

Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич, І. О. Новожилова
НАУКОВІ ПІДХОДИ ДО ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМ ТУБЕРКУЛЬОЗУ*Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"***НАУЧНЫЕ ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМ
ТУБЕРКУЛЕЗА****Ю. И. Фещенко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич,
И. А. Новожилова***Резюме*

В условиях реформирования фтизиатрической службы анализ данных литературы об организации помощи больным туберкулезом является актуальным. Стратегии по борьбе с туберкулезом пока не достигли запланированных показателей по выявлению и лечению больных. В современных подходах к лечению туберкулеза имеется несколько тенденций, обусловленных современными особенностями течения этой болезни (в том числе рост иммунодефицитных состояний, ВИЧ-инфекция, остро прогрессирующий распространенный туберкулез), внедрением стандартных режимов химиотерапии в соответствии с категориями больных (в том числе длительная полихимиотерапия), значительным удельным весом первичной резистентности к противотуберкулезным препаратам. При анализе подходов к профилактике туберкулеза показано, что в разных странах проводят разное количество ревакцинаций, в разные сроки, либо вообще не проводят ревакцинацию. Ревакцинация БЦЖ требует много ассигнований, при этом ее эффективность недостаточна или она отсутствует. Химиопрофилактика признана эффективным и действенным методом, если она осуществляется контролируемо и без пропусков в приеме химиопрепаратов. Эффективность туберкулинодиагностики низкая, а затраты на ее проведение превышают информативную ценность. В рамках ДOTS плюс-стратегии и Стоп ТБ-стратегии для диагностики туберкулеза обязательны такие исследования как посев, культивирование микобактерий и определение чувствительности их к химиопрепаратам. Сегодня в мире имеются значительные достижения в молекулярно-генетической и микробиологической диагностике туберкулеза.

Вывод. Эпидемия туберкулеза в большинстве стран, как и в Украине, вступает в этап стабилизации. Сейчас во всех странах мира применяются почти одинаковые подходы к выявлению больных, диагностике, лечению и профилактике туберкулеза, что мотивирует к интенсификации научных исследований по разработке новых вакцин, новых противотуберкулезных препаратов, новых стандартных режимов лечения.

Ключевые слова: туберкулез, ДOTS плюс-стратегия, Стоп ТБ-стратегия, выявление, диагностика, лечение, профилактика.

Укр. пульмонолог. журнал. 2013, № 2, С. 5–14.

Фещенко Юрій Іванович

Директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського

Національної академії медичних наук України»

Академік НАМН України, професор

10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,

Тел.: 380 44 275-04-02, факс: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

**SCIENTIFIC APPROACHES IN SOLVING TUBERCULOSIS
PROBLEMS****Yu. I. Feshchenko, V. M. Melnyk, V. G. Matusевич,
I. O. Novozhylova***Abstract*

During the process of anti-tuberculosis healthcare network reforming a literature data considering organization of health-care system becomes crucial. A strategies for tuberculosis (TB) control have not yet reached its power to detect and treat the TB patients. There are several trends in current approaches to the treatment of tuberculosis, determined by current clinical features the disease (including the growing number of immunocompromised conditions, HIV infection, acute progressive extensive TB), implementation of standard chemotherapy regimens according to the categories of patients (including long-term chemotherapy), a significant odd of primary resistance to anti-tuberculosis drugs. The analysis of TB prevention demonstrated the different vaccination strategies, used in different countries. Repeated BCG vaccination is costly but not as much effective. Chemoprophylaxis is recognized as an effective and efficient method, if it is carried out and controlled without gaps in treatment. The cost/efficiency value of tuberculin skin test is low. Microbiological tests with mycobacteria susceptibility testing are obligatory under DOTS Plus Stop TB strategies. In recent years certain advances have been made in molecular-genetic and microbiology techniques for diagnosis of tuberculosis.

Conclusion. The TB epidemic in most countries (and in Ukraine as well) comes into the stabilization phase. Currently in most countries of the world the almost identical approaches are used in diagnosing, prophylaxis and management of tuberculosis, which motivates the researches for the development of new vaccines, TB drugs, and treatment regimens.

Key words: tuberculosis, DOTS-Plus strategy, Stop TB strategy, detection, diagnosis, treatment, prevention.

Ukr. Pulmonol. J. 2013; 2: 5–14.

Yurii I. Feshchenko

Director of National Institute of phthisiology

and pulmonology named after F. G. Yanovskii

National Academy of medical sciences of Ukraine

Academician of NAMS of Ukraine, professor

03680, Kyiv, 10, M. Amosova str.

Tel.: 380 44 275-04-02, fax: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

Випадки смерті від гострих респіраторних інфекцій, діарейних захворювань, кору, СНІДу, малярії та туберкульозу складають більше 85 % від рівня смертності від інфекцій у всьому світі.

На початку 90-х років ХХ століття в багатьох країнах світу, особливо у бідних країнах, спостерігалось непередбачуване погіршення епідемічної ситуації [1, 2, 3]. Цьому найбільше сприяли:

- соціально-економічна криза, зубожіння населення, незбалансоване харчування і ослаблений колективний

- імунітет, стреси, особливо у країнах постсоціалістичного табору, які почали перехід до капіталізації;
- ріст хіміорезистентності й ВІЛ-інфекції;
- міграція, в т.ч. хворих на туберкульоз та багато інших причин.

Через те у 1993 році ВООЗ вперше в своїй історії забила тривогу і визнала туберкульоз глобальною небезпекою та повідомила, що якщо уряди країн не вважатимуть боротьбу з туберкульозом своїм найпершим пріоритетом і не будуть фінансувати боротьбу з цим захворюванням, то туберкульоз нанесе колосальних збитків економікам і населенню нашої планети [4, 5].

Стійкість до препаратів першого ряду у більшості патогенних мікроорганізмів, що викликають туберкульоз та інші захворювання, коливається від нуля до майже 100 %. У деяких випадках стійкість до речовин другого і третього ряду піддає серйозному ризику результат лікування. На додаток до цього існує значна глобальна проблема стійких інфекцій, придбаних у стаціонарі, виникає проблема стійкості до противірусних препаратів і збільшується проблема стійкості до препаратів при запущених паразитарних захворюваннях у незаможних верствах населення. В деяких районах світу у кожної четвертої людини з туберкульозом (ТБ) розвивається форма хвороби, яка більше не піддається лікуванню стандартними лікарськими схемами [3, 4, 5, 6, 7].

