

ЦЕЙ НОМЕР «УКРАЇНСЬКОГО ПУЛЬМОНОЛОГІЧНОГО ЖУРНАЛУ»
ПРИСВЯЧУЄТЬСЯ 10-РІЧЧЮ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

УДК 616.24-002.5:615.015.8-07-085036.2

Ю.І. Фещенко, В.М. Петренко, С.О. Черенько, О.А. Журило, А.І. Барбова, О.В. Іванкова
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО
ТУБЕРКУЛЬОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України

Хіміорезистентний (мультирезистентний) туберкульоз як особливу форму туберкульозу почали виділяти з 90-х років, коли в усьому світі відбулося зростання частоти медикаментозної резистентності *Micobacterium tuberculosis* (МБТ) до основних протитуберкульозних препаратів (ізоніазиду й рифампіцину) і значне зниження результатів хіміотерапії при застосуванні існуючої стратегії контролю над туберкульозом (DOTS). Лікування хворих, які виділяють мультирезистентні МБТ, відрізняється за тривалістю, потребує включення у режим хіміотерапії протитуберкульозних препаратів 2 ряду і антибіотиків широкого спектра дії, активних у відношенні МБТ, та коштує у 100 разів дорожче, ніж хворих із чутливим збудником [7].

За даними ВООЗ частота первинної медикаментозної резистентності до якого-небудь препарату становить у середньому 10,4 % (її діапазон від 2,0 % у Грецькій Республіці до 41 % у Домініканській Республіці), до 4 протитуберкульозних препаратів — 0,2 % (діапазон від 0 до 4 %). Первинна мультирезистентність визначається у всіх країнах, за виключенням Кенії, середня частота її складає 1,4 % (діапазон від 0 у Кенії до 14 % у Латвії). Частота вторинної медикаментозної резистентності до якого-небудь протитуберкульозного препарату значно вища, вона складає, в середньому, 36 % (діапазон від 5,3 % у Новій Зеландії до 100 % в Іванівській області Росії), до всіх 4 протитуберкульозних препаратів — 4,4 % (діапазон від 0 до 17 %), мультирезистентності — 13 % (діапазон від 0 у Кенії до 54 % у Латвії) [7, 8].

Для подолання існуючої проблеми і попередження поширення захворюваності на цю загрозливу форму туберкульозу необхідна єдина стратегія контролю мультирезистентного туберкульозу, яка передбачає усі етапи — профілактику, діагностику, лікування й моніторинг.

Оскільки хіміорезистентний туберкульоз виділяється як окрема форма важливо дотримуватись єдиної міжнародної термінології, яка існує на англійській мові [7].

ТЕРМІНОЛОГІЯ

Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу (пер. з англ. "drug resistance of *Micobac-*

terium tuberculosis) — це резистентність мікобактерій туберкульозу до 1 або більшої кількості протитуберкульозних препаратів.

Drug (noun, adjective) — ліки, медикаменти (іменник), лікарський, медикаментозний (прикметник). Медикаменти, медикаментозний — слова латинського походження від "medicamentum", "medicamentosus".

В українській мові прикметник "лікарський" має 2 значення залежно від слова, із якого походить: ліки — лікарський, лікар — лікарський.

Ми вважаємо більш вдалим уживати однозначний термін "**медикаментозний**".

Resistance — опір, опірність, резистентність.

Українське слово "резистентність" і англійське "resistance" — латинського походження "resistentia".

Український термін "стійкість", який часто використовують лікарі, є переклад не англійського терміна "resistance", а російського "устойчивость". Обидва терміни "устойчивость" і "стійкість" мають однакове значення — той, що не коливається, непорушний. Це значення значно різниться від значення слова "опірність" — той, що чинить опір.

Вважаємо більш вдалим використовувати однозначний термін латинського походження "**резистентність**".

Хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) (пер. з англ. "drug resistant tuberculosis" (DRTB)) — це туберкульоз, при якому виділяють мікобактерії туберкульозу (МБТ), які резистентні до одного або більшої кількості протитуберкульозних препаратів.

Мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) (пер. з англ. "multidrug resistant tuberculosis" (MDRTB)) — це туберкульоз, при якому виділяють МБТ, які резистентні як мінімум до комбінації найактивніших протитуберкульозних препаратів — ізоніазиду + рифампіцину.

Первинна резистентність — (пер. з англ. "primary resistance") — це резистентність, яка виявлена у вперше діагностованих хворих, які ніколи не лікувались протитуберкульозними препаратами.

Початкова резистентність — (пер. з англ. "initial resistance") — це резистентність, яка виявлена у вперше діагностованих хворих, які лікувались протитуберкульозними препаратами не більш ніж 4 тижні, або у хворих при відсутності даних про попереднє лікування.

Вторинна або набута резистентність (пер. з англ. "secondary/acquired resistance") — це резистентність, яка виявлена у хворих, які лікувались протитуберкульозними препаратами більш ніж 4 тижні.

Монорезистентність — (пер. з англ. "monoresistance") — резистентність до 1 з 5 препаратів 1 ряду (ізоніазиду, стрептоміцину, рифампіцину, етамбутолу, піразинаміду).

Полірезистентність — (пер. з англ. "polyresistance") — резистентність до 2-х та більшої кількості препаратів 1 ряду.

