

**Захворюваність і смертність
від позалегеневого туберкульозу
в Україні: аналіз даних
Національного реєстру**

Сара Халіфе,¹ Хелен Е. Дженкінс,² Марія Долинська,³ Яна Терлеєва,⁴ Юрій Варченко,⁴ Тао Ліу,⁵ Е. Джейн Картер,⁶ Ч. Роберт Хорсбург,^{2,7,8} Наташа Р. Рибак,⁶ Василь Петренко,³ Сільвія С. Чанг^{1,9}

¹Відділ педіатрії, Медична школа Ворен Алперт університету Браун, Провіденс, Род-Айленд, США;

² Відділ біостатистики, Школа Громадського Здоров'я Бостонського університету, Бостон, Массачусетс, США;

³Кафедра фізіотерапії та пульмонології, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна;

⁴Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна;

⁵Відділ біостатистики, Школа Громадського Здоров'я університету Браун, Провіденс, Род-Айленд, США;

⁶ Відділ медицини, Медична школа Ворен Алперт університету Браун, Провіденс, Род-Айленд, США;

⁷Відділ медицини Бостонського університету, Бостон, Массачусетс, США;

⁸Відділ епідеміології і глобального здоров'я, Школа Громадського Здоров'я Бостонського університету, Бостон, Массачусетс, США

⁹Центр міжнародних досліджень в охороні здоров'я, Госпіталь Род-Айленда, Провіденс, Род-Айленд, США

Проблема. Досконаліше розуміння епідеміології та чинників ризику позалегеневого туберкульозу (ПЛТБ) може сприяти покращенню діагностики й організації боротьби з цією хворобою.

Методи. Ми проаналізували дані національного реєстру України, щоб охарактеризувати підтипи ПЛТБ (тобто захворювання з різною анатомічною локалізацією процесу). Ми підраховували щорічно звітовані випадки, стратифікували за віком, статтю, а також за ВІЛ-статусом. Використовуючи регресійний аналіз Кокса, ми оцінювали чинники ризику смертності.

Результати. 3 січня 2015 року по листопад 2018 року 14 062 дорослих/підлітків (старше 15 років) і 417 дітей (молодше 15 років) мали ПЛТБ з або без ТБ легень. Найчастіше звітованими підтипами ПЛТБ були ТБ плеври, периферичних лімфовузлів, кісток і суглобів. Під реєстрації більшості підтипів ПЛТБ припадав на вік 30–39 років і був вищим у чоловіків. У дорослих/підлітків більшість випадків ТБ лімфаденіту периферичних лімфовузлів, ТБ центральної нервової системи (ЦНС) і абдомінального ТБ виявлялося серед ВІЛ-позитивних пацієнтів, які не отримували АРТ. Під звітованих випадків ТБ ЦНС припадав на вік до 5 років. Дорослі/підлітки з ТБ ЦНС (приведений відносний ризик [пВР]: 3,22; 95% ДІ: 2,89–3,60) і абдомінальним ТБ (пВР: 1,83; 95% ДІ: 1,59–2,11) мали більші шанси померти, ніж хворі на ТБ легень. Ризик смерті у дітей з ТБ ЦНС був більшим ([пВР]: 88,25; 95% ДІ: 43,49–179,10), ніж у тих, хто мав інші типи ТБ. У дорослих/підлітків старший вік і ВІЛ-інфекція були асоційовані з вищою смертністю. Резистентність до рифампіцину була асоційована зі смертністю від ТБ плеври, периферичних лімфовузлів і ТБ ЦНС.

Висновки. Ми ідентифікували найбільш поширені підтипи ПЛТБ за віком і статтю, специфікою захворювання в залежності від ВІЛ-статусу, а також факторами ризику смертності, що буде у пригоді для діагностики і надання допомоги хворим на ПЛТБ.

Ключові слова: епідеміологія; епідеміологічний нагляд; діти; дорослі; туберкульозний менінгіт.

Downloaded from <https://academic.oup.com/cid/advance->

article/doi/10.1093/cid/ciab1018/6470933 by Brown University user on 31 January 2022

Більшість тих, хто захворів на туберкульоз (ТБ), мають легеневу форму захворювання, але коли імунна система не спроможна утримувати *Mycobacterium tuberculosis* в межах легень, *M. tuberculosis* може обсіменяти інші органи і спричинювати позалегеневий туберкульоз

(ПЛТБ) [1]. Отже, ПЛТБ зустрічається частіше (хоча і не виключно) у осіб з скомпрометованим імунітетом [2]. ПЛТБ може мати одну чи декілька локалізацій, як зі супутнім легенеvim ТБ, так і без нього. Внаслідок неспецифічної симптоматики, олігобацилярності деяких локалізацій, а також труднощів щодо здійснення інвазивних діагностичних утручань в умовах обмеження ресурсів, ПЛТБ дуже важко діагностувати [3].

Опубліковані дані стосовно епідеміології ПЛТБ, клінічних результатів і чинників ризику смертності дуже обмежені. 16% з 7,1 млн випадків ТБ, звітованих до Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) в 2019 р., були виключно позалегеновими [4]. Проте, оскільки сюди не були включені хворі з супутнім ураженням легень, а також через ймовірну гіподіагностику ПЛТБ, реальна захворюваність невідома. ВООЗ ні стратифікує захворюваність на ПЛТБ за віком, статтю, наявністю вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ-статусом) або підтипами, ні звітує щодо результатів лікування ПЛТБ [4]. Тільки в деяких дослідженнях окремо приведені дані щодо ПЛТБ у дітей [5–17], або ідентифіковані чинники ризику смертності при ПЛТБ [9, 10]. Отже, ці показники є критичними для усвідомлення слабких місць щодо виявлення і груп хворих, що пов'язані з захворюванням і смертністю.

Щоб заповнити ці прогалини, ми проаналізували програмні дані, зібрані Національною програмою контролю за туберкульозом, в яких ПЛТБ складає лише до 10% звітованих випадків ТБ (тобто, звітовану захворюваність) [18, 19]. Для підтипів ПЛТБ, які найчастіше звітуються в Україні, ми поставили метою: (1) описати рівень виявлення, стратифікований за віком і статтю і підрахувати пропорційність щодо ВІЛ-коінфекції; (2) оцінити ризик смертності в порівнянні з туберкульозом легень; (3) ідентифікувати чинники ризику смертності.

МЕТОДИ

Регіон дослідження

В Україні в 2019 році оціночний рівень захворюваності складав 77 на 100000 [4]. Відповідно до Стандарту НТП в Україні обстеження хворого на туберкульоз легень включає збирання мокротиння для мікроскопії мазку, посів мікобактерій, дослідження за методом Хрерт МТВ/RIF, тести на чутливість до рифампіцину, ізоніазиду, етамбутолу, піразинаміду і стрептоміцину; рентгенографію грудної порожнини в прямій та бічній проєкціях, а також тест на ВІЛ [20]. Стандартів щодо діагностики ПЛТБ немає.

В Україні хворі на медикаментозно-чутливий туберкульоз легень отримують два місяці ізоніазид, рифампіцин, піразинамід і етамбутол (інтенсивна фаза лікування), а потім чотири місяці ізоніазид і рифампіцин (фаза продовження лікування).