За оцінками доповіді ВООЗ у всьому світі в 2008 році у 440 000 хворих визначали МЛС-ТБ, одна третина з яких померла. В абсолютних значеннях основний тягар епідемії лежить на Азії [8]. Майже 50 % випадків захворювання множинно-лікарсько стійким туберкульозом (МЛС-ТБ) у світі відбувається в Китаї та Індії. Цифри показують, що в Африці сталося 69 000 випадків захворювання, переважна більшість з яких не була діагностована.

Програми по боротьбі з туберкульозом стикаються з величезними труднощами на шляху зменшення показників МЛС-ТБ. Але є обнадійливі ознаки того, що навіть за наявності важких епідемій уряд і партнери можуть повернути назад туберкульоз та МЛС-ТБ шляхом активізації зусиль по боротьбі з хворобою і виконання рекомендацій ВООЗ.

I. Організація фтизіатричної допомоги і нові стратегії в боротьбі з туберкульозом.

У повоєнні роки у країнах соціалістичного табору та країнах-учасниках бойових дій стрімко погіршилася епідемічна ситуація з туберкульозу. Тоді ж у боротьбі з туберкульозом намітилися **дві стратегії**.

- У країнах соціалістичного табору була розбудована планова диспансерна стратегія боротьби з туберкульозом, яка полягала у створенні потужної мережі протитуберкульозних диспансерів і туберкульозних санаторіїв із значною кількістю стаціонарних ліжок для хворих на туберкульоз, значно збільшувалася кількість фтизіатрів. Ця система полягала:

а) у ранньому виявленні хворих при суцільному флюорографічному обстеженні дорослого населення, суцільній туберкулінодіагностиці дітей та підлітків; для діагностики туберкульозу застосовувалися усі відомі на той час методи;

б) профілактичні заходи включали значну кількість ревакцинацій БЦЖ, хіміопротифілактику, протирецидивне лікування, санітарну і соціальну профілактику тощо;

в) лікування проводилося індивідуально упродовж 1 року з широким застосуванням фтизіохірургічних методів;

г) диспансеризація включала усіх хворих на туберкульоз та всіх тих, що перенесли туберкульоз, контактів, осіб із підозрою на туберкульоз; це був дуже великий контингент.

Ця система й досі у світі вважається найефективнішою, але найкоштовнішою і не рентабельною [1, 5].

- Західні капіталістичні країни боротьбу з туберкульозом переключили на загальну медичну мережу, спеціалізовані протитуберкульозні центри були лише на 3-му рівні надання медичної допомоги. Вони в основному проводили ті ж протитуберкульозні заходи, але відмовилися від суцільних скринінгів для виявлення туберкульозу, профілактичні заходи включали щеплення і одну ревакцинацію в 7-років, хіміопротифілактику. Диспансеризації і санаторного лікування, як правило, не було. Жодних заходів не проводилося у вогнищах туберкульозної інфекції. Головний акцент було зроблено на контрольоване лікування. Ця система теж виявилася ефективною, але дешевшою і рентабельною [4, 5, 9, 10].

На всіх континентах світу спостерігається погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу. У країнах Центральної та Західної Європи захворюваність на туберкульоз була найменшою, у країнах Африки, Азії та колишнього соціалістичного табору — найбільшою [3, 10, 11]. В Україні захворюваність на усі форми туберкульозу з 1965 року до 1990 року зменшилася із 115,4 до 31,9 на 100 тис. населення, потім до 1993 року вона підвищилася на 20,0 % порівняно з 1990 роком. У 1995 році в Україні була проголошена епідемія туберкульозу, яка прогресувала до 2005 року, а з 2006 року намітилася стабілізація і поліпшення епідеміологічних показників [1, 5, 12, 13].

За оцінками ВООЗ, **причинами повернення туберкульозу були**:

- ігнорування хвороби урядами країн, із-за чого системи боротьби з туберкульозом деградували, а у багатьох частинах світу — щезли;

- погані програми боротьби з туберкульозом, які сприяли виникненню стійкості мікобактерій туберкульозу (МБТ) до хіміопрепаратів;

- розпад соціалістичного табору і економічна криза у цих країнах;

- поширення ВІЛ-інфекції привело до вибухоподібного росту випадків ВІЛ/СНІД асоційованого туберкульозу [1, 5, 11–16].

У деяких бідних країнах додалися неухильно зростаюча міграція населення за рахунок біженців, сезонних працівників, емігрантів; ведення війн, громадських безпорядків, безробіття, стреси, значна кількість ув'язнених, погані житлові умови; неадекватне харчування, наслідки аварії на Чорнобильській АЕС тощо; недостатнє матеріально-технічне забезпечення лікувально-профілактичних закладів.

У країнах колишнього соціалістичного табору виявився найнижчий національний дохід, багато безробітних,

низька зарплата, велика кількість населення не забезпечена прожитковим мінімумом, здійснювався неправильний розподіл фінансових асигнувань, відсутні запасні частини до медичного обладнання й апаратури, не вистачало грошей на утримання лікарень, не вистачало кадрового потенціалу у фтизіатрії, виявилася низька кваліфікація медичного персоналу, існуючі методи лікування туберкульозу виявилися недостатньо ефективними.

У світі існує три системи охорони здоров'я (Біверіджа, Бісмарка і Семашка) і в кожній з них почали здійснюватися реформи, які полягали у переході від однієї системи до іншої [3, 4, 9, 10]. Країни Заходу почали надавати фінансову допомогу країнам колишнього СРСР. ВООЗ розробила моделі 6-денного навчання лікарів та середніх медичних працівників щодо туберкульозу.

На початку 90-х років ВООЗ запропонувала найдешевшу стратегію-мінімум у боротьбі з туберкульозом — **ДОТС-стратегію**, яка включала 5 наступних найефективніших заходів.

1. Постійна підтримка програми боротьби з туберкульозом з боку уряду і регіональних органів управління охороною здоров'я.

2. Виявлення випадків захворювання туберкульозом за допомогою мікроскопічного дослідження мокротиння усіх хворих, що звернулися в медичну установу з підозрою на туберкульоз.

3. Проведення стандартного режиму лікування від 6 до 8 місяців у всіх хворих з позитивним мазком мокротиння під безпосереднім спостереженням медичних працівників.

4. Регулярне, безупинне забезпечення всіма необхідними протитуберкульозними препаратами.