Мультирезистентність — (пер. з англ. "multidrug resistance") — підгрупа полірезистентності — резистентність до комбінації ізоніазид + рифампіцин та інших препаратів 1 ряду.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Для того, щоб держава могла планувати потребу у препаратах 2 ряду і виділяти необхідні кошти на їх купівлю, необхідні епідеміологічні дані про поширення медикаментозної резистентності, особливо мультирезистентності. Поширеність медикаментозної резистентності відображує якість хіміотерапії. Первинна медикаментозна резистентність — показник неякісного лікування туберкульозу у минулому, вторинна — на даний момент.

У виступі на 4 Всесвітньому конгресі з туберкульозу М.А. Espinal, керівник асоціації Stop TB BOOЗ відзначив, що на сьогодні найбільшою епідеміологічною проблемою є мультирезистентність збудника туберкульозу, яка зареєстрована в 70 країнах світу. За даними 67 країн, які надали свої дані з медикаментозної резистентності, середня частота первинної мультирезистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) є 1 %, що свідчить про те, що мультирезистентність є не глобальною проблемою, а проблемою окремих регіонів. Серед таких регіонів виділяється Східна Європа, деякі країни Азії, Африки й Америки: Естонія (14 %), Латвія (9 %), Іванівська область Росії (9 %), Томська область Росії (7 %), провінція Пхеньян у Китаї (11 %) [2, 8].

Частота вторинної медикаментозної резистентності МБТ є високою у багатьох країнах світу: за даними 58 країн середня частота її — 9 %. Однак, на жаль, 2/3 країн світу і більше половини країн із високою захворюваністю на туберкульоз не надали свої дані щодо частоти первинної й вторинної мультирезистентності, так що можна очікувати значно більшої її поширеності, ніж доповідає ВООЗ. Прикладом того можуть бути дані 2000 року, що отримані від деяких країн: частота медикаментозної мультирезистентності МБТ у Йємені, Киргизтані, Судані, Пакистані й Україні серед вперше виявленого туберкульозу складала понад 10 % [2, 8].

Розрахунки дозволяють припустити, що у 2000 році серед 8,7 мільйонів випадків вперше виявленого туберкульозу у 185 000-414 000 хворих збудник туберкульозу був мультирезистентний до протитуберкульозних препаратів. Швидкість поширення мультирезистентного туберкульозу обумовлена високою репродуктивною здатністю мультирезистентних штамів МБТ, особливо тих, які належать до Beijing сім'ї. В'єтнам і Естонія вже доповіли про поширеність такого штаму МБТ на їх територіях [2].

Україна не має офіційних даних про частоту медикаментозної резистентності через технічні труднощі

і належної організації вивчення цієї проблеми. Для визначення частоти первинної і вторинної медикаментозної резистентності ми не можемо користуватися даними мікробіологічних лабораторій через існуючий порядок направлення матеріалу на посів, при якому у направленнях відсутня інформація про тривалість лікування хворих. Лабораторії фіксують у своїх журналах обмежений обсяг інформації: дата направлення матеріалу на дослідження, відділення, прізвище, ім'я та по-батькові хворого, N штаму, відсутність або наявність медикаментозної резистентності.

Щоб розрахувати частоту і структуру медикаментозної резистентності в Україні необхідно провести тривале і кропітке дослідження. Дослідник має отримати (власноручно переписати з журналів) у мікробіологічній лабораторії протитуберкульозної установи перелік хворих за рік, у яких виявлені МБТ і дані про їх чутливість. Далі в диспансерному відділенні отримати (власноручно переписати з картотеки) перелік хворих бактеріовиділювачів серед вперше діагностованих за рік. Зіставити обидва переліки і викреслити з переліку диспансеру хворих, у яких не було росту МБТ, для того щоб отримати перелік вперше діагностованих хворих, у яких виділені МБТ методом посіву на живильні середовища. Далі дослідник має йти в архів, щоб переглянути усі історії хвороби за рік і скласти перелік за прізвищем хворих. Об'єднати обидва переліки — з архіву і мікробіологічної лабораторії — проставити дані про чутливість проти кожного прізвища. Далі перечитати анамнез (якщо він був точно зібраний і ретельно записаний) у кожній історії хвороби з цього переліку і встановити тривалість лікування протитуберкульозними препаратами до поступлення в стаціонар, записати її проти кожного прізвища хворого бактеріовиділювача. Потім порівняти 2 переліки: хворих, вперше діагностованих бактеріовиділювачів і перелік з архіву з тривалістю лікування. В переліку вперше діагностованих хворих за рік викреслити усіх хворих, які лікувались протитуберкульозними препаратами до направлення матеріалу на дослідження вперше. Нарешті дослідник отримав дані про чутливість до протитуберкульозних препаратів у вперше діагностованих нелікованих бактеріовиділювачів за рік, за якими можна встановити частоту первинної медикаментозної резистентності. Решта хворих у переліках вперше діагностованих хворих і з архіву раніше ліковані. Серед цих хворих розраховується частота вторинної медикаментозної резистентності.

Така обтяжлива технічна робота і співставлення документації різних підрозділів звичайно має свої обмеження щодо точності отриманих результатів. Цих етапів роботи з документацією можна було б уникнути, якщо б в мікробіологічній лабораторії були дані про тривалість лікування при направлення матеріалів на дослідження. Дані про частоту первинної і вторинної медикаментозної резистентності ми могли отримувати з 2 журналів (картотек) мікробіологічної лабораторії — один журнал для вперше діагностованих хворих, які не лікувались, інший журнал для хворих, які отримували протитуберкульозні препарати на момент направлення матеріалу у мікробіологічну лабораторію.

