

**В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич, М. І. Линник
АНАЛІТИЧНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ:
НИНІШНІЙ СТАН, ДОСЯГНЕННЯ ТА ДЕЯКІ НЕВИРІШЕНІ ПИТАННЯ**

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»

Резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) до антимікобактеріальних препаратів залишається однією із актуальних проблем у всьому світі. У боротьбі із хіміо-резистентним туберкульозом (ХРТ) значна роль належить постійно діючій системі моніторингу епідеміологічної ситуації [1].

За даними літератури поширеність ХРТ в усьому світі набула некерованого характеру, а деякими країнами навіть розглядається як загроза національної безпеки. У зв'язку з такою ситуацією боротьба з цим негативним явищем стала глобальною, про що свідчить як поява численних керівних та рекомендаційних видань, так й публікації окремих авторів [2–8].

В Україні частота первинної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів (ПТП) складає від 7,0 до 20,0 % у різних регіонах, а вторинна резистентність сягає 75,0 %. Туберкульоз із мультирезистентністю спостерігається майже у 9,0 % хворих із уперше діагностованим туберкульозом. ХРТ є дуже поганою прогностичною ознакою щодо взяття під контроль епідемії туберкульозу [9]. Проте, надійні відомості щодо розповсюдженості медикаментозної стійкості (МС) МБТ до ПТП відсутні, на що вказують як зарубіжні дослідники [6, 10], так й вітчизняні автори [11]. Петренко В.М. із співавторами зауважують, що Україна немає офіційних даних щодо частоти медикаментозної резистентності через відсутність єдиної стандартної звітності, технічні труднощі визначення резистентності МБТ (відсутність стандартних середовищ тощо), неналежну організацію вирішення цієї проблеми [11].

За офіційними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з року в рік в усьому світі зростає кількість хворих на резистентні форми туберкульозу, а з 2006 року набуває значення розширена резистентність МБТ до ПТП [11, 12, 13]. У середньому в світі частота виявлення мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ) становить 20,0 %, туберкульозу із розширеною резистентністю (РР ТБ) — 2,0 %. Вже на кінець 2006 року загалом у світі хоча б один випадок РР ТБ був зареєстрований у 17 країнах світу [14, 15]. Достовірні дані відносно кількості випадків РР ТБ в Україні на сьогоднішній день відсутні, а в літературі наведені результати аналізу випадків розширеної резистентності МБТ до ПТП лише в окремих регіонах. Так, у клініках Державної установи “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної Академії медичних наук України” (НІФП), серед хворих на МР ТБ, розширена резистентність МБТ виявлена у 5,2 % хворих [9]. Ці дані, не можуть бути екстрапольовані на всю популяцію хворих на туберкульоз. Отже, ситуація щодо розповсюдженості в Україні множинної та розширеної резистентності МБТ до ПТП може бути об'єктивною лише за умови одержання достовірних

даних із адміністративних територій України та їх ретельного аналізу, який дозволить визначити як загальноукраїнські тенденції, так й регіональні особливості.

Літературні джерела висвітлюють різні аспекти виявлення резистентності МБТ до ПТП, у тому числі питання забезпечення якості при проведенні тестів на медикаментозну чутливість [16–19]. Серед публікацій останніх років зустрічається багато робіт, які описують різні молекулярно-генетичні методи визначення медикаментозної резистентності МБТ [20–23], однак їх використання обмежене із-за значної вартості. Автори однієї із публікацій наголошують на тому, що з появою МР ТБ необхідність тестів для швидкого визначення резистентних форм МБТ відчувається у всьому світі. В статті наведено короткий огляд найважливіших методів визначення резистентності МБТ, обговорюються їх переваги та недоліки. Особлива увага приділена розгляду генотипових методів визначення медикаментозної резистентності МБТ, як перспективних та більш точних. Однак, автори вважають, що для епідеміологічного моніторингу, слід застосовувати й звичайні повільні методи [24].