Хворі на медикаментозно-чутливий ПЛТБ [у період, який досліджувався] отримували ті ж самі схеми лікування, за винятком випадків туберкульозу центральної нервової системи (ЦНС) і туберкульозного остеомієліту, для яких фаза продовження лікування триває від 7 до 10 місяців. Хворі на рифампіцин-резистентний туберкульоз будь-якої локалізації (легеневий чи то ПЛТБ) отримували 20-місячний курс, складений з 4 або більше препаратів, до яких чутливі штами, якими вони були інфіковані. Для всіх випадків ТБ ЦНС на початку лікування призначали кортикостероїди курсом 6 тижнів і більше [20].

Збір даних

9 листопада 2018 р. ми завантажили деідентифіковані дані з eTB Manager, он-лайн електронного реєстру, заснованого в 2013 р. для забезпечення обліку випадків ТБ в межах Української Національної програми боротьби з туберкульозом. Всі медичні установи, і

державні (де здійснюється лікування переважної більшості випадків ТБ), і приватні, крім тих, що знаходяться на контрольованих Росією територіях Донецької і Луганської областей, реєструють випадки ТБ в eTB Manager. Для кожного хворого зібрані дані включають вік, стать, мешкання в місті чи селі (передмісті, селищі тощо), алкогольну залежність, вживання ін'єкційних наркотиків, перебування в ув'язненні, бездомність, міграційний статус (іммігрант, біженець або внутрішньо переміщена особа), безробіття, роботу в закладах охорони здоров'я, ВІЛ-статус і антиретровірусну терапію на початок лікування, новий випадок чи повторний випадок туберкульозу, чутливість до рифампіцину, анатомічну локалізацію процесу, метод діагностики (мікробіологічно підтверджений чи клінічно діагностований), а також результат лікування. Вживання алкоголю і наркотиків реєструвалося за власним повідомленням хворого.

Визначення

Ми визначали ПЛТБ як такий ТБ, що діагностований з локалізацією іншою, ніж паренхіма легень, інтраторакальні лімфатичні вузли чи то дихальні шляхи. Через недосконалість категорії «дихальні шляхи» ми не могли диференціювати ТБ гортані й інтраторакальних дихальних шляхів. ТБ ЦНС включав випадки, класифіковані як ТБ менінгіт, туберкулома або «ТБ нервової системи, що не визначений інакше».

Абдомінальний ТБ охоплював ТБ інтраабдомінальних лімфовузлів, черевини, і/або внутрішньочеревних органів. В *eTB Manager* міліарний ТБ був описаний як будь-яка рентгенологічна аномалія в більш ніж одній області легень і не був обмежений випадками з поширеним розповсюдженням просоподібних уражень на рентгенограмі грудної порожнини, тому ми не враховували міліарний ТБ в нашому аналізі.

Повторний випадок ми визначали як захворювання у тих, хто раніше лікувався з приводу ТБ, якщо найнедавніше лікування завершилося 6 або більше місяців тому з результатом «вилікування» або «завершення лікування». Мікробіологічне підтвердження складалося із мазку, культури і/або позитивного Xpert MTB/RIF-тесту з будь-якого залученого до патологічного процесу органу. В *eTB Manager* немає інформації щодо конкретного зразка, але у випадках, коли описана тільки одна локалізація, ми вважали, що зразок відповідав цій локалізації. Клінічний діагноз ґрунтувався на симптомах, знахідках фізикального обстеження і даних візуалізації, а також наявності контакту з відомим випадком ТБ. Чутливість до рифампіцину підтверджувалася або тестом медикаментозної чутливості (ТМЧ) власного штаму *M. Tuberculosis* хворого, або припускалася на основі ТМЧ штаму джерела інфекції. Смерть враховували як летальний випадок з будь-якої причини або переведення на паліативну допомогу впродовж лікування.

Критерії включення і виключення

Одиницею аналізу був випадок ТБ. Один хворий міг бути врахованим в більш ніж одному випадку, якщо минуло 6 і більше місяців між вилікуванням або завершенням одної схеми лікування і початком послідуєючої схеми. Оскільки збір даних був неповним впродовж перших 2 років впровадження eTB Manager (2013–2014), ми виключили випадки, коли хворий почав лікування ТБ до 1 січня 2015 р. Ми аналізували тільки ті підтипи ПЛТБ, для яких було звітано 500 і більше випадків, не залежно від супутнього ураження легень або іншої анатомічної локалізації.

Статистичний Аналіз

Ми провели три серії аналізів. По-перше, для кожного підтипу ПЛТБ ми підраховали середній річний рівень виявлення на 100000, окремо по статі й віковим групам, з 2015 по 2017 рр. Ми виключили 2018 р. оскільки у нас бракувало повних даних за цей рік. Рівень виявлення включав як випадки ТБ тільки певної локалізації, так і супутнє залучення інших органів. Оціночне розподілення населення за статтю і віком отримано з даних Всесвітнього банку [21]. Через брак популяційних оцінок, стратифікованих за статтю і віком для ВІЛ-позитивних осіб, ми не змогли підрахувати захворюваність на ТБ для цієї групи, але ми надали частку випадків ТБ зі супутньою ВІЛ-інфекцією. Ми не підраховували 95% довірчі інтервали (ДІ), тому що рівні захворюваності вважали описовими, а не інферентними величинами.

По-друге, використовуючи багатовимірну модель пропорційних ризиків Кокса, ми оцінили ризик, пов'язаний з кожним підтипом ПЛТБ, а також сумарну кількість локалізацій процесу (в тому числі легеневого). Для кожної з вікових груп ми побудували 2 регресійні моделі. До Моделі 1 ми включали каузальні змінні, що вказують на присутність певного з підтипів ПЛТБ, а також змінні для характеризування числа локалізацій процесу. Референтною була група з наявністю виключно легеневого ТБ. В Моделі 2 ми далі провели корекцію з урахуванням всіх припустимих спотворюючих факторів і модифікаторів ефекту, що наявні в eTV Manager: вік, стать, новий чи повторний випадок ТБ, мікробіологічний чи клінічний діагноз, чутливість до рифампіцину, ВІЛ-статус та антиретровірусна терапія, мешкання в місті чи в селі, вживання алкоголю та наркотиків, бездомність, зайнятість, перебування в ув'язненні, міграційний статус. В педіатричній групі ми дослідили ризик смерті, що пов'язаний з тільки ТБ ЦНС, тому що для всіх інших підтипів ПЛТБ було зареєстровано не більше одного летального випадку. Референтною була група з будь-якою одною локалізацією ТБ, крім ЦНС, в тому числі з легеневою. Ми провели корекцію за тими ж самими припустимими спотворюючими факторами і модифікаторами ефекту, що і для групи дорослих / підлітків, крім вживання алкоголю і наркотиків, зайнятості й ув'язнення, що не реєструвалися для дітей.

По-третє, в групі дорослих/підлітків ми використали регресію Кокса для виявлення демографічних і клінічних чинників ризику смерті, асоційованих з ТБ кожної анатомічної області, в порівнянні з відсутністю процесу такої локалізації. Через невеликі значення в педіатричній групі, ми порівнювали чинники ризику смерті, використовуючи точний критерій Фішера.