Пропонуємо використовувати в Україні єдину форму направлення матеріалу у мікробіологічну лабораторію, в якій би були відомості про трива-

Міністерство охорони здоров'я України Найменування закладу Лабораторія	
НАПРАВЛЕННЯ НА АНАЛІЗ " ____ " ____ 200 ____ р. (дата направлення)	
В лабораторію _____ (вписати, яку)	
Прізвище, ім'я, по-батькові хворого _____	Вік _____
Заклад _____	Відділення _____ № історії хвороби _____
Медична карта № _____	
Клінічний діагноз: _____	
Досліджуваний матеріал _____	
Мета дослідження: _____ (вписати)	
Вид дослідження (бактеріоскопічне, культуральне) _____	
<p>Чи лікувався раніше протитуберкульозними препаратами: так, ні (підкреслити)</p> <p>Як що так, вказати якими і протягом якого часу:</p> <p>S _____</p> <p>H _____</p> <p>R _____</p> <p>E _____</p> <p>Et _____</p> <p>K _____</p> <p>Q _____</p>	
Прізвище І. П. лікаря _____ (підпис)	

лість застосування протитуберкульозних препаратів на момент направлення матеріалу на дослідження. (див. стор. 7)

Співробітниками Інституту фтизіатрії і пульмонології була виконана робота, що наведена вище, по встановленню частоти первинної медикаментозної резистентності в одному з районних диспансерів м. Києва з населенням 200000 за 1998 і 1999 роки і в Інституті фтизіатрії і пульмонології за 1999 рік серед усіх хворих, що лікувались у 3-х терапевтичних відділеннях. Отримані результати наведені в таблиці 1 (необхідно враховувати технічні обмеження даного дослідження).

Відзначається висока частота первинної медикаментозної резистентності 23–25 %, яка удвічі перевищує середній показник ВООЗ, є випадки первинної мультирезистентності. Вторинна медикаментозна резистентність до якого-небудь протитуберкульозного препарату перевищує середній показник ВООЗ у 1,5 разів, а вторинна мультирезистентність — у 3,6 %, що свідчить про надзвичайну актуальність хіміорезистентного туберкульозу в Україні.

Діагностика

Досягнення контролю над епідемією туберкульозу й уповільнення передачі хвороби будуть залежати від покращання виявлення туберкульозу, успішного лікування мультирезистентного туберкульозу й виявлення медикаментозної резистентності.

Наукові розробки в діагностиці туберкульозу розвинулись за останнє десятиріччя і дозволяють ефективно й швидко діагностувати активну хворобу і медикаментозну резистентність. Тести ампліфікації нуклеїнових кислот використовують в багатьох референс-лабораторіях в країнах, що розвиваються. Але вони залишаються

дуже дорогими і не достатньо чутливими через високу специфічність, що призводить до значної кількості хибно-позитивних результатів. Найбільш чутливими, специфічними і простими тестами на сьогодні є культуральні методи з новими поживними середовищами та калориметричними індикаторами росту мікобактерій [4].

На сьогодні у світі існує 3 способи визначення медикаментозної резистентності на середовищі Левенштейна-Йенсена: метод абсолютних концентрацій (мінімальні інгібуючі концентрації), визначення співвідношення резистентності, і метод пропорцій [7].

Метод абсолютних концентрацій і визначення співвідношення резистентності потребують точної стандартизації культури і тому їх результати менш відтворні. Метод пропорцій, при якому використовують твердий агар (Міделбрука 7H10/7H 11 агар), стає все більш популярним у клінічних мікробіологічних лабораторіях як найбільш об'єктивний серед культуральних.

Варіант метода пропорцій, який використовують у BACTEC радіометричному рідкому середовищі (Becton-Dickinson Diagnostic Instrument System/ Sparks, MD) дозволяє швидко оцінити медикаментозну резистентність (10—21 день замість 42 днів, які потрібні при використанні твердого середовища).

Нові рідкі системи, у тому числі з індикацією росту МБТ, доки ще не розроблені для оцінки медикаментозної резистентності.

Існують і продовжують розроблятися нові фенотипічні й генетичні технології, які націлені на отримання швидких результатів чутливості. Фенотипічні технології використовують нові молекулярні індикатори фізіології мікобактерій, генетичні — визначають безпосередньо гени, відповідальні за резистентність мікобактерій до протитуберкульозних препаратів. На сьогодні вже виз-