Окремі публікації висвітлюють питання епідеміології та виявлення випадків МР ТБ, піддають аналізу чинники ризику виникнення ХРТ [25–30]. Найчастіше ХРТ виникає у тих випадках, коли лікування перерване чи не завершене з тих чи інших причин: або пацієнти, відчувши себе краще, припиняють вживати антимікобактеріальні препарати, або лікар призначає неправильний режим лікування; певну роль відіграє і дефіцит ПТП у деяких адміністративних територіях, у тому числі й через невірно обраховану потребу в них [31–33]. Розповсюдженість медикаментозної резистентності МБТ, в першу чергу, відображає якість хіміотерапії у хворих із вперше діагностованим туберкульозом. Причому, первинна медикаментозна резистентність МБТ — показник неякісного лікування хворих на туберкульоз у минулому, вторинна — на даний момент [34].

Отже, більшість авторів вважає, що одним із найважливіших чинників формування резистентності МБТ до ПТП є порушення режиму лікування у вперше виявлених хворих на туберкульоз. Причини неефективного лікування хворих на туберкульоз, хоча й вивчалися багатьма авторами, однак, на нашу думку, потребують системного аналізу та визначення статистично доведеного ступеню ризику, що дозволить оптимально врахувати їх при визначенні першочергових заходів контролю за туберкульозом.

Лікування ХРТ дуже складне та тривале (не менше 2 років), дорого вартує (приблизно в 100 разів дорожче за чутливий до ліків туберкульоз) та часто супроводжується токсичними побічними реакціями [35].

Низка публікацій висвітлює питання ефективності лікування хворих на ХРТ. Аналогічно роботам, які стосуються розповсюдженості та структури медикаментозної стійкості

МБТ, ці дослідження також охоплюють контингент хворих на туберкульоз, які лікувалися в окремих протитуберкульозних закладах, зокрема у клініках НІФП, в районному диспансері м. Києва [36, 37, 38]. В одній із робіт вивчалися безпосередні та віддалені результати лікування хворих із вперше діагностованим деструктивним МР ТБ легень [36]. Автори дійшли висновку, що у хворих з неефективним лікуванням МР ТБ після завершення основного курсу хіміотерапії відзначається несприятливий прогноз — помирає у подальшому 48,0 % пацієнтів, проте за умови продовження хіміотерапії понад 24 міс можливо отримати додатковий позитивний результат у 21,6 % хворих.

Серед опублікованих робіт українських дослідників, які стосуються вирішення проблем ХРТ, ми знайшли лише одну, яка б містила комплекс заходів з надання протитуберкульозної допомоги дорослим хворим на МР ТБ на усіх етапах профілактики, діагностики, лікування [39]. У даній публікації наведено термінологію, яку слід використовувати у фтизіатричній практиці, представлено критерії ефективності лікування хворих на МР ТБ, висвітлені деякі питання профілактики розвитку медикаментозної резистентності та її діагностики, викладені основні принципи лікування хворих на МР ТБ та режими хіміотерапії. Однак автори майже не торкнулися питань організації процесу лікування хворих на ХРТ.

В іншій роботі вітчизняних авторів [40], піднімаються деякі проблемні питання щодо організації лікування хворих на ХРТ та пропонуються можливі шляхи їх розв'язання. Однак комплексного наукового дослідження, яке б охоплювало всі важливі аспекти проблеми організації лікування хворих на ХРТ, з відповідними практичними рекомендаціями, на сьогодні немає, хоча таке дослідження, враховуючи сучасну ситуацію з ХРТ в Україні та в цілому світі, є актуальним.

Серед публікацій закордонних авторів на особливу увагу заслуговують три роботи. В одній з них наведені основні принципи та компоненти моніторингу ХРТ, що забезпечує достовірність отриманих даних та можливість їх зіставлення з міжнародними показниками. Обґрунтована необхідність та запропоновані шляхи забезпечення репрезентативності вихідних даних для розрахунку показників резистентності МБТ до ПТП на території Російської Федерації. Зазначені способи забезпечення достовірності лабораторних показників та наведено перелік понять для уніфікації опису розповсюдження ХРТ [41].

В іншому дослідженні, з метод прогнозування ризику розвитку медикаментозної резистентності збудника туберкульозу, запропонована методика поетапного комп'ютерного аналізу з виявленням діагностичних коефіцієнтів та інформативності ознак, в основу чого закладено метод А. Wald, зазначений як "неоднорідна послідовна статистична процедура розпізнавання" [42].

