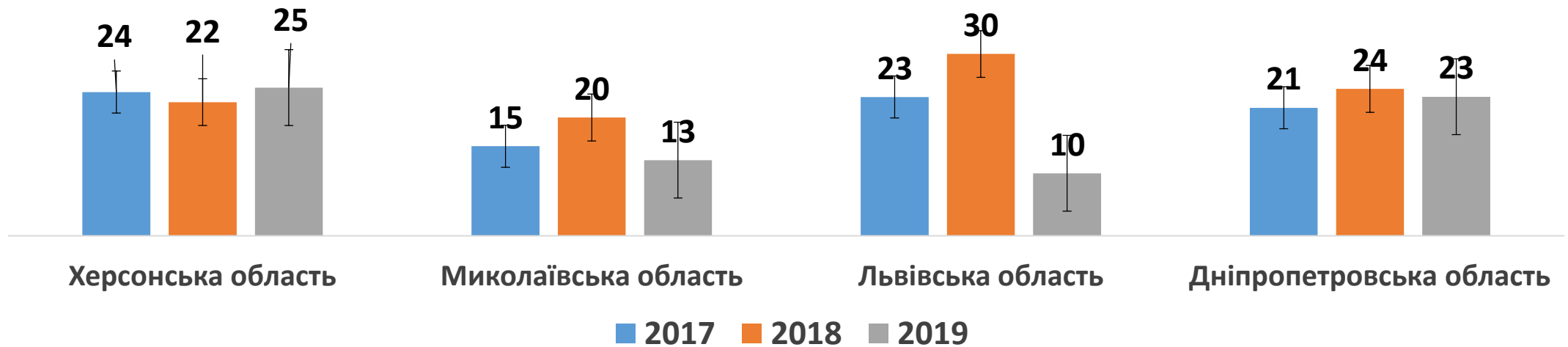
Лікар-фтизіатр

Бар'єри доступу пацієнтів до діагностики МР ТБ в регіонах з різним рівнем охоплення молекулярно-генетичними методами обстеження



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я

1. Тривалий термін між зверненням до протитуберкульозної служби і призначенням лікування МРТБ (нові випадки)



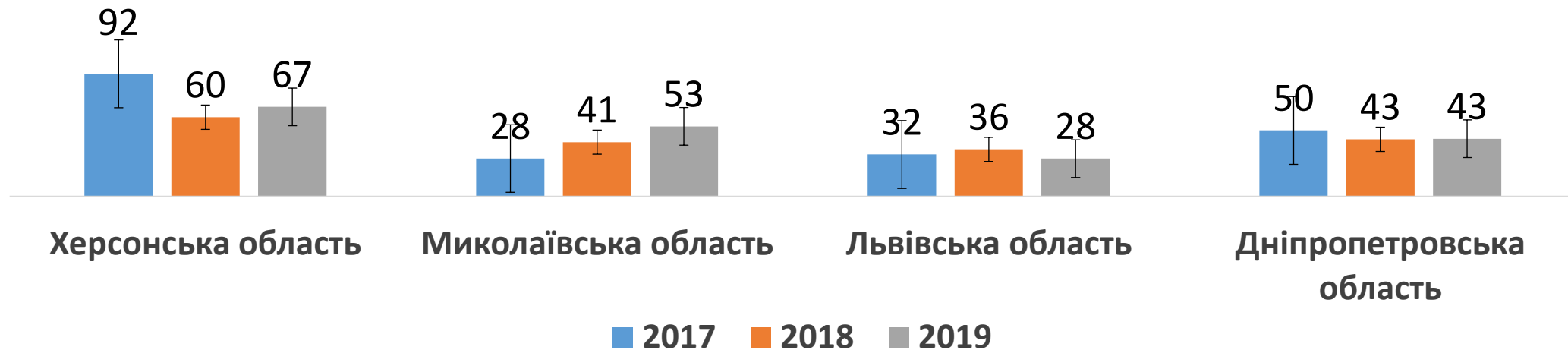
у **Дніпропетровській області** зберігається неприйнятно довгий термін призначення лікування – близько 23 днів, а в **Херсонській області** у 2019 році спостерігається збільшення цього терміну.

Бар'єри доступу пацієнтів до діагностики МР ТБ в регіонах з різним рівнем охоплення молекулярно-генетичними методами обстеження



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я

2. Тривалий термін між зверненням до протитуберкульозної служби і призначенням лікування МРТБ (випадки повторного лікування)



Значне скорочення термінів перенаправлення нових випадків у **Херсонській**, і меншою мірою – у **Львівській областях**, та, деяке збільшення у **Миколаївській і Дніпропетровській областях**

Регіональні особливості алгоритмів діагностики МР ТБ і генералізованих форм туберкульозу та клінічних маршрутів пацієнтів



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я

Доступ до швидких методів діагностики мультирезистентного ТБ (метод лінійних зондів, Хайн-тест):

- респонденти зі **Львова і Миколаєва** вказували на можливість отримати дані, достатні для призначення адекватного лікування впродовж декількох днів
- респонденти з **Одеси і Херсона** говорили про затримку діагностики, пов'язану з необхідністю чекати даних повного тесту медикаментозної чутливості до 1,5 місяців

Регіональні особливості алгоритмів діагностики МР ТБ і генералізованих форм туберкульозу та клінічних маршрутів пацієнтів



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я

У всіх регіонах:

- **Більшість районних лікарів не розуміють сутності діагностики за методом лінійних зондів;** переваг та недоліків методу, шляхів перенаправлення для діагностики.
- **Брак знань** стосується **традиційних методів** культуральної діагностики.
- **Тривалий термін очікування результату** у зв'язку із необхідністю зібрати певну кількість зразків для одночасного дослідження для економії розхідних матеріалів і затрат праці.

