

**Проекты методических рекомендаций
УДК 616-02-16-093**

К ВОПРОСУ О ВЫБОРЕ МЕТОДОВ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Д. В. Вахрушева, Н. И. Еремеева

*ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии», Министерство здравоохранения России,
г. Екатеринбург, Российская Федерация*

CHOOSING THE METHOD OF ETIOLOGIC TB DIAGNOSIS

Vakhrusheva D.V., Eremeeva N.I.

Ural Resaech Institute for Phthisiopulmonology, Ministry of Public Healthof Russia, Ekaterinburg, Russion Federation

Резюме

Статья посвящена систематизация представлений о современных возможностях и задачах, стоящих перед бактериологическими лабораториями противотуберкулезной службы. Создание нового порядка лечебно-диагностического процесса в учреждении необходимо начинать с достижения лабораторно-клинического консенсуса по спектру и количеству необходимых для клиники лабораторных исследований в рамках реализации основных принципов концепции: а) кратчайших сроков получения результатов; б) доступности обследования для всего населения, вне зависимости от географических особенностей мест проживания или социального статуса пациента; в) высокого качества, экономической эффективности и безопасности лабораторных исследований. В результате определится набор конкретных методов этиологической диагностики с учетом возможностей ресурсного обеспечения лаборатории. На основе анализа экономической целесообразности проведения в учреждении всего спектра и количества лабораторных исследований будет решен вопрос о применении аутсорсинга - передачи части исследований в другую (другие) лабораторию (и), имеющую (ие) больший ресурсный потенциал.

Ключевые слова: туберкулез, этиологическая диагностика

Resume

Systemization of modern methodical capacities and goals for TB laboratories is presented. Implementation of the new regiment of treatment and diagnosis in a medical facility should start with achieving clinical-laboratory consensus on spectrum and number laboratory tests needed by clinicians, considering major principles of the Concept of etiological diagnosis: 1) shortest turn-over time; 2) accessibility of the test to a patient notwithstanding geography of his/her place of living or

social status; 3) high quality, economic efficiency and biosafety of laboratory tests. As a result of this consensus a set of laboratory methods of etiological diagnosis applicable for a particular medical facility depending of their laboratory equipment available would be agreed. Economic analysis would help to decide on reasonability of outsourcing for some of the tests – transfer them to other laboratory (-ries) with higher capacities.

Key words: tuberculosis, etiological diagnosis

Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза в настоящее время широко обсуждаются во всех противотуберкулезных учреждениях РФ. Ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что с появлением новых возможностей быстрой этиологической диагностики принципиально по-другому должен выглядеть весь лечебно-диагностический процесс – уходят в прошлое т.н. «эмпирические режимы» химиотерапии, фтизиатрия входит в число медицинских специальностей, развивающихся в рамках доказательной медицины. Вместе с тем, учитывая тот факт, что бактериологические лаборатории противотуберкулезных учреждений в РФ существенно различаются между собой по кадровому, информационному и ресурсному обеспечению, необходима методическая помощь лабораториям практического здравоохранения по внедрению новых технологий этиологической диагностики. Целью настоящей работы является систематизация представлений о современных возможностях и задачах, стоящих перед противотуберкулезной бактериологической службой.

Основной целью бактериологической лаборатории противотуберкулезного учреждения является сопровождение лечебного процесса объективными данными об особенностях возбудителя, выделенного от пациента, что позволит клиницистам принимать адекватные терапевтические решения. Прежде, чем обсуждать диагностическую цепочку,

перечислим основные задачи этиологической диагностики туберкулеза и существующие сегодня методы их решения в лабораториях практического здравоохранения, не затрагивая методы, которые в настоящее время могут использоваться лишь в специализированных учреждениях и преимущественно для научных исследований.

Основные задачи: 1. Подтверждение/исключение наличия возбудителя в диагностическом материале. 2. Идентификация возбудителя. 3. Исследование лекарственной чувствительности возбудителя.

Методы обнаружения возбудителя в диагностическом материале: микроскопия (преимущественно - с использованием микроскопов со светодиодным источником освещения – LED-микроскопия), культуральные методы (посев на плотные и жидкие питательные среды), молекулярно-генетические методы (МГМ). Методы идентификации: культуральные (в том числе - биохимические), иммунохроматографические, молекулярно-генетические. Методы изучения лекарственной чувствительности: культуральные (на плотных и жидких питательных средах), молекулярно-генетические. При выборе методов необходимо руководствоваться следующими принципами, изложенными в современной Концепция химиотерапии и этиологической диагностики (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза: а) кратчайшие сроки получения результатов; б) доступность обследования для всего населения, вне зависимости от географических особенностей мест проживания или социального статуса пациента; в) высокое качество, экономическая эффективность и безопасность лабораторных исследований [2].

