

С. О. Черенько

КЛАСИФІКАЦІЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ, ВИЗНАЧЕННЯ ВИПАДКУ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЙОГО ДІАГНОСТИКИ

ДУ "Національний інститут фізичної та пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України"

Україна перейшла на нову класифікацію туберкульозу у 2003 році, коли українська туберкульозна програма переходила на міжнародні стандарти щодо обліково-звітної документації, діагностики та лікування. Нова класифікація охоплювала нові та повторні випадки туберкульозу, проте, майже не торкалась мультирезистентного туберкульозу. В тому ж році Наказом МОЗ України № 499 затверджена нова "Інструкція щодо надання допомоги хворим на туберкульоз", в якій уже використовували прийнятну в Україні класифікацію [1]. Питанням лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз у ній приділялось недостатньо уваги, а схеми лікування були неадекватними, оскільки на той час в Україні була недостатня кількість протитуберкульозних препаратів II ряду [1].

На зміну цій інструкції був підготовлений "Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на туберкульоз", який затверджений Наказом МОЗ України від 09.06.2006 року № 384 [3]. У цьому протоколі питання, які стосувалися мультирезистентного туберкульозу були у розділі "Лікування за ДOTS-плюс програмою", в якому розглядалися лише питання лікування. У цьому протоколі відсутні класифікація, підходи до діагностики та профілактики мультирезистентного туберкульозу. Крім того, за 2 роки змінились також підходи до лікування хворих.

Враховуючи збільшення кількості хворих на мультирезистентний туберкульоз, появу в Україні випадків туберкульозу з розширеною резистентністю МБТ, встала гостра необхідність розробки та затвердження "Клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз". Такий протокол вже розроблений та проходить процедуру затвердження в МОЗ України. Протокол побудований на міжнародних стандартах щодо ведення випадку мультирезистентного туберкульозу і вимагає прийняття міжнародної класифікації цього захворювання, за якою побудовані звітно-облікові форми. В Україні до теперішнього часу були відсутні звітно-облікові форми для хворих на мультирезистентний туберкульоз. Ці хворі спостерігаються в 4 категорії як і пацієнти з хронічними формами туберкульозу, і результати їх лікування не аналізуються [2]. Через відсутність облікової документації невідома кількість хворих на мультирезистентний туберкульоз.

Отже, облікові та звітні форми, які вже розроблені ВООЗ для ведення випадку мультирезистентного туберкульозу, передбачають уніфіковану класифікацію захворювання [7]. Для того, щоб розглянути питання класифікації мультирезистентного туберкульозу необхідно навести визначення випадку такого захворювання.

Мультирезистентний туберкульоз (МР ТБ) — це форма туберкульозу, коли пацієнт виділяє мікобактерії туберкульозу, резистентні як мінімум до ізоніазиду та рифампіцину, а часто і більшої кількості протитуберкульозних препаратів I та II ряду, що підтверджено лабораторним методом у тесті медикаментозної чутливості (ТМЧ).

При лабораторному підтвердженні МР ТБ пацієнти реєструються в 4 категорії диспансерного спостереження.

Визначення випадку туберкульозу, який реєструють за 4 категорією

В 4 категорію зараховують наступних хворих:

- Хворі із лабораторно підтвердженим діагнозом мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ);
- Хворі із ризиком МР ТБ (РМР ТБ):
 - хворі на хронічний туберкульоз (невдача повторного курсу хіміотерапії (ХТ) за 2 клінічною категорією, або

хворі, які хворіють на туберкульоз та постійно або періодично лікуються більше 2 років);

- невдача першого курсу ХТ;
- випадок туберкульозу з близького контакту з хворим на МР ТБ;
- невдача лікування у разі проведення нестандартизованої ХТ або нерегулярної ХТ.

При реєстрації хворих до 4 категорії визначають реєстраційну групу згідно анамнезу попереднього лікування (новий випадок, рецидив) або за результатами когортного аналізу попереднього лікування (невдача, перерва, переведений). З цією метою використовують 7 реєстраційних груп. Визначення групи відбувається на підставі попереднього лікування на момент збору зразка мокротиння, який потім використовували для постановки ТМЧ, за результатами якого підтверджений діагноз МР ТБ [7].

Реєстраційні групи згідно анамнезу попереднього лікування або результатів когортного аналізу попереднього лікування:

Новий випадок. Пацієнти, які ніколи не отримували протитуберкульозне лікування або лікувалися менше, ніж 1 місяць. Ця група, включає пацієнтів, в яких за результатами ТМЧ із зразка мокротиння, взятого на початку лікування за 1 клінічною категорією, визначили мультирезистентність МБТ, і ці хворі переведені в 4 категорію.

Рецидив. Пацієнти, в яких визначають активацію туберкульозного процесу, які раніше хворіли на туберкульоз, завершили основний курс хіміотерапії та вважалисявилікуваними. У них діагностовано МР ТБ за результатами ТМЧ від початку лікування за 2 категорією, і ці хворі переведені в 4 категорію.