5. Стандартна система реєстрації і звітності для проведення оцінки як результатів проведеного лікування, так і програми боротьби з туберкульозом у цілому [3, 4, 14, 17].

А щодо хіміорезистентного туберкульозу в тих країнах, які освоїли ДОТС-стратегію, ВООЗ пропонувала впроваджувати **ДОТС-плюс-стратегію**. Її суть така ж, як і ДОТС-стратегії, але створена вона стосовно хіміорезистентного туберкульозу [3, 4, 14, 18, 19].

Незабаром виявилось, що цього недостатньо, щоб взяти під контроль ситуацію з туберкульозом, і нині ВООЗ рекомендує країнам реалізовувати **Стон ТБ стратегію** [3, 4, 9, 18, 19]. Її шість складових такі:

I. Якісне розширення й посилення ДОТС-стратегії.

II. Боротьба з ВІЛ-асоційованим туберкульозом, множинно-лікарсько-стійким туберкульозом та іншими викликами.

III. Сприяння зміцненню систем охорони здоров'я.

IV. Залучення всіх постачальників медичних послуг до боротьби з туберкульозом.

V. Розширення можливостей хворих на туберкульоз і суспільства.

VI. Підтримка й розвиток наукових досліджень.

На думку експертів ВООЗ, Стоп ТБ стратегія дозволить:

1. Розширити доступ до якісного діагностування та лікування пацієнтів, хворих на туберкульоз.

2. Зменшити страждання людей і соціально-економічне навантаження, пов'язане з туберкульозом.

3. Захистити людей, які складають групу ризику, від туберкульозу, ВІЛ-асоційованого та туберкульозу стійкого до антимікобактеріальних препаратів.

4. Підтримати розвиток нових методів, забезпечити можливість їх вчасного і ефективного застосування.

Ці завдання відповідають Цілям розвитку Тисячоліття на період 2006–2015 років, до яких долучилася Україна.

Партнерство Стоп ТБ поставило завдання до 2005 року, як мінімум, у 70 % хворих діагностувати бактеріальний (інфекційний) туберкульоз (згідно із стратегією ДОТС) і вилікувати 85 % випадків. До 2015 року глобальну поширеність туберкульозу (показник поширеності і смертності) слід знизити на 50 % порівняно з 1990 роком (в тому числі випадки захворювання на туберкульоз із ВІЛ-інфекцією). Кількість людей, померлих від туберкульозу, в 2015 році в світі має бути менша 1 мільйону, в тому числі випадки захворювання на туберкульоз із ВІЛ-інфекцією. До 2050 року глобальний показник захворюваності на туберкульоз має бути менший 1 випадку на мільйон на рік (критерій знищення туберкульозу, прийнятий в США).

Але, на жаль, сьогодні жодна країна не досягла цих показників.

II. Профілактика туберкульозу у більшості країн світу включає щеплення і ревакцинацію БЦЖ, хіміопротективну. Санітарна профілактика застосовується у країнах СНД.

Щеплення і ревакцинація БЦЖ. Різні країни застосовують різну вакцину БЦЖ. Встановлено, що ефективність щеплення БЦЖ становить біля 20,0 %, наприклад, у Шрі-Ланці і біля 80,0 % в інших країнах, в середньому приблизно 60%. В Європі ефективність щеплення БЦЖ складає 75,0–80,0 %, а в тропічних регіонах Індії ефективність його низька або зовсім відсутня. Ефективність вакцинації БЦЖ у Польщі становить 60,0–70,0 %. З її допомогою вдалося попередити 80,0–90,0 % гострих форм туберкульозу і 50,0 % туберкульозу лімфатичних вузлів і первинних вогнищ. Є дані, що щеплення БЦЖ затримує проходження і розвиток мікобактерій туберкульозу в організмі та у 50,0 % дітей запобігає різним формам туберкульозу, у 86,0 % — запобігає тяжкому міліарному туберкульозу і туберкульозному менінгіту. Однак, вакцина БЦЖ не може цілком попередити розвиток туберкульозу [1, 5, 18, 19].

Дуже важливим є щеплення всіх новонароджених, бо воно попереджує туберкульозний менінгіт і дисеміновані форми туберкульозу. В США, наприклад, на щеплення новонароджених виділяється 7 млн. доларів у рік. Однак, цього не можна сказати про інші країни.

В різних країнах проводять різну кількість ревакцинацій, в різні терміни, або взагалі не здійснюють ревакцинації. На ревакцинацію БЦЖ йде багато асигнувань, а ефективності від неї мало або немає взагалі. Вважається, що ревакцинація БЦЖ не попереджує передачі й розповсюдження мікобактерій туберкульозу, не зменшує тривалості захворювання туберкульозом, тому ревакцинація не надійна.

ВООЗ допускає проведення ревакцинації без попередньої проби Манту. У Польщі й 6 - 7-річним дітям про-

водять ревакцинацію БЦЖ без попередньої туберкулінодіагностики й не відзначили ніяких ускладнень [1, 5, 18, 20]. Тому нині вчені працюють над створенням нової, більш ефективної вакцини БЦЖ. На сьогодні розробляються кілька нових вакцин, наприклад, з використанням рекомбінованого білка мікобактерій туберкульозу [1, 3, 5, 9, 20]. Перша рекомбінантна вакцина проти туберкульозу rBCG30 отримала вже клінічні випробування у США, починаючи з 2004 року, під егідою Національного інституту алергії та інфекційних захворювань (NIAID). Дослідження 2005 року показали, що цю вакцину дають разом з традиційною хіміотерапією (хіміопрофілактикою). Вона прискорює зникнення бактерій.

У Великобританії розпочалася апробація нової вакцини проти туберкульозу; ця вакцина використовує не шкідливий вірус для доставки гена мікобактерії туберкульозу в організм [21], вона успішно пройшла випробування на дорослих, однак у дослідженнях на дітях показала гнітючі результати. Розробляються також нові:

- субодиночні вакцини (це злиття молекул, що складаються із двох рекомбінантних білків),
- гібридні вакцини: такі як гібридні-1, NuVac4 або M72,
- вакцини з рекомбінантних аденовірусів: такі як Ad35.

Деякі з цих вакцин можна вводити не проводячи ін'єкцію, що особливо важливо для районів, де дуже розповсюджена ВІЛ-інфекція.

Фонд Білла й Мелінди Гейтса виділив \$ 200-мільйонний грант на розробку і випробування вакцини проти туберкульозу.