Каждый из перечисленных выше методов в определенной степени отвечает этим принципам: микроскопия и МГМ обеспечивают кратчайшие сроки получения результатов; культуральные методы (в частности, посев на плотные питательные среды) - доступность обследования для населения, невысокую стоимость, высокую диагностическую чувствительность и т.д. Вместе с тем, необходимо выбирать такие технологии, которые отвечали бы всем перечисленным требованиям. Например, как бы тщательно мы не выполняли исследование лекарственной чувствительности методом абсолютных концентраций, результаты, которые мы получим через два месяца после того, как пациент сдал

анализ, будут иметь ценность лишь для мониторинга распространения возбудителя, но не для лечебного процесса, т.к. за время анализа ЛЧ бактерий может измениться. С другой стороны, если ресурсное обеспечение противотуберкулезного учреждения не позволяет проводить молекулярно-генетические исследования или посев на жидкие питательные среды всем нуждающимся в этом пациентам, это, с точки зрения противотуберкулезной программы, также не является качественной медицинской услугой, т.к. не обеспечивает доступности обследования для всего населения, вне зависимости от географических особенностей мест проживания или социального статуса пациента. В этом случае выход состоит не в том, чтобы отказываться от этих технологий, а в том, чтобы рассмотреть (а точнее - рассчитать) вопрос о передаче части исследований в другую лабораторию, обладающую для этого достаточным производственным потенциалом. Создание современной бактериологической лаборатории и обеспечение ее качественной работы является делом сложным и затратным, и эти затраты должны быть соотнесены с теми, которые учреждение понесет в случае заключения договоров на проведение этиологических исследований с другими учреждениями. Что касается экономических затрат на проведение этиологической диагностики разными методами, они должны рассчитываться с учетом длительности пребывания пациента в стационаре, стоимости курса химиотерапии (включая купирование побочных эффектов) и т.д. Если учесть все эти аспекты, часто звучащее мнение о дороговизне ускоренных методов диагностики становится малоубедительным. Таким образом, с учетом всего вышесказанного, приоритет при выборе методов остается за молекулярно-генетическими методами, поэтому более подробно остановимся на сравнении их возможностей. В таблице 1 приведена характеристика нескольких, наиболее распространенных сегодня в ПТС, молекулярно-генетических методов.

Таблица 1. Некоторые характеристики молекулярно-генетических методов диагностики и определения детерминант лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза

Технология	Обнаружение МБТ по IS 6110	Мутации устойчивости к ПТП 1 ряда	Мутации устойчивости к ПТП 2 ряда	Идентификация НТМБ	Срок получения результата
Биочиповая	+	I, R	Fq	+	1-3 дня
Стриповая (HAIN)	+	I, R, E	K, Cap, Fq	+	1 день
Картриджная (GeneXpert)	+	R	-	-	2 часа
ПЦР-РТ	+	I, R	-	-	2 дня

Таблица 2. Рекомендации по оснащению лабораторий разных уровней, согласно [2, 4]

Тип учреждения, к которому относится лаборатория	Цель обследования	Рекомендуемые методы
Учреждение ПМСП	Этиологическое подтверждение диагноза «туберкулез» у пациентов с подозрением на это заболевание	1. Световая или люминесцентная (светодиодная) микроскопия; 2. МГМ выявления МБТ в диагностическом материале.
Районные, межрайонные ПТД	1. Этиологическое подтверждение диагноза «туберкулез» у пациентов с подозрением на это заболевание; 2. Определение инфекционной опасности больного; 3. Выявление МЛУ; 4. Контроль ХТ.	1. Люминесцентная (светодиодная) микроскопия; 2. МГМ выявления МБТ в диагностическом материале; 3. МГМ выявление устойчивости хотя бы к рифампицину.
Региональные/ межрегиональные ПТД, МЛУ-центры	В дополнение к перечисленному для районных/межрайонных ПТД: 1. Выявление МЛУ/ШЛУ ТБ; 2. Определение спектра ЛЧ МБТ; 3. Уточнение диагноза для КУБ-МГМ- или КУБ+МГМ- пациентов; 4. Контроль нозокомиальной инфекции; 5. Участие в исследованиях распространенности ЛУ.	1 Люминесцентная (светодиодная) микроскопия; 2. МГМ выявления МБТ в диагностическом материале; 3. Посев на жидкие ПС; 4. МГМ или биохимическая идентификация выделенных культур (МБТ туберкулезного омплекса /НТМБ, M.tuberculosis/M.bovis/M.bovis-BCG); к 5. МГМ исследования ЛЧ к ПТП I и II ряда ; 6. Исследования ЛЧ к ПТП I и II ряда на жидких средах.
Межрегиональные центры, профильные НИИ	В дополнение к вышеперечисленному: 1. Дифференциальная диагностика; 2. Определение ЛЧ к ПТП I и II ряда; 3. Контроль ХТ .	Дополнительно к методам, применяемым в региональных/межрегиональных ПТД, МЛУ центрах: 1. Определение вида и спектра ЛЧ НТМБ; 2. Генотипирование изолятов МБТ.

Стоимость одного исследования в настоящее время сравнима для всех перечисленных методов, кроме картриджной технологии, и составляет 500-800 рублей, в зависимости от региона. Пропускная способность метода (количество образцов, которое можно проанализировать за рабочую смену) колеблется от 2 - 8 для картриджной технологии (в зависимости от модели прибора) до 48 для стриповой технологии. Исходя из возможностей каждой технологии, с учетом экономической составляющей, можно выбрать наиболее подходящую для конкретной лаборатории.