Лікування після перерви. Пацієнти, які повернулись до лікування після перерви 2 та більше місяців, а потім у них діагностовано МР ТБ за результатами ТМЧ від початку лікування за 2 категорією, і ці хворі переведені в 4 категорію.

Лікування після невдачі 1-го курсу хіміотерапії. Пацієнти, які почали лікування у 2 категорії після невдачі 1-го курсу хіміотерапії, в яких за результатами ТМЧ після інтенсивної фази ХТ визначили мультирезистентність МБТ.

Лікування після невдачі повторного курсу хіміотерапії. Пацієнти, які розпочали лікування після невдачі повторного курсу хіміотерапії, в яких за результатами ТМЧ визначили мультирезистентність МБТ.

Переведений. Пацієнти 4 категорії, які були переведені з іншої адміністративної категорії для продовження лікування випадку МР ТБ. Їх результати слід направити в місце їх попереднього лікування для внесення їх в когорт, де вони розпочали лікування за 4 клінічною категорією. Цих пацієнтів виключають із кварталних звітів когортного аналізу.

Інші. Пацієнти 4 категорії, які не відповідають категоріям наведених вище дефініцій. Ця група включає пацієнтів IV категорії, яких лікували поза ДOTS програмою і результати їх останнього лікування не відомі.

Крім того, при зарахуванні хворого до 4 категорії необхідно визначити випадок захворювання залежно від попереднього протитуберкульозного лікування протитуберкульозними препаратами I та II ряду. Згідно попереднього протитуберкульозного лікування хворих поділяють на 5 груп:

- **Новий випадок за 4 категорією** (див. вище наведене визначення).
- **Пацієнт 4 категорії, раніше лікований тільки протитуберкульозними препаратами I ряду.** Пацієнт 4 клінічної категорії, який лікувався 1 та більше місяців тільки препаратами I ряду.
- **Пацієнт 4 категорії, раніше лікований із застосуванням протитуберкульозних препаратів II ряду.** Пацієнт 4 клі-

нічної категорії, який лікувався 1 та більше місяців одним та більшою кількістю протитуберкульозних препаратів II ряду з або без протитуберкульозних препаратів I ряду.

- **Переведений** (див. вище наведене визначення).
- **Інші** (див. вище наведене визначення).

Якщо ТМЧ виконували на початку лікування в категорії 1, 2 або 3, а потім пацієнт переведений в 4 категорію через мультирезистентність МБТ, результати його лікування в 1, 2 або 3 категоріях реєструють як **"Зміна категорії на 4"**. Цей результат необхідно внести в районний туберкульозний реєстр — в журнал реєстрації випадків туберкульозу в районі (форма ТБ 03) [7].

Формулювання діагнозу при зарахуванні хворих в 4 категорію

При зарахуванні хворих в 4 категорію формулювати діагноз необхідно в такій послідовності:

- причина зарахування в 4 категорію: МР ТБ — мультирезистентний туберкульоз легень/позалегеновий або РМР ТБ — ризик мультирезистентного туберкульозу;

- дата (в дужках) зарахування в 4 категорію;
- клінічна форма, локалізація ураження;
- деструкція;

- метод підтвердження діагнозу (МБТ+ М+ К ГІСТ+ або ГІСТ-);

- резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів I та II ряду (Резист (I) Резист (II));

- категорія 4 та в дужках реєстраційний випадок згідно анамнезу попереднього лікування або результатів когортного аналізу попереднього лікування та визначення випадку згідно попереднього протитуберкульозного лікування препаратами I або II ряду (Кат 4 (лікування після невдачі 1 курсу ХТ, I ряд));

- когорта (номер когорти та в дужках рік).

Приклад. У хворого на ВДТБЛ (01.02.08) інфільтративний верхньої долі лівої легені, Дестр+, МБТ+ М+ К+, ГІСТ 0, Резист 0, Кат 1. розпочато лікування 02.02.08. Раніше не лікувався. Після інтенсивної фази лікування у хворого продовжувалось бактеріовиділення. 01.05.2008 отриманий результат ТМЧ із зразка мокротиння, узятю від початку лікування за 1 категорією. Визначена резистентність МБТ до HRS. Хворого рекомендовано перевести в 4 категорію. В результат лікування за 1 категорією необхідно вписати: "Зміна категорії на 4". Діагноз при реєстрації в 4 категорію: МР ТБ (01.05.2008) інфільтративний верхньої долі лівої легені, Дестр+, МБТ+ М+ К+, Резист (I) HRS, Резист (II) 0, ГІСТ 0, Кат 4 (ВДТБ), Кор 3 (2008).

Діагностика мультирезистентного туберкульозу

Основою діагностики мультирезистентного туберкульозу є репрезентативний результат ТМЧ МБТ у хворих з новими і повторними випадками туберкульозу. Для постановки ТМЧ необхідні 2, а краще 3 зразки мокротиння для культурального дослідження. Тест ставлять із кращої культури МБТ (за масивністю росту). ТМЧ повторюють, якщо пацієнт із невдачею лікування або перерваним лікуванням після отримання результатів ТМЧ, ще лікувався. Результати тесту повинні співпадати з результатами лікування (невдача лікування з позитивними мазками мокротиння, або клінічною невдачею у дітей) [7, 8].