- **Лікарі** в регіонах **добре обізнані** про необхідність лабораторного підтвердження та ефективні алгоритми діагностики мультирезистентного туберкульозу. Знання з **діагностики генералізованих форм туберкульозу** є менш повними.
- Впровадження **молекулярно-генетичних методів діагностики мультирезистентного туберкульозу**, за допомогою методу лінійних зондів, істотно прискорило призначення адекватних схем лікування туберкульозу у Львівській і Миколаївській областях.

Причини затримки діагностичного процесу



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я

- Відсутність **стандартного визначення випадку генералізованого ТБ** унаслідок важкодоступності високотехнологічних досліджень, відсутності на національному рівні єдиного порядку діагностики генералізованих і позалегенових уражень, слабкої обізнаності лікарів про доказові підходи до діагностики.
- **Надавачі медичних послуг різних рівнів допомоги**, пов'язаної з діагностикою і лікуванням туберкульозу, схильні перекладати відповідальність за невчасне виявлення захворювання на **пацієнтів** , часто ігноруючи об'єктивні і суб'єктивні обмеження медичної допомоги.
- Незважаючи на безоплатність основних методів діагностики, для пацієнтів важкими є **витрати на поїздки** до фахівців та додаткові методи обстеження, особливо при позалегенових формах туберкульозу.
- **Складні життєві обставини** виключають власне здоров'я з кола пріоритетів у частини пацієнтів .

Причини затримки діагностичного процесу



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я

- Терміни перенаправлення пацієнтів з туберкульозом з **первинної ланки до протитуберкульозних закладів суттєво не змінилися після впровадження методу Xpert MTB/RIF на первинній ланці, за винятком Херсонської області.** Слабка організація транспортування мокротиння, недостатня комунікація закладів первинного рівня і спеціалізованої допомоги, витрати на поїздки, та незацікавленість у власному здоров'ї нівелюють переваги швидкої діагностики.
- Не отримано переконливих даних про широке застосування **додаткових методів діагностики**, рекомендованих для встановлення діагнозу генералізованих туберкульозних уражень.
- **Лабораторне підтвердження** позалегенових туберкульозних уражень **носить епізодичний характер.** Лише дані з Херсонської області свідчать істотний внесок дослідження зразків з позалегенових джерел до діагностики (наприклад, позитивний результат у 28 з 80 випадків дослідження плевральної рідини, і 3 з 5 досліджень спинномозкової рідини).

- Запровадити **стандартне визначення випадку генералізованого туберкульозу**.
- Організувати **навчання фахівців усіх рівнів медичної допомоги** з питань виявлення та діагностики генералізованих форм туберкульозу.
- Забезпечити **лабораторії 3-го рівня з діагностики туберкульозу розхідними матеріалами** для культурального виявлення збудника з позалегенових джерел.
- Організувати **навчання фахівців з лабораторної діагностики** з пробопідготовки зразків з позалегенових джерел (передусім, за рекомендаціями ВООЗ, пунктату з лімфатичного вузла та спинно-мозкової рідини) для проведення молекулярно-генетичних досліджень.

- Забезпечити **вчасну оцінку імунологічної і вірусологічної ефективності АРТ**, прихильності до АРТ і хіміопрофілактику туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб, які стоять на обліку у СНІД-центрах, а також вчасну діагностику і призначення лікування ВІЛ-інфекції.
- Регулярно проводити **вибіркову перевірку методів підтвердження діагнозу міліарного (генералізованого) туберкульозу шляхом вибірки даних з Реєстру хворих на туберкульоз та паперової медичної документації**.
Зокрема, моніторингу потребують критерії діагностики, застосування інструментальних методів та лабораторне підтвердження діагнозу, чинники ризику (супутня патологія) та результати лікування.

- Організувати **навчання лікарів первинної ланки медичної допомоги та фахівців з лабораторної діагностики** із застосуванням методу Xpert MTB/RIF для обстеження пацієнтів с симптомами, що можуть свідчити про туберкульоз, зокрема швидкого транспортування зразків та видачі результатів з метою скорочення часу між зверненням на первинну ланку і призначенням адекватного лікування туберкульозу.
- Організувати **транспортування зразків до «вузлових» лабораторій**, обладнаних апаратурою для дослідження за методом лінійних зондів, з метою створення оптимального робочого навантаження та пришвидшення видачі результатів.

- Провести **вибірковий аналіз методів виявлення туберкульозу на первинній ланці**, зокрема співвідношення внесків методу Xpert MTB/RIF, мазка мокротиння та рентгенологічного дослідження.
- Провести **вибірковий аналіз внеску методу лінійних зондів у призначення та зміну схем лікування МР ТБ**, а також частоти подальшої зміни режиму лікування за результатами культуральних тестів медикаментозної чутливості.
- Прискорити **затвердження Порядку діагностики туберкульозу** на різних рівнях медичної допомоги задля забезпечення надавачів медичних послуг всіх рівнів стандартними алгоритмами дій.