Щодо імунопрофілактики вакциною БЦЖ, то нині в тих країнах, у яких є можливість, кошти, вони проводять одну-дві ревакцинації з перервами між щепленням і ревакцинацією та між ревакцинаціями — 5–6 років. Що стосується попередньої туберкулінодіагностики, то це вирішує кожна країна по своєму [21, 22].

Хіміопрофілактика визнана ефективним і дійовим методом, якщо вона здійснюється контрольовано і без пропусків у прийомі хіміопрепаратів. Профілактична хіміотерапія повинна здійснюватися за суворими показаннями. З іншого боку, не слід забувати про епідемічні показання до хіміопрофілактики.

Одним із недоліків застосування ізоніазиду для профілактичної хіміотерапії є те, що він нерідко спричиняє медикаментозний гепатит [21]. В Балтіморі відзначено, що смертність від туберкульозу, пов'язаного з лікуванням ізоніазидом, була вищою, ніж смертність від нелікованого туберкульозу.

На сьогодні генетично-молекулярні дослідження дають можливість встановити від кого заразився той чи інший хворий. Застосовуючи їх, у вогнищах хіміорезистентного туберкульозу хіміопрофілактику слід проводити препаратами, до яких була чутливість мікобактерій туберкульозу у джерела інфекції. Але ці дослідження коштовні, тому не набули широкого впровадження у практиці.

У всякому разі хіміопрофілактика туберкульозу повинна здійснюватися диференційовано і бути контрольованою. Безконтрольна хіміопрофілактика завдає більше шкоди, ніж її відсутність, бо поповнює контингент хворих з лікарською стійкістю до мікобактерій туберкульозу [1, 5, 22, 23].

Санітарна профілактика сьогодні застосовується в основному в країнах СНД. Ефективність тих заходів, що застосовуються у вогнищах туберкульозної інфекції, сумнівна. Доведено, що до більшості дезінфікуючих засобів, що застосовуються, відмічається резистентність мікобактерій туберкульозу. Тому розробляються нові дезінфікуючі засоби. Протягом застосування їх потрібний періодичний контроль чутливості збудників туберкульозу до дезінфікуючих засобів [1, 5, 14].

Багато дослідників рекомендують застосовувати ультрафіолетові опромінювачі у вогнищах туберкульозної інфекції. Сьогодні розроблена система інфекційного контролю у лікувально-профілактичних закладах, в т.ч. протитуберкульозних (ВООЗ), частину запропонованих заходів можна застосовувати у вогнищах туберкульозної інфекції.

III. Виявлення туберкульозу — у країнах колишнього СРСР здійснювалося за допомогою суцільної туберкулінодіагностики дітей і підлітків та рентгенфлюорографічного обстеження дорослих осіб. Проте і в цих країнах переважна більшість хворих виявляється за звертанням, як і в західних країнах, де зазначена стратегія суцільного скринінгу не прийнята [1, 5, 14, 22].

Туберкулінодіагностика. Західні фахівці скептично ставляться до туберкулінодіагностики, бо там, де застосовується вакцинація і ревакцинація БЦЖ, на їх думку, неможливо диференціювати поствакцинальну алергію, інфікування і захворювання на туберкульоз. Через те вважається, що ефективність туберкулінодіагностики низька і затрати на її проведення перевищують її інформативну цінність [1, 5, 14, 22].

З цих позицій у країнах з низькою захворюваністю на туберкульоз застосовується пасивне виявлення туберкульозу, себто за звертанням із симптомами хвороби. Туберкулінодіагностику застосовують у Ізраїлі, США, Німеччині серед мігрантів та інших уразливих щодо туберкульозу груп ризику.

На сьогодні проводяться розробки нових генетично модифікованих форм туберкуліну. Можливо їх ефективність буде вища.

Враховуючи, що туберкулінодіагностика є єдиним методом виявлення інфікування і туберкульозу у дітей і підлітків і не є обтяжливою для них, в Україні проводиться щорічна суцільна туберкулінодіагностика.

Флюорографія (ФГ) у країнах СНД проводиться раз на два роки, а для деяких категорій населення — щороку [1, 2, 5]. При цьому, затрачаючи значні кошти, більше половини нових хворих виявляється за звертанням. Правда, цей метод скринінгу виявляє й іншу патологію: пухлини, хвороби серця, скелету тощо.

Більшість країн колишнього СРСР, як і Україна, прийняли таку тактику: населення, яке відноситься до групи ризику щодо туберкульозу, обстежують методом флюорографії активно, щороку; причому активно застосовують інформування населення про туберкульоз і у решти населення туберкульоз виявляють пасивно (за зверненням).

У країнах Західної Європи активне флюорографічне обстеження проводять серед мігрантів, соціальних груп ризику, ув'язнених.

Така тактика, на думку багатьох дослідників, зумовлена тим, що майже у всіх країнах нині неможливо провести не тільки суцільної, а й вибіркової флюорографії через її коштовність та неможливість організувати населення на це обстеження. Тому головним має бути пасивне виявлення хворих на туберкульоз. Для цього повинні бути спеціальні програми. Людей треба більше інформувати про туберкульоз і орієнтувати їх, що як тільки хтось з них почав кашляти упродовж 2 тижнів і більше, то потрібно звернутися до лікаря на обстеження. А всім хворим, що кашляють, рентгенообстеження обов'язкове.

При такій тактиці у Нідерландах протягом 4 років пульмонолог може виявити 3 випадки туберкульозу, а сімейний лікар — один.

Підходячи до цієї проблеми з іншого боку, для виявлення одного хворого на туберкульоз при суцільній флюорографії всього населення треба зробити 2–3 тис. обстежень, а це дорого і економічно невигідно. Тому раціональніше цілеспрямовано обстежувати тільки групи ризику. Деякі автори вважають, що масовий флюорографічний скринінг можна рекомендувати тільки в окремих областях із високою захворюваністю на туберкульоз.