Точність результату ТМЧ, який виконується в лабораторії 3-го рівня під належним контролем якості, варіює для різних протитуберкульозних препаратів: від високої точності до ізоніазиду та рифампіцину до менш високої до стрептоміцину та етамбутолу. Це обумовлено тим, що мінімальна інгібуюча концентрації (МІК) цих препаратів *in vitro* у відношенні МБТ незначно відрізняється від критичної концентрації цих препаратів. Наприклад, якщо для рифампіцину МІК становить 0,05 мкг/мл, то його критична концентрація в ТМЧ — 40 мкг/мл, що відрізняється в 800 разів. Тоді як для етамбутолу МІК становить 5 мкг/мл, в критична концентрація в ТМЧ — 20 мкг/мл, що відрізняється в 4 рази [3–6].

Точність результатів тесту до протитуберкульозних препаратів II ряду значно менша, ніж до протитуберкульозних препаратів I ряду через те, що критичні концентрації цих препаратів

ТМЧ мало відрізняються від мінімальної інгібуючої концентрації цих препаратів у відношенні МБТ [3–6].

Клініцисту необхідно інтерпретувати результати ТМЧ з урахуванням його обмежень. ТМЧ дає можливість визначити вірогідно ефективні препарати для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз. Препарати, до яких визначають чутливість МБТ, більш ефективні, ніж препарати, до яких визначають резистентність. Коли отримані суперечливі результати ТМЧ та клініко-лабораторних даних, вони повинні інтерпретуватись тільки лікарем, який має досвід лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз [8].

ТМЧ до протитуберкульозних препаратів I та II ряду проводять в наступній послідовності [7]:

- рифампіцин та ізоніазид;
- етамбутол, стрептоміцин;
- піразинамід (якщо доступні системи з рідким середовищем);
- канаміцин (або амікацин) та капреоміцин;
- фторхінолони (ті, що використовують у схемах лікування);
- етіонамід/протіонамід, ПАСК, циклосерин.

При проведенні ТМЧ до фторхінолонів чутливість визначають до офлоксацину або ципрофлоксацину, оскільки між цими препаратами існує повна перехресна резистентність МБТ. Між офлоксацином та моксифлоксацином існує неповна медикаментозна резистентність МБТ (за рахунок більш високої активності). ВООЗ не рекомендує проводити ТМЧ до цих препаратів, оскільки точність результатів ТМЧ для цих препаратів найнижча.

Результати ТМЧ при рутинній методиці на твердому середовищі отримують через 12 тижнів, на рідкому — через 3 тижні (для отримання росту МБТ та їх ідентифікації становить 3–8 тижнів на твердому середовищі та 1–2 тижні — на рідкому). ТМЧ для МБТ займає 2–4 тижні на твердому середовищі та 1 тиждень — на рідкому) Тому використовують швидкі тести (ВАСТЕС, молекулярно-генетичні (ПЛР, ДНК-чип)) для прискорення отримання результатів ТМЧ. Швидкі ТМЧ проводять пацієнтам із високим ризиком МР ТБ: близький контакт із хворим на МР ТБ; нестандартизоване неефективне лікування; рецидиви туберкульозу; перерване лікування.

Отже, нова класифікація дозволяє визначити випадок мультирезистентного туберкульозу згідно анамнезу попереднього лікування та результатів когортного аналізу при попередньому ліванні. Це дозволяє обрати оптимальну тактику призначення ТМЧ (тільки до препаратів I ряду, або одночасно до протитуберкульозних препаратів I та II ряду, рутинні або прискорені методики) та вибору препаратів в стандартизованих, емпіричних, індивідуалізованих режимах хіміотерапії за 4 категорією, визначити прогноз захворювання.

Своєчасна діагностика мультирезистентного туберкульозу та адекватне невідкладне лікування попереджають розповсюдження небезпечної інфекції, подальше розширення медикаментозної резистентності МБТ, прогресування туберкульозного процесу, формування деструктивних та казеозних незворотних змін в легенях, покращують прогноз захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Наказ* МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. "Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень".
2. *Наказ* МОЗ України від 09.06.06 № 385 "Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз".
3. *Наказ* МОЗ України від 09.06.06 № 384 "Протокол надання медичної допомоги хворим на туберкульоз".
4. *Canetti G. The J. Burns Amberson lecture. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1965. — Vol. 92. — P. 687–703.*
5. *Caminero J.A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2006. — Vol. 10, № 8. — P. 829–837.*
6. *Kim S J. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 25. — P. 564–569.*
7. *Furin J. The Clinical Management of Drug-Resistant Tuberculosis. // Current Opinion in Pulmonary Medicine. — 2007. — Vol. 13, № 3. — P. 212–217.*
8. *WHO. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis // WHO/HTM/TB. — 2006. — 361 p.*
9. *WHO. Intern recommendation for the surveillance of drug resistance in tuberculosis // WHO/TB. — 2007. — 19 p.*