Ще в одній роботі закордонних авторів наведено результати ретроспективного дослідження, що базується на реєстрах хворих, які вибули з протитуберкульозних стаціонарів. Ці реєстри розроблені як компонент Державної системи моніторингу туберкульозу та встановлені більш ніж у 20 суб'єктах Російської Федерації. На підставі аналізу даних щодо хворих на туберкульоз, які вибули із стаціонарів, були визначені та оцінені фактори,

що виявляли сильний зв'язок із достроковим припиненням лікування, яке відбулося з вини пацієнта. Проведено описовий (дескриптивний) та одномірний аналізи, а також багатофакторне моделювання для визначення факторів, які втручаються, та систематичних помилок (логічне регресійне моделювання). Для випадку стаціонарного лікування на основі логічної регресійної моделі розроблено прогностичне правило, яке дозволяє формувати групи високого ризику переривання лікування для організації цільових заходів щодо підвищення ефективності боротьби із туберкульозом [43].

Таким чином, аналіз доступних джерел інформації, які стосуються різних аспектів проблеми ХРТ, виявив надзвичайну її актуальність. Вивчивши публікації вітчизняних та закордонних дослідників щодо ХРТ, які, зокрема, торкалися поширення резистентності МБТ до ПТП, виявлення випадків туберкульозу із множинною та розширеною резистентністю, визначення чинників, які сприяли розвитку хіміорезистентності, лікування хворих на ХРТ тощо, ми дійшли висновку, що існує ще багато не вивчених або не достатньо вивчених важливих питань, розв'язання яких допомогло би покращити вкрай несприятливу ситуацію з ХРТ. До переліку завдань, які потребують першочергового вирішення, можна віднести одержання достовірних даних щодо частоти та спектру резистентності МБТ до ПТП, стану і недоліків організації виявлення хворих на ХРТ, а також ефективності, стану і недоліків організації їх лікування. Узагальнення цих даних дозволить розробити стандарт організації виявлення і лікування хворих на ХРТ, що могло би стати суттєвим внеском до справи взяття під контроль епідемії ХРТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Картографическое моделирование распространенности рифампицинрезистентных штаммов M. tuberculosis в различных регионах Кыргызской Республики* [Текст] / Ж. Т. Исакова [и др.] // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. — 2007. — № 7.— С. 33–36.
2. *WHO. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis*. — Geneva : WHO, 2009. — 83 p.
3. *WHO. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in The World: report № 4*. — Geneva, 2008. — 151 p.
4. *Plan to Combat Extensively Drug-Resistant Tuberculosis // Recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force*. — 2009 — Vol. 58. — 43 p.
5. *Dye, C. Doomsday postponed? Preventing and reversing epidemics of drug-resistant tuberculosis* [Text] / C. Dye // *Microbiology*. — 2009. — Vol. 7. — P. 81–87.
6. *Нечаева, О. Б. Причины и факторы формирования лекарственной устойчивости при туберкулезе легких* [Текст] / О. Б. Нечаева, Е. И. Скачкова // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. — 2003. — №9. — С. 6–8.
7. *Drug-resistant tuberculosis: past, present, future* [Text] / C.-Y. Chiang [et al.] // *Respirology*. — 2010. — № 15. — P. 413–432.
8. *Некрасова, И. И. Проект международной технической помощи "Внедрение стратегии СТОП-ТБ в Беларуси, в частности направленной на меры по борьбе с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью"* [Текст] / И. И. Некрасова, О.В. Атрощенко // II Международная научно-практ. конф. «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции»: сб. материалов, Гомель, 12-13 мая 2011 г. — Гомель, 2011. — С. 3–5.
9. *Туберкульоз: організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смертністю* [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.]. — Київ : Здоров'я, 2010. — 447 с.
10. *Lazslo, A. Программа обеспечения качества при проведении тестов на лекарственную чувствительность Mucobacterium tuberculosis в Сети межнациональных референс-лабораторий ВОЗ/МСБТЛ: первый раунд исследования качества работы лабораторий* [Текст] / A. Lazslo, M. Rahman, M. Espinal // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. — 2007. — № 4.— С. 42–49.
11. *Туберкульоз із розширеною резистентністю до протитуберкульозних препаратів: ситуація в Україні* [Текст] / В. М. Петренко [та ін.] //