Відомо, що коли розвивається туберкульоз, то спершу він бактеріонегативний, а пізніше виявляється бактеріовиділення. Причому, туберкульоз розвивається дуже швидко: оптимальний термін — 7–8 тижнів [23]. Через те у проміжках між проведеною флюорографією 1 раз у 2 роки або 1 раз у 3 роки, або 1 раз на рік, може розвинути туберкульоз, який буде виявлений пасивно. В Канаді був проведений такий експеримент. Населенню певного регіону проводили суцільну флюорографію через кожні 6–7 місяців. Незважаючи на те, вже через 2–3 міс. після флюорографії до медпрацівників зверталися хворі із вперше виявленим туберкульозом. Тому дуже раннє виявлення туберкульозу практично неможливе [23]. Навіть, якщо дуже рано виявити хворого на туберкульоз, коли у нього ще немає бактеріовиділення, то більшість таких хворих не хочуть лікуватися, бо вважають себе здоровими. А лікарі у подібних випадках не можуть точно встановити діагноз і схиляються до найрізноманітніших нозологій, окрім туберкульозу. Врешті-решт, коли з'являється бурхливе бактеріовиділення, аж тоді діагноз набирає достовірності й починається активне лікування хворого. Таким чином, прихильники проф. К. Styblo вважають, що від того, що не проводиться масова флюорографія чи туберкулінодіагностика, не збільшується кількість джерел інфекції, а збільшуються джерела інфекції при неправильному лікуванні, при переході туберкульозу в гіперхронічний процес і збереженні бактеріовиділення.

Росіяни рекомендують мультиспіральну комп'ютерну діагностику у діагностичному процесі туберкульозу і диференційної діагностики його з іншою патологією [24].

Туберкульоз у мігрантів. У світі в багатьох регіонах постійно йдуть війни, є біженці, мігранти. При переїзді осіб, інфікованих мікобактеріями туберкульозу, в інші країни через 2–3 роки у багатьох з них розвивається туберкульоз [23]. У мігрантів туберкульоз розвивається в 10,0 разів частіше, ніж у місцевої популяції. Через те, наприклад, у Швеції, мігранти контролюються на тубер-

кульоз на кордоні. У Швейцарії, наприклад, з 1991 року є обов'язковий скринінг на туберкульоз всіх осіб до прибуття їх у країну і т.д.

Мікробіологічна діагностика. Деякі країни СНД започаткували пересувні бактеріологічні лабораторії для виявлення туберкульозу. ВООЗ наполягає, щоб у кожній країні була організована мережа мікробіологічних лабораторій. Організаційно-методичне керівництво всіма лабораторіями має здійснювати Національна референс-лабораторія [1, 5, 20, 22, 25].

Всі мікробіологічні та клінічні лабораторії повинні застосовувати мікроскопічне дослідження. Спершу ВООЗ при ДОТС-стратегії не наполягала на проведенні посіву і культивування мікобактерій та визначення чутливості їх до хіміопрепаратів. Тепер у рамках ДОТС плюс-стратегії та Стоп ТБ стратегії ці дослідження (посів, культивування мікобактерій та визначення чутливості їх до хіміопрепаратів.) є обов'язковими.

Окрім застосування ВАСТЕС і полімеразно-ланцюгової реакції застосовуються їх модифікації або нові методи [1, 5, 22, 26].

Альтернативним методом діагностики туберкульозу є визначення мікобактеріальної ДНК в сечі методом полімеразно-ланцюгової реакції. Для діагностики туберкульозу застосовують екстракцію ДНК із мікобактерій туберкульозу. З 1990 р. у США створений банк сироватки крові та сечі з 11 регіонів світу для подальшої розробки тестів для діагностики [1, 15].

У всіх хворих на туберкульоз, особливо у ВІЛ-інфікованих, рекомендована ідентифікація *M. Bovis*.

Сьогодні в світі є значні досягнення щодо молекулярно-генетичної та мікробіологічної діагностики туберкульозу. Широкого розповсюдження набуває метод ідентифікації 16S rRNA гену мікобактерій туберкульозу та олігогібридизація та пряма типізація збудників [21, 26].

Рекомендують вдосконалений метод dot-ELISA для швидкої діагностики туберкульозу. З цією метою рекомендують також імунохроматографічний метод визначення мікобактерій туберкульозу (RICA). Його чутливість — 97,9 %, специфічність 99,0 % [21, 26]. Дослідники Монреальського медичного центру виділили ген NRAMP1, який управляє швидкістю розвитку і перебігом туберкульозу.

IV. Лікування хворих на туберкульоз — це основа основ програми ВООЗ із туберкульозу, усіх національних програм, бо немає ефективної боротьби з туберкульозом, якщо немає потрібного, ефективного лікування хворих. При поганому лікуванні кількість джерел інфекції збільшується в 2 рази, тому лікування — це викорінювання джерел інфекції. При ранньому діагностуванні туберкульозу і рано розпочатому лікуванні кількість хворих на туберкульоз зменшується на 80,0 % [1, 5, 22, 27, 28, 29].

Отже, ефективне лікування є основою профілактики туберкульозу, бо воно зменшує кількість хронічних випадків хвороби.

На початку 90-х років лікування хворих на туберкульоз було різним в різних країнах. В Бомбеї (Індія), наприклад, застосовувалося 75 різних методів лікування хворих на туберкульозу. Тоді країни колишнього СРСР та

інші застосовували коштовні, але мало або неефективні схеми лікування. І це здійснювалося на тлі нестачі протитуберкульозних ліків.

Доведено, що наслідки лікування значно погіршуються при неправильному виборі хіміопрепаратів або перерві в лікуванні; особливо у хворих на вперше діагностований туберкульоз. За цей період у багатьох таких хворих формується резистентність мікобактерій туберкульозу до хіміопрепаратів.

Значні труднощі лікування спричиняє поліхіміорезистентність (мультирезистентність, розширена резистентність), яка неухильно розповсюджується з року в рік у всіх країнах. Найбільша частота медикаментозної стійкості відзначається у мігрантів [1, 5, 28, 30]. Лікування одного такого хворого коштує 0,25 млн. доларів при ефективності менше 50,0 %.

Для поліпшення ефективності лікування хворих на туберкульоз експерти ВООЗ розробили стандарти лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз різної складності, рецидив туберкульозу, хронічний та хіміорезистентний туберкульоз, ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз [3, 4, 8, 9, 10, 14, 16, 17, 18, 31, 32]. Україна, як і більшість інших країн світу, адаптували ці стандарти до національних умов і тепер у всьому світі проводиться приблизно однакове стандартизоване лікування хворих на туберкульоз [1, 5, 33, 34, 35].

Не зважаючи на це, і в сучасних підходах до лікування туберкульозу виявлено декілька тенденцій, обумовлених сучасними особливостями перебігу цієї недуги (в тому числі зростання імунodefіцитних станів, ВІЛ-інфекція, гостропрогресуючий, поширений туберкульоз), впровадженням стандартних режимів хіміотерапії за категоріями хворих (у тому числі тривала поліхіміотерапія), значною питомою вагою первинної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів є збільшення ускладнень під час лікування (вторинна хіміорезистентність МБТ, непереносимість специфічної терапії, побічна дія протитуберкульозних препаратів на різні системи та органи тощо) [1, 5, 32, 36, 37, 38].

