

ДП «Центр соціальних експертиз ім. Ю.Саєнка»
Інституту соціології НАН України

Марія Долинська
Олеся Трофименко

Звіт за результатами дослідження

**«ПРИЧИНИ ПІЗНЬОГО ВИЯВЛЕННЯ
МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ
(МР ТБ) ТА ПЛАНУВАННЯ ВТРУЧАНЬ
ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ ПОШИРЕННЯ
ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЬОЗУ»**

Київ - 2019

ЗМІСТ

Реферат	3
Глосарій	4
Вступ	7
Методологія дослідження	11
Кабінетне дослідження доказових підходів до діагностики мультирезистентного і генералізованого туберкульозу.	19
Розділ 1. Причини пізнього виявлення МР ТБ і генералізованих форм туберкульозу	33
Розділ 2. Поширеність причин та факторів формування генералізованих форм туберкульозу	43
Розділ 3. Бар'єри доступу пацієнтів до діагностики МР ТБ в регіонах з різним рівнем охопленням молекулярно-генетичними методами обстеження.	60
Розділ 4. Регіональні особливості алгоритмів діагностики МР ТБ і генералізованих форм туберкульозу та клінічних маршрутів пацієнтів	64
Висновки і рекомендації.	69
Висновки	69
Рекомендації	71
Література	73

РЕФЕРАТ

Ефективність лікування туберкульозу, яка істотно відстає від загальносвітових показників, становить головну проблему контролю за туберкульозом в Україні. Серед головних причин несприятливих результатів лікування є пізнє встановлення діагнозу. Найбільш складними у цьому відношенні і несприятливими з точки зору перспективи одужання пацієнтів є хіміорезистентні і генералізовані форми туберкульозу.

Метою дослідження був аналіз регіональних особливостей алгоритмів діагностики мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ) та розробка плану заходів з усунення причин пізнього виявлення МР ТБ; вивчення причин та факторів виникнення генералізованих форм туберкульозу та надання рекомендації для планування заходів щодо зменшення їх поширеності.

Дослідження встановило скорочення термінів початку лікування МР ТБ у порівнянні з 2016 роком, зокрема очевидно в Миколаївській і Львівській областях, де є доступною апаратура для швидкого визначення МР ТБ і туберкульозу з розширеною резистентністю (метод лінійних зондів). Водночас, терміни від звернення на первинну ланку до перенаправлення до протитуберкульозної служби після запровадження скринінгу за методом Xpert MTB/RIF на первинній ланці істотно скоротилися лише в Херсонській області. Головними бар'єрами швидкого початку лікування МР ТБ є недостатня зацікавленість хворих у своєму здоров'ї, транспортні труднощі, пов'язані як зі зверненням по медичну допомогу, так і з транспортуванням зразків для дослідження (мокротиння).

Діагностика генералізованого туберкульозу, на додачу від зазначених факторів, найбільше потерпає від через відсутність стандартизованого визначення випадку, недостатньої обізнаності надавачів послуг про алгоритми діагностики, та важкодоступності достовірних методів діагностики при позалегеневих ураженнях. Вагому роль як чинник ризику розвитку

захворювання і одночасно причина затримки діагностики відіграє ВІЛ-інфекція. Інша супутня патологія, ймовірно також має певне значення, проте якість доступних даних не дозволяє провести переконливий аналіз.

Рекомендації стосуються покращення діагностичного процесу, підвищення якості реєстрації випадків, напрямків підвищення кваліфікації надавачів послуг та підвищення прихильності пацієнтів до діагностики і лікування.

ГЛОСАРІЙ

Генералізовані форми туберкульозу - найбільш тяжкі форми захворювання, при яких уражається декілька органів і систем

Глибинне інтерв'ю – метод якісного аналізу інформації, що полягає в проведенні нестандартизованого інтерв'ю з певної проблеми.

ДОТ кабінет — кабінет контрольованого лікування, де прийом препаратів здійснюється під безпосереднім наглядом медичного персоналу - створюється в містах та районних центрах за рішенням обласного управління охорони здоров'я.

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

Культуральний метод діагностики туберкульозу - бактеріологічний метод культивування збудника туберкульозу на поживному середовищі. Дозволяє ідентифікувати збудник туберкульозу і встановити чутливість до більшості протитуберкульозних препаратів. Потребує 8-42 дні. Метод вважається “золотим стандартом” діагностики туберкульозу за чутливістю та специфічністю. У більшості випадків застосовується для дослідження мокротиння.

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

Клінічний маршрут - документ, який є частиною локального протоколу медичної допомоги, який являє собою алгоритм дій медичного персоналу та схему руху пацієнта по структурних підрозділах, які залучені до надання допомоги конкретному пацієнту.

Клінічний протокол – це основний медико-технологічний документ, яким мають керуватись медичні фахівці в кожній конкретній клінічній ситуації, уникаючи неефективних та помилкових рішень, а обираючи найефективніше втручання щодо пацієнта.

Локальний протокол медичної допомоги – нормативний документ регіонального та місцевого рівня, що спрямований на забезпечення надання безперервної, ефективної та економічно доцільної медичної допомоги при певних захворюваннях та інших патологічних станах відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (УКПМД), забезпечує координацію та упорядкування за часовим графіком технологій та методів надання медичної допомоги багато- (між-) дисциплінарного змісту, регламентує реєстрацію медичної інформації і ведення клінічного аудиту; затверджується наказом по закладу охорони здоров'я та узгоджується управлінням охорони здоров'я.

Метод Xpert MTB/RIF - автоматизований метод молекулярно-генетичної діагностики туберкульозу, який полягає у виявленні генів збудника туберкульозу, а також гену, відповідального за резистентність до рифампіцину, який у 97% випадків є маркером мультирезистентного туберкульозу. Виконується за декілька годин. Частіше застосовується для дослідження мокротиння, спинно-мозкової рідини, пунктату лімфатичних вузлів.

Метод лінійних проб (лінійний зонд-аналіз) - метод молекулярно-генетичної діагностики туберкульозу, який полягає у виявленні генів збудника туберкульозу, а також генів, відповідальних за чутливість до ізоніазиду, рифампіцину, аміноглікозидів та фторхінолонів. Виконується за декілька годин. За чутливістю поступається методу Xpert MTB/RIF та культуральному методу. Зазвичай застосовується для дослідження мокротиння.

Мультирезистентний туберкульоз (МР ТБ) – форма туберкульозу, резистентна щонайменше до двох найбільш ефективних протитуберкульозних препаратів. Цими препаратами є ізоніазид та рифампіцин. Це означає, що ці антибіотики не будуть ефективно діяти та вбивати бактерію.

Реєстр баз персональних даних хворих на туберкульоз (далі – Реєстр) - інформаційна система збору, накопичення, обробки, оновлення, використання та поширення відомостей, що складається з баз персональних даних.

ТМЧ – тест медикаментозної чутливості

Туберкульоз (ТБ) – інфекційне захворювання, збудником якого є мікобактерія туберкульозу. Захворювання передається переважно аерогенним шляхом. У більшості випадків туберкульоз вражає легені. Однак, це захворювання може вражати будь-які органи і тканини.

Туберкульоз з розширеною резистентністю (РР ТБ) - форма туберкульозу, резистентна щонайменше до ізоніазиду, рифампіцину, фторхінолонів та аміноглікозидів.

ВСТУП

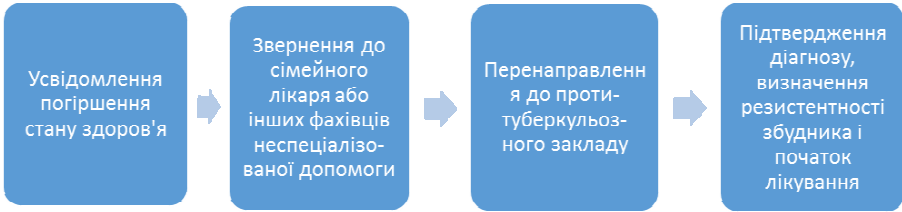
Однією з головних проблем контролю за туберкульозом в Україні є недостатня ефективність лікування. Ефективність лікування всіх випадків туберкульозу становила у когорті 2017 року 76% при середньосвітовому показнику 85%. Закономірно тяжкі та мультирезистентні форми захворювання роблять найбільший внесок у низький середньонаціональний показник. Так, ефективність лікування мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ) в Україні залишається на одному з найнижчих рівнів у світі: станом на 2019 рік лише в Індії, Індонезії, Мозамбіку і Україні ефективність лікування становила менше 50%.

Україна входить до тридцяти країн з високим тягарем мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ). Країна входить до п'ятірки країн з найбільшою поширеністю ще більш несприятливого туберкульозу з розширеною резистентністю. Станом на 2019 рік, разом у Російській Федерації, Індії та Україні зареєстровано 84% відомих у світі випадків.

Головну загрозу ефективності лікування становлять запізнє виявлення захворювання і визначення чутливості збудника, що є головною передумовою призначення адекватного лікування. Відповідно, найбільш складними у цьому відношенні є генералізовані форми туберкульозу і випадки МР ТБ.

В умовах епідемії хіміорезистентності лише виявлення захворювання на туберкульоз, навіть за лабораторного підтвердження діагнозу, недостатньо для початку лікування. Ефективне лікування можливо лише за виявлення повного профілю резистентності збудника, виділеного у пацієнта. Тому обстеження з метою призначення адекватного лікування потребує часу, який залежить від регіональних особливостей організації протитуберкульозної допомоги населенню з одного боку, а з іншого боку – від того, як швидко пацієнт пройде, та чи пройде взагалі, всі етапи діагностики. З огляду на етапність звернення по медичну допомоги маршрут пацієнта включає такі кроки (Рисунок 1).

Рисунок 1



Затримки на кожному з цих етапів призводять до погіршення кінцевого результату лікування. Тривалість цих етапів у різних країнах світу відіграє роль універсального індикатора якості системи контролю за туберкульозом.

Слід розуміти, що дійсно першою спробою оцінити тривалість кожного зі зазначених етапів було операційне дослідження «Причини затримки лікування туберкульозу, зумовлені системою охорони здоров'я» (2016 р.), проведене за підтримки USAID (США) в рамках проекту «Посилення контролю за туберкульозом в Україні», середня тривалість звернення пацієнта за медичною допомогою, від появи перших симптомів туберкульозу, складає 40 днів. Середній час, від моменту звернення пацієнта до закладу загального профілю, до протитуберкульозного закладу – 14 днів, час від звернення до протитуберкульозного закладу та до початку лікування – 11 днів. В середньому, від появи перших симптомів, та до початку лікування витрачається 52 дні. Отже, втрата часу на виявлення туберкульозу на той час була значною. Зважаючи на те, що тривалість зазначених етапів є результатом не лише суто медичних підходів, але також залежить від рівня зацікавленості громадян у власному здоров'ї, обізнаності про ризик туберкульозу, придатності умов лікування та соціальної підтримки на різних етапах діагностики і лікування, цей показник потребує періодичного аналізу з метою усвідомлення зсувів, що є результатом міжсекторальних втручань.

На етапі встановлення діагнозу туберкульозу загалом та МР ТБ зокрема потрібен додатковий час для визначення резистентності до протитуберкульозних препаратів. Верифікація медикаментозної чутливості здійснюється на рівні лабораторій 3-го рівня, що знаходяться територіально на базі регіональних протитуберкульозних закладів та в м. Києві. Зазначені лабораторії обладнані Xpert MTB/RIF, мають можливість проведення культуральних досліджень, а обладнання для проведення лінійного зонд аналізу для визначення розширеної резистентності є лише на базі Харківського, Миколаївського та Львівського регіональних протитуберкульозних закладів. Нерідко пацієнт вимушений самостійно за власний кошт їхати до лабораторії 3-го рівня в обласний центр, тому пацієнти часто відкладають таку поїздку, а інколи взагалі від неї відмовляються. В залежності від регіональних особливостей транспортування мокротиння на рівень регіональних лабораторій 3-го рівня може здійснюватися силами міської/районної протитуберкульозної служби, що може зайняти час в кілька днів. В свою чергу, визначення стійкості до протитуберкульозних препаратів займає час від кількох тижнів до 42 днів за наявності ВАСТЕС. Таким чином, остаточне встановлення діагнозу МР ТБ з моменту звернення за медичною допомогою в залежності від регіональних особливостей та поведінки пацієнта, може тривати від кількох тижнів до 4-х і більше місяців. Незважаючи на те, що всі регіональні протитуберкульозні заклади обладнані Xpert MTB/RIF, рівень охоплення випадків цим дослідженням у 2017 році склав лише 82% (нові випадки – 91,8%, рецидиви – 87,5%, інші – 79%). Жоден регіон не досяг цільового показника ВООЗ – 100%.

Причини поширення генералізованих форм туберкульозу полягають як в пізньому виявленні туберкульозу, так і залежать від імунного статусу пацієнтів. Зокрема, генералізовані форми туберкульозу, особливо, позалегенева локалізація, характерні для ВІЛ-позитивних осіб. Так, із когорти пацієнтів

2017 року, за даними національного реєстру, виявлено 3128 пацієнтів з одночасною легеневою та позалегеневою локалізацією туберкульозного процесу. З них, 41% (1 302 осіб) були пацієнтами з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ. Причини генералізації туберкульозного процесу у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, що отримують АРТ, можуть бути обумовлені неефективною терапією неефективними заходами профілактики туберкульозу, контактом з хворим на туберкульоз без дотримання правил інфекційного контролю. Не слід забувати, що виявлення ВІЛ-інфекції може відбуватися вже після встановлення діагнозу туберкульозу. Це свідчить як про пізнє виявлення ВІЛ-інфекції, так і туберкульозу. Вважається, що ВІЛ-інфекція в 5 разів збільшує ризик виникнення позалегенового туберкульозу. Своєчасне виявлення ВІЛ-інфекції, скринінг туберкульозу, хіміопрофілактика, ефективна АРТ, вбачаються ефективними заходами профілактики туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб.

Особи з імунодефіцитними станами іншої природи, зокрема на тлі лікування такими препаратами як стероїдні протизапальні препарати, цитостатики, блокатори б-ФНП) також наражаються на ризик генералізованого туберкульозу.

Тож, проведення цього дослідження надало змогу виявити та дослідити причини пізнього виявлення мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ) поширення генералізованих форм туберкульозу.

МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета дослідження: проаналізувати регіональні особливості алгоритмів діагностики МР ТБ та розробити план заходів по усуненню причин пізнього виявлення МР ТБ; проаналізувати причини та фактори виникнення генералізованих форм туберкульозу та надати рекомендації для планування заходів 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 з 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 причин та факторів формування генералізованих форм туберкульозу.
- Надати рекомендації для планування заходів (інтервенцій) щодо зменшення поширення генералізованих форм туберкульозу.

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.

У рамках дослідження було проведено:

- кабінетний аналіз вивчення міжнародних рекомендацій та практик щодо причин поширення МР ТБ та генералізованого туберкульозу

- аналіз даних Реєстру хворих на туберкульоз;
- аналіз первинної документації за формою амбулаторної картки пацієнта та/або медичної картки стаціонарного хворого, з метою доповнення інформації, яка не була врахована у Реєстрі;
- аналіз даних за формою №33 «Звіт про хворих на туберкульоз», з метою виявлення генералізованих форм ТБ та періодичності звернень до лікарів;
- аналіз регіональних алгоритмів діагностики МР ТБ та клінічних маршрутів пацієнтів.
- глибинні інтерв'ю з експертами національного рівня та медичними працівниками регіонального рівня, що працюють у сфері протидії туберкульозу щонайменше 2 роки.

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.

Інструменти дослідження:

1. Форма збору даних з первинної медичної документації (у форматі Excel);
2. Гайди для проведення глибинних інтерв'ю з експертами національного рівня та медичними працівниками у регіонах.

Географія дослідження.

Регіони для реалізації дослідження відбиралися за показником захворюваності на МР ТБ за даними 2017 року. Згідно даних ДУ «Центр громадського здоров'я» МОЗ України, найвищі показники захворюваності на МР ТБ було зареєстро-

вано у Миколаївській (29,3 на 100000), Херсонській (25,7 на 100000), Дніпропетровській (27,8 на 100000), Одеській (24,8 на 100000) та Львівській (49,1 на 100 тис населення) областях¹.

Таблиця 1
Відбір регіонів дослідження

№	Область	Рівень захворюваності МР ТБ на 100 тис. нас.	Наявність засобів молекулярно-генетичного обстеження
1	Дніпропетровська	27,8	GeneXpert
2	Львівська	25,3	GeneXpert (LPA)
3	Миколаївська	29,3	GeneXpert, HAIN (LPA)
4	Одеська	24,8	GeneXpert
5	Херсонська	25,7	GeneXpert

Відбір сайтів було здійснено перед початком якісного етапу дослідження. В кожній області було відібрано по 4 сайти. Вибір сайтів – ДОТ кабінетів проводився на основі даних з Реєстру та консультацій з фахівцями протитуберкульозної служби у вказаних регіонах.

Спершу були вивантажені дані з Реєстру по всім випадкам ХРТБ та генералізованим формам туберкульозу для періоду 2017 – 2018 років у зазначених областях. Дані з Реєстру були вивантажені національним координатором Реєстру, який мав доступ до повної бази Реєстру. Національний координатор попередньо видалив усю персоналізовану інформацію (імена, прізвища та по-батькові, контактні номери телефону, імена та контактну інформацію родичів, повну адресу, місце роботи) з бази і після цього передав дані виконавцю дослідження. Після видалення цієї інформації, особу неможливо було ідентифікувати в базі даних Реєстру, яка використовувалась для аналізу.

¹ <https://phc.org.ua/pages/diseases/tuberculosis/surveillance>

Для відбору сайтів, у кожній області були проведені консультації з представниками протитуберкульозної служби – регіональними координаторами. До відбору потрапили ДОТ кабінети з найбільшою кількістю пацієнтів. Також, під час відбору, враховувалась наявність пацієнтів з МР ТБ та генералізованими формами туберкульозу.

До вибірки дослідження потрапили наступні ДОТ кабінети:

- Обласні протитуберкульозні диспансери;
- Центри СНІДу;
- Районні поліклініки;
- Обласні лікарні.

У кожній області дослідження були відібрані регіональні координатори, які мали досвід роботи в протитуберкульозній службі та поінформовані про організацію та стан роботи протитуберкульозної служби в області.

В обов'язки регіонального координатора входили:

√ Проведення консультацій із представниками протитуберкульозної служби для відбору сайтів дослідження;

√ Рекомендації щодо відбору у якісний етап дослідження медичних працівників, згідно скринінгу та їх рекрутинг;

√ Підготовка регіонального алгоритму діагностики ТБ;

√ Надання Організаторам наявних клінічних маршрутів пацієнтів (згідно відібраних сайтів у області дослідження).

√ Дозаповнення карток пацієнтів із первинної медичної документації, вивантажених з Реєстру.

Вибірка дослідження:

Дослідження проводилось у **два етапи**, з поєднанням якісних та кількісних методів.

На **першому етапі** було проведено:

1) кабінетний аналіз з метою вивчення міжнародних рекомендацій та практик щодо алгоритмів діагностики та при-

чин пізнього виявлення МР ТБ, а також наявних втручань для зменшення поширення генералізованих форм ТБ.

2) глибинні інтерв'ю з

- експертами національного рівня, що працюють у сфері протидії туберкульозу
- медичними працівниками регіонального рівня, а саме лікарями, які залучені до лікування пацієнтів з ТБ, районними фтизіатрами, спеціалістами Центрів СНІДу, що працюють у сфері протидії ко-інфекції ТБ/ВІЛ

Таблиця 2
Вибірка якісного дослідження
Експерти районного рівня

Регіон дослідження	Сайти	Кількість ГІ
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

Регіон дослідження	Сайти	Кількість ГІ
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 експертів у дослідження:

- **Національний та регіональний рівень:** досвід роботи у сфері протидії ТБ впродовж останніх 2-х років на момент проведення інтерв'ю;
- **Регіональний рівень:** досвід лікування пацієнтів з МР ТБ / генералізованим туберкульозом впродовж останніх 2-х років на момент проведення інтерв'ю.

Реалізація усіх компонентів якісного дослідження надала змогу проаналізувати регіональні алгоритми діагностики МР ТБ та генералізованого туберкульозу, визначити основні бар'єри доступу пацієнтів до діагностики МР ТБ у регіонах з різним рівнем охоплення молекулярно-генетичними методами обстеження, основні причини пізнього виявлення МР ТБ у регіонах дослідження, а також проаналізувати причин та фактори формування генералізованих форм ТБ.

На **другому етапі** було проведено **кількісне дослідження**, яке включало **аналіз регіональних алгоритмів діагностики та клінічних маршрутів пацієнтів** на їх відповідність клінічним протоколам та затвердженим алгоритмам діагностики. На кожному відібраному сайті дослідження було зібрано 1 алгоритм.

Проведення кількісного етапу дослідження надало змогу доповнити отримані дані щодо основних причин затримки діагностики МР ТБ і генералізованих форм туберкульозу, основних причин пізнього виявлення МР ТБ у регіонах дослідження, а також причин та фактори формування генералізованих форм ТБ.

На основі даних, зібраних на двох етапах дослідження, були розроблені рекомендації щодо оптимізації алгоритмів виявлення МР ТБ та генералізованих форм туберкульозу, а також рекомендації щодо планування заходів відносно зменшення поширення генералізованих форм туберкульозу.

Етичні норми дослідження. До початку польового етапу дослідження було подано пакет документів на проведення повної експертизи Комісією з питань етики ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» та отримано позитивний висновок. Усі виконавці дослідження підписали Угоду про конфіденційність даних. Усі учасники дослідження отримали та підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Обмеження дослідження

- Різні визначення випадку «генералізований (у т.ч міліарний) туберкульоз», у різних регіонах дослідження, що призвело до низької достовірності визначення кореляцій з факторами ризику та оцінки ефективності діагностики.
- Різний підхід до заповнення заздалегідь поширених форм збору матеріалу. Так, за винятком Одеської області, не повідомлені були дані про наявність і тяжкість імуносупресії;

за винятком Херсонської області не були позначені супутні захворювання окрім ВІЛ-інфекції; жоден з регіонів не надав дані про результати інструментальної діагностики.

- При аналізі даних, отриманих з Реєстру хворих на туберкульоз, неможливо було визначити, на якому етапі діагностики застосовувалися окремі дослідження. Передусім це стосувалося дослідження за методом Хpert МТВ/RIF, яке може застосовуватися на первинній ланці, у СНІД-центрі, та у протитуберкульозному закладі
- Респонденти демонстрували різний рівень компетенції, часом надаючи суперечливі дані стосовно стандартів і вимог до своєї професійної діяльності.

КАБІНЕТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДОКАЗОВИХ ПІДХОДІВ ДО ДІАГНОСТИКИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО І ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

I. Доказові підходи до діагностики мультирезистентного туберкульозу

З огляду на поширення мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ) у світі, а також важливість проблеми мультирезистентності як головної загрози ефективності лікування і причини смерті від туберкульозу, ВООЗ не рекомендує починати лікування туберкульозу без визначення профілю хіміорезистентності. Для досягнення цієї мети застосовуються два напрями:

- проведення тестів медикаментозної чутливості (ТМЧ) із використанням традиційних культуральних досліджень на рідкому і щільному поживному середовищі
- застосування молекулярно-генетичних досліджень.

З останньої групи наразі ВООЗ рекомендує два методи: дослідження за методом Xpert MTB/RIF та дослідження за методом лінійних проб (лінійних зондів) MTBDRPlus і MTBDRSl.

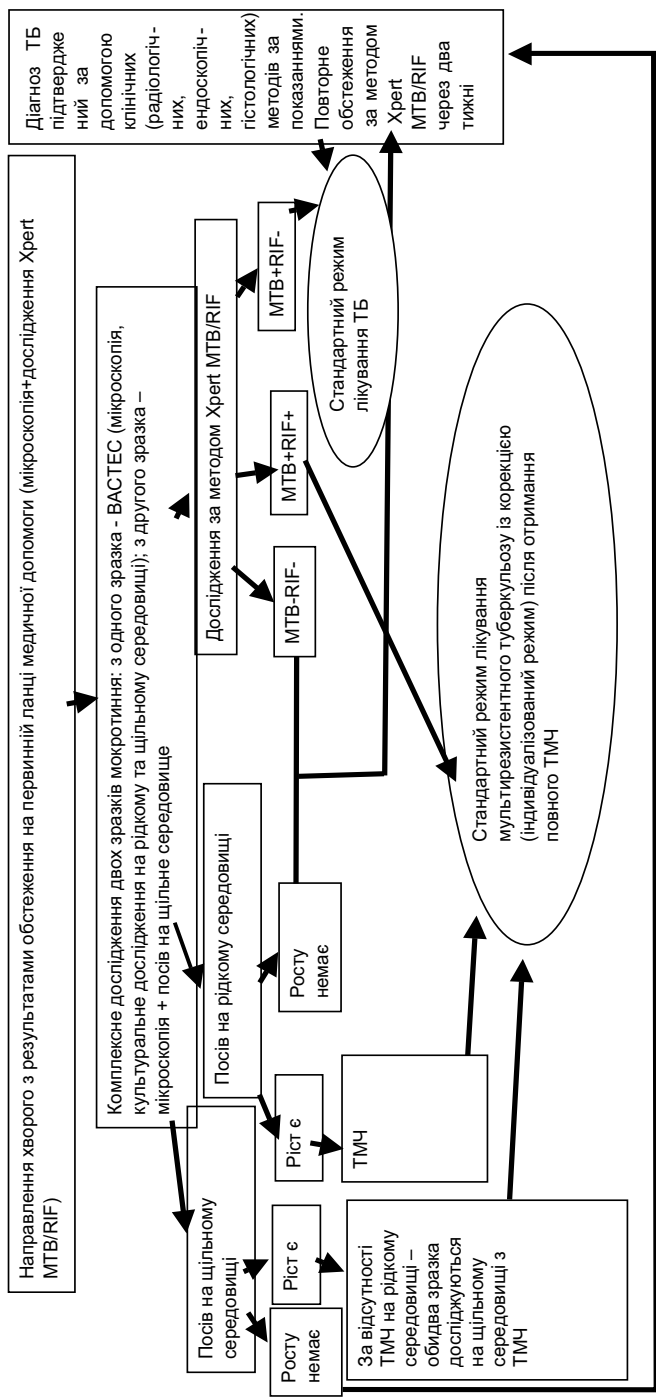
Доступність обох підходів є різною в різних точках Земної кулі. У той час, як дослідження за методом Xpert MTB/RIF є поширеним у всіх країнах світу, незважаючи на рівень економічного розвитку і тягар туберкульозу, культуральне дослідження, з огляду на високу технічну складність і високу вартість, залишається прерогативою країн з більш розвинутою системою охорони здоров'я. Дослідження за методом лінійних проб (лінійних зондів) MTBDRPlus і MTBDRSl ще перебувають у процесі впровадження у більшості країн.

Найбільш детально питання діагностики МР ТБ викладено в «Алгоритмах лабораторної діагностики та моніторингу лікування туберкульозу легень і туберкульозу з медикаментозною стійкістю на основі застосування сучасних швидких молекулярних методів» ВООЗ (2017) [1].

На рисунках 2 і 3 зведені головні алгоритми з цього документа залежно від доступності різних методів дослідження.

Рисунок 3

Лабораторна діагностика туберкульозу легень за недоступності лінійних проб



II. Доказові підходи до діагностики генералізованого туберкульозу

На відміну від мультирезистентного туберкульозу, до якого зараз привернуто багато уваги науковців, надавачів послуг, фахівців громадського здоров'я, проблема діагностики генералізованого (міліарного) туберкульозу залишається вивченою значно гірше. Про це, зокрема, свідчить відсутність консолідованого документу ВООЗ із цього приводу. Аналіз доказової бази з діагностики і лікування, проведений під час написання NICE NG33 (2016 р.) – найбільш авторитетної у світі настанови з туберкульозу, заснованої на доказах, засвідчив відсутність джерел із високим рівнем доказовості і переважання результатів обсерваційних досліджень[2]. Тому подальший аналіз ґрунтується на результатах обсерваційних досліджень, проведених за останні 15 років.