Частота медикаментозної резистентності у хворих на туберкульоз

Варіанти медикаментозної резистентності	Пацієнти											
	неліковані								ліковані			
	Районний диспансер м. Київ				ІФП				ІФП			
	1998 рік n=143		1999 рік n=150		1999 р.n=141		2000 р.n=150		1999 р.n=114		2000 р.n=113	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I Будь-яка резистентність до H	15	10,4	10	6,7	17	12	17	11,3	65	57,5	64	56,6
Будь-яка резистентність до R	17	11,9	17	11,3	14	9,9	16	10,6	57	50,4	62	54,8
Будь-яка резистентність до S	18	12,6	24	16,0	26	18,4	31	20,6	68	60,1	63	55,7
Будь-яка резистентність до E	2	1,4	3	2,0	4	2,8	9	6	26	23,0	31	27,4
II Монорезистентність до H	7	4,9	2	1,3	4	2,8	2	1,3	2	1,7	4	3,5
Монорезистентність до R	9	6,3	5	3,3	3	2,1	7	4,6	0		2	1,7
Монорезистентність до S	6	4,2	11	7,3	11	7,8	12	8,0	3	2,6	4	3,5
Монорезистентність до E	0		0	0	0		3	2,0	0		2	1,7
Інші варіанти	0		0		0		0		0		1	0,9
Всього монорезистентність	22	15,4	18	12,0	18	12,8	24	16,0	7	6,19	13	11,5
III H + R	2	1,4	0		1	0,7	0		1	0,88	2	1,7
H + R + S	0		3	2,0	2	1,4	0		12	10,6	7	6,1
H + R + S + E	0		0		4	2,8	0		40	35,3	6	5,3
Інші варіанти	0		0		0		6	4,0	2	1,76	36	31,8
Всього мультирезистентність	2	1,4	3	2,0	7	4,9	6	4,0	53	46,9	51	45,1
IV H + S	7	4,9	3	2,0	4	2,8	4	2,4	6	5,3	3	2,6
H + E	0		2	1,3	0		0		0		0	
R + S	4	2,8	8	5,3	1	0,7	1		1	0,9	3	2,6
R + E	2	1,4	1	0,7	0		0		0		1	0,9
Інші варіанти	0		0		6	4,2	9	6,0	5	4,4	11	9,7
Всього полірезистентність	15	10,4	17	11,3	18	12,7	20	13,3	65	57,0	69	61,0
Всього резистентність	37	25,9	35	23,3	36	25,5	44	29,3	72	63,7	82	72,5

начають гени резистентності до ізоніазиду й рифампіцину для ранньої діагностики мультирезистентності.

Таким чином, на сьогодні в Україні реально, виходячи з існуючого фінансового становища, **для визначення медикаментозної резистентності потрібно використовувати найбільш точний серед культуральних методів — метод пропорцій.**

В більшості випадків ми отримуємо результат чутливості МБТ після 6 тижнів. Тому **необхідно проводити попередню діагностику медикаментозної резистентності за клінічними показниками і даними попереднього лікування.**

При клінічній діагностиці медикаментозної резистентності ми маємо керуватися наступними даними:

1. Попереднє лікування (вірогідність медикаментозної резистентності до H, R, S після 6 міс. безуспішного лікування перевищує 70 %);

2. Деструктивний процес у вперше діагностованих нелікованих хворих. (В 1 мл харкотиння при деструктивному туберкульозі міститься $> 10^{-7}$ мікроорганізмів, при недеструктивному — $< 10^{-6}$. Серед мікробної популяції є 1 мутант, резистентний до H, серед 10^{-5} мікроорганізмів, 1 на 10^{-6} — до S, 1 на 10^{-6} — до E, 1 на 10^{-8} — до R, 1 на 10^{-14} — до HR).

3. Клініко-рентгенологічна динаміка і характер бактеріовиділення. При застосуванні стандартного ре-

жиму хіміотерапії HRS(E)Z ми маємо отримати позитивну клінічну динаміку через 1–2 тижні, рентгенологічну і бактеріоскопічну — через 1 міс.

Якщо через 2 тижні клінічний стан хворого з деструктивним процесом не поліпшується, необхідно провести R-дослідження через 4 тижні. Якщо позитивна рентгенологічна динаміка відсутня або відзначається погіршення, необхідно запідозрити медикаментозну резистентність і провести корекцію лікування. **При безуспішному лікуванні до режиму хіміотерапії слід приєднувати не менше 2 нових препаратів, щоб запобігти селекції резистентних мутантів.**

СТРАТЕГІЯ ХІМІОТЕРАПІЇ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

При лікуванні мультирезистентного туберкульозу із застосуванням стандартних режимів хіміотерапії, що включають протитуберкульозні препарати I ряду, припинення бактеріовиділення досягають у 0–30 % хворих, що потребує інших підходів до лікування [6]. Хіміотерапія цієї форми туберкульозу має 2 особливості [5]:

1. **Використовують індивідуалізовані режими** залежно від профілю медикаментозної резистентності із залученням протитуберкульозних препаратів II ряду й антибактеріальних препаратів широкого спектру дії.

2. **Тривалість хіміотерапії подовжується**, оскільки короткострокові режими (6–7 місяців) для цих хворих

непридатні через те, що з лікування випадають 2 бактерицидно діючі препарати — ізоніазид і рифампіцин.

Лікування мультирезистентного туберкульозу, як і туберкульозу з чутливими МБТ, передбачає 2 етапи — інтенсивний і підтримуючий. ВООЗ рекомендує на інтенсивному етапі використовувати 4–5 протитуберкульозних препаратів протягом 3 місяців, на підтримуючому — 3 препарати, до яких визначається чутливість, 18–12 місяців [3]. Загальна тривалість лікування мультирезистентного туберкульозу за рекомендаціями ВООЗ складає 24 міс. [7]. ВООЗ рекомендує на інтенсивному етапі використовувати: етамбутол (E), етіонамід/протіонамід (Et), офлоксацин/ципрофлоксацин (OfI/Cip), піразинамід (Z) і аміноглікозиди — амікацин, канаміцин. На підтримуючому етапі — три перших препарати.