Вместе с тем, необходимо учитывать, что набор методов, реализуемых в лаборатории, зависит от ее уровня и спектра решаемых задач. В таблице 2 приведен примерный перечень методов, рекомендуемых для лабораторий разного уровня, согласно Концепция химиотерапии и этиологической диагностики (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе [2].

Таким образом, для того, чтобы определиться с выбором методов, лаборатории необходимо провести следующую работу:

- изучить маршрутизацию и схему обследования разных категорий пациентов в учреждении (диагностические, контроль лечения, с МЛУ/ШЛУ МБТ и т.д.);

- совместно с клиницистами создать алгоритм этиологических исследований для каждой категории пациентов, обеспечивающий выполнение современных требований к качеству исследований;

- оценить целесообразность и возможность (как кадровую, так и материальную) качественного выполнения всего спектра и количества необходимых для пациентов исследований в данной лаборатории;

- при отсутствии целесообразности и/или возможности выполнения каких-либо видов исследований в необходимом объеме в своей лаборатории, поставить перед руководством учреждения вопрос о заключении договоров на проведение этих исследований в другой лаборатории, которая предоставит гарантии их качественного выполнения.

Особое внимание должно быть уделено двум аспектам. Во-первых, диагностические технологии должны выбираться в зависимости от возможностей и особенностей осуществления лечебного процесса в учреждении. Иными словами, любые, даже самые современные, методы будут бесполезны, если

клиницисты не будут адекватно использовать их результаты для лечения пациентов. Например, если в учреждении не регламентировано, что режим химиотерапии должен назначаться только по результатам тестов ЛУ МБТ, нет смысла приобретать оборудование для молекулярно-генетических и других исследований, позволяющих получить данные о ЛЧ в течение 2-3 дней; если нет ПТП для лечения, нет смысла тратить ресурсы на тестирование МБТ к этим препаратам. Таким образом, построение диагностического алгоритма самого по себе, вне связи с лечебным процессом в конкретном учреждении, является не просто бесполезным, но и вредным занятием, т.к. эффективное функционирование всего учреждения возможно лишь при сбалансированности интересов всех подразделений. В противном случае мы имеем дело с феноменом т.н. «субоптимизации», когда чрезмерное развитие какой-либо одной части вносит дисбаланс в функционирование всей системы.

Второй, не менее важный аспект - качество выполняемых лабораторией исследований. Часть требований, касающихся ее ресурсного обеспечения, должны учитываться при лицензировании:

- Соответствие действующим СанПиН – по количеству и качеству помещений, приточно-вытяжная вентиляция с механическим побуждением, включая зоны с отрицательным давлением;

- Обеспечение бесперебойного энергоснабжения, защиты оборудования от скачков напряжения и/или силы тока;

- Регулярное плановое инженерное обслуживание оборудования;

- Достаточное количество персонала, обученного работе с используемым в лаборатории оборудованием и обеспечивающего функционирование системы обеспечения качества. Методика расчета количества врачей и лабораторных техников в зависимости от спектра и количества исследований приведена в статье В.В. Ерохина с соавт. «Расчетные нормы времени на проведение отдельных трудовых операций в лабораториях, выполняющих микробиологическую диагностику туберкулеза», опубликованной в журнале «Туберкулез и болезни легких» [1];

- Стабильно функционирующая Система обеспечения качества и т.д.

Другая часть, которая касается непосредственно качества выполняемых исследований, учитывается при сертификации лаборатории. К настоящему времени сертификационные испытания для лабораторий

противотуберкулезной службы в РФ частично выполняет Федеральная система обеспечения качества (ФСВОК). Вместе с тем, необходимо проведение государственной сертификации лабораторий противотуберкулезной службы по ГОСТ Р ИСО 15189-2009 Лаборатории медицинский. Частные требования к качеству и компетентности [3].

Таким образом, создание нового порядка лечебно-диагностического процесса в учреждении необходимо начинать с достижения лабораторно-клинического консенсуса по спектру и количеству необходимых для клиники лабораторных исследований. В результате определится набор конкретных методов диагностики с учетом возможностей ресурсного обеспечения лаборатории (как кадрового, так и материального). Кроме того, на основе анализа экономической целесообразности проведения в учреждении всего спектра и количества лабораторных исследований будет решен вопрос о применении аутсорсинга-передачи части исследований в другую (другие) лабораторию (и), имеющую(ие) больший ресурсный потенциал.

Список литературы

1. Ерохин В.В., Севастьянова Э.В., Пузанов В.А. и др. Расчетные нормы времени на проведение отдельных трудовых операций в лабораториях, выполняющих микробиологическую диагностику туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – №9. – С. 54-63.
2. Концепция химиотерапии и этиологической диагностики (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе // Медицинский альянс. – 2013. – №1. – С. 5-37.
3. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 15189-2009 Лаборатории медицинский. Частные требования к качеству и компетентности.
4. Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом (утв. Приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. №932н).