Визначення

Донині наявна певна неузгодженість термінології, успадкованої в Україні від Радянського Союзу, із міжнародними підходами. За прийнятою ще в СРСР класифікацією виділяли «Дисемінований туберкульоз легень» і «Міліарний (генералізований) туберкульоз». Таку класифікацію лікарі часто продовжують використовувати при реєстрації хвороби за МКХ-10(11). Зокрема, за МКХ існують шифри А15-А18 (туберкульоз легень й окремих органів) і А19, який відповідає міліарному туберкульозу включно з генералізованим, дисемінованим туберкульозом і полісерозитом [3]. Тож одночасне використання підходів Радянського Союзу і МКХ 10 часто призводить до шифрування множинних уражень легень (застарілі визначення – підгострий дисемінований туберкульоз і хронічний дисемінований туберкульоз) за шифром для міліарного, що не відповідає патогенезу процесу і значно утруднює врахування справжньої частоти цієї, найбільш несприятливої, форми захворювання в Україні.

Під генералізованим (міліарним) туберкульозом (від *лат. milium* – просо) розуміють поширену гематогенну дисеміна-

цію туберкульозного процесу з утворенням у різних органах дрібних (1-2 мм у діаметрі) гранульоматозних вогнищ. Одне з визначень, що застосовується у США, є більш жорстким і передбачає ізоляцію *M.tuberculosis* із крові, кісткового мозку, біопсійного матеріалу печінки або з двох інших несуміжних органів у одного пацієнта, зважаючи на низьку чутливість і специфічність виявлення міліарних тіней [4].

Останнє обсерваційне дослідження, проведене у 2017 році в Туреччині з вибіркою у 263 хворих, застосовувало більш м'які критерії – клінічні прояви, що можуть свідчити про можливий міліарний туберкульоз. Зокрема, тривала лихоманка, нічна пітливість, анорексія, втрата ваги у поєднанні з одним із двох:

1) радіологічними критеріями (зокрема в легенях: типові – чітко відокремлені вогнища діаметром 1-3 мм по всій поверхні легеневого поля, або нетипові – вогнища більш ніж 3 мм у діаметрі, або ретикулонодулярні зміни) і дані морфологічного дослідження і/або мікробіологічне підтвердження;

2) даними морфологічного дослідження і/або мікробіологічним підтвердженням [5].

Ця форма захворювання, що майже зникла після початку застосування антибактеріальної терапії туберкульозу, значно поширилась на тлі епідемії ВІЛ-інфекції. Наприклад, у 2012 році у США 3,5% випадків туберкульозу становив міліарний туберкульоз (у 2006 році цей діагноз було встановлено у 1,8%, отже частота зросла вдвічі)[6]. Загалом вважається, що міліарний туберкульоз має місце у 1-2% всіх хворих на туберкульоз. Поширеність міліарного туберкульозу серед ВІЛ-позитивних хворих значно більша, ніж серед ВІЛ-негативних (за окремими повідомленнями, до 50%). Стрімкий, зі швидким розвитком дихальної недостатності, або навпаки, незвичайно повільний розвиток захворювання, неспецифічність симптомів та низька настороженість стосовно можливості туберкульозної етіології сепсису, яким насправді є генералізований туберкульоз, часто

зумовлює запізню діагностику захворювання. Так, у США до 50% усіх випадків міліарного туберкульозу діагностується по- смертно [7].

Головним чинником ризику міліарного туберкульозу є ВІЛ-інфекція. Утім, істотним чинником також є вік. Напри- клад, у 1985-1989 рр. у ПАР міліарний туберкульоз був зареє- стрований у 8% дітей молодше 7 років, хворих на туберкульоз, причому 52% випадків зареєстровано у дітей молодше 1 року, і тільки у 1% дорослих. Хоча чинник ВІЛ-інфекції у цьому дослідженні не аналізувався, значна поширеність ВІЛ у цій країні (що було доведено пізніше), а також той факт, що 88% дітей були вакциновані БЦЖ, роблять очевидним внесок ВІЛ- інфекції у такий віковий розподіл [8]. Серед дорослих пере- важає вікова група 20-49 років та хворі похилого віку. Поряд із ВІЛ-інфекцією, високий відносний ризик міліарного туберку- льозу виявлений при таких захворюваннях (за зменшенням):

- алкоголізм;
- злякисні новоутворення;
- захворювання, при яких призначають імунодепресанти;
- ниркова недостатність;
- діабет [9].

Тим не менше, описана велика кількість випадків міліар- ного туберкульозу у хворих, у яких жодних чинників ризику виявлено не було [10]. Тому захворювання ніколи не може бути виключено навіть за відсутності чинників ризику у хворого.

Гематогенна дисемінація може відбуватися як у первинно- му (переважно у дітей раннього віку з імунодепресією), так і у вторинному періоді інфекції.

Клінічна картина міліарного туберкульозу дуже варіатив- на та неспецифічна. У вторинному періоді інфекції перебіг повільніший, ніж у первинному. Гострий перебіг може бути фульмінантним із проявами поліорганної недостатності, ендотоксичного шоку, гострого респіраторного дистрес-синдрому.

Але повільний перебіг із поступовим наростанням нездужання, втрати ваги, потіння, інших неспецифічних симптомів зустрічається частіше. Середня тривалість захворювання до початку лікування становить 2 місяці. Ураження легень реєструється у 50% випадків міліарного туберкульозу, у 25% уражається ЦНС. Є дані, що ураження ЦНС посмертно діагностується у 54% хворих на міліарний туберкульоз. У літературі 2000-2015 рр. клінічні прояви міліарного туберкульозу розподілені таким чином: загальна слабкість (90%), втрата ваги (80%), лихоманка (80%), кашель (60%), генералізована лімфаденопатія (40%), гепатомегалія (40%), головний біль (10%), незначні прояви, субфебрильна температура тіла (20%), спленомегалія (15%), панкреатит (<5%), поліорганна, у тому числі надниркова, недостатність [10].

За даними обсерваційного дослідження, проведеного у 2017 році в Туреччині, клінічні прояви міліарного туберкульозу розподілені таким чином: лихоманка (100%), загальна слабкість (91%), анорексія (85%), втрата ваги (66%), кашель (60%), генералізована лімфаденопатія (21,3%), гепатомегалія (20%), менінгіт (17%), спленомегалія (15%), прояви гострого респіраторного дистрес-синдрому (10%) [3].

Головні підходи до діагностики генералізованого туберкульозу

1. Етіологічна діагностика

Як і під час діагностики інших форм туберкульозу, безумовна перевага надається лабораторному підтвердженню етіології захворювання. Проте отримати інформативні зразки вдається не завжди, і діагностична цінність кожного з цих зразків значно поступається дослідженню мокротиння при туберкульозі легень. За зменшенням клінічного значення рекомендується дослідження таких зразків.

1) *Дослідження зразків крові та кісткового мозку вважаються найбільш достовірними. Публікації останніх років свідчать про зростання ролі дослідження цих зразків [11].*

Загалом культуральне дослідження крові виявляє *M. Tuberculosis* менш ніж у 5% випадків. Бактеріологічне дослідження кісткового мозку характеризується чутливістю до 50%. Є повідомлення, що на тлі ВІЛ-інфекції ефективність цього методу зростає до 85%. Культуральне дослідження зразків крові та кісткового мозку за системою MGIT 960 зустрічає значні труднощі. У світі частіше застосовується середовище MYCO/F Lytic разом із традиційною системою VASTEC для дослідження крові [12].

Ще один перспективний метод – це морфологічні дослідження кісткового мозку. Наприклад, за даними Західно-Китайського госпіталю, за 2011-2015 роки у 62 з 110 пацієнтів із гранульоматозним запаленням за даними біопсії кісткового мозку був встановлений морфологічний діагноз туберкульозу [13].

Ефективним є також застосування полімеразної ланцюгової реакції під час дослідження мазка кісткового мозку із застосуванням методу RFLP (визначення інсерційної послідовності IS 6116), чутливість якого, за даними різних авторів, коливається у межах 37-100% [5].

2) *Доцільним є дослідження матеріалу трансbronхіальної біопсії* (повідомлено про 90% чутливість). Рекомендації Американського торакального товариства включають збір зразків під час фібробронхоскопії у всіх випадках підозри на міліарний туберкульоз у дорослих, у яких результат мікроскопії мазка негативний або неможливо отримати індуковане мокротиння (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів). Зазначається перевага проведення щіткової біопсії і/або трансbronхіальної біопсії, зважаючи на низьку інформативність bronхіальних змивів і невідому – bronхо-альвеолярної лаважної рідини. Повідомляється про 14% ефективність bronхіальних змивів, 27-78% – щіткової біопсії, і 32-75% – трансbronхіальної біопсії. Для хворих, які потребують термінового діагнозу, зокрема внаслідок тяжкого стану, проведення

трансбронхіальної біопсії є необхідним і найбільш доцільним методом дослідження. У матеріалі, отриманому під час трансбронхіальної біопсії, рекомендується проводити мікроскопічне, культуральне, морфологічне дослідження, дослідження за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [9].

3) Дослідження спинномозкової рідини рекомендується в усіх випадках підозри на міліарний туберкульоз, навіть якщо ураження ЦНС не є очевидним з клінічної картини. Виявити *M.tuberculosis* у цьому матеріалі вдається рідко. Незважаючи на недостатню чутливість та прогностичну цінність негативного результату виявлення мікобактерій у лікворі, рекомендації ВООЗ щодо виявлення збудника туберкульозу у спинномозковій рідині (2014 р.) [14], де йдеться про 55,5% (95% ДІ: 44,2-66,3%) чутливість методу, такі:

- Xpert MTB/RIF слід використовувати як першочерговий діагностичний тест спинномозкової рідини серед пацієнтів із підозрою на ТБ – замість звичайної мікроскопії та культурального дослідження (надійна рекомендація, враховуючи актуальність швидкої діагностики, доказова база дуже низької якості).
- Якщо кількість матеріалу є невеликою або неможливо отримати додаткові зразки, для швидкого встановлення діагнозу за допомогою зразків спинномозкової рідини слід надати перевагу XpertMTB/RIF замість культурального дослідження. Утім, якщо матеріалу для дослідження достатньо, для підвищення результативності слід використовувати методи концентрації з подальшим проведенням культурального дослідження.

Більш нові методи ПЛР, які здатні проводити ампліфікацію декількох генних послідовностей, продемонстрували значно кращі результати – на рівні 85-95% чутливості. Ліквор у хворих на туберкульоз зазвичай прозорий, безбарвний, витікає під підвищеним тиском – частими краплями або струменем. Тиск ліквору іноді досягає 300-500 мм вод. ст.; підви-

щується вміст білку до 1,5-2 г/л; цитоз від 100 до 600 клітин в 1 мл. Клітинний вміст на початку хвороби буває змішаним – нейтрофільно-лімфоцитарним, надалі змінюється на лімфоцитарний. Знижений рівень глюкози і хлоридів. Під час відстоювання рідини у ній випадає характерна фібриозна плівка у вигляді легкої павутинки. Плівка утворюється через 12-24 години стояння ліквору у пробірці [15].

4) *Пряма мікроскопія мокротиння* рідко дає позитивний результат через малі розміри гранульом та їх слабе дренивання, тому обов'язковим є *культуральне дослідження*. Проте дослідження мокротиння обома методами дає негативний результат у 80% випадків, тому не виключає туберкульозу [16].

5) Для діагностики міліарного туберкульозу у ВІЛ-позитивних пацієнтів рекомендується проведення імунохроматографічного тесту на виявлення *ліпоарабіноманнану (LF-LAM)*. Рекомендації Політики ВООЗ із застосування тесту дослідження у сечі (2015):

- Не рекомендується застосування імунохроматографічного тесту на виявлення ліпоарабіноманнану (LAM-тест) для діагностики ТБ, крім зазначених нижче випадків обстеження ВІЛ-позитивних пацієнтів із низьким вмістом CD-4 і тяжкими проявами хвороби (наполеглива рекомендація, низька якість доказів).
- LAM-тест може застосовуватися для допомоги в діагностиці ТБ у стаціонарних умовах у ВІЛ-позитивних дорослих пацієнтів із симптомами та ознаками ТБ (легеневого та/або позалегеневого), в яких вміст CD-4 менше чи дорівнює 100 кл/мл, або ВІЛ-позитивних пацієнтів із тяжкими проявами хвороби (які визначаються за чотирма критеріями небезпеки: частота дихання >30/хв., температура >39°C, частота серцевих скорочень >120/хв., нездатність йти без сторонньої допомоги), незалежно від концентрації CD-4 або за невідомої концентрації (умовна рекомендація, низька якість доказів).

Зауваження

- Ця рекомендація також може бути застосована в амбулаторних умовах у дорослих ВІЛ-позитивних пацієнтів із симптомами та ознаками ТБ (легеневого та/або позалегенового), у яких вміст CD-4 менше чи дорівнює 100 кл/мл, або ВІЛ-позитивних пацієнтів із тяжкими проявами хвороби, незалежно від концентрації CD-4 або за невідомої концентрації, ґрунтуючись на екстраполяції даних з умов стаціонару.
- Ця рекомендація також може бути застосована у ВІЛ-позитивних дітей із симптомами та ознаками ТБ (легеневого та/або позалегенового), ґрунтуючись на екстраполяції даних, отриманих у дорослих. Проте слід визнати значну обмеженість даних і насторогу, пов'язану з низькою специфічністю LAM-тесту в дітей.
- LAM-тест не слід застосовувати як скринінговий тест на ТБ (наполеглива рекомендація, низька якість доказів) [17].

2. Методи візуалізації

Ці методи мають допоміжне значення. Проте, зважаючи на недостатню надійність методів лабораторного підтвердження при міліарному туберкульозі, за наявності симптомів, притаманних міліарному туберкульозу, і чинників ризику, на них може ґрунтуватися діагноз.

1) На *оглядовій рентгенограмі органів грудної клітки* характерна поява просовидних вогнищ, що рівномірно розсіяні по поверхні легень (через більшу товщину легеневої тканини у середніх та нижніх відділах складається враження більшої кількості вогнищ). Поява характерної рентгенологічної картини дещо запізнюється порівняно із клінічною картиною, тому в разі відсутності змін на рентгенограмі у хворого із розгорнутою клінічною картиною захворювання слід повторити дослідження через 7-14 днів [10].

2) *КТ грудної порожнини* є більш чутливим та специфічним дослідженням для виявлення міліарної дисемінації в легенях [18].

3) *КТ голови* допомагає виявити наявність та поширеність базиллярного арахноїдиту, вогнища у мозковій тканині, набряк та інфаркти мозку, гідроцефалію. У двох великих дослідженнях гідроцефалія діагностувалася у 75%, потовщення базальної менінгеальної оболонки у 38%, інфаркти мозку 15-30%, туберкульозом мозку у 5-10% хворих на менінгіт.