Для регресії Кокса в другій і третій серіях аналізу ми перевірили припущення пропорційного ризику для кожної каузальної змінної шляхом візуальної оцінки графіку виживаності по часу в подвійних логарифмічних координатах для категоріальних змінних. Якщо результуючі криві виживаності, трансформовані в подвійних логарифмічних координатах, не були достатньо паралельними, ми застосовували змінні по часу коефіцієнти для стратифікації каузальних змінних. Потім ми побудували багатовимірні моделі, використовуючи зворотну селекцію. Ми починали з повної моделі з усіма каузальними змінними, які потім видаляли одну за однією в низхідному порядку за величиною P . Відповідність послідовних ієрархічних моделей порівнювали з використанням тесту відношення правдоподібності, доки не отримували статистично достовірну різницю ($P < 0,05$). Як фінальні моделі ми вибирали такі, що мали найменше параметрів, але з відповідністю, що незначно відрізнялася від більших моделей. Зворотну покрокову селекцію ми використовували через її обчислювальну простоту і перевагу щодо оцінки сумісної предиктивної здатності всіх наявних каузальних змінних. Для результуючої багатовимірної моделі ми верифікували припущення пропорційного ризику, оцінюючи залишки Шенфельда.

Оскільки тільки 2203 (1,9%) з 114 609 хворих в цьому масиві даних враховувалися більше, ніж в 1 випадку, ми не проводили кластеризації на індивідуальній основі.

Аналіз даних проводили за допомогою програмного забезпечення Excel for Microsoft 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) і R version 4.0.5 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Відповідність Етичним принципам

В дослідженні використані неідентифіковані дані, на які не розповсюджується вимога отримання спеціального дозволу комісії з біоетики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (Київ, Україна), Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України (Київ, Україна) і Бостонського університету (Бостон, США). Комітет з етики Miriam Hospital (Провіденс, США) ухвалив дослідження та скасував необхідність інформованої згоди.

РЕЗУЛЬТАТИ

Реєстрація випадків позалегенового туберкульозу

Впродовж періоду дослідження в національний реєстр України внесено 112 339 випадків ТБ у хворих віком 15 років і старше. З цих випадків 98 277 (87,5%) були виключно легеневі, 7 328 (6,5%) – виключно позалегенові й 6 734 (6,0%) – обидва типи локалізації процесу. З 2 251 випадків, зареєстрованих у хворих віком молодше 15 років, 1 834 (81,5%) були виключно легеневі, 324 (14,4%) – виключно позалегенові й 93 (4,1%) – обидва типи локалізації. Туберкульоз очей, шкіри, вух, надниркових залоз і невизначеної локалізації складав менше ніж 500 випадків кожний, тому був виключений з подальшого аналізу. В таблицях 1 і 2 представлені сумарна кількість зареєстрованих випадків і характеристики підтипів ПЛТБ.

Середньорічний рівень виявлення на 100 000 населення дорівнювала 63,6 для ТБ легень, 3,9 – для ТБ плеври, 1,4 – для периферичного ТБ лімфаденіту, 1,3 – для кістково-суглобового ТБ, 0,6 – для ТБ ЦНС, 0,5 – для абдомінального ТБ і 0,4 – для ТБ сечостатевої системи. Серед хворих віком 15 років і старше чоловіки представляли більше 70% випадків туберкульозу легень і плеври і 55–64% всіх інших випадків ПЛТБ (таблиця 1). Серед хворих молодше 15 років випадки були більш рівномірно розподілені між статями (таблиця 2). Для більшості підтипів ПЛТБ виявлення мало пік між 30 і 39 роками, але для кістково-суглобового туберкульозу і сечостатевого туберкульозу чоловіків – в пізніші періоди життя (рисунок 1). Серед дорослих/підлітків 61–68% ТБ лімфаденіту периферичних лімфовузлів, ТБ ЦНС і абдомінального ТБ виявлялися у ВІЛ-позитивних пацієнтів, які не отримували лікування, і ще 16–18% – у ВІЛ-позитивних хворих на АРТ (таблиця 1). Серед ВІЛ-негативних пацієнтів найвищий рівень захворюваності на ТБ ЦНС був у віці до п'яти років (рисунок 1).

Частка мікробіологічно підтверджених діагнозів

У дорослих/підлітків мікробіологічне підтвердження було досягнуто менше ніж у половині випадків ПЛТБ в порівнянні з 69% випадків туберкульозу легень (таблиця 1). Підтипами ПЛТБ з найвищим відсотком мікробіологічного підтвердження були туберкульоз плеври і ЦНС (45–49%), тоді як з найменшим – кістково-суглобовий ТБ (16%). У дітей ми спостерігали менше ніж 30% мікробіологічно підтверджених випадків туберкульозу легень і всіх підтипів ПЛТБ, крім сечостатевого (тільки 3 випадки було звітано) і ТБ ЦНС (таблиця 2). Мікробіологічно підтвердженими виявилися 36 (67,9%) з 53 випадків ТБ ЦНС, в тому числі 31 (67,4%) з 46 випадків менінгіту.

Смертність

Із 14062 дорослих/підлітків з ПЛТБ 2179 (15,5%) померли. В порівнянні з групою дорослих/підлітків, що хворіли тільки на туберкульоз легень, більше шансів померти мали хворі з ТБ ЦНС (приведений відносний ризик [пВР]: 3,22; 95% ДІ: 2,89–3,60) і абдомінальним ТБ (пВР: 1,83; 95% ДІ: 1,59–2,11) (таблиця 3). Із 417 дітей з ПЛТБ померли 31 (7,4%). Туберкульоз ЦНС був єдиним підтипом педіатричного ПЛТБ, асоційованим з більш ніж одною смертю. Діти з ТБ ЦНС, в порівнянні з тими, в кого ЦНС залучена не була, мали пВР смерті 88,25 (95% ДІ: 43,49–179,10). Туберкульоз кількох локалізацій був асоційований зі смертністю у хворих віком 15 років і старше, але не молодших 15 років.

Чинники ризику смерті

Серед дорослих/підлітків старший вік був асоційованим зі смертністю для всіх підтипів ПЛТБ. В порівнянні з ВІЛ-негативними, хворі з ВІЛ мали вищу смертність, з однаковим ризиком, не залежно від проведення антиретровірусної терапії. У тих, хто мав кістково-суглобовий, абдомінальний ПЛТБ або туберкульоз ЦНС, ВІЛ був асоційований зі смертністю тільки після перших 45–60 днів від початку лікування. Резистентність до рифампіцину була асоційована з вищою смертністю при туберкульозі плеври, периферичних лімфовузлів і ТБ ЦНС. При однофакторній регресії мікробіологічне підтвердження було асоційовано зі смертністю для всіх підтипів ПЛТБ, крім кістково-суглобового ТБ, проте її було еліміновано з усіх кінцевих моделей при зворотній селекції.

Двадцять сім (50,3%) з 53 дітей з ТБ ЦНС померли. Ми не спостерігали ніякої асоціації між демографічними або клінічними характеристиками і летальністю, але кількість випадків була малою.