Однак окремими дослідженнями, у тому числі тими, що проводилось в ІФП, встановлено, що така тривалість інтенсивного і підтримуючого етапів не виправдана. 12-ти місячний режим хіміотерапії достатній для того, щоб забезпечити успішні безпосередні віддалені результати [9,10,12]. Якщо бактеріовиділення не припиняється до 6 місяців, то воно взагалі не припиняється — хворі лишаються з хронічним процесом [12]. Такі пацієнти потребують хірургічного втручання (при відсутності протипоказань) або довічного лікування. Тривалість лікування 24 місяці не забезпечує припинення бактеріовиділення у хворих, які лишаються бактеріовиділювачами після 8 місяців, вона може зменшити кількість загострень туберкульозу при успішному лікуванні. Тривалість інтенсивного етапу 3 місяці, коли застосовуються 4–5 препаратів, також не забезпечує припинення бактеріовиділення у значної кількості хворих.

За результатами досліджень, які проводились у 204 хворих на мультирезистентний туберкульоз в ІФП, встановлено, що при застосуванні хіміотерапії з використанням не менше 4-х препаратів, до яких визначається чутливість, припинення бактеріовиділення відбулося у 112 (54,9 %) хворих з 1-го по 9-й місяць, з піком припинення бактеріовиділення через 3 місяці (Рис.1). У більшості хворих бактеріовиділення припинилося через 2–6 місяців, а через 8 і 9 місяців воно відбувається

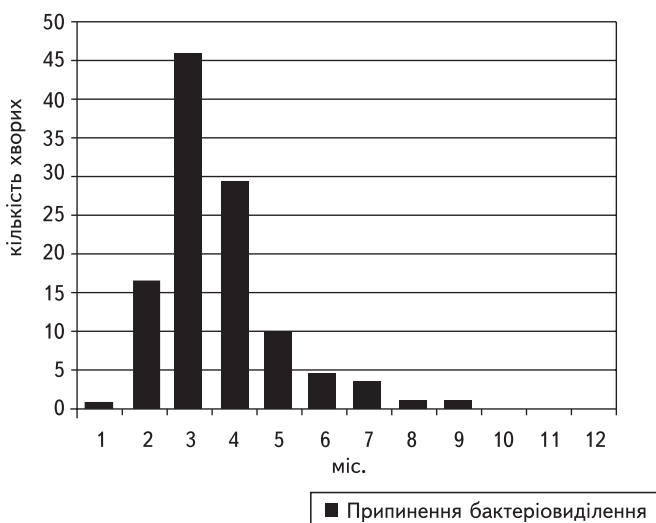


Рис. 1 Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих на туберкульоз легень з мультирезистентними МБТ при застосуванні хіміотерапії з використанням 3–4 препаратів, до яких МБТ чутливі.

ся в поодиноких випадках. Після 10 місяців припинення бактеріовиділення не відбулося в жодному випадку.

Рекомендується проводити інтенсивне лікування 6–10 місяців до припинення бактеріовиділення, тривалість підтримуючого етапу 6–8 місяців. Загальний термін лікування складає 12–18 місяців.

В таблиці 2 наведений перелік препаратів, їх дози і можливі побічні ефекти при лікуванні мультирезистентного туберкульозу.

Рифампіцин і ізоніазид у хворих на мультирезистентний туберкульоз не застосовують.

Режими хіміотерапії, що рекомендуються для лікування мультирезистентного туберкульозу наведені в таблиці 3.

Наведені режими хіміотерапії тривалістю 12 місяців застосовуються при успішному лікуванні у разі припинення бактеріовиділення. Якщо бактеріовиділення продовжується через 8 місяців такої терапії — успіх від лікування сумнівний. Хворого необхідно направляти на хірургічне лікування або лікувати довічно у підтримуючому режимі. Хірургічне лікування є одним із важливих етапів лікування мультирезистентного туберкульозу серед хворих, у яких продовжується бактеріовиділення [3, 7, 9]. Умовами проведення хірургічного втручання є досягнення клініко-рентгенологічного покращання: зникнення або значне зменшення — (помірний кашель з виділенням невеликої або помірної кількості харкотиння) клінічних проявів хвороби, нормалізація або значне поліпшення показників периферійної крові (помірно підвищений рівень ШОЕ), повне розсмоктування і ущільнення вогнищевої дисемінації, інфільтрації та регресія каверн (зменшення розмірів, витончення стінок). Усі ці показники можуть бути досягнутими тільки після 6–8 місяців лікування із застосуванням індивідуалізованих режимів хіміотерапії [13].

Показанням до хірургічного втручання є наявність однієї або декількох незагоєвихся каверн в одній легені, які є джерелом виділення мультирезистентних мікобактерій туберкульозу. Протипоказанням — відсутність клініко-рентгенологічного покращання, ознаки прогресування хвороби (поява нових вогнищ, потовщення стінок каверн, відновлення клінічних проявів хвороби, погіршення показників периферійної крові), двобічний деструктивний процес, легенево-серцева недостатність.

За рекомендаціями ВООЗ хірургічне втручання слід проводити після 2 місяців лікування, а після нього продовжувати лікування протягом 18–24 місяців [7]. Однак за даними окремих авторів і дослідження, проведеного в ІФП, тривалість післяопераційного лікування може бути скороченою до 12 місяців, однак на хірургічне лікування слід направляти після 6 місяців лікування, коли досягається розсмоктування вогнищевої дисемінації і інфільтрації в легенях [11].