Серія зіставлень клінічних спостережень і КТ-знахідок привела до таких висновків:

- За наявності відповідних клінічних ознак поєднання базиллярного менінгіту та потовщення базальної менінгеальної оболонки на тлі будь-якого ступеня гідроцефалії з високою вірогідністю свідчить про туберкульозний менінгоенцефаліт.
- КТ-картина є нормальною у близько 30% хворих на першій фазі менінгіту. Ці пацієнти майже завжди повністю одужують у разі адекватного лікування.
- Гідроцефалія у поєднанні з вираженим потовщенням базальної менінгеальної оболонки вказує на розвинутий менінгіт і поганий прогноз. Виражене потовщення базальної менінгеальної оболонки є ознакою васкуліту і тому підвищує ризик інфаркту в основі мозку [20].

4) МРТ може виявитися більш інформативною, адже більш чутлива у виявленні реакції мозкової тканини на ураження, зокрема набряку та обмеження дифузії. Т2-зважена МРТ має високу ефективність для виявлення ураження мозкового стовбура, а також інфарктів мозку внаслідок туберкульозного ураження [21].

5) Ендоскопічні дослідження, зокрема:

- Фібробронхоскопія – потрібна головним чином для отримання матеріалу для подальшого лабораторного дослідження (див. вище), адже при міліарному туберкульозі рідко можна візуалізувати туберкульозне запалення слизової бронхів [9].

- Поряд із дослідженням ліквору рекомендується проведення фундоскопії, під час якої гранульоми на поверхні хороїдеї знаходять у 12% випадків [5].

б) *Дослідження активності аденозидезамінази (АДА)* має допоміжне значення при міліарному туберкульозі, особливо за проявів серозиту, як і при інших олігобацилярних формах захворювання. Діагностичне значення методу коливається залежно від поширення туберкульозу в регіоні. Більш низькі рівні АДА спостерігаються у ВІЛ-позитивних хворих зі значним зниженням рівня CD-4 [22]. За високої захворюваності підвищений рівень АДА слід розцінювати як позитивний тест, який підтверджує необхідність початку лікування. І навпаки, в популяціях із низькою поширеністю туберкульозу діагностична значимість негативного результату залишається високою, тоді як діагностична значимість позитивного результату знижується. У таких випадках негативний АДА-тест може бути підставою для відмови від подальших досліджень на туберкульоз на користь альтернативного діагнозу [23]. Зокрема:

- Дослідження АДА при туберкульозному ураженні ЦНС: за використання порогу у 10 ОД/л тест показав чутливість 82,1% (95% ДІ 64,4-92,1), специфічність 90,9% (95% ДІ 72,2-97,5). Позитивне і негативне прогностичне значення становили 92% (95% ДІ 75,0-97,8) і 80% (95% ДІ 60,9-91,1) відповідно [24].
- Дослідження активності АДА є інформативним також для доведення туберкульозної етіології ураження очеревини. Мета-аналіз 16 досліджень рівня АДА асцитичної рідини із використанням порогового значення 30 ОД/л у 14 дослідженнях і 21 ОД/л та 7 ОД/л у ще двох публікаціях виявив чутливість 93% (95% ДІ 89-95%) та специфічність 96% (95% ДІ 94-97%) [25].
- Дослідження рівня АДА перикардіальної рідини може бути ефективним для діагностики туберкульозного пери-

кардиту. Більшість дослідників визначають як оптимальний пороговий рівень активності АДА 40 ОД/л. За цього рівня чутливість становить 87%, специфічність 89% [26].

Таким чином, на тлі стандартизації і швидкого поширення високочутливих і високоспецифічних методів діагностики мультирезистентного туберкульозу особливо виділяються складнощі діагностики генералізованих форм туберкульозу, найбільш важливою відмінністю яких є олігобацилярність більшості випадків. Проте, у такому випадку є значна кількість методів діагностики, недостатня чутливість і специфічність яких може компенсуватися значним спектром підходів. За даними кращих клінік, у разі використання в сукупності вони дають змогу переконливо довести діагноз туберкульозу в більшості випадків.

Водночас, не можна не звернути увагу на можливість поєднання зазначених проблем, тобто на імовірність генералізованих уражень, викликаних мультирезистентним збудником. Навіть невеликих досліджень із цього приводу не було знайдено. Утім, очевидно, що лише деякі з описаних вище досліджень (зокрема, дослідження за методом XpertMTB/RIF спинно-мозкової рідини, культуральне дослідження кісткового мозку або ПЛР за методом RFLP) можуть надати необхідну інформацію, яка є життєво необхідною для призначення адекватного лікування при цій формі туберкульозу, що зазвичай загрожує життю.

Розділ 1.

ПРИЧИНИ ПІЗЬНОГО ВИЯВЛЕННЯ МР ТБ І ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Причини пізнього виявлення туберкульозу взагалі, МР ТБ і генералізованих форм туберкульозу були в центрі уваги глибинних інтерв'ю з експертами. Глибинні інтерв'ю, проведені з надавачами медичних послуг різного рівня надають неоднорідне трактування цих загальних причин, яке відрізняється за регіоном дослідження і рівнем надання допомоги, причому, не завжди ці відмінності демонструють стійкі тренди. Проте, зважаючи, що в діагностиці різних форм туберкульозу є багато спільного як з клінічної, так і з організаційної точки зору, були визначені причини затримки діагностики, на які зауважували всі без винятку респонденти, описуючі діагностичні алгоритми для різних форм туберкульозу. Так, усі без винятку респонденти вказали на відповідальність пацієнта і затримку у зверненні як на одну з головних причин затримки діагностики.

Проте, лише поодинокі респонденти (три експерти національного рівня, один фтизіатр і один працівник СНІД-центру) вказували на низьку мотивацію медичних працівників, застарілі організаційні підходи, недотримання алгоритмів діагностики, стигму по відношенню до хворих, матеріальні витрати та об'єктивні складнощі діагностики як причину пізнього виявлення.

«[Чи можна виявити генералізований туберкульоз на первинному рівні?] Ні. Генералізований ТБ — це робота спеціалістів, люди, без досвіду лікування не запідозрять цей діагноз, це фактично туберкульозний сепсис. Що стосується телемедицини або онлайн, ти бачиш такого пацієнта, важливо порадитися з фахівцем і працювати з ним в команді... Вже є Gene Xpert ультра, який дозволяє побачити, вміст лімфовузла перевіряти, ЛАМ-тести кажуть скоро будуть удосконалені, де можна по сечі перевіряти вміст певних речовин, поста-

вити діагноз генералізованого ТБ, генералізований процес у пацієнтів з ВІЛ важким імунodefіцитом може з'явиться відразу після інфікування, в цьому особливість»

Експерт національного рівня

«... вертикальна система протитуберкульозної допомоги є тим, що відрізняє систему післярадянських країн від решти світу. Для прийняття рішення залишення такої системи є декілька аргументів. По-перше, туберкульозу в країні дійсно багато – ми маємо десь 30 тис. випадків щороку і це б було доцільно, якщо такою великою кількістю хворих опікувалась би окрема система. З іншого боку, решта фахівців, які безпосередньо не задіяні до лікування туберкульозу, але на яких покладено виявлення туберкульозу і підтримка хворих на амбулаторному лікуванні, вони не відчувають свою відповідальність і вважають, що всім цим має опікуватись протитуберкульозна служба. Тобто, ми маємо декілька вертикальних систем. Це не лише цивільна протитуберкульозна служба, це і система медичної допомоги в пенітенціарному секторі, військова медицина, які, дуже слабо поєднуються між собою і горизонтальні зв'язки між ними не є досконалими»

Експерт національного рівня

У більшості респондентів домінуючим було твердження про нібито створення всіх умов для вчасної діагностики туберкульозу в Україні, і, відповідно, виняткову відповідальність пацієнтів за затримку діагностики.

«...я не думаю, що медичні заклади, які надають лікувальну, діагностичну допомогу пацієнтам, впливають на те, щоб розвивався мультирезистентний туберкульоз. Враховуючи те, що пацієнти потрапляють на лікування, і для них створені всі умови...Відповідно, я думаю, що тут більше є все рівно особиста позиція кожного пацієнта, їх родичів....»

Лікар-фтизіатр

При цьому, часто ігнорувалися очевидні недоліки системи перенаправлення, демонструвалося недостатнє розуміння складнощів діагностичного процесу, обмежень окремих методів діагностики, зокрема при генералізованих формах туберкульозу, які часто характеризуються олігобацилярністю та ураженням позалегенових локалізацій, за якого довести туберкульозну етіологію процесу може бути складно. Хоча, такі судження більшою мірою були притаманні фахівцям, які мають менший досвід роботи із хворими на туберкульоз (сімейні лікарі), у поодиноких випадках звинувачування пацієнтів на тлі демонстрації недостатнього бачення загальної картини реалій виявлення туберкульозу і його відмінностей у залежності від регіональних і клінічних особливостей простежувалося навіть в інтерв'ю інфекціоністів та фтизіатрів.

«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»²

Лікар-фтизіатр

Частина лікарів також демонструвала нерозуміння принципів скринінгу на туберкульоз, принципів відбору груп ризику та застосування різних методів діагностики, засад інфекційного контролю. Висловлювалася критика стосовно скасування масового неселективного скринінгу, ігнорувалося місце скринінгу на симптоми і чинники ризику туберкульозу з по-

² Імуноферментні тести не застосовуються для діагностики туберкульозу.

дальшим спостереженням представників груп ризику, у тому числі навчання їх самоспостереженню і мотивування до звернення при появі скарг, що можуть свідчити про туберкульоз.

«... в засобах масової інформації неточно освітлено, якщо є скарги: кашель, температура - ось тоді треба звертатися і робити рентген. Все населення має знати, що раз на рік всі повинні проходити рентген-контроль, а не чекати два-три роки, якщо немає скарг. А терапевт просить. «Ну, я ж здоровий. Я себе відчуваю добре. Навіщо мені проходити флюорографію?» Якби засоби масової інформації приділяли більше часу тому факту, що населення повинно раз на рік обов'язково, навіть якщо немає скарг, проходити флюорографічне обстеження, то це було б на руку терапевтам, які проводять велику роботу і запрошують населення проходити обстеження. А коли виникають скарги, це вже процес йде повним ходом».

Лікар-фтизіатр

Лише поодинокі експерти вказували на недоліки діагностики і недотримання вимог інфекційного контролю як двигун поширення мультирезистентного туберкульозу.

«У нашому стаціонарі палати великі. Тобто немає достатнього забезпечення, щоб люди не перетиналися».

Сімейний лікар.

Частіше питання інфекційного контролю ігнорувалися, або опитані демонстрували 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 стикаюся, 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

Переважає більшість фтизіатрів регіонального рівня точно і детально описують алгоритми діагностики туберкульозу і МР ТБ, що існують в країні. Експерти національного рівня і окремі фахівці, що працюють на місцях, оцінюють динаміку, вказують на значні позитивні зміни, зокрема у частині визначення чутливості збудника, і призначення адекватного лікування.

«... [діагностика] з кожним роком стає все краще і краще. Якщо до Джин-експерта ми чекали, поки у нас висіється, виділяється культури, і ми говорили, і лікували, як чутливий туберкульоз, то з появою Хайн-тест, з появою Джин-експерта ми це діагностуємо протягом першої доби».

Лікар-фтизіатр, м.Одеса

Обговорюючи питання діагностики генералізованого туберкульозу, усі респонденти наголошували на тісному зв'язку цієї форми туберкульозу і ВІЛ-інфекції. Переважає більшість фахівців ретельно описували підходи до діагностики сполученої патології, акцентували необхідність підтримки прихильності до спостереження у ВІЛ-позитивних осіб.

«Якщо говорити профілактично, то потрібно вчасно виявляти людей з ВІЛ, видавати АРТ і не буде божевільного [поширення] туберкульозу».

Експерт національного рівня

Респонденти, як фтизіатри, так і інфекціоністи, наполягали на проблемі стигми, підкріплюючи свої думками прикладами, коли подолання стигми сприяло вчасній діагностиці і успішному лікуванню. Цитата нижче ілюструє розуміння лікаря стосовно страху пацієнта озвучити діагноз і пропонує нестандартний варіант, який був підтриманий колегою.

«.. він, як приїхав до мене, каже, що вже знає про ВІЛ, але не знає як лікарю сказати: «Я йому не скажу, бо ме ні соромно».. Я кажу: «Я Вам напишу таке заключення, Ви просто лікарю мовчки його дасте. Лікар не буде ставити зайвих запитань». І пацієнт, коли повторно звернувся до мене, каже: «Гарно лікар мене прийняв, дав свій номер телефону...Але я йому не сказав, я йому просто показав цей результат».

Лікар-інфекціоніст

Проте, хоча і в лише одному випадку, прояви стигми також були зареєстровані.

«...тобто він такий безпардонний, що він при всіх пацієнтах в палаті говорить відкрито про свій ВІЛ-статус, і він каже: «Ну а що тут такого, ну є і є.»

Лікар-фтизіатр

Загальні причини, що перешкоджають вчасному виявленню туберкульозу включно з найбільш тяжкими формами захворювання – МРТБ і міліарного (генералізованого) туберкульозу - за думкою респондентів з усіх рівнів медичної допомоги і регіонів, включали (за частотою згадування).

√ Тяжка соціально-психологічна ситуація, яка не дозволяє включити питання власного здоров'я в коло пріоритетів. Лікарі наводять приклади, коли хворі відклали звернення до лікаря через брак часу і необхідність шукати заробітку для утримання сім'ї. Незабезпечення базових потреб середнім заробітком, у тому числі у харчуванні, призводить до фактично згубних зусиль у спробах забезпечити родину на тлі самообмежень у тих же базових потребах. У таких умовах, навіть резистентність збудника захворювання відіграє меншу роль, ніж пізнє виявлення процесу і загальна виснаженість пацієнта.

«...пацієнт, який був досить молодий, 43 чи 45 років йому було, якому стало погано на роботі, його завезли в лікарню швидкої допомоги, зробили рентген, побачили, що там туберкульоз. Його привезли до нас, госпіталізували ввечері, на

другий день він здав мокроту, в мокроті масивне бактеріовиділення було, на третій день той пацієнт помер, а через два тижні прийшло, що в нього стійкість до всіх препаратів першого ряду. Тобто це був вперше такий діагностований запущений туберкульоз резистентний. Той пацієнт мав чотирьох дітей, він працював на роботі, бо він переживав, щоб його сім'я мала що їсти. Він себе почував погано, але він надіявся, що йому стане легше, він самотійно приймав жарознижуючі, в нього була температура, дружина бачила, що чоловік худне, чула, що він кашляє, і відправляла його в поліклініку, він сказав: «Добре, добре, через тиждень піду, на другий тиждень піду, через місяць піду»

.... було дуже дивно, що батько чотирьох дітей і такий ніби нормальний сім'янин без шкідливих звичок, без нічого, просто переживаючи за свою родину позбавив їх себе, на жаль».