ОБГОВОРЕННЯ

В цьому дослідженні ми охарактеризували рівень виявлення і відносний ризик смерті для найбільш частих підтипів ПЛТБ в Україні. Для кожного підтипу ми ідентифікували фактори ризику смерті. Наші дані є внеском до нечисленної літератури стосовно епідеміології ПЛТБ, зокрема педіатричної. Як і в інших популяційних дослідженнях, ми спостерігали найбільшу частоту локалізації ПЛТБ в плеврі й периферичних лімфовузлах, а також тенденцію щодо більшого віку хворих на кістково-суглобовий туберкульоз та туберкульоз сечостатевої системи [5–14]. Також, як і в більшості інших популяційних досліджень, ми спостерігали більше виявлення ПЛТБ у чоловіків, ніж жінок, хоча співвідношення чоловіків і жінок було нижчим для ПЛТБ, ніж для туберкульозу легень (тільки в одному дослідженні в Лівані повідомлялось про більшість випадків ПЛТБ і туберкульозу легень у жінок, ніж у чоловіків) [5–14]. Наше дослідження вказує, що різниця за статтю починається у підлітків. Щодо дітей і підлітків, наші дані узгоджуються з трьома вже відомими закономірностями: пік захворюваності на ТБ ЦНС в перші п'ять років життя; швидке зростання захворюваності на туберкульоз плеври у підлітків, особливо чоловіків; і рідкість туберкульозу сечостатевої системи у дітей [1, 15–17, 22, 23]. Повторюваність таких спостережень серед досліджень в різних умовах зміцнює валідність цих епідеміологічних закономірностей.

Відомо, що ВІЛ-інфекція підвищує ризик ПЛТБ, але її асоціація з конкретними підтипами ПЛТБ належним чином не охарактеризована [24–26]. Ми виявили, що велика кількість дорослих віком понад 20 років, що хворіли на туберкульоз ЦНС, абдомінальний ТБ чи то ТБ периферичних лімфовузлів, мали ВІЛ. Навпаки, частка ВІЛ-позитивних серед хворих на ПЛТБ інших підтипів була порівнянна з такою серед хворих на туберкульоз легень. В інших дослідженнях також була продемонстрована асоціація між слабо контрольованим ВІЛ і абдомінальним ТБ, ТБ ЦНС або периферичних лімфовузлів, зв'язок ВІЛ і випадків ТБ кістково-

суглобової системи або плеври [25, 26]. Ці знахідки не є несподіваними, зважаючи на те, що дисемінація в ЦНС і черевні органи з'являється після неспроможності організму утримувати *M tuberculosis* в легенях, тоді як ТБ плеври часто являє собою гіперреактивний відгук на суміжне ураження легень [1, 22]. Між тим, причини слабкішого зв'язку між ВІЛ інфекцією і туберкульозним ураженням кісток/суглобів або сечостатевої системи, яке також спричинюється дисемінацією, залишаються нез'ясованими.

Наші результати висвітлили 4 потенційні причини неналежної діагностики ТБ в Україні. По-перше, висока частота (67%) мікробіологічного підтвердження випадків ТБ менінгіту у дітей викликає питання щодо недовиявлення і/або запізнього встановлення цієї найбільш летальної та інвалідизуючої форми ТБ [27]. Туберкульозний менінгіт – олігобацилярне захворювання, і мікробіологічне підтвердження культуральним методом, що є найчутливішим з тестів, оцінюється на рівні 35% від педіатричних випадків [27]. Багато дітей з культурально-негативним ТБ менінгітом можуть вмирати ще до діагностування. Висока частота мікробіологічного підтвердження, поряд з 51% ризиком смерті, що ми спостерігали (в порівнянні з 19% ризиком смерті для цього пулу в мета-аналізі [27]), також може свідчити про діагностування на пізніх стадіях захворювання. По-друге, вищий рівень смертності від абдомінального ТБ серед дорослих/підлітків в Україні в порівнянні з іншими когортами, напевне також пов'язаний із затримкою діагностики та лікування цього підтипу ПЛТБ [28, 29]. По-третє, рівень виявлення кістково-суглобового ТБ перевищував такий в інших країнах, причому тільки 11–16% випадків були підтверджені мікробіологічно [6–11, 14]. Кістково-суглобовий ТБ складає близько 30% випадків ПЛТБ у дітей в Україні й виявляється частіше за периферичний ТБ лімфаденіт, тоді як в інших популяційних дослідженнях периферичний ТБ лімфаденіт був найчастіше діагностованим підтипом ПЛТБ у дітей, а кістково-суглобовий ТБ складав тільки 4–11% від випадків педіатричного ПЛТБ [15–17].

Такі дані викликають питання стосовно гіпердіагностики, що призводить до безпідставно пролонгованого лікування і зневажання реальної кістково-суглобової патології. В той же час, у дітей кістково-суглобовий ТБ іноді розвивається як пізнє ускладнення нелікованого ТБ легень [30]. Отже, запізнє виявлення легеневого ТБ могло зумовити відносно високу частоту кістково-суглобового ТБ в порівнянні з іншими педіатричними когортами. Нарешті, у нашому дослідженні діти становили лише 2% від всіх зареєстрованих випадків. Виходячи з рівня захворюваності на ТБ в Україні, ТБ у дітей очікувано має складати приблизно 8% від всіх випадків ТБ в країні [31]. Ця розбіжність наводить на думку щодо гіподіагностики і/або заниженого звітування ТБ у дітей.

Отримані результати мають істотне значення для клінічної тактики. Найбільш вагомим є те, що високий ризик смерті, пов'язаний з ТБ ЦНС у хворих всіх вікових груп і з абдомінальним ТБ серед дорослих/підлітків, напевне свідчить про запізнення лікування і наголошує на необхідності клініцистам дотримуватися високого рівня настороги й низького порогу для застосування емпіричного лікування цих підтипів ПЛТБ. До того ж охарактеризована нами захворюваність на ПЛТБ зі стратифікацією за віком, статтю, ВІЛ-статусом і підтипами ПЛТБ, а також фактори ризику смерті допомагатимуть клініцистам виявляти хворих, які є найбільш вразливими щодо розвитку певних підтипів ПЛТБ і смерті від них. Хворі на ПЛТБ з факторами ризику смерті потребують ретельного моніторингу лікування, також необхідні подальші дослідження для визначення механізмів, що призводять до зниження клінічної ефективності, щоб оптимізувати надання допомоги. Наприклад, ми спостерігали асоціацію між смертністю і ВІЛ при всіх підтипах ПЛТБ, крім сечостатевого ТБ. Але ця асоціація була значною лише після перших 45–60 днів лікування кістково-суглобового, ТБ ЦНС і абдомінального ТБ. Потенціальні причини пізньої смерті включають запальний синдром відновлення імунітету (СВІС) або не пов'язані з ТБ ускладнення ВІЛ, проте для урозуміння цих зв'язків потрібні додаткові дослідження.