Серед основних тенденцій можна відмітити таку, як розробка методів своєчасної діагностики медикаментозних уражень різних органів, пов'язаної з довготривалою специфічною терапією, та пошук нових або повернення до вже відомих допоміжних методів лікування хворих на туберкульоз з метою корекції зрушень з боку імунної системи, гомеостазу, метаболічних порушень, білково-енергетичної недостатності та інші [7, 11, 12, 15, 22, 30, 32, 33, 36, 38].

За останні роки з'явилися публікації з різних питань лікування хворих з туберкульозом та побічними діями протитуберкульозних препаратів на різні системи та органи людини.

Так, за даними російських авторів [39] підвищити ефективність лікування хворих на туберкульоз легень із лікарською стійкістю мікобактерій можливо за допомогою корекції гомеостазу на підставі еферентної терапії. В якості методу еферентної терапії для лікування лікарської непереносимості та ендотоксикозу у хворих на деструктивний туберкульоз легень застосовували лікувальний плазмаферез. Застосування малооб'ємного плазмафе-

резу сприяло швидкому та тривалому відновленню функції печінки, що дозволяло не переривати протитуберкульозну терапію та визначало в цілому сприятливий прогноз лікування пацієнтів. При розвитку токсико-алергічних реакцій на протитуберкульозні препарати в процесі лікування хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень з лікарською стійкістю МБТ застосування еферентних методів детоксикації приводило до отримання корегуючого ефекту, дозволяло скорочувати в 2,0 рази тривалість відміни антимікобактеріальних препаратів та опосередковано сприяло зменшенню масивності бактеріовиділення та розсмоктуванню інфільтративних змін в легенях.

Результати дослідження доводять ефективність та актуальність проведення корекції білково-енергетичної недостатності у хворих на активний туберкульоз органів дихання за допомогою додавання до базисного раціону суміші білкової композитної сухої, статистично доведено, що скоріше зникають симптоми інтоксикації та відновлюється маса тіла, розсмоктується інфільтрація та вогнищеві зміни в легенях, припиняється бактеріовиділення, а також значно рідше виникають побічні реакції на хіміотерапію [40].

Дослідження показали ефективність корекції метаболічних порушень у хворих на туберкульоз легень із супутніми захворюваннями [41]. У хворих на туберкульоз легень із супутньою патологією проведена корекція метаболічних зрушень шляхом призначення спеціалізованої суміші для перорального застосування «Нутрієн-фтізіо» (ЗАО «Компанія Нутрітек», Росія). У всіх хворих, які увійшли у дослідження, була перервана хіміотерапія із-за явищ непереносимості, обумовлених супутньою патологією (ерозивний гастрит, виразкова хвороба шлунку та 12-палої кишки, гепатит В та С, хронічний пієлонефрит), побічними ефектами хіміотерапії або поєднанням обох факторів. Встановлено сприятливий вплив нутритивної підтримки на перебіг туберкульозного процесу та супутньої патології.

Включення поліоксидонія до превентивного лікування туберкульозу довело більш високу ефективність комплексної превентивної терапії та скорочення строків використання протитуберкульозних препаратів для профілактики туберкульозу, що дуже важливо з врахуванням можливості проявів побічних ефектів при довготривалому застосуванні протитуберкульозного лікування [42].

Вивчена клініко-імунологічна ефективність імунотерапевтичного препарату афінолейкіну (АФЛ) при лікуванні туберкульозу легень у підлітків [43]. При обстеженні пацієнтів з переважно інфільтративним туберкульозом легень рандомізованих основної групи та групи порівняння доведена добра клінічна переносимість препарату та ознаки більш ефективного розсмоктування інфільтративних змін в основній групі. При імунологічному дослідженні у пацієнтів, які одержували АФЛ, встановлено збільшення рівня специфічної антиген-індукованої продукції інтерферону-гамма (ІФН- γ) у зразках цільної крові *in vitro*; при імунофенотипуванні — збільшення відсотка циркулюючих гамма-дельта Т-лімфоцитів та зменшення частки субпопуляції ІФН- γ -продукуючих гамма-дельта Т-лімфоцитів, у тому числі антигеніндуко-

ваних *in vitro*. Припускається, що АФЛ збільшує міграцію ефекторних гамма-дельта клітин у вогнища туберкульозного запалення.

Особлива увага приділена вивченню лікарських уражень печінки у хворих з тяжким перебігом туберкульозу [44]. Доведено, що важкий перебіг лікарської хвороби печінки із слабкою відповіддю на традиційну терапію обумовлений не дефектами у лікувально-діагностичному процесі, а наявністю у печінці декількох патологічних процесів. Розроблені прогностичні критерії розвитку важкого перебігу лікарської хвороби печінки із слабкою відповіддю на традиційну терапію. Запропоновано алгоритм діагностики.

Виявлена залежність глибини дисбіотичних порушень від тяжкості туберкульозного процесу (поширеності, деструкції легеневої тканини), тривалості попередньої стандартної хіміотерапії [45]. Відмічено обопільний вплив інтоксикації та виражених мікроекологічних зрушень у товстій кишці.

Існують також інші сучасні тенденції щодо нових розробок стосовно вирішення проблем лікування туберкульозу. До таких тенденцій належать:

а) удосконалення протитуберкульозної терапії на базі існуючих стандартних режимів лікування опробуванням різних схем застосування антимікобактеріальних препаратів (шляхів введення тощо), а також пошуком найбільш ефективних індивідуальних режимів лікування у хворих на мульти- та розширений резистентний туберкульоз із використанням резервних препаратів, антибіотиків широкого спектру дії та інші;

б) розширення показів до хірургічного лікування (у т. ч. у хворих із хіміорезистентним туберкульозом, гостро прогресуючими формами туберкульозу), а також удосконалення існуючих (колапсотерапія, відеоторакоскопія та інш.) та пошук нових методів (в т. ч. тих, що вже застосовуються в інших галузях практичної медицини);

в) застосування озонотерапії в комплексі з іншими методами лікування, особливо у хворих, які виділяють лікарсько-стійкі штами МБТ [46]. На цю тему є багато публікацій;

г) в ряді публікацій висвітлена така проблема сучасного лікування туберкульозу, як висока вартість та пошук альтернатив в лікуванні, наприклад, зіставлення "ефективність–економічність" [47, 48];

д) вирішення проблеми лікування хворих на ВІЛ та ВІЛ-інфікованих серед хворих на туберкульоз.