В ІФП протягом 7 років прооперовано 61 хворий на мультирезистентний туберкульоз. На момент операції 56 (91,8 %) із них виділяли МБТ. Результати лікування із застосуванням хірургічного втручання у порівнянні з консервативним лікуванням наведені в таблиці 4.

При комбінованому лікуванні вірогідно у більшого числа хворих досягли успіху, ніж при консервативному — 48,9 % проти 67,8 %. У 24,5 % хворих із групи комбінованого лікування відбулося загострення туберкульозу в післяопераційному періоді, 5 (8,2 %) хворих померли. З числа успішно лікованих хворих рецидив туберкульозу

Таблиця 2

Дози і очікувані побічні реакції препаратів, які застосовуються для лікування мультирезистентного туберкульозу [3, 7, 9]

Препарат	Вага пацієнта (кг)	Добова доза	Побічні реакції	
			Розповсюджені	Рідкі
Піразинамід (Z)	<50 ≥50	1,5 г 2,0 г	Нудота, анорексія, покрасніння шкіри	Гепатит, артралгія, блювота
Етамбутол		1,2 г	—	Ретробульбарний неврит, арталгія
Амікацин Канаміцин		1,0	Ототоксичність	
Капреоміцин*		0,75 г 3 рази на тиждень	Нефротоксичність	Ниркова недостатність
Офлоксацин Ципрофлоксацин Левоефлоксацин		0,6-0,8 г 0,75-1,5 г 0,5-1,0 г	Диспепсичні реакції, безсоння,	Гепатит, збудження, головний біль, тремор
Етіонамід протіонамід	≥50 ≥50	0,5-0,75 г 0,75-1,0 г	Диспепсичні реакції, депресія	Гепатит, периферичний поліневрит
Циклосерин*	< 50 ≥50	0,5-0,75 г 0,75-1,0 г	Погіршення пам'яті, головний біль, дратівливість	Судоми
Пара-аміносаліцилова кислота*	< 50 ≥50	8-10 г 10-12 г	Диспепсичні реакції	Гепатит, лікарська лихоманка
Рифабутин**		0,3 г	—	Диспепсичні реакції, нейтропенія, увеїт
Амоксицилін/клавуланова кислота***		1,5-3,0 г	Алергічні реакції	Диспепсичні реакції
Кларитроміцин***		0,5	Диспепсичні реакції	
Клофазимін***		0,1-0,2 г	Диспепсичні реакції	

Примітки. * В Україні недоступні.

** ВООЗ не рекомендує рифабутин до застосування у хворих на мультирезистентний туберкульоз через повну перехресну резистентність з рифампіцином [7].

*** Вважається експериментальним препаратом для лікування туберкульозу, тому що його ефективність остаточно не доведена [7, 9].

Таблиця 3
Режими хіміотерапії для лікування
мультирезистентного туберкульозу в Україні

Медикаментозна резистентність МБТ	Режими хіміотерапії	
	Інтенсивний етап	Підтримуючий етап
HR, HRS	6-8 QKEtEZ	6-8 Q ₃ Et ₃ E ₃ Z ₃
HRSE	8 QKEtZ	4-8 QE ₃ Z ₃
HRSEt	8 QKEZ	4-8 QE ₃ Z ₃
HRSK	8 QEEtZ	4-8 Q ₃ E ₃ Et ₃ Z ₃
HRSKE	4 QAEtZ 4 QEtMZ	4-8 QEtZ
HRSKEt	4 QAEZ 4 QMEZ	4-8 QEZ
HRSKEtE	4 QAMZ 4 QMZ	4-8 QMZ

E — етамбутол 1,6 г щоденно (1,2 г при масі тіла менше 50 кг);
E₃ — 2,0 г (30 мг/кг) 1 раз на добу через день;

Z — піразинамід 2,0 г щоденно (1,5 г при масі тіла менше 50 кг);
Z₃ — 2,5 г (35 мг/кг) 1 раз на добу через день;

Et — етіонамід 0,5 г щоденно; Et₃ — 0,5 г 2 рази через день.

Q — ципрофлоксацин 0,5 г 2 рази на добу, або офлоксацин 0,4 г 2 рази.

M — кларитроміцин в дозі 0,5 г 1 раз на добу.

A — амоксицилін/клавуланова кислота в дозі 0,625 г 2 рази на добу.

зу у віддалений період спостерігали у 14,5 % хворих з групи консервативного лікування й у 18 % хворих з групи комбінованого лікування, що вірогідно не відрізнялось. Без урахування хворих, що вибули із спостереження, виліковування через 3 роки спостерігали у 30,7 % хворих з групи консервативного лікування й у 49,2 % — з групи комбінованого, що вірогідно відрізняється. Таким чином, переваги комбінованого лікування над консервативним не викликають сумніву, якщо врахувати той факт, що операція застосовувалась у хворих бактеріовиділювачів, тобто з хронічним туберкульозним процесом.

Ми підраховували тривалість життя хворих, які лишались бактеріовиділювачами при консервативному безперервному лікуванні і тих, у кого відбулось загострення туберкульозу в післяопераційний період або рецидив. Серед померлих осіб тривалість життя хворих (від початку виявлення туберкульозу), що лікувались тільки консервативно, складала (4,3±0,5) років, а у хворих, які померли від рецидиву туберкульозу у віддалені після операції строки при комбінованому лікуванні — (5,9±0,3) років, що вірогідно відрізнялось (p < 0,05).

В таблиці 5 наведені результати лікування 204 хворих на туберкульоз з урахуванням хірургічного втручання.