Представлене дослідження мало певні обмеження. Українська національна програма боротьби з туберкульозом [на момент лікування пацієнтів, включених у дослідження] не мала настанов щодо діагностики ПЛТБ; більш того, хворі з вже встановленим діагнозом ТБ легень проходять лише обмежене, або зовсім не проходять обстеження щодо супутнього ПЛТБ. Внаслідок цього можливі діагностичні помилки. Ми не можемо виключити ймовірність того, що діагностичне упередження з боку клініцистів (тобто різний рівень діагностичної настороги і порогу діагностування певного підтипу ПЛТБ на основі ВІЛ-статусу) спричинило розбіжності у виявленні між хворими з і без ВІЛ. Неточність певних категорій eTB Manager зумовила неспроможність ідентифікувати випадки міліарного ТБ і ТБ гортані. Використання результатів ТМЧ штамів випадків з джерела інфекції для класифікації хворих (тих, хто не мав ТМЧ власного штаму) як чутливих або резистентних до рифампіцину може викликати сумніви, коли між первинною інфекцією *M. tuberculosis* і розвитком захворювання проходить декілька років, як то зазвичай буває при сечостатевому ТБ й іноді при кістково-суглобовому ТБ [1, 30]. У нас не було даних щодо вірусного навантаження ВІЛ і кількості CD4 для подальшої характеристики імунного статусу хворих. Ми не мали інформації стосовно прихильності до лікування, що могло вплинути на асоціації між певними коваріатами і смертністю. Алкогольна залежність і використання ін'єкційних наркотиків оцінювалися зі слів пацієнтів, напевно призводячи до недооцінки поширеності цих чинників. Нарешті, можливі були помилки реєстрації, оскільки використовувалися програмні дані.

Незважаючи на ці обмеження, ми охарактеризували розподіл ПЛТБ за віком, статтю і ВІЛ-статусом; висвітлили потенціальні недоліки в діагностиці ПЛТБ в Україні; ідентифікували чинники ризику смерті від ПЛТБ. Ці результати допоможуть кращому розумінню епідеміології і клінічних результатів цих часто занедбаних форм туберкульозу.

Додаткова інформація

Додаткові матеріали доступні на *Clinical Infectious Diseases* онлайн.

Складені з даних, що надані авторами для сприяння читачам, надані матеріали не відредаговані й відповідальними за них є виключно автори, тому запитання і коментарі слід адресувати відповідальному автору.

Внесок авторів. Концептуалізація дослідження: S.K., H.E.J., C.R.H., S.S.C. Збір даних: M.D., I.T., I.V., V.P. Аналіз даних: S.K., T.L., S.S.C. Інтерпретація результатів: S.K., H.E.J., M.D., E.J.C., N.R.R., S.S.C. Написання рукопису: S.K., S.S.C. Всі автори рецензували і ухвалили цей рукопис.

Фінансова підтримка. Ця робота була підтримана National Institutes of Health (гранти K01TW010829 отриманий S.S.C. і R03AI164123 отриманий H.E.J.) і міністерством охорони здоров'я України (грант 0121U107800 отриманий M.D.).

Перелік посилань

1. Wallgren A. The time-table of tuberculosis. *Tubercle* **1948**; 29:245–51.
2. Yang Z, Kong Y, Wilson F, et al. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* **2004**; 38:199–205.
3. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, Dendukuri N, Pai M, Steingart KR. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* **2014**; 44:435–46.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization, **2020**. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>. Accessed 18 August 2021.

5. Kipp AM, Stout JE, Hamilton CD, Van Rie A. Extrapulmonary tuberculosis, human immunodeficiency virus, and foreign birth in North Carolina, 1993–2006. *BMC Public Health* **2008**; 8:107. doi:10.1186/1471-2458-8-107.
6. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993–2006. *Clin Infect Dis* **2009**; 49:1350–7.
7. Ducomble T, Tolksdorf K, Karagiannis I, et al. The burden of extrapulmonary and meningitis tuberculosis: an investigation of national surveillance data, Germany, 2002 to 2009. *Euro Surveill* **2013**; 18:20436. doi:10.2807/ese.18.12.20436-en.
8. Gomes T, Reis-Santos B, Bertolde A, Johnson JL, Riley LW, Maciel EL. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: a hierarchical model. *BMC Infect Dis* **2014**; 14:9. doi:10.1186/1471-2334-14-9.
9. Qian X, Nguyen DT, Lyu J, Albers AE, Bi X, Graviss EA. Risk factors for extrapulmonary dissemination of tuberculosis and associated mortality during treatment for extrapulmonary tuberculosis. *Emerg Microbes Infect* **2018**; 7:102. doi:10.1038/s41426-018-0106-1.
10. Holden IK, Lillebaek T, Andersen PH, Bjerrum S, Wejse C, Johansen IS. Extrapulmonary tuberculosis in Denmark from 2009 to 2014: characteristics and predictors for treatment outcome. *Open Forum Infect Dis* **2019**; 6:ofz388.
11. Kang W, Yu J, Du J, et al. The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: a large-scale multi-center observational study. *PLoS One* **2020**; 15:e0237753.
12. O'Son L, Hulland E, Cookson ST, Castro KG, Yaacoub H. Epidemiology and risk factors for extrapulmonary tuberculosis in Lebanon. *Int J Tuberc Lung Dis* **2020**; 24:414–9.
13. Sbayi A, Arfaoui A, Janah H, Koraichi SE, Quyou A. Epidemiological characteristics and some risk factors of extrapulmonary tuberculosis in Larache, Morocco. *Pan Afr Med J* **2020**; 36:381. doi:10.11604/pamj.2020.36.381.24870.
14. Ferreira L, Ruano-Ravina A, Otero-Mallo R, et al. Recent epidemiological trends in extrapulmonary TB in Galicia, Spain. *Int J Tuberc Lung Dis* **2021**; 25:373–81.
15. Lobato MN, Cummings K, Will D, Royce S. Tuberculosis in children and adolescents: California, 1985 to 1995. *Pediatr Infect Dis J* **1998**; 17:407–11.
16. Phongsamart W, Kitai I, Gardam M, Wang J, Khan K. A population-based study of tuberculosis in children and adolescents in Ontario. *Pediatr Infect Dis J* **2009**; 28:416–9.
17. Teo SS, Tay EL, Douglas P, Krause VL, Graham SM. The epidemiology of tuberculosis in children in Australia, 2003–2012. *Med J Aust* **2015**; 203:440. doi:10.5694/mja15.00717.
18. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. Tuberculosis in Ukraine: analytical and statistical reference book. Kyiv City, Ukraine: Ministry of Health, **2017**. Available at: https://www.phc.org.ua/sites/default/files/uploads/files/PATH_booklet_003-4.pdf. Accessed 23 November 2021.
19. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe 2020–2018 Data. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control, **2020**. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2020-2018-data>. Accessed 23 November 2021.
20. Ministry of Health of Ukraine. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 620: On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents on Standardization of Medical Aid for Tuberculosis. Kyiv, Ukraine, **2014**. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0620282-14#Text>. Accessed 20 December 2021.
21. The World Bank. Data: health, nutrition and population statistics: population estimates and projections. Available at: <http://datatopics.worldbank.org/hnp/popestimates>. Accessed 15 August 2021.

22. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* **2004**; 8:392–402.
23. Weber HC, Beyers N, Gie RP, Schaaf HS, Fish T, Donald PR. The clinical and radiological features of tuberculosis in adolescents. *Ann Trop Paediatr* **2000**; 20:5–10.
24. Jaryal A, Raina R, Sarkar M, Sharma A. Manifestations of tuberculosis in HIV/AIDS patients and its relationship with CD4 count. *Lung India* **2011**; 28:263–6.
25. Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiphon W, et al. HIV-associated extrapulmonary tuberculosis in Thailand: epidemiology and risk factors for death. *Int J Infect Dis* **2009**; 13:722–9.
26. Leeds IL, Magee MJ, Kurbatova EV, et al. Site of extrapulmonary tuberculosis is associated with HIV infection. *Clin Infect Dis* **2012**; 55:75–81.
27. Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **2014**; 14:947–57.
28. Cho JK, Choi YM, Lee SS, et al. Clinical features and outcomes of abdominal tuberculosis in southeastern Korea: 12 years of experience. *BMC Infect Dis* **2018**; 18:699. doi:10.1186/s12879-018-3635-2.
29. Jullien S, Jain S, Ryan H, Ahuja V. Six-month therapy for abdominal tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* **2016**; 11:CD012163.
30. Lincoln EM, Sewell EM. *Tuberculosis in Children*. New York, NY: McGraw-Hill Book Company, Inc, **1963**.
31. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet* **2014**; 383:1572–9.

Таблиця 1. Демографічні і клінічні характеристики дорослих і старших підлітків, стратифіковані за локалізацією процесу

	Локалізація або число локалізацій процесу, n (% від всіх випадків)									
	Всі	Легені	Плевра	Периферичні лімфовузли	Кістки/суглоби	ЦНС	Черевна порожнина	Сечостатева система	1 локалізація	2+ локалізації
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Всього випадків	112 339	105 011	6 803	2 369	2 093	937	771	605	105 595	6 744
Вік (\bar{x} (SD)), років	43,3 (14,0)	43,3 (13,9)	41,6 (13,5)	39,7 (11,2)	51,5 (14,5)	39,0 (10,0)	40,3 (10,2)	46,5 (15,7)	43,4 (14,1)	41,7 (12,1)
Чоловіки	80 384 (71,6)	76 037 (72,4)	4 805 (70,6)	1 417 (59,8)	1 326 (63,4)	576 (61,5)	496 (64,3)	331 (54,7)	75 571 (71,6)	4 813 (71,4)
Мешканці міста ^a	68 722 (61,9)	63 789 (61,5)	4 104 (60,8)	1 719 (73,2)	1 438 (69,1)	652 (70,0)	556 (73,4)	415 (69,6)	64 410 (61,8)	4 312 (64,4)
Мали алкогольну залежність	16 649 (14,8)	16 288 (15,5)	955 (14,0)	175 (7,4)	106 (5,1)	147 (15,7)	93 (12,1)	22 (3,6)	15 524 (14,7)	1 125 (16,7)
Вживали ін'єкційні наркотики	4 476 (4,0)	4 105 (3,9)	310 (4,6)	269 (11,4)	151 (7,2)	133 (14,2)	98 (12,7)	16 (2,6)	3 901 (3,7)	575 (8,5)
Бездомні	3 366 (3,0)	3 303 (3,1)	204 (3,0)	40 (1,7)	18 (0,9)	20 (2,1)	22 (2,9)	3 (0,5)	3 119 (3,0)	247 (3,7)
Безробітні	53 739 (47,8)	50 850 (48,4)	3 519 (51,7)	1 389 (58,6)	724 (34,6)	563 (60,1)	408 (52,9)	210 (34,7)	49 743 (47,1)	3 996 (59,3)
Медпрацівники	1 270 (12,1)	1 132 (1,1)	101 (1,5)	16 (0,7)	39 (1,9)	9 (1,0)	7 (0,9)	13 (2,1)	1 213 (1,1)	57 (0,8)
Перебували в ув'язненні	4 750 (4,2)	4 605 (4,4)	210 (3,1)	52 (2,2)	37 (1,8)	32 (3,4)	21 (2,7)	5 (0,8)	4 537 (4,3)	213 (3,2)
Мігранти	1 279 (1,1)	1 202 (1,1)	67 (1,0)	29 (1,2)	34 (1,6)	16 (1,7)	18 (2,3)	7 (1,2)	1 190 (1,1)	89 (1,3)
Повторний ТБ	27 557 (24,5)	26 485 (25,2)	985 (14,5)	328 (13,8)	388 (18,5)	164 (17,5)	131 (17,0)	175 (28,9)	26 347 (25,0)	1 210 (17,9)
Додаткова локалізація ТБ	6 744 (6,0)	6 522 (6,2)	4 060 (59,7)	1 291 (54,5)	444 (21,2)	648 (69,2)	481 (62,4)	132 (21,8)	НЗ	НЗ
Мікробіологічно підтверджений ТБ ^б	73 955 (65,8)	72 776 (69,3)	3 324 (48,9)	880 (37,1)	339 (16,2)	424 (45,3)	311 (40,3)	192 (31,7)	69 654 (66,0)	4 301 (63,8)
Рифампіцин-резистентний ТБ ^в	24 373 (21,7)	24 096 (22,9)	909 (13,4)	303 (12,8)	99 (4,7)	159 (17,0)	92 (11,9)	53 (8,8)	23 049 (21,8)	1 324 (19,6)

Продовження таблиці 1

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ВІЛ/АРТ статус ^е										
Без ВІЛ	84 411 (75,1)	79 601 (75,8)	4 596 (67,6)	322 (13,6)	1 658 (79,2)	152 (16,2)	146 (18,9)	486 (80,3)	81 328 (77,0)	3 083 (45,7)
З ВІЛ/на АРТ	5 284 (4,7)	4 644 (4,4)	344 (5,1)	403 (17,0)	202 (9,7)	150 (16,0)	140 (18,2)	35 (5,8)	4 659 (4,4)	625 (9,3)
З ВІЛ/не на АРТ	19 436 (17,3)	17 764 (16,9)	1 738 (25,5)	1 616 (68,2)	165 (7,9)	619 (66,1)	470 (61,0)	63 (10,4)	16 495 (15,6)	2 941 (43,6)
ВІЛ статус невідомий	3 208 (2,9)	3 002 (2,9)	125 (1,8)	28 (1,2)	68 (3,2)	16 (1,7)	15 (1,9)	21 (3,5)	3 113 (2,9)	95 (1,4)
Результати лікування										
Вилікований/ лікування завершено	67 083 (59,7)	61 877 (58,9)	4 244 (62,4)	1 320 (55,7)	1 328 (63,4)	237 (25,3)	375 (48,6)	473 (78,2)	63 817 (60,4)	3 266 (48,4)
Смерть ^д	14 733 (13,1)	14 028 (13,4)	847 (12,5)	414 (17,5)	213 (10,2)	510 (54,4)	243 (31,5)	34 (5,6)	13 242 (12,5)	1 491 (22,1)
Невдача лікування	2 001 (1,8)	1 976 (1,9)	89 (1,3)	26 (1,1)	12 (0,6)	9 (1,0)	10 (1,3)	4 (0,7)	1 877 (1,8)	124 (1,8)
Вибуття	681 (0,6)	660 (0,6)	33 (0,5)	8 (0,3)	9 (0,4)	7 (0,7)	4 (0,5)	2 (0,3)	640 (0,6)	41 (0,6)
Відрив від спостереження	7 250 (6,5)	6 948 (6,6)	395 (5,8)	118 (5,0)	81 (3,9)	25 (2,7)	30 (3,9)	22 (3,6)	6 847 (6,5)	403 (6,0)
Лікування триває	20 591 (18,3)	19 522 (18,6)	1 195 (17,6)	483 (20,4)	450 (21,5)	149 (15,9)	109 (14,1)	70 (11,6)	19 172 (18,2)	1 419 (21,0)

Абревіатури: АРТ – антиретровірусна терапія; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; НЗ – не застосовне; ТБ – туберкульоз; ТМЧ – тест медикаментозної чутливості; ЦНС – центральна нервова система.