Для хворого ліки повинні бути безкоштовні. Кожний хворий повинен отримати повний курс лікування. Для цього, за рекомендацією ВООЗ, у кожній країні повинен бути 6-місячний запас хіміопрепаратів при рекомендованих закупівлях двічі на рік [12, 15, 32, 33]. Це повинно бути в кожній області, в кожному районі. Тому треба точно визначити бюджет на протитуберкульозні заходи, зокрема на закупівлю ліків. Останні із складів і лікувальних закладів не повинні потрапляти на "чорний ринок" ні з баз, ні з лікувальних установ, а мають доходити до хворого. В Норвегії, наприклад, громадські організації, найперше, Товариство боротьби з туберкульозом, здійснюють контроль за розподілом ліків і за доставкою їх хворому [49].

Найважливішу причину рецидивів (США) вбачають у відсутності контролю за лікуванням [50].

Щодо ефективності лікування, то сьогодні всі країни світу перейшли на його вивчення за результатами когортного аналізу, а в процесі лікування проводиться однотипний моніторинг. Усі прогресивні країни, як і Україна, адаптували свої клінічні класифікації туберкульозу до міжнародної.

Для мотивування хворого до лікування на амбулаторному етапі ВООЗ рекомендує надавати хворим соціальну підтримку.

Перші повідомлення появилися від японських вчених, які заявляють, що винайдений ними препарат з робочою назвою OPC-67683, ефективний при лікарсько-стійкому туберкульозі у мишей [50].

Вчені Університету Strathclyde розробили пробну версію нового покоління антимікобактеріального препарату.

Розроблений спосіб фаготерапії туберкульозу із застосуванням літичного мікобактеріофагу D29, ліпосомальну форму якого вводять ендолімфатично [51]. Використовують регіонарну лімфогенну доставку ліпосомальної форми мікобактеріофагу D29. Даний винахід сприяє підвищенню терапевтичного ефекту фаготерапії і зниженню токсичності фагового препарату.

Продовжується пошук та апробування нових препаратів для лікування хворих на туберкульоз (в першу чергу, це пов'язано із хіміорезистентністю). Дослідники йдуть такими шляхами, по-перше, до синтезу нових лікарських речовин, по-друге, до модифікації вже існуючих протитуберкульозних засобів, але з новими властивостями, а по-третє, до апробації у фтизіатричній практиці сучасних антимікобактеріальних препаратів широкого спектру дії, які раніше не застосовувалися для лікування туберкульозу.

Не обговорюючи проблему створення нових препаратів, рішення якої потребує колосальних витрат та тривалих наукових досліджень, розглянемо дослідження, пов'язані із вищезгаданою модифікацією та апробацією. Зокрема, серед відомих антимікобактеріальних препаратів увагу вчених привернув рифампіцин: по-перше, це один із самих ефективних протитуберкульозних агентів, по-друге, стійкість до нього стала примітно збільшуватися (за узагальненими даними, більше 4,0 %). У 1992 р. вдалося створити нову генерацію цього препарату — рифабутин (мікобутин), а наприкінці 90-х рр. — рифапетин та рифалацил (KRM-1648). Клінічні дослідження довели значну перевагу щодо ефективності рифабутину, особливо при мультирезистентному туберкульозі, однак він має таку ж побічну дію, як й рифампіцин.

Перспективним є застосування рифалацилу, оскільки він практично не викликає токсичних гепатитів при тривалому застосуванні. Іншим напрямком сучасної фармакології, пов'язаним із підвищенням активності рифампіцину та його похідних, є пошук нових лікарських форм, до складу яких включають ліпосоми. Використання подібної структури дозволить суттєво знизити частоту побічних реакцій та підвищити бактеріоскопічні властивості препарату.

В 90-ті роки з'явилися перші публікації, присвячені застосуванню фторхінолонів у фтизіатрії. Тепер найбільш широко застосовуються офлаксамон та ципрофлоксацин. В даний час проходять апробацію фторхінолони нового покоління: AM-1155, Du-685a, CS-940. Перевагою фторхінолонів є їх високий комплайнс, який дозволяє застосовувати ці препарати довший час.

Серед інших препаратів, які вивчаються та вже застосовуються при лікуванні резистентного туберкульозу слід відмітити наступні: кларитроміцин, азитроміцин (сумамед). Також вивчаються такі препарати, як телитроміцин (похідне еритроміцину), амоксицилін із клавулановою кислотою (амоксиклав), карбапеніми (іміпен, тієнам), метронідазол та деякі нітромідалоли. Проводиться апробація нового орального антимікобактеріального препарату рифалазилу в поєднанні із ізоніазидом, тестується безпечність та бактерицидна активність препарату KRM-1648 (рифалацил) у дорослих бактеріовиділювачів.

Багато експериментів сьогодні сконцентровані на вивченні активності адгезивних молекул, способів передачі генетичної інформації, молекулярних механізмів розвитку лікарської стійкості.

Таким чином, епідемія туберкульозу, яка у більшості країн, як і в Україні, вступає в етап стабілізації, мотивувала до інтенсифікації наукових досліджень. Нині у всіх країнах світу застосовуються майже однакові підходи до виявлення хворих, діагностики, лікування та профілактики туберкульозу. Однак залишаються ряд основних проблем з туберкульозу в Україні. Це:

1. *Хіміорезистентний туберкульоз.* В Україні частота первинної хіміорезистентності складає від 7 до 20 % хворих в різних регіонах, а вторинна резистентність сягає 60–75 %.

2. *Туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією/СНІДом, або ко-інфекція: туберкульоз/ВІЛ/СНІД, або ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз.* Оскільки за останні роки приріст хворих на туберкульоз і ВІЛ/СНІД у деяких адміністративних територіях сягає до 20,00 % за рік. Для них часто-густо не вистачає ні антимікобактеріальних препаратів II ряду, ні антиретровірусних препаратів.