- Укр. пульмонол. журнал. — 2007. — № 3. — С. 35–39.
12. *Extensively drug-resistant tuberculosis in the UK: 1995 to 2007* [Text] / I. Abubakar [et al.] // *Thorax*. — 2009. — Vol. 64. — P. 512–515.
 13. *Mitnick, Carole D. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in the New England* [Text] / Carole D. Mitnick // *Journal of medicine*. — 2008. — Vol. 359. — № 7. — P. 563–574.
 14. *Raviglione, M. XDR_TB: entering the post antibiotic era?* [Text] / M. Raviglione // *Inter. J. Tubercul. Lung dis.* — 2006. — Vol. 10. — № 11. — P. 1185–1187.
 15. *WHO. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with Extensive Resistance to Second Line Drugs. Worldwide, 2000 - 2004* [Text] / A. Wright [et al.] // *Weekly*. — 2006. — Vol. 55. — № 11. — P. 301–305.
 16. *Поляков, А. Е. Определение множественной лекарственной устойчивости M. tuberculosis различными методами* [Текст] / А. Е. Поляков, С. Г. Сафонова, О. И. Скотникова // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. — 2006. — № 6. — С. 40–42.
 17. *Новые технологии определения лекарственной чувствительности Mycobacterium tuberculosis* [Текст] / О. И. Скотникова. [и др.] // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. — 2004. — № 6. — С. 40–41.
 18. *Новая технология для скрининга туберкулеза легких* [Текст] / И. Р. Дорожкова [и др.] // *Рос. мед. журн.* — 2007. — № 2. — С. 12–15.
 19. *Сучасні методи бактеріологічної діагностики туберкульозу і визначення медикаментозної стійкості збудника до антимікобактеріальних препаратів* / О. А. Журило [и др.] // *Укр. пульмонол. журнал*. — 2009. — № 1. — С. 8–12.
 20. *Баранов, А. А. Взаимосвязь генотипов и лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Баренц-регионе Российской Федерации* [Текст] / А. А. Баранов, А. О. Марьяндышев // *Рос. мед. журн.* — 2009. — № 1. — С. 24–26.
 21. *Молекулярно-генетическая характеристика устойчивых к рифампицину и (или) изониазиду изолятов Mycobacterium tuberculosis, выделенных в Новосибирской и Томской областях* [Текст] / В. А. Краснов [и др.] // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2005. — № 7. — С. 26–36.
 22. *Лекарственная чувствительность Mycobacterium tuberculosis в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, генотипом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания* [Текст] / О. А. Маничева [и др.] // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. — 2008. — № 12. — С. 18–22.
 23. *Молекулярно-генетические и бактериологические методы диагностики M. Tuberculosis с множественной лекарственной устойчивостью* [Текст] / Ф. Ф. Агаева [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. — 2009. — № 9. — С. 32–35.
 24. *Van Deun, A. Diagnosis of drug-resistant tuberculosis: reliability and rapidity of detection* [Text] / A. Van Deun, A. Martin, J. C. Palomino // *IJTLD*. — 2010. — Vol. 14. — № 2. — P. 131–140.
 25. *Caminero, J. A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding* J. A. [Text] / J. A. Caminero // *IJTLD*. — 2010. — Vol. 14. — № 4. — P. 382–390.
 26. *Кононец, А. С. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы* [Текст] / А. С. Кононец // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. — 2008. — № 12. — С. 60–63.
 27. *Русских, О. Е. Влияние социальных факторов на возникновение туберкулеза в местах лишения свободы* [Текст] / О. Е. Русских // *Здравоохранение Российской Федерации*. — 2007. — № 6. — С. 50.
 28. *Нечаева, О. Б. Причины формирования множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Свердловской области* [Текст] / О. Б. Нечаева, Е. И. Скачкова // *Здравоохранение Российской Федерации*. — 2003. — № 3. — С. 33–34.
 29. *Лекарственно-устойчивый туберкулез у подростков (особенности клинического течения, эффективность лечения, отдаленные результаты)* [Текст] / В. А. Фирсова [и др.] // *Пробл. туберкулеза и болезней легких*. — 2007. — № 1. — С. 61–64.
 30. *Клиническая характеристика больных туберкулезом легких с наличием множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза* [Текст] / С. Б. Вольф [и др.] // *Международная научно-практ. конф. «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции» : сб. материалов, Гомель, 12-13 мая 2011 г.* — Гомель, 2011. — С. 55–56.
 31. *Фещенко, Ю. І. Організація лікування хворих на туберкульоз* [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. — К : Здоров'я, 2009. — 487 с.
 32. *Вишневский, Б. И. Частота и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при различных локализациях заболевания* [Текст] / Б. И. Вишневский, Л. Н. Стеклова // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. — 2008. — № 12. — С. 5–8.
 33. *Dye, C. World' wide incidence of multi drug resistant tuberculosis* [Text] / C. Dye // *J Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 85. — № 4. — P. 1197–1202.
 34. *Espina, M. A. Global situation of MDR TB* [Text] / M. A. Espina // *Abstract of the 4th World Congress on tuberculosis*. — Washington, 2002. — P. 3.
 35. *Фещенко, Ю. І. Контроль за туберкульозом в умовах Адаптованої ДОТС-стратегії* [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. — К. : Медицина, 2007. — 480 с.
 36. *Безпосередні та віддалені результати лікування хворих їх вперше діагностованим деструктивним мультирезистентним туберкульозом легень* [Текст] / В. М. Петренко [та ін.] // *Укр. хіміотерапевтич. журн.* — 2005. — № 3-4. — С. 4–8.
 37. *Ефективність стаціонарного лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії* [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // *Укр. хіміотерапевтич. журн.* — 2010. — № 2. — С. 33–37.
 38. *Епідеміологія, діагностика та лікування хіміорезистентного туберкульозу органів дихання* [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // *Укр. хіміотерапевтич. журн.* — 2002. — № 4. — С. 5–12.
 39. *Стратегія профілактики, діагностики і лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень* [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // *Укр. хіміотерапевтич. журн.* — 2003. — № 2. — С. 10–20.
 40. *Проблеми організаційного забезпечення лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз* [Текст] / І. М. Горбатюк [та ін.] // *Укр. пульмон. журнал*. — 2007. — № 4. — С. 21–23.
 41. *Попов, С. А. Достоверность эпидемиологических показателей лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза* [Электронный ресурс] / С. А. Попов, Т. П. Сабгайда // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2009 (10) — № 2. — Режим доступа : <http://vestnik.mednet.ru>.
 42. *Прогнозирование риска развития лекарственной устойчивости возбудителя у больных легочным туберкулезом* [Текст] / М. Д. Сарафян [и др.] // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. — 2008. — № 9. — С. 40–43.
 43. *Досрочное прекращение лечения в противотуберкулезных стационарах* [Текст] / С. Е. Борисов [и др.] // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. — 2007. — № 6. — С. 17–25.