Лікар обласного протитуберкульозного диспансеру

√ Складнощі з транспортом для віддалених районів. Транспортування мокротиння складає окрему проблему, через нестачу транспорту, відсутність медичного персоналу, на який можна було б покласти транспортування. Через те медичні працівники часто навіть не розглядають можливість забору матеріалу на місці та надсилають пацієнтів у заклади вищого рівня для здачі аналізів. У пацієнтів це викликає очікуваний спротив, тим більше, коли через неефективну систему інформування про готовність аналізів, чергу на госпіталізацію або часи роботи закладу їм доводиться їздити декілька разів. Крім невиправданого навантаження на хвору людину, це пов'язане з відчутними для пацієнта матеріальними витратами.

«...пацієнт, наприклад, йому в п'ятницю сказали, а то вихідні дні, а то він з району буде їхати, він собі поїде в понеділок, а в понеділок він приїхав в обід, а йому сказали ще раз приїхати, а він не хоче ще раз приїхати, бо його не поклали, бо не бачили потреби в госпіталізації такого пацієнта, що не було ще результатів дослідження, для чого його запихати

в стаціонар, де хворі з туберкульозом, коли в нього ще не підтверджено туберкульоз?»

Лікар-фтизіатр

«Пацієнт за власний кошт добирається. Якщо він налаштований швидко проконсультуватись – впродовж тижня. Його там можуть госпіталізувати, а можуть просто провести обстеження, і направити уже до нас, з їх рекомендаціями».

Лікар-фтизіатр

√ Нетипова клінічна картина, зокрема у ВІЛ-позитивних осіб. Респонденти, зокрема інфекціоністи та фтизіатри СНІД-центрів указують на те, що у хворих на пізніх стадіях СНІДу туберкульоз має нетиповий перебіг, і часто домінують позалегенові ураження, які у свідомості фахівців різних профілів (гінекологів, урологів, хірургів, кардіологів, неврологів) не асоціюються з туберкульозом. У таких випадках часто потрібне більш поглиблене обстеження, що потребує ретельного аналізу клінічних проявів за для визначення можливої локалізації позалегенового туберкульозного ураження з подальшим застосуванням КТ, МРТ, інвазивної діагностики. Проте, такий підхід потребує часу і залучення додаткових коштів. У результаті внаслідок затримки діагностики часто навіть вже після того, як туберкульоз є запідозреним, захворювання набуває незворотного перебігу.

«...пацієнтпочинає температури до 38 градусів ... звертається до лікаря первинної допомоги, лікар діагностичним пошуком, обстежує функцію щитовидної залози, виявив підвищену функцію щитовидної залози, і посилає до ендокринолога, перевіряється, все нормально, потім його відправляють до ревматолога і кардіолога, вони роблять ехокардіографію і виявляють перикардит, його госпіталізують в кардіографічне відділення, де виявляють, що випоту немає, або вже немає, і виписують пацієнта, але він продовжує температури. Пацієнт не кашляє, але йому роблять мокроту, бронхоалголярний лаваж, дивляться під мікроско-

пом рідину, роблять посів, в результаті нічого не виявляють. І в черговий раз, через два тижні, бачить що під час гістологічного дослідження все гаразд, і знімає діагноз ТБми ставимо йому діагноз вперше діагностований ТБ лімфовузлів, і призначаємо лікування препаратами першого ряду, і відправляємо його назад в регіон, де він отримує лікування, через два місяці він приїжджає знову на консультацію, з метою обстеження і уточнення тактики бачення, його ведуть на протитуберкульозної терапії, лихоманка 5 місяців, клітин 50, анемія, за цей час він отримав уже всі антибіотики... Пацієнт вдома вже, ми отримуємо результати бак посіву, що у нього висіяно мікобактерія ТБ, чутлива до рифампіцину, але резистентна до Протіонаміду, і до ПАСК, ізоніазиду, але чутлива піразинаміду»

Експерт національного рівня

«У минулому році був випадок, що нам з тубдиспансеру переводили чоловіка. Там він у них лежав з підозрою на ВДТБ, вперше виявлений туберкульоз. Проходив у них обстеження, діагноз у них не підтвердився. Його перевели до нас. З огляду на те, що був у нього енцефаліт. Ми лікували енцефаліт, попутно спостерігали його в динаміці. Зробили в динаміці комп'ютерну томограму. Знову надали на ЦВКК і йому встановили туберкульоз».

Інфекціоніст СНІД-Центру

√ Недосконалість методики збору матеріалу. Передумовою адекватного лікування туберкульозу є визначення профілю резистентності збудника, що, у свою чергу, потребує якісного збору матеріалу для дослідження. Найчастіше підтвердження діагнозу у проведення тесту медикаментозної чутливості проводиться на мокротинні. Збір мокротиння часто викликає негативні емоції, пов'язані з неестетичністю процедури і невмінням людей відхаркувати мокротиння; у результаті можуть бути отриманий неякісний матеріал, непридатний для подальшого дослідження.

«...і цей матеріал – це вже проблема системи. Як система зробить так, щоб цей матеріал потрапив на всі види досліджень. Десь це функціонує, десь – ні. Сам метод збору мокроти не дуже зручний і зрозумілий. Тобто, набагато зручніше піти в лабораторію, де тобі візьмуть по стандартах кров, наприклад, медичний працівник. А мокрота – тут дуже багато суб'єктивізму і людського фактору. Це треба мокроту відкашляти, а вона не завжди відкашлюється...тобто, це треба постаратися. Хто не хоче цим займатися – просто слину плюють, а в слині ми, звичайно, нічого не знаходимо. Тобто, тут сам шлях отримання матеріалу не дуже зручний... Потім, для достовірного пульмонологічного аналізу треба, щоб мокроти було достатньо – 5-10 мл, а це не кожен пацієнт може нацидити. По крові діагноз ТБ ми не поставимо. Треба тільки мокрота».

Експерт національного рівня

√ Витрати на діагностику. Майже всі респонденти вказували на те що у той час як стандартний алгоритм діагностики туберкульозу передбачає безоплатні дослідження, будь-які додаткові обстеження, зокрема при негативних результатах лабораторних аналізів і підозра на позалегеновий туберкульоз часто потребує істотних виплат з боку пацієнта.

«Розумієте, як правило генералізовані форми можуть на перший план виводити патології інших органів. І там для того, щоб діагностувати їх і лікувати, я так думаю, потрібні певні кошти пацієнтів. Вони, нажаль, не завжди цими коштами можуть жонглювати. Якщо у них немає коштів, вони будуть боятися звертатися в лікарню, в районну лікарню до вузьких спеціалістів. Скажуть: «Все одно у нас немає за що зробити обстеження, проходити лікування». Це може затягувати час звертання. І, відповідно, процес буде за цей час прогресувати.»

Лікар-фтизіатр.

Розділ 2.

ПРИЧИНИ ТА ФАКТОРИ ФОРМУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Проаналізовані шляхи виявлення, підтвердження діагнозу генералізованого туберкульозу а також лікування захворювання серед хворих, виявлених у 2016-2018 роках в Одеській, Херсонській, Львівській та Миколаївській областях (загалом 2937 пацієнтів, у яких за даними Реєстру хворих на туберкульоз встановлений діагноз «Гострий міліарний туберкульоз» або «Інші форми міліарного (дисемінованого) туберкульозу»). Аналіз розподілу кількості пацієнтів із зазначеними формами захворювання вказує на очевидну істотну розбіжність підходів до встановлення діагнозу, яка значно обмежує достовірність подальшого аналізу і є головним обмеженням дослідження. За даними Реєстру хворих на туберкульоз виявлення міліарного ТБ коливалося в межах від 0,8% (Миколаївська область) до 41,2% (Херсонська область) (Таблиця). 3). Жодна область, із включених у дослідження, не звітувала про питому вагу пацієнтів з міліарним туберкульозом, що відповідала б літературним даним про 5-10% у різних регіонах світу, або 0,5% відсотків, про які, йшлося у Звіті МОЗ про хворих на туберкульоз за 2017 рік (ф033-здорів).

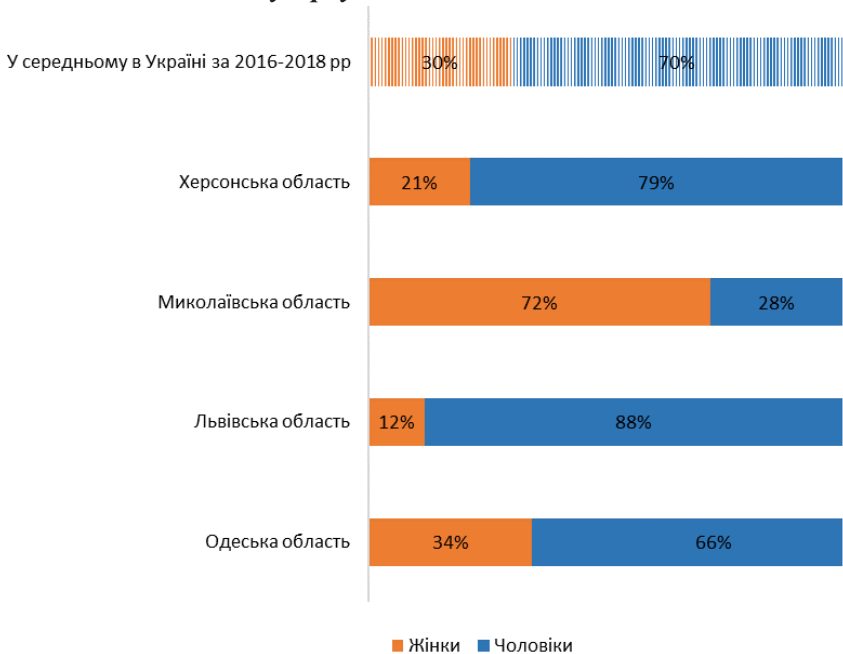
Таблиця 3

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

Аналіз розподілу виявлених пацієнтів за статтю також не виявив ані значущих трендів та кореляцій, ані відповідності загальній статевій структурі пацієнтів з туберкульозом. У Миколаївській області спостерігалася картина навіть протилежна загальноепідеміологічним трендам, які свідчать про більшу ураженість чоловіків, хоча малий розмір вибірки (18 пацієнтів) не дозволяє робити достовірні висновки з цього приводу (Рисунок 4)

Рисунок 4.
Структура пацієнтів з генералізованим (міліарним) туберкульозом за статтю



Середній вік пацієнтів, навпаки, коливався в незначних межах, а розподіл вікових груп відображав загальносвітовий тренд переважання осіб вікової категорії 20-39 років серед хворих на туберкульоз (Таблиця 4).

Таблиця 4
Вікова структура пацієнтів з міліарним (генералізованим) туберкульозом

Область	0-9	"10-19"	"20-29"	"30-39"	"40-50"	"50-60"	"60-70"	70 і стар- ше	Середній вік
Одеська	10	24	180	668	551	245	78	18	40,7
Львівська	-	-	6	20	13	3	2	2	40,9
Миколаїв- ська	-	-	2	9	4	3	-	-	39,1
Херсонська	1	2	77	321	390	199	87	22	44,6
Всього	11	26	265	1018	958	450	167	42	
% серед усіх пацієнтів	0,4%	0,9%	9,0%	34,7%	32,6%	15,3%	5,7%	1,4%	

Оскільки, за даними літератури відомо, що розвиток генералізованих форм туберкульозу передусім пов'язаний з супутньою ВІЛ-інфекцією, ми проаналізували питому вагу ВІЛ-позитивних пацієнтів з міліарним туберкульозом у зазначених областях. Загалом, у досліджених регіонах ВІЛ-позитивний статус слабо корелював з наявністю діагнозу генералізованого туберкульозу (коефіцієнт кореляції – 0,5). Питома вага ВІЛ-позитивних пацієнтів серед хворих з генералізованим туберкульозом закономірно була вищою в регіонах з більшим поширенням ВІЛ-інфекції серед усіх пацієнтів. Проте, ця різниця коливалася у широких межах – від перевищення середньої питомої ваги ВІЛ-позитивних серед хворих на туберкульоз

майже у п'ять разів у Львівській області, до різниці о 4,7% у Херсонській області (Таблиця 5).

Таблиця 5
Питома вага ВІЛ-позитивних пацієнтів з міліарним туберкульозом

Область	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, %*
Одеська	47%	78%
Львівська	16%	76%
Миколаївська	41%	83%
Херсонська	22%	26%

Дані про імуносупресію і вірусне навантаження були доступні лише в обмеженій групі у ВІЛ-позитивних пацієнтів з Херсонської і Одеської області. Ці дані закономірно свідчать про домінування пацієнтів з імуносупресією і вірусним навантаженням понад 10000 на мкл. Незважаючи на вкрай обмежену кількість даних, понад половини пацієнтів з Херсонської області, стосовно яких був проаналізований рівень CD4, мали вкрай тяжкий ступінь імуносупресії (вміст CD4 <50кл/мкл). Такий базисний тяжкий рівень імуносупресії є передумовою тяжкого перебігу туберкульозу з множинними ураженнями і гіршими результатами лікування. Натомість, в Одеській області таких пацієнтів було лише 10,4%. Різниця у тяжкості імуносупресії серед виявлених пацієнтів на ТБ/ВІЛ у двох областях є, зокрема, непрямою ознакою різної якості спостереження ВІЛ-позитивних осіб, адже за ефективних скринінгових і профілактичних програм, пацієнти з ТБ/ВІЛ виявляються на тлі вищого рівня CD4, і, відповідно, менш тяжкої імуносупресії (Таблиця 6).

Таблиця 6
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%

Водночас, в Одеській області 83,6% мали значне вірусне навантаження (понад 10 000 копій/мкл) і в кожного четвертого виявлена концентрація понад 1 000 000 копій/мкл (Таблиця 7).