^а Дані відсутні у 1360 учасників.

^б Мікробіологічне підтвердження означає, що кислотостійкі бацили були виявлені при мікроскопії мазку і/або *M. tuberculosis* була виявлена культуральним методом і/або Хрерт МТВ/RIF у зразку з будь-якої анатомічної області. Для хворих без інших локалізацій процесу відсоток мікробіологічно підтверджених випадків був таким: ТБ легень – 69,6%; ТБ плеври – 21,9%; периферичний лімфаденіт – 17,7%; кістково-суглобовий ТБ – 5,1%; ТБ ЦНС – 24,2%; абдомінальний ТБ – 13,5%; ТБ сечостатевої системи – 19,7%.

^в Чутливість до рифампіцину підтверджувалася або ТМЧ власного штаму *M. tuberculosis* хворого, або ТМЧ штаму джерела інфекції.

^г ВІЛ і АРТ статус був визначений на момент початку лікування ТБ.

^д Смерть визначалася як летальність з будь-якої причини або переведення на паліативну допомогу до закінчення призначеного лікування. Число хворих (%) з цієї категорії, що були переведені на паліативну допомогу: всього – 1 821 (12,4%); ТБ легень – 1 810 (12,9%); ТБ плеври – 47 (5,5%); ТБ периферичних лімфовузлів – 7 (1,7%); кістково-суглобовий ТБ – 5 (2,3%); ТБ ЦНС – 7 (1,4%); ТБ черевних органів – 6 (2,5%); ТБ сечостатевої системи – 2 (5,9%).

Таблиця 2. Демографічні і клінічні характеристики дітей, стратифіковані за локалізацією процесу

	Локалізація або число локалізацій процесу, n (% від всіх випадків)									
	Всі	Легені	Плевра	Периферичні лімфовузли	Кістки/суглоби	ЦНС	Черевна порожнина	Сечостатева система	1 локалізація	2+ локалізації
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Всього випадків	2 251	1 927	123	96	89	53	11	3	2 155	96
Вікові групи										
0-1 рік	460 (20,4)	414 (21,5)	29 (23,6)	4 (4,2)	12 (13,5)	27 (50,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	430 (20,0)	30 (31,2)
2-4 роки	532 (23,6)	459 (23,8)	38 (30,9)	12 (12,5)	17 (19,1)	15 (28,3)	2 (18,2)	1 (33,3)	512 (23,8)	20 (20,8)
5-9 років	654 (29,1)	561 (29,1)	21 (17,1)	31 (32,3)	33 (37,1)	5 (9,4)	3 (27,3)	1 (33,3)	638 (29,6)	16 (16,7)
10-14 років	605 (26,9)	493 (25,6)	35 (28,5)	49 (51,0)	27 (30,3)	6 (11,3)	6 (54,5)	1 (33,3)	575 (26,7)	30 (31,2)
Чоловіки										
Мешканці міста ^а	1 262 (56,5)	1 070 (56,1)	86 (70,5)	53 (55,2)	46 (52,9)	30 (56,6)	5 (45,5)	3 (100)	1 216 (56,9)	46 (48,9)
Мігранти	29 (1,3)	26 (1,3)	2 (1,6)	1 (1,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	28 (1,3)	1 (1,0)
Повторний ТБ	53 (2,4)	41 (2,1)	7 (5,7)	1 (1,0)	4 (4,5)	2 (3,8)	0 (0,0)	1 (33,3)	49 (2,3)	4 (4,2)
Мікробіологічно підтверджений ТБ ^б	516 (22,9)	455 (23,6)	14 (11,4)	29 (30,2)	13 (14,6)	36 (67,9)	3 (27,3)	2 (66,7)	474 (22,0)	23 (24,0)
Додаткова локалізація ТБ	96 (4,3)	91 (4,7)	16 (13,0)	31 (32,3)	18 (20,2)	28 (52,8)	5 (45,5)	0 (0,0)	НЗ	НЗ
Рифампіцин-резистентний ТБ ^в	241 (10,7)	209 (10,8)	13 (10,6)	14 (14,6)	7 (7,9)	17 (32,1)	1 (9,1)	1 (33,3)	218 (10,1)	23 (24,0)
ВІЛ/АРТ статус ^г										
Без ВІЛ	1 918 (85,2)	1 647 (85,5)	97 (78,9)	89 (92,7)	68 (76,4)	40 (75,5)	9 (81,8)	3 (100,0)	1 840 (85,4)	81,2
З ВІЛ/ на АРТ	74 (3,3)	65 (3,4)	0 (0,0)	3 (3,1)	6 (6,7)	3 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	70 (3,2)	4 (4,2)
З ВІЛ/не на АРТ	93 (4,1)	81 (4,2)	3 (2,4)	1 (1,0)	10 (11,2)	4 (7,5)	2 (18,2)	0 (0,0)	84 (3,9)	9 (9,4)
ВІЛ статус невідомий	166 (7,4)	134 (7,0)	23 (18,7)	3 (3,1)	5 (5,6)	6 (11,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	161 (7,5)	5 (5,2)
Результати лікування										
Вилікований/ лікування завершено	1 713 (76,1)	1 472 (76,4)	88 (71,5)	67 (69,8)	70 (78,7)	19 (35,8)	7 (63,6)	2 (66,7)	1 662 (77,1)	51 (53,1)
Смерть ^д	42 (1,9)	26 (1,3)	1 (0,8)	1 (1,0)	1 (1,1)	27 (50,9)	1 (9,1)	0 (0,0)	25 (1,2)	17 (17,7)

Продовження таблиці 2

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Невдача лікування	11 (0,5)	10 (0,5)	1 (0,8)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (0,5)	1 (1,0)
Вибуття	10 (0,4)	8 (0,4)	1 (0,8)	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (0,4)	1 (1,0)
Відрив від спостереження	21 (0,9)	18 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,0)	3 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (0,9)	1 (1,0)
Лікування триває	454 (20,2)	393 (20,4)	32 (26,0)	24 (25,0)	15 (16,9)	7 (13,2)	3 (27,3)	1 (33,3)	429 (19,9)	25 (26,0)

Бездомність не включена, тому що тільки троє дітей були бездомними і всі вони хворіли тільки на ТБ легень.

Абревіатури: АРТ – антиретровірусна терапія; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; НЗ – не застосовне; ТБ – туберкульоз; ТМЧ – тест медикаментозної чутливості; ЦНС – центральна нервова система.

^a Дані відсутні для 19 учасників.

^b Мікробіологічне підтвердження означає, що кислотостійкі бацили були виявлені при мікроскопії мазку і/або *M. tuberculosis* була виявлена культуральним методом і/або Хрерт МТВ/RIF у зразку з будь-якої анатомічної області. Для хворих без інших локалізацій процесу відсоток мікробіологічно підтверджених випадків був таким: ТБ легень – 22,6%; ТБ плеври – 32,3%; периферичний лімфаденіт – 8,5%; кістково-суглобовий ТБ – 8,4%; ТБ ЦНС – 68,0%, ТБ черевних органів – 0,0%; ТБ сечостатевої системи – 66,7%.