Операція дозволила підвищити результати лікування за припиненням бактеріовиділення на 22 %. Це означає,

Таблиця 4

Результати лікування мультирезистентного туберкульозу

Результати лікування	Кількість хворих			
	Консервативне лікування (n=143)		Комбіноване лікування (n=61)	
	абс.	%	абс.	%
Успішне лікування (припинення бактеріовиділення і ліквідація каверн)	70	48,9*	41	67,2
Загострення туберкульозу на фоні лікування або після операції	17	11,9*	15	24,5
Ліквідація загострення	4	2,3	3	4,9
Померли в стаціонарі під час лікування або від післяопераційних ускладнень	7	4,9	5	8,2
Померли у віддалені строки (протягом 3-х років)	20	13,9*	2	3,2
Всього померло	27	18,9	7	11,4
Рецидив туберкульозу через 2–3 роки	21	14,5	11	18,0
Вибули із спостереження	9	6,3	7	11,5
Виліковування через 3 роки	44	30,7*	30	49,2

Примітка. * Значення показників між групами вірогідно відрізняються, $p < 0,05$.

що вогнище небезпечної мультирезистентної інфекції зменшилось на 45 хворих.

На сьогодні загальновизнаними є наступні принципи лікування хворих на туберкульоз із резистентними МБТ:

1. Хіміотерапія поділяється на 2 етапи: інтенсивний (5–4 препаратів на день) і підтримуючий (2–3 препарати на день). При медикаментозній резистентності до бактерицидних (основних) протитуберкульозних препаратів тривалість основного курсу лікування повинна складати не менше 12 місяців. Інтенсивний етап триває до припинення бактеріовиділення, але не довше 6–8 місяців, після чого припинення бактеріовиділення мало вірогідне. Продовження інтенсивного етапу до 10 місяців можливо тільки у разі позитивної бактеріологічної динаміки, яка триває від місяця до місяця з ймовірним позитивним успіхом у відношенні припинення бактеріовиділення: рясний ріст (++++) > помірний (++) > одиничні колонії.

2. В режимі хіміотерапії не повинно бути препаратів, до яких визначається медикаментозна резистентність. Необхідно застосовувати не менше 3-х протитуберкульозних препаратів, до яких збережена чутливість МБТ.

Таблиця 5

Результати лікування хворих на туберкульоз легень з мультирезистентними МБТ до і після хірургічного втручання

Результати лікування	Кількість хворих (n=204)			
	до хірургічного втручання		після хірургічного втручання	
	абс.	%	абс.	%
Припинення бактеріовиділення	103	50,5	148	72,5*
Загоєння каверн	70	31,6	120	58,8*
Летальність	7	3,4	12	5,9

Примітка. * Значення показників між групами вірогідно відрізняються, $p < 0,05$.

3. При корекції хіміотерапії у разі визначення медикаментозної резистентності або неефективному лікуванні приєднувати не менше 2-х препаратів, які хворий не отримував, або до яких визначається чутливість.

4. Мульти- і полірезистентність МБТ при відсутності терапевтичного ефекту протягом 6–8 місяців при лікуванні резервними препаратами є показанням до хірургічного втручання.

5. Після хірургічного втручання у хворих на мультирезистентний туберкульоз лікування має тривати не менше 12 місяців.

6. Хворі, які лишаються бактеріовиділювачами після 6–8 місяців лікування, і у яких є протипоказання до хірургічного лікування, переводяться на довільну підтримуючу хіміотерапію.

Звичайно, що актуальним залишається потреба у нових протитуберкульозних препаратах, які мають високу антимікобактеріальну дію, що не будуть поступатися за активністю ізоніазиду й рифампіцину.

Прогрес у розробці ліків і проблеми, що існують

Недоліки DOTS стратегії (зростання мультирезистентності МБТ) показали необхідність застосування нових інструментів у лікуванні туберкульозу. Одним із таких інструментів було впровадження нових антибактеріальних засобів, які мають активність у відношенні МБТ, а також більш активних препаратів, які дозволять скоротити курс хіміотерапії і тим самим сприяти лікуванню. Прогресивним у цьому напрямку стала розробка рифампіцинів подовженої дії (рифампетин) і широке застосування фторхінолонів для лікування туберкульозу. Однак потрібний новий препарат із принципово відмінним механізмом дії щодо МБТ.

На 4 Всесвітньому конгресі з туберкульозу К. Duncan, керівник відділу розробок нових протитуберкульозних препаратів (GlaxoSmithKline) зазначив, що наше розуміння туберкульозної бактерії і її взаємодії з людиною революційно змінилось у 1998 році, коли був опублікований повний геном *M.tuberculosis* H37Rv [1]. Це означає, що розкрито багато нових мішеней впливу на МБТ. Було розроблено декілька нових хімічних сполук, що впливають на МБТ, а саме нітроімідазопіран RA-824, який може бути основою нового протитубер-

кульозного препарату. РА-824 ушкоджує МБТ за двома механізмами — порушення синтезу білка і жирних кислот, що відрізняє його від усіх протитуберкульозних препаратів. В лабораторних тестах ця субстанція має виражений бактерицидний ефект у відношенні мікроорганізмів, що розмножуються і персистують. Вважається, що цей препарат дозволить скоротити курс лікування. Однак його поява ще потребує значних коштів і часу — препарат знаходиться тільки на I стадії випробовувань (лабораторні моделі).