Таблиця 7
Наявні дані про вірусне навантаження у хворих на міліарний (генералізований) туберкульоз

	Херсонська область		Одеська область	
		%		%
Всього пацієнтів з наявними даними	160		1046	
з них пацієнтів з рівнем >1000000 копій/мкл	10	6%	271	26%
з них пацієнтів з рівнем >10000 копій/мкл	100	62%	874	84%
з них пацієнтів з рівнем <1000 копій/мкл	23	14%	158	15%
з них пацієнтів з рівнем 40 і менше копій/мкл	4	2%	157	15%

Проаналізовані часові співвідношення виявлення ВІЛ-інфекції і туберкульозу в Одеській області. 288 (20,3%) ВІЛ-позитивних пацієнтів мали ВІЛ-позитивний статус, визначений задовго до діагностики туберкульозу (1996-2015). Усі ці пацієнти, за винятком одного, який не отримував лікування ВІЛ, перебували на АРТ впродовж більш ніж року, тож розвиток захворювання не може бути пояснений синдромом відновлення імунної системи (СВІС). Серед 1130 пацієнтів з пізніше встановленим діагнозом, у 326 (28,9%) туберкульоз був виявлений у терміни 30-365 днів після початку АРТ, що може

свідчити про зумовленість захворювання СВІС. У цій же групі АРТ не отримували 194 пацієнта (13,8%), лише у 28 (2,5%) ВІЛ був виявлений після туберкульозу. Тож, вибірковий аналіз співвідношень часу виявлення ВІЛ і туберкульозу у пацієнтів з генералізованим туберкульозом у цій області свідчить про переважання неефективної АРТ або і недосконалого спостереження ВІЛ-позитивних осіб як причини розвитку цієї форми захворювання над пізнім виявленням і пізнім призначенням АРТ.

Лише з Херсонської області надійшли дані про поширеність іншої супутньої патології серед хворих на генералізований туберкульоз. Тяжкі супутні захворювання, крім ВІЛ, були наявні у 50 пацієнтів (4,5% усіх хворих з генералізованим туберкульозом); 8 з цих хворих були ВІЛ-позитивними. Ці захворювання включали:

√ Психічні розлади - 29 випадків (шизофренія – 11 випадків, соматогенні психічні розлади, органічні розлади особистості і поведінки, психічні і поведінкові розлади, зумовлені вживанням алкоголю; психічні і поведінкові розлади, зумовлені вживанням психоактивних речовин, гострий психоз – по 2 випадки, неуточнені психічні розлади - 3 випадки, хвороба Альцгеймера, судинна деменція, енцефалопатія складного генезу, змішаний розлад особистості – по одному випадку).

- Сифіліс – 3 випадки
- Ампутація кінцівок – 2 випадки
- Перелом шийки стегна - 1 випадок
- Двобічна сліпота - 1 випадок

Тож, ВІЛ-інфекція не є єдиним захворюванням, асоційованим з генералізованим туберкульозним процесом, проте відсутність інформації стосовно поширення зазначеної супутньої патології серед генеральної сукупності хворих на туберкульоз в Херсонській області та даних з інших областей, унеможливає визначення кореляцій.

Аналіз найбільш значущих для швидкості діагностики часових проміжків свідчить на підтримку даних 2016 року, отриманих у проєкті USAID «Посилення контролю за туберкульозом в Україні» про найдовшу затримку на етапі звернення за медичною допомогою, менший проміжок між зверненням на первинну ланку і прийнятну затримку до тижня (крім Херсонської області) між зверненням до протитуберкульозної служби і призначенням адекватного лікування. Натомість, слід зазначити, що напряду не можна порівнювати отримані дані про часові проміжки від звернення до протитуберкульозної служби до початку лікування туберкульозу з процитованими даними 2016 року, адже останні розраховувалися до початку стандартної схеми лікування мультирезистентного туберкульозу за даними Xpert MTB/RIF, тобто в подальшому схема лікування могла змінюватися і, відповідно, зазначені часові проміжки подовжуватися (Таблиця 8).

Таблиця 8

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

Область	Часовий проміжок між появою перших симптомів і зверненням до ЗЛМ (днів)	Max	Часовий проміжок між зверненням на первинну ланку і направленням до ТБ служби (днів)	Max	Часовий проміжок між зверненням до ТБ служби і призначенням лікування з урахуванням чутливості (днів)	Max
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%

Водночас насторогу викликають такі дані:

1. Мінімальне значення всіх зазначених проміжків становило 0 днів, що є нереалістичним, і вказує на недостовірне визначення часових проміжків. Це значно спотворює отримані дані, у тому числі і середнє значення проміжків, потребує вибраковки решти даних, що лежать поза межами логічності (рестрикційний аналіз), а також більш суворого контролю за якістю введення даних.

2. Затримка перенаправлення та початку лікування до 243 та 367 днів (Одеська область), хоча і потребує перевірки у сенсі достовірності введення даних, створює серйозний ризик несприятливого результату лікування на тлі міліарного (генералізованого) туберкульозу, відомого швидким перебігом. Дані про затримку більш року також були виключені у процесі рестрикційного аналізу.

Локалізації туберкульозного процесу, встановлені на додачу від легеневої (зарєстрованої в усіх пацієнтів з досліджуваної когорти) також не демонстрували трендів та значно відрізнялися в різних регіонах (Таблиця 9).

Таблиця 9
Позалегенові локалізації туберкульозу, зареєстровані у пацієнтів з генералізованим (міліарним) туберкульозом більш ніж в одному випадку

	Одеська (N=1774)	%	Львів- ська (N=49)	%	Херсонська (N=1099)	%	Микола- ївська (N=21)
Нервова система і мозкові оболонки	66	4%	13	26%	9	1%	-
Внутрішньогрудні лімфатичні вузли	966	54%	7	14%	86	8%	2
Гортань, трахея, бронхи	38	2%	-	-%	35	3%	-
Кишківник	16	1%	2	4%	10	1%	-
Кістки і суглоби	31	2%	1	2%	2	0,2%	-
Око	2	0,1%	-	-%	-	0,0%	-
Периферичні лімфатичні вузли	145	8%	5	10%	4	0,4%	-
Плевра	503	28%	-	-%	74	7%	-
Сечостатева система	4	0,2%	6	12%	3	0,3%	-

Значні розбіжності, зокрема, у реєстрації таких поширених форм позалегенового туберкульозу як туберкульоз плеври (Одеська область – 28%, Львівська і Миколаївська область – 0), внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (Одеська область 54%, Херсонська область - 8%), а також майже повна відсутність реєстрації позалегенових локалізацій у пацієнтів з діагнозом «міліарний туберкульоз» з Миколаївської області також робить неможливим аналіз трендів та кореляцій, і вказує на можливу гіпо- або гіпердіагностику випадків.

Співвідношення частоти лабораторного підтвердження, виявлення хіміорезистентності і ВІЛ-інфекції у пацієнтів з генералізованим туберкульозом також не демонстрували закономірностей, зважаючи, що коефіцієнт варіації понад 33% унеможливорює аналіз закономірностей (Таблиця 10).

Таблиця 10

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

Область	Хіміорезистентний туберкульоз	Лабораторне підтвердження	ВІЛ-позитивні пацієнти
Одеська	12	48	80
Львівська	20	52	76
Миколаївська	11	83	83
Херсонська	60	91	26
Коефіцієнт варіації	90	32	41

Певною мірою така розбіжність може бути пояснена складністю отримання матеріалу, придатного для лабораторного підтвердження туберкульозу, отже і виявлення хіміорезистентності у пацієнтів з генералізованими ураженнями, особливо на тлі ВІЛ-інфекції. Показовим у цьому відношенні здається приклад Одеської області, де, незважаючи на те, що 80% пацієнтів з генералізованим туберкульозом були позитивними, досягнуто 48% лабораторного підтвердження діагнозу, причому, лише 12% цієї когорти пацієнтів мали хіміорезистентність. Останній факт може свідчити на користь більш частоті реактивації туберкульозної інфекції у пацієнтів з тяжкою імуносупресією, для якої менш характерно зараження хіміорезистентними штамми.

За типами з великим відривом переважали нові випадки (Таблиця 11), підтверджуючи визначальну роль гіперреактив-

ності або імуносупресії у виникненні генералізації туберкульозного процесу.

Таблиця 11
Типи випадків серед хворих з міліарним (генералізованим) туберкульозом

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

Аналіз шляхів виявлення позалегеневих уражень не надав переконливих та придатних для узагальнення даних, адже, поодинокі вказання на додаткові лабораторні дослідження були отримані лише з Херсонської області (Таблиця 12).

Таблиця 12
Результати лабораторного дослідження зразків з позалегеневих джерел (Херсонська область)

Джерело	Кількість обстежених пацієнтів	Позитивний результат бактеріологічного/молекулярно-генетичного дослідження
Плевральна рідина	80	28
Вміст бронхів	41	17
Спинномозкова рідина	5	3
Сеча	1	-

Тяжкість захворювання закономірно вплинула на результати лікування цієї найбільш несприятливої форми туберкульозу (Таблиця 13). При цьому, варіативність даних набагато перевищувала розбіжності у результатах лікування решти випадків туберкульозу (за даними ЦГЗ), що може бути пояснене як різними підходами до лікування складних станів, так і неоднорідністю критеріїв діагностики. У будь якому випадку, враховуючи поріг 33% варіації як критерії придатності даних до інтерпретації, лише смертність пацієнтів у стаціонарі впродовж перших 30 днів (виділено) виглядає показником, придатним для узагальнення. З інструментальних досліджень зі всього масиву даних є вказання лише на проведення КТ грудної порожнини і органів черевної порожнини (5 випадків) і КТ голови (1 випадок); всі повідомлення з Херсонської області.

Таблиця 13
Результати лікування міліарного (генералізованого) туберкульозу

	Померли		Померли до 30 днів після госпіталізації		Перерване лікування		Лікування завершене		Невдача	
	Абс.	%	Абс.	% від усіх випадків смерті	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Одеська область	327	18%	167	51%	165	9%	556	31%	358	20%
Львівська область	10	22%	5	50%	-	-%	15	33%	8	17%
Миколаївська область	9	50%	7	78%	-	-%	5	28%	3	17%
Херсонська область	147	13%	67	46%	113	10%	150	14%	390	36%
Коефіцієнт в араіації	122%	63%	124%	26%	60%	58%	142%	33%	112%	39%

2.1. Труднощі діагностики генералізованих форм туберкульозу

В інтерв'ю експерти різного рівня висловлювали різні погляди на алгоритми діагностики генералізованого туберкульозу, зазначали, що підтвердити діагноз у даному випадку набагато складніше, ніж при легеневих формах. Серед головних труднощів діагностики згадувалися:

- Швидке прогресування захворювання

«Генералізовані форми ТБ не визначаються так часто в Україні як МРТ ТБ. Але ці хворі є найбільш тяжкими, і внаслідок ускладнення діагностики, і запізнього початку лікування, значна частина цих хворих вмирає і дуже часто буває так, що ми діагностуємо генералізовані форми ТБ вже в термінальній стадії, або на розтині...це є проблема, яку протитуберкульозні служби наодинці просто не можуть вирішити, адже, для лікування генералізованих форм туберкульозу, потрібні спеціальні діагностичні заходи, які можуть здійснити спеціалісти вузького профілю».

Експерт національного рівня

«Генералізований я багато разів бачила на розтині, коли нирки уражені, селезінка, кишківник, центральна нервова система, легені».

Лікар-фтизіатр обласного протитуберкульозного диспансеру

- Негативні результати рутинних методів діагностики (дослідження мокротиння, рентгенограма грудної клітки) зокрема у ВІЛ-позитивних осіб з тяжкою імуносупресією. Майже всі фахівці СНІД-центрів і окремі фтизіатри вказували на те, що чим більш тяжкою є стадія імуносупресії, тим тяжче встановити діагноз за даними загальноприйнятих обсягів обстеження, що включають оглядову рентгенограму грудної клітки і дослідження мокротиння. До цього додається задовільне самопочуття, що також часто буває навіть при пошире-

них процесах у цих хворих. Натомість саме ці пацієнти найчастіше хворіють на генералізований туберкульоз.

«Якщо у пацієнта є важка Т-хелперна недостатність, то..... можуть бути зміни туберкульозного характеру, але вони не будуть візуалізуватися на рентгенограмі, вони лише можуть бути якась легка інфільтрація чи міліарний туберкульоз, який видно на комп'ютерній томограмі чи при відсутніх змінах на рентгенограмі. У цьому місяці у мене були двоє таких пацієнтів. Це і є однією з перешкод у ранній діагностиці, коли пацієнт відмовляється через відсутні кошти, чи через відносно задовільний загальний стан пацієнт відмовляється від подальшого обстеження, оскільки він в цьому не має потреби, чи не має можливостей, не бачить потреби»

Фтизіатр СНІД-Центру

«У минулому році у мене була така пацієнтка, що в легенях на рентгені було нормально, ми нічого не виявляли. Вона поступила в інфекційне відділення, вона по довірі стояла, але не отримувала, по їхній термінології «потсряшка», серопозитивна ВАРТ вона не отримувала, діагноз у неї якби був, але не підтверджений. І в неї була підозра на менінгіт. І, коли ми взяли в неї люмбальну пункцію, і в неї, була описана плівка і лімфоцити, що було притаманно для тубменінгіту, ми навіть на своєму рівні запідозрили в неї тубменінгіт. Не дивлячись на те, що на рентгені були більш-менш нормальні, ми хвору перенаправили в тубдиспансер, вона там померла, там підтвердилося, що це генералізована інфекція. І, знову ж таки, на фоні імунodefіциту».

Районний фтизіатр

«[Основною причиною формування генералізованих форм є] невчасна діагностика ВІЛ-інфекції, невчасне виявлення позалегеневих форм ТБ, зокрема занедбані форми ТБ без бактеріовиділення, а результатом цього є низька насторога суміжних фахівців».

Експерт національного рівня

√ Недосконалість методики лабораторного дослідження зразків з позалегенових джерел. Отримання і пробопідготовка матеріалу з позалегенових джерел становить значні труднощі, адже цей матеріал є важкодоступним і містить меншу концентрацію збудника, тому доступні методи часто дають хибно-негативний результат. У таких випадках призначають так звану стандартну терапію, яка при наявності хіміорезистентності збудника не є ефективною, тобто захворювання прогресує.

«...немає у нас розуміння, що можна сіяти кров на ТБ».