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ, ДОСТИЖЕНИЯ И НЕКОТОРЫЕ НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

В. М. Мельник, И. А. Новожилова, В. Г. Матусевич, Н. И. Линник

Резюме

Результаты анализа сведений литературы о резистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ППП), случаях туберкулеза с множественной и расширенной резистентностью, факторах, способствующих развитию химиорезистентности; лечению больных химиорезистентным туберкулезом (ХРТ) позволяют заключить, что существует еще много не изученных вопросов, ответы на которые могли бы улучшить крайне неблагоприятную ситуацию с ХРТ. К перечню задач, которые требуют первоочередного решения, можно отнести необходимость получения достоверных данных о частоте и спектре резистентности МБТ к ППП, состоянии и недостатках организации выявления больных ХРТ, а также недостатках организации их лечения. Обобщение этих данных позволит разработать стандарт организации выявления и лечения больных ХРТ, что могло бы существенно улучшить контроль над эпидемией ХРТ.

ANALYTICAL VIEW ON A PROBLEM OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS: CURRENT STATUS, ACHIEVEMENTS AND UNSOLVED ISSUES

V. M. Melnyk, I. O. Novozhylova, V. G. Matusевич, M. I. Linnyk

Summary

As confirmed by available literature data about the drug-resistant tuberculosis, including the cases with broad resistance and multi-resistance, the factors, influencing chemoresistance of tuberculous bacilli and treatment of patient with resistant tuberculosis, there are a lot of unsolved issues in this sphere, requiring further evaluation in order to improve current epidemic situation with drug-resistant tuberculosis. The list of urgent topics includes the necessity of getting reliable data on the prevalence and spectrum of mycobacteria drug resistance, revealing the limitations of the detection and treatment of resistant cases. Summarizing of such an information would help to develop a standard procedure for detection and treatment of drug-resistant tuberculosis.