Незважаючи на нові можливості для розробки протитуберкульозних препаратів, лишається дуже багато перешкод на шляху від наукових розробок до впровадження нового препарату у медичну практику, насамперед фінансові. На розробку нового препарату від синтезу молекули до клінічних випробовувань необхідно 500 млн \$ США, а увесь фармакологічний ринок країн, що розвиваються (яким потрібен новий протитуберкульозний препарат), не перевищує 350 млн \$ США. Створення Світового альянсу по розробці протитуберкульозних ліків (Лондон, 1998) було спрямовано на об'єднання світових інтелектуальних і фінансових, державних і приватних зусиль для розробки нового препарату.

Такі компанії як GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis у партнерстві з Національним інститутом Здоров'я США розробляють новий препарат, який базується на природному антибактерійному засобі тіолактоміцині. Очікують його появу до 2010 року [1].

Однак до впровадження нового препарату у клінічну практику необхідно у всіх країнах упровадити стратегію контролю мультирезистентного туберкульозу, яка полягає у єдиній стандартизованій методиці діагностики, лікування та моніторингу мультирезистентного туберкульозу.

Для вирішення проблеми лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз в Україні необхідно об'єднати зусилля фтизіатрів із наступних питань:

1. Профілактика хіміорезистентного туберкульозу (забезпечення адекватних режимів хіміотерапії у вперше виявлених хворих і контрольованості прийому протитуберкульозних препаратів)

2. Щорічні епідеміологічні дослідження хіміорезистентності для контролю якості лікування.

3. Своєчасна діагностика медикаментозної резистентності за даними чуливості, яка визначається за єдиним для усіх регіонів методом пропорцій, а також попередня клінічна діагностика за даними анамнезу й результатів лікування.

4. Дотримання принципів лікування хіміорезистентного туберкульозу, що наведені вище.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Duncan K.* Progress in drug development and what's still needed // 4-th World Congress on tuberculosis: Abstract book. — Washington, DC, USA, 2002. — P. 23.
2. *Espinal M.A.* Global situation of MDR-TB // 4-th World Congress on tuberculosis: Abstract book. — Washington, DC, USA, 2002. — P. 3.
3. *Lodenkemper R., Sagebiel D., Brendel A.* Strategies against multidrug-resistant tuberculosis // Eur. Respir. J. — 2002. — V. 20, suppl.36. — P. 66–67.
4. *Perkins M.D.* Progress and pitfalls in TB diagnostics development // 4-th World Congress on tuberculosis: Abstract book. — Washington, DC, USA, 2002. — P. 24–25.
5. *Sbarbaro J.A.* Treatment and eradication of multidrug — resistant tuberculosis // Chest. — 2001. — V.120., N.8. — P. 536 — 539.
6. *Standard short — course chemotherapy for drug — resistant tuberculosis.* Treatment outcomes in 6 countries / M.A. Espinal, S.J. Kim, P.G. Suarez et al. / JAMA. — 2000. — V. 283, N. 19. — P. 2537 — 2545.
7. *WHO/IUATLD.* Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti — tuberculosis drug resistance in the world. — Geneva, 1997. — 217 p..
8. *Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis / C. Dye, M.A. Espinal, C.J. Watt, C. Mbiaga, B.G. Williams / J. Infect. Dis. — 2002. — V. 185. N.4. — P. 1197–1202.*
9. *Yew W.W.* Management of multi drug-resistant tuberculosis: chemotherapy and beyond // Clin. Pulm. Med. — 2001. — V.8, N.5. — P. 265–272.
10. *Youngchaiyud P., Iseman M.* Update treatment of multidrug — resistant tuberculosis // Chemotherapy. — 1999. — V. 45, suppl. 2. — P. 1 — 2, 41 — 45.
11. *Ефективність терапевтичного і хірургічного лікування хворих на туберкульоз легень з полірезистентними мікобактеріями // В.М. Петренко, С.О. Черенько, Я.О. Пристайко, Л.М. Циганкова, Н.Г. Шестакова / Укр. пульмонол. журн. — 1999. — N. 4. — С. 11 — 14.*
12. *Черенько С.О.* Тривалість хіміотерапії хворих на туберкульоз легень з мультирезистентними МБТ // Укр. медичний часопис. — 2000. — N. 5/19. — P. 127 — 130.
13. *Фещенко Ю.І., Петренко В.М., Черенько С.О.* Ефективність хіміотерапії хворих з полірезистентним туберкульозом легень // Укр. пульмонол. журн. — 2000. — N. 1. — С. 9 — 14.

УДК 616-002.5:362.147

Ю.І. Фещенко, В.М. Петренко, В.М. Мельник, Л.В. Турченко ДИСПАНСЕРНІ КАТЕГОРІЇ КОНТИНГЕНТУ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ЗАКЛАДІВ

*Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України
Київський міський центральний протитуберкульозний диспансер*

На сьогодні в Україні діє "Інструкція про поділ на групи контингентів протитуберкульозних диспансерних закладів", яка затверджена Наказом МОЗ України від 29.07. 1996 р. № 233. У цей наказ вперше були внесені

нові критерії поділу контингенту хворих туберкульозом на категорії та когорти, які були запропоновані ВООЗ [3]. Терміни "категорія", "когорта", "контингент", "група" близькі за значенням. Це свідчить із дефініцій названих термінів, які наведені у словнику [1, 2]. Група — це сукупність осіб, які пов'язані загальною метою, роботою