Експерт національного рівня

«Рекомендується застосування методу Джин-експерт для мокротиння, спинномозкової рідини для діагностики ТБ центральної нервової системи, а також лімфатичних вузлів для діагностики ТБ лімфатичних вузлів. Для решти форм ТБ – це є проблема. Можна використовувати, але ми не очікуємо на дуже добрий результат».

Експерт національного рівня

√ Відсутність загально-національного стандарту діагностики

«Генералізовані форми ТБ, на відміну від решти форм, супроводжуються швидкою клінікою, і може статися так, що алгоритм діагностики є таким самим, як і в будь-яких випадках ТБ, тобто людина звертається до сімейного лікаря, або сама звертається до фтизіатра..... Але частіше буває так, що людина потрапляє в тяжкому стані до якогось загального відділення, має високу температуру тіла, тяжку поліорганну недостатність, і починається діагностичний процес, впродовж якого може бути виявлений генералізований ТБ, так само, як і будь-яка інша інфекція або будь-яке інше захворювання. У цьому напрямку першочерговими заходами є дослідження мокротиння, якщо це можливо...це обстеження грудної клітки, але слід пам'ятати, що унаслідок позалегенового ураження навіть за тяжкого перебігу хвороби, оглядова рентге-

нограма може бути нормальною, вона може не виявити...в такому випадку доцільним є застосування КТ грудної клітки чи черевної порожнини, чи голови, чи всіх 3 локалізацій...Це обов'язкове дослідження на ВІЛ-інфекцію, це ендоскопічні методи діагностики та локалізацією найбільш визначеної клініки, тому що є різні варіанти...це за показаннями може бути гістологічне дослідження, але ми пам'ятаємо, що за тяжкого стану дуже інвазійні методи можуть бути обмежені. Ну, і якщо ідеться про високий ризик ТБ, наприклад, у людини з ВІЛ-інфекцією, то є сенс призначати лікування ТБ навіть без належного підтвердження, адже ми пам'ятаймо, що ТБ є головною опортуністичною інфекцією, і все одно ризик ТБ є набагато більшим, ніж ризик будь-якого іншого захворювання ВІЛ-позитивних людей. Але, в цьому випадку ми маємо продовжувати пошук і визначати інші опортуністичні інфекції, і, навіть, у випадку, коли вони підтверджені, ми зобов'язані закінчити призначене лікування з огляду на можливість розвитку МРТ ТБ при завчасному перериванні. [чи бувають випадки пасивного виявлення генералізованих форм ТБ?]Вони частіше бувають пасивними, адже ці люди в тяжкому стані надходять до медичних закладів».

Експерт національного рівня

- Складність діагностичних методів та недостатня обізнаність сімейних лікарів та лікарів неспеціалізованої мережі про доказові підходи до діагностики

«Частіше буває так, що людина лікується від якогось захворювання, і не має гадки, що в неї ТБ. Інше питання – коли людина лікується, і у лікаря виникає підозра, часто буває, що лікар просто не хоче говорити це пацієнту, адже він очікує негативну реакцію...тобто, одна річ, коли жінка лікується від хронічного анекситу або безпліддя – це такий стан, який не викликає стигми і самотигми, а інша річ, коли жінці говорять, що це захворювання може бути викликане ТБ...це певний бар'єр. Тим більше пересічний лікар, як гінеколог, може

лише висловити підозру, він не може підтвердити. Тобто, лікарі часто не хочуть це говорити, так само, як пацієнти не хочуть цього чути, не хочуть сприймати і виконувати діагностичні маніпуляції, які частіше є інвазійними, дорогими і неприємними. [перешкоди з боку медичної системи] пов'язані просто з вертикалізацією системи, коли люди, які мають в доступі інвазійні, дорогі методи дослідження не мають думки про ТБ, а протитуберкульозна служба навіть якщо має цю думку не має методів дослідження. Тобто це потребує певної взаємодії, якої бракує».

Експерт національного рівня

«...генералізований туберкульоз - це дуже складно, якщо є ТБ центральної нервової системи, ми можемо в лікворі побачити, Джин-експерт або мікобактерію ТБ від 15%, а генералізований ТБ – це ТБ по клінічному діагнозу, вимагає точного дотримання протоколу. Чи не викликали б ми грамотного офтальмолога, який знає, як виглядає хоріорініт, його в протоколі немає, послідовність клінічної тактики. Завжди повинні бути лікарі з високим рівнем кваліфікації, що працюють в команді. Доступ до досліджень крові, якби ми посіяли кров пацієнтові, там потрібні певні правила, можливо ми б мікобактерію висіяли з крові. Ніхто не хоче цим займатися».

Експерт національного рівня

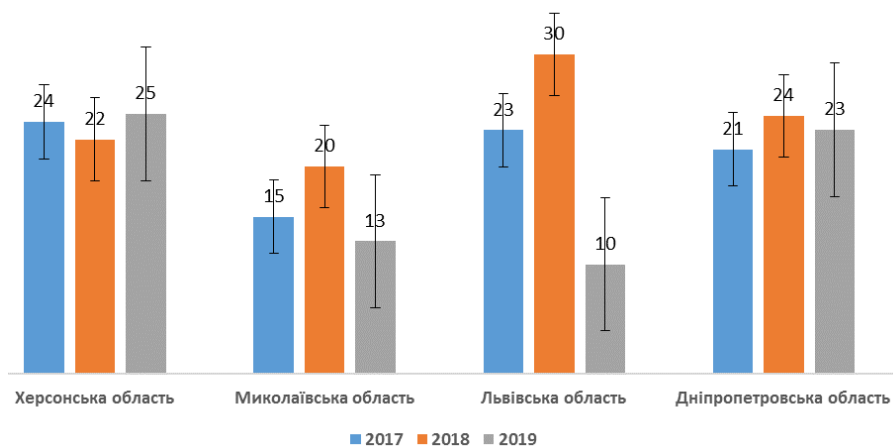
Розділ 3.

БАР'ЄРИ ДОСТУПУ ПАЦІЄНТІВ ДО ДІАГНОСТИКИ МР ТБ В РЕГІОНАХ З РІЗНИМ РІВНЕМ ОХОПЛЕННЯМ МОЛЕКУЛЯРНО- ГЕНЕТИЧНИМИ МЕТОДАМИ ОБСТЕЖЕННЯ

У рамках дослідження проаналізована тривалість часових проміжків між зверненням на первинну ланку допомоги і перенаправленням до протитуберкульозного закладу, а також між зверненням до протитуберкульозного закладу і призначенням адекватного (з урахуванням профілю чутливості збудника) лікування в Миколаївській, Херсонській, Львівській та Дніпропетровській областях. Різниця в підходах до діагностики МР ТБ у зазначених регіонах полягає в доступності в Миколаївській і Львівській областях експрес-діагностики за методом лінійних зондів (Хайн-тест), здатної впродовж робочого дня визначати резистентність до ізоніазиду, рифампіцину, фторхінолонів та ін'єкційних препаратів. Наразі, метод лінійних зондів є єдиним експрес-методом лабораторної діагностики, здатним розрізнити туберкульоз з розширеною хіміорезистентністю від решти форм МР ТБ, і таким чином прискорювати призначення адекватного лікування при будь-якому типі резистентності. Проте, поставлені в Україну автоматичні апарати для проведення аналізу мають потужність, яка набагато перевищує робочу загрузку «вузлових» бактеріологічних лабораторій. Тому існує практика, ще раз підтверджена в інтерв'ю з надавачами послуг, накопичення зразків для дослідження таким чином, щоб видавати результати не пізніше ніж через тиждень. Такий підхід очікувано знижує ефективність у впровадженні експрес-методу, адже внаслідок невисокої чутливості методу лінійних зондів, дослідження передусім доцільне у позитивних за мазком пацієнтів, в яких культура зазвичай дає ріст протягом перших 8-12 днів, тож до того часу необхідність експрес-методу відпадає.

Решта методів діагностики МР ТБ, зокрема дослідження за методом Хpert MTB/RIF культуральне дослідження на рідкому середовищі впродовж 2016-2019 років були 100% доступні на всій території України(Рисунок 5).

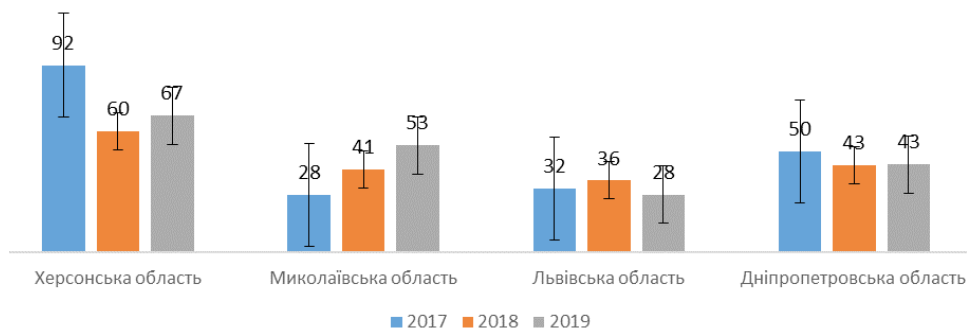
Рисунок 5. Кількість днів між зверненням до протитуберкульозної служби і призначенням лікування МРТБ (Нові випадки)



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

Терміни призначення адекватних режимів у випадках повторного лікування є очікувано довшими, при цьому, у Львівській області у 2019 році спостерігалось зниження і без того найнижчого показника серед чотирьох регіонів, а у Миколаївській області, навпаки, зареєстровано суттєве подовження терміну очікування лікування (Рисунок 6, позначене середньоквадратичне відхилення між регіонами).

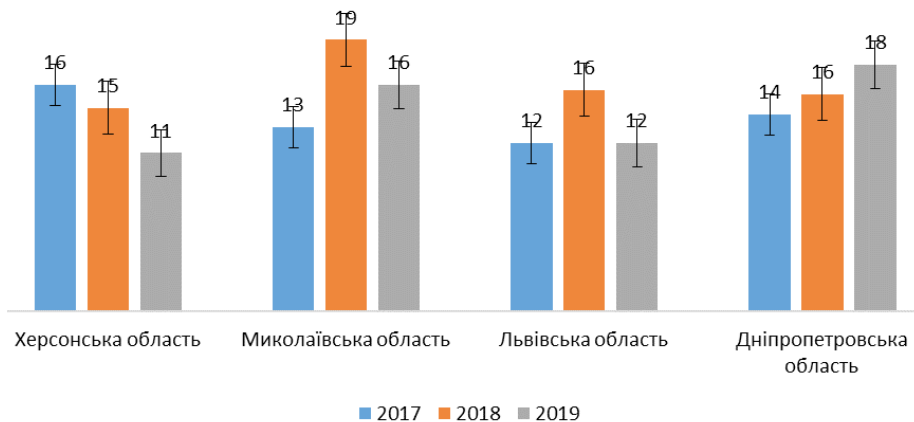
Рисунок 6. Кількість днів між зверненням до протитуберкульозної служби і призначенням лікування МРТБ (випадки повторного лікування)



Забезпечення закладів первинної ланки апаратами Хpert МТВ/RIF, яке розпочалося у 2018 році, мало вплинути на збільшення ефективності скринінгу на первинній ланці і скорочення термінів перенаправлення до протитуберкульозної служби. Більше того, вперше лікарі первинної ланки мають можливість виставити діагноз МР ТБ, тож у відповідальності протитуберкульозної служби залишається виключення туберкульозу із розширеною резистентністю за допомогою лінійних зондів або культурального тесту медикаментозної чутливості.

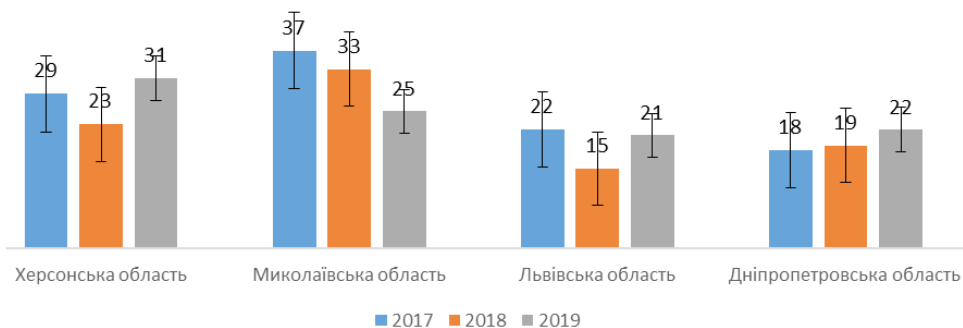
Результати аналізу цих ключових часових проміжків свідчать про значне скорочення термінів перенаправлення нових випадків у Херсонській, і меншою мірою – у Львівській областях, та, навіть, деяке збільшення у Миколаївській і Дніпропетровській областях (Рисунок 7, позначене середньоквадратичне відхилення між регіонами).

Рисунок 7.
Кількість днів між зверненням на первинну ланку і направленням до протитуберкульозної служби (нові випадки)



Парадоксально довшими ці часові проміжки виявилися стосовно випадків повторного лікування, адже інформація про туберкульоз в анамнезі могла б прискорити діагностичний пошук (Рисунок 8, позначене середньоквадратичне відхилення між регіонами).

Рисунок 8.
Кількість днів між зверненням на первинну ланку і направленням до протитуберкульозної служби (повторні випадки)



Розділ 4.

РЕГІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ АЛГОРИТМІВ ДІАГНОСТИКИ МР ТБ І ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА КЛІНІЧНИХ МАРШРУТІВ ПАЦІЄНТІВ

Регіональні особливості, на яких наголошували респонденти, стосувалися здебільшого доступу до швидких методів діагностики мультирезистентного ТБ. Вочевидь, наявність доступу до експрес методу в своєму регіоні (метод лінійних зондів, Хайн-тест) значно пришвидшує діагностику. Тож, респонденти зі Львова і Миколаєва вказували на можливість отримати дані, достатні для призначення адекватного лікування впродовж декількох днів, а респонденти з Одеси і Херсона говорили про затримку діагностики, пов'язану з необхідністю чекати даних повного тесту медикаментозної чутливості до 1,5 місяців. Проте, з відповідей лікарів випливає, що навіть позитивні за мазком мокротиння пацієнти (обов'язкова когорта для обстеження за цим методом) не завжди надходять до стаціонару з результатами швидких тестів.