^c Чутливість до рифампіцину підтверджувалася або ТМЧ власного штаму *M. tuberculosis* хворого, або ТМЧ штаму джерела інфекції.

^d ВІЛ і АРТ статус був визначений на момент початку лікування ТБ.

^e Смерть визначалася як летальність з будь-якої причини або переведення на паліативну допомогу до закінчення призначеного лікування. Тільки одна дитина, що мала водночас ТБ легень і ЦНС, була переведена на паліативну допомогу.

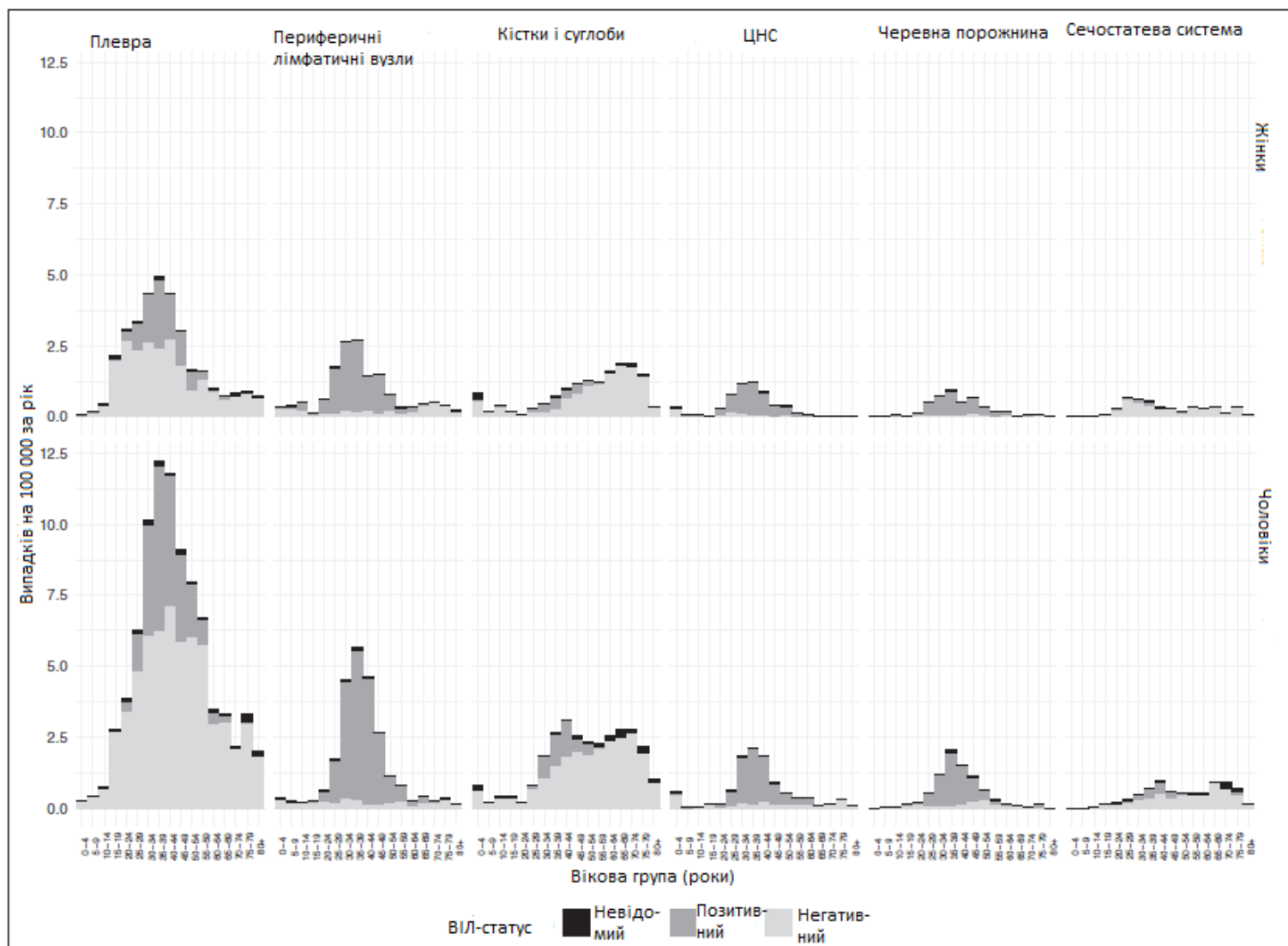


Рисунок 1.
Середньорічна захворюваність на позалегеновий туберкульоз в Україні: 2015–2017 рр

Таблиця 3. Ризик смерті, асоційований з підтипами позалегеневого туберкульозу і числом локалізацій процесу

	Модель 1 ^а		Модель 2 ^б	
	пВР (95% ДІ)	Р	пВР (95% ДІ)	Р
Дорослі/підлітки (≥15 років)				
Виключно легені	Референтний		Референтний	
Плевра	0,74 (0,67-0,82)	<0,001	0,89 (0,81-0,99)	0,03
Периферичний лімфаденіт	0,91 (0,81-1,01)	0,08	0,84 (0,74-0,94)	0,002
Кістково-суглобовий	0,66 (0,57-0,76)	<0,001	0,78 (0,68-0,90)	<0,001
ЦНС	3,45 (3,09-3,84)	<0,001	3,22 (2,89-3,60)	<0,001
Черевна порожнина	1,91 (1,66-2,20)	<0,001	1,83 (1,59-2,11)	<0,001
Сечостатевий	0,38 (0,27-0,53)	<0,001	0,45 (0,32-0,64)	<0,001
2+ локалізації процесу	1,65 (1,50-1,81)	<0,001	1,17 (1,06-1,29)	0,001
Діти (<15 років)				
Не-ЦНС з 1 локалізацією	Референтний		Референтний	
ЦНС	85,48 (39,79-183,61)	<0,001	88,25 (43,49-179,10)	<0,001
2+ локалізації процесу	1,29 (0,62-2,67)	0,49	—	—

Абревіатури: АРТ – антиретровірусна терапія; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; ДІ – довірчий інтервал; пВР – приведений відносний ризик; ЦНС – центральна нервова система

^а Модель 1 включала тільки змінні, що вказували наявність кожного з підтипів позалегеневого туберкульозу і кількість локалізацій процесу.

^б У дорослих/підлітків Модель 2 далі приведена щодо таких чинників: вік, стать, новий чи повторний туберкульоз, мікробіологічна чи клінічна діагностика, рифампіцин чутливість, ВІЛ/АРТ статус, мешкання в місті чи селі, алкогольна залежність, вживання ін'єкційних наркотиків, бездомність, безробіття, медичні працівники, перебування в ув'язненні; міграція. У дітей Модель 2 далі приведена щодо таких чинників: вік, рифампіцин-чутливість і новий чи повторний випадок туберкульозу. В групі дорослих/підлітків ми аналізували вік як безперервну змінну; в педіатричній групі ми аналізували вік як категоріальну змінну щоб врахувати нелінійні зміни ризику і клінічної презентації ТБ, котрі відбуваються в дитинстві [18, 26].