«Він поступає сюди уже обстежений на «Хайн-1» і зрозуміло, у нього БК+ чи БК-. Якщо БК+, він лягає в лікарню. Якщо район мав змогу направити сюди харкотиння за сутки, за двох до приїзду хворого і ми вже знаємо, що в нього стійка форма туберкульозу, то він відразу лягає у відділення резистентного туберкульозу. Якщо хворий просто має палички туберкульозу, і нам невідомо, вони резистентні чи нерезистентні, він лягає у відділення, де лікують нерезистентний туберкульоз, звичайний туберкульоз. Він лягає у окрему палату, і у нього у відділенні відбирають мокроту на це детальне обстеження резистентності, і за дві-три доби ми знаємо, у нього все-таки туберкульоз МР ТБ чи звичайний. Якщо він звичайний, він в тому відділенні і залишається. Якщо він МР

ТБ, він з речами через дві-три доби переїжджає в цей корпус, де лікуються МР ТБ-хворі»

Лікар обласного протитуберкульозного диспансеру,
м. Миколаїв

В останній цитаті звертає на себе увагу правильна практика розподілу потоків пацієнтів, навіть, в умовах браку одномісних палат: позитивний за мазком хворий ізолюється до отримання результатів тестів медикаментозної чутливості.

У той же час, окремі фтизіатри демонструють повне незрозуміння сутності діагностики за методом лінійних зондів, переваг та недоліків методу, а також шляхів перенаправлення для діагностики. Більше того, брак знань стосується також традиційних методів культуральної діагностики.

«[Його [методу лінійних проб] переваги, що там не тільки до рифампіцину чутливість визначається. Там кілька картриджів до різних препаратів. [А куди можна перенаправити?] Я думаю, в Києві це є. [Тобто навіть не в межах міста?] Так. [Він дорогий?] Так. Він дорогий. [У чому його недолік?] Дорогі картриджі³. [Культуральні дослідження на рідкому поживному середовищі. Скільки часу займає проходження процедури?] Максимально, по-моєму, сімдесят днів⁴.»

Лікар-фтизіатр обласного протитуберкульозного диспансеру, м.Дніпро

Жоден з респондентів не пригадав про відомий йому випадок направлення мокротиння для дослідження за методом

³ Обмеження методу лінійних проб полягає не у вартості картриджів, а у недостатній чутливості методу, в результаті найбільша ймовірність отримати позитивний результат є у пацієнтів, позитивних за мазком, в яких зазвичай традиційний культуральний ТМЧ може бути отриманий у коротші терміни. Проте у пацієнтів, негативних за мазком мокротиння, в яких культуральні дослідження потребують більше часу, чутливість методу є нижчою.

⁴ Негативний результат посіву МБТ на рідкому середовищі видається у максимальний термін 42 дні

лінійних проб до іншої області. Окремі респонденти з Миколаївської і Львівської області вказували на необхідність чекати результат до тижня, помилково вважаючи це невід'ємною особливістю методу, у той час як така затримка є відповіддю на необхідність зібрати певну кількість зразків для одночасного дослідження для економії розхідних матеріалів і затрат праці. За налагодженого транспортування мокротиння з інших областей до «вузлових» лабораторій можливо одночасно прискорити діагностику за цим методом за рахунок пришвидшення накопичення необхідної кількості зразків і охопити експрес-діагностикою туберкульозу з розширеною резистентністю більшу кількість областей.

«Тому я хотіла би, щоб Хайн-тест... Ну, бистріше я його не можу надихнути, це така програма, вона так робить, але ж хотілось би, щоб більше спеціалістів було лабораторних, щоб вони могли більше інтерпретувати і більше використовувати ці методи. І більше розходів було, щоб вони не були перебоями. Але від нас це не залежить, залежить від поставок в країну, тому на місці робочому у нас вистачає всіх методів в повному обсязі, і ми їх використовуємо, все дуже добре»

Лікар обласного протитуберкульозного диспансеру
м.Миколаїв

«... «Хайн-тест» робиться від двох днів до тижня, тому що цей апарат ще більш поглиблений».

Лікар обласного протитуберкульозного диспансеру м.Львів

Характеризуючи алгоритми діагностики генералізованого туберкульозу і експерти з національного рівня, і лікарі різних фахів з регіонів у різну міру повноти характеризували загальні підходи і складності діагностики (див. Розділи 1-2). Обмеження дослідження, зокрема відсутність даних про заклад, в якому застосовувалася діагностика за методом Хpert MTB/RIF, а також різні додаткові дані про випадки (рівень CD4 та

вірусне навантаження у ВІЛ-позитивних пацієнтів, частота супутньої патології, результати інструментальних досліджень, обстеження зразків з позалегенових джерел) не дозволяє переконливо порівняти підходи до діагностики. Незважаючи на це, сама можливість отримати окремі дані в одних областях, і неможливість в інших, свідчить про різну якість як застосування діагностичних клінічних алгоритмів, так і реєстрації випадків.

Респонденти майже не торкалися питань складнощів діагностики мультирезистентних форм позалегенового і генералізованого туберкульозу. Поодинокі респонденти вказують на складнощі лабораторного дослідження матеріалів з позалегенових джерел, зокрема, у ВІЛ-позитивних пацієнтів.

«Недоліками лабораторних методів є те, що ми можемо мати негативні результати при наявному туберкульозі, коли є обмежені вогнища легеневі. Або негативні результати ми можемо отримувати, коли є позалегенові. Але, теж можемо чи ліквор обстежувати, чи мазки-відбитки у лімфовузлах. Гістологічні дослідження ми можемо... перевагами є, що вдається підтвердити діагноз чи вдається ще додаткові – онкологію і т. д., отримати додаткові верифікаційні результати. Але в пацієнтів при важкій Т-хелперній недостатності ми можемо отримувати негативні результати при наявному туберкульозі... відповідно, комп'ютерна томографія чи МРТ – однозначно плюси цьому обстеженню. Але висока вартість і неможливість всім пацієнтам це обстеження зробити... і про план-тест – це моє особисте бачення, доступність методу. Усувається такий момент, як неможливість отримати необхідну кількість матеріалу, як при заборі мокротиння».

Лікар-фтизіатр

Лише один з респондентів розповів про приклад вдалої діагностики МР ТБ з позалегенових джерел:

«...на нашій базі працюють практично всі вузькі фахівці... туберкульоз же може бути генералізованим, він вражає не тільки легені, він вражає всі органи і системи, тому у нас працюють окулісти, у нас є [можливості діагностики] туберкульозу очей, працює ЛОР-лікар. У нас зараз лежить дівчинка з хіміорезистентним туберкульозом вуха.»

Лікар-фтизіатр, м.Одеса

Загалом, простежувалася така закономірність: чим більше випадків туберкульозу і ВІЛ виявлялося в регіоні, тим більшу обізнаність стосовно можливостей діагностики і менше дискримінаційного відношення демонстрували респонденти. Так само, у регіонах з найменшою захворюваністю на туберкульоз жоден з респондентів не виказав занепокоєності тим, що прогресування невчасно діагностованого туберкульозу (наприклад, від ізольованого позалегенового до генералізованого) та затримка у визначенні профілю резистентності на тлі надмірної госпіталізації призведе до внутрішньолікарняного поширення інфекції.

ВИСНОВКИ І РЕКОМЕНДАЦІЇ

Висновки

1. Діагностика туберкульозу зазнала значного удосконалення і прискорення в останні роки.

2. Лікарі в регіонах добре обізнані про необхідність лабораторного підтвердження та ефективні алгоритми діагностики мультирезистентного туберкульозу. Знання з діагностики генералізованих форм туберкульозу є менш повними.

3. Впровадження молекулярно-генетичних методів діагностики мультирезистентного туберкульозу за допомогою методу лінійних зондів істотно прискорило призначення адекватних схем лікування туберкульозу у Львівській і Миколаївській областях.

4. Причини затримки діагностичного процесу:

1) Відсутність стандартного визначення випадку генералізованого ТБ унаслідок об'єктивних складнощів діагностики, важкодоступності високотехнологічних досліджень, відсутності на національному рівні єдиного порядку діагностики генералізованих і позалегенових уражень, слабкої обізнаності лікарів про доказові підходи до діагностики.

2) 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.

3) Незважаючи на безоплатність основних методів діагностики, для пацієнтів важкими є витрати на поїздки до фахівців та додаткові методи обстеження, особливо при позалегенових формах туберкульозу.

4) Складні життєві обставини виключають власне здоров'я з кола пріоритетів у частини пацієнтів.

5) 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 можуть звести нанівець переваги швидкої діагностики⁵.

б) 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).

5. Унаслідок обмежень дослідження не встановлено переконливих кореляцій між ВІЛ-інфекцією, хіміорезистентністю збудника туберкульозу, і ризиком розвитку генералізованих форм туберкульозу. Потребує додаткового вивчення також поширення іншої супутньої патології.

⁵ Унаслідок обмежень дослідження невідомо, яка частина пацієнтів пройшла обстеження за методом Xpert MTB/RIF саме на етапі первинної допомоги

Рекомендації

1. Запровадження стандартного визначення випадку генералізованого туберкульозу.
2. Організувати навчання фахівців усіх рівнів медичної допомоги з питань виявлення та діагностики генералізованих форм туберкульозу.
3. Забезпечити вчасну оцінку імунологічної і вірусологічної ефективності АРТ, прихильність 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. 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 спино-мозкової рідини) для проведення молекулярно-генетичних досліджень.
4. Регулярно проводити вибіркочну 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.
5. 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.

6. Організувати транспортування зразків до «вузлових» лабораторій, обладнаних апаратурою для дослідження за методом лінійних зондів, з метою створення оптимального робочого навантаження та пришвидшення видачі результатів.
7. Організувати логістичну модель транспортування мокротиння з метою створення оптимального робочого навантаження та пришвидшення видачі результатів молекулярно-генетичних тестів медикаментозної чутливості.
8. 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.
9. Розробити і затвердити на національному рівні алгоритм діагностики туберкульозу включно з генералізованими і позалегеневими формами захворювання.

Література

1. Алгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью на основе применения современных быстрых молекулярных методов. *Європейське бюро ВООЗ*, 2017.
2. Tuberculosis. Prevention, diagnosis, management and service organization. *NICE NG33*, 2016.
3. International Diseases Classification, IDC-10. *WHO*, 1992.
4. Iseman M.D. Extrapulmonary tuberculosis in adults. *A clinician's guide to tuberculosis. 1st ed.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 145–97.
5. Mert A., Arslan F., Kuyucu T. et al. Miliary tuberculosis. Epidemiological and clinical analysis of large-case series from moderate to low tuberculosis endemic country. *Medicine*, 2017. 96: 5(e5875).
6. Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States, 2016. [Http://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2016/pdfs/2016_Surveillance_FullReport.pdf](http://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2016/pdfs/2016_Surveillance_FullReport.pdf).
7. Miliary tuberculosis: A new look at an old foe/ *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 2016. 3: 13–27.
8. Sharma S.K., Mohan A., Sharma A. Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. *Indian J. Med. Res.* 2012. 135: 703–730.
9. Lewinsohn D.M., Leonard M.K., LoBue P.A. et al. Diagnosis of tuberculosis in adults and children. Clinical Practice Guidelines. *Clin. Infect. Dis.* 2017. 64(2): e1.
10. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. 161: 1376–1395.
11. Crump J.A., Reller L.B. Two decades of disseminated tuberculosis at a university medical center: The expanding role of mycobacterial blood culture. *Clinical Infectious Diseases*. 2003. 37:1037–1043.
12. Pacios E., Alcalá L., Ruiz-Serrano M. J. et al. Evaluation of bone marrow and blood cultures for the recovery of mycobacteria in the diagnosis of disseminated mycobacterial infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004. 10: 734–737.
13. Yu Wang, Xiao-Yan Tang, Ji Yuan et al. Bone marrow granulomas in a high tuberculosis prevalence setting. A clinicopathological study of 110 cases. *Medicine*. 2018. 97: 4.

14. Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational 'how-to'; practical considerations. *WHO*, 2014.
15. Marx J.E., Chan E.D. Tuberculous meningitis: Diagnosis and treatment overview. *Tuberculosis Research and Treatment*. 2011
16. Sharma S.K, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J. Med. Res.* 2004. 120: 316–353.
17. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Policy guidance. *WHO*, 2015
18. Bhalla A.S., Goyal A., Guleria R., Gupta A.K. Chest tuberculosis: Radiological review and imaging recommendations. *Indian J. Radiol. Imaging*. 2015. 25(3): 213-225.
19. Taheri S.M., Karimi M.A., Haghighatkhah H. et al. Central nervous system tuberculosis: an imaging-focused review of a reemerging disease. *Radiol. Res. Pract.* 2015.
20. Botha H., Ackerman C., Candy S. et al. Reliability and diagnostic performance of CT imaging criteria in the diagnosis of tuberculous meningitis. *Plos One*. 2012. 7(6).
21. Trivedi R., Saksena S., Gupta R.K. Magnetic resonance imaging in central nervous system tuberculosis. *Indian J. Radiol. Imaging*. 2009.19(4): 256–265.
22. Aljohaney A., Amjadi K., Alvarez G.G. A systematic review of the epidemiology, immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of pleural TB in HIV-infected patients. *Clini. Develop. Immunol.* 2012. Art. ID 842045. 9 p. doi:10.1155/2012/842045.
23. Solari L., Soto A., Van der Stuyft P. Performance of clinical prediction rules for diagnosis of pleural tuberculosis in a high-incidence setting. *Trop. Med. Int. Health*. 2017. 22(10): 1283–1292.
24. Chander A., Shrestha C.D. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels as a diagnostic marker in tuberculous meningitis in adult Nepalese patients. *Asian Pac. J. Trop. Dis*. 2013. 3(1): 16–19.
25. Shen Y., Wang T., Chen L. et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *Arch. Med. Sci.* 2013. 9(4): 601–607.
26. Tuon F.F., Litvoc M.N., Lopes M.I. Adenosine deaminase and tuberculous pericarditis – a systematic review with meta-analysis. *Acta Trop*. 2006. 99(1): 67–74.

Наукове видання

Марія Долинська, Олеся Трофименко

Звіт за результатами дослідження

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

Підписано до друку 25.03.2020. Формат 60×84 ¹/₁₆. Папір офсетний.

Гарнітура Times New Roman. Друк цифровий.

Умовн. друк. арк. 4,41. Наклад 300 прим. Зам. № 03/23.

Друк ТзОВ «Простір-М»

Свідоцтво ДК № 2167 від 21.04.2005 р.

79000, м. Львів, вул. Чайковського, 8

Тел.: (032) 261-09-05, e-mail: prostir.druk@gmail.com