3. *Незнання медичними працівниками загальної лікарняної мережі методів діагностики туберкульозу.*

4. *Недостатнє впровадження в практику контрольованого лікування, особливо на амбулаторному етапі, та й навіть у багатьох протитуберкульозних стаціонарах.*

5. *Недостатнє харчування хворих на туберкульоз у стаціонарах.*

6. *Відсутність належного інфекційного контролю в протитуберкульозних закладах і через те висока захворюваність на нозокоміальний туберкульоз пацієнтів та зараження туберкульозом медичних працівників.*

7. *Руйнування матеріально-технічної бази та скорочення кадрового потенціалу протитуберкульозної служби.*

8. *Пенітенціарна система України* продовжує залишатися джерелом інфекції для цивільного населення.

9. *Сьогодні фтизіатрична служба* забезпечена усіма необхідними нормативно-правовими документами, протоколами, стандартами. Проте *фінансування для реалізації цієї законодавчої бази немає.* І це є причина всіх невирішених проблем!

ЛІТЕРАТУРА

1. *Туберкульоз* : організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смертністю [Текст] / Ю. І. Феценко [та інш.]. — Київ : Здоров'я, 2010. — 447 с.
2. *Цілі Розвитку Тисячоліття* : Україна [Текст]. — Київ, 2003. — 29 с.
3. *WHO. Global Tuberculosis Control : Surveillance, Planning, Financing: WHO report 2006* [Text] / WHO. — Geneva : WHO, 2006. — 242 p.
4. *Global Plan to Stop TB* [Text] / WHO. — Geneva : WHO, 2000. — 190 p.
5. *Феценко, Ю. І.* Організація лікування хворих на туберкульоз [Текст] / Ю. І. Феценко, В. М. Мельник. — Київ : Здоров'я, 2009. — 487 с.
6. *Суперустойчивий туберкулез (XDR-TB)* : сведения о заболевании [Текст] / ВОЗ ; пер. с англ. — Женева : ВОЗ, 2007. — 4 с.
7. *Устойчивость к противомикробным препаратам: если сегодня не приняты меры, завтра мы останемся без лекарств* [Текст] / ВОЗ; пер. с англ. // ВОЗ, информ. Бюллетень. — Женева: ВОЗ, 2011. — 2 с.
8. *Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB)* [Text] : Global report on surveillance and response / WHO. — Geneva : WHO, 2010. — 71 p.
9. *Directly Observed Treatment Short-Course (DOTS)* [Text] / WHO/CDS/TB. — Geneva : WHO, 2000. — 51 p.
10. *Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis* [Text] / WHO. — Geneva : WHO, 2009. — 83 p.
11. *Caminero, J. A.* Multidrug-resistant tuberculosis : epidemiology, risk factors and case finding J. A. [Text] / J. A. Caminero // IJTL. — 2010. — Vol. 14. — № 4. — P. 382–390.
12. *WHO policy on collaborative TB/HIV activities : guidelines for national programmes and other stakeholders* [Text] : annexes for webposting and CD-Rom distribution with the policy guidelines / WHO. — Geneva : WHO, 2012. — 78 p.
13. *Туберкульоз в Україні* [Текст] : аналітично-статистичний довідник за 2001–2011 роки / МОЗ України. — Київ : МОЗ України, 2012. — 98 с.

REFERENCES

1. *Feshchenko YUI, et al. Tuberkuloz: organizatsiya diannostyky, likuvannya, profilaktyky ta kontrolyu za smertnistyu* (Tuberculosis: organization of diagnostics, treatment, prevention and control of mortality). Kyiv: Zdorov'ya, 2010.447p.
2. *Tsili Rozvytku Tysyacholittya: Ukrayina* (The Millennium Development Goals: Ukraine). Kyiv, 2003. 29 p.
3. *WHO. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing: WHO report 2006.* Geneva: WHO, 2006.242 p.
4. *WHO. Global Plan to Stop TB.* Geneva: WHO, 2000.190 p.
5. *Feshchenko YUI, Melnyk VM. Organizatsiya likuvannya khvorykh na tuberkuloz* (Organization of treatment of patients with tuberculosis). Kyiv: Zdorov'ya, 2009. 487p.
6. *WHO. Superustoychivyy tuberkuloz (XDR-TB): svedenya o zabolevanii.* Per. s angl. Geneva: WHO, 2007.4 p. (WHO. Super steady tuberculosis (XDR-TB): information about the disease. Transl. from Eng. Geneva: WHO, 2007.4 p.)
7. *WHO. Ustoychivost k protivomikrobnym preparatam: esli segodnya ne prinyat mery, zavtra my ostanemysya bez lekarstv.* Per. s angl. Geneva: WHO, 2011. 2 p. (WHO. Antimicrobial resistance: If today we don't take action, tomorrow we will be without medications. Transl. from Eng. Geneva: WHO, 2011. 2 p.)
8. *WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): Global report on surveillance and response.* Geneva: WHO, 2010. 71 p.
9. *WHO/CDS/TB. Directly Observed Treatment Short-Course (DOTS).* Geneva: WHO, 2000.51 p.
10. *WHO. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis.* Geneva: WHO, 2009.83 p.
11. *Caminero JA. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding.* IJTL. 2010;14(4):382–390.
12. *WHO. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Annexes for webposting and CD-Rom distribution with the policy guidelines.* Geneva: WHO, 2012. 78 p.
13. *Ministry of health of Ukraine. Tuberkuloz v Ukrayini: analitychno-statystychnyy dovidnyk za 2001–2011 roky.* Kyiv: Ministry of health of Ukraine, 2012. 98 p. (Ministry of health of Ukraine. Tuberculosis in Ukraine: analytical and statistical directory for the years 2001–2011.

14. *DOTS-стратегія та ефективність лікування хворих на туберкульоз* [Текст] : огляд літератури / В. М. Мельник [та інш.] // Журнал практичного лікаря. — 2008. — № 1. — С. 13–17.
15. *Drug-resistant tuberculosis : past, present, future* [Text] / C.-Y. Chiang [et al.] // *Respirology*. — 2010. — № 15. — Р. 413–432.
16. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis* [Text] / WHO. — Geneva: WHO, 2006. — 208 p.
17. *План расширения программы DOTS для борьбы с туберкулезом* [Текст]. — Копенгаген : ВОЗ, Европейское региональное бюро. — Женева : ВОЗ, 2002. — 42 с.
18. *Global tuberculosis control — surveillance, planning, financing : WHO report 2009*. [Електронний ресурс] / WHO. — Режим доступу : <http://www.stoptb.iqipserver.com/default.asp>.
19. *The Global Plan to Stop TB 2006–2015* [Text] / WHO. — Geneva: WHO, 2006. — 96 p.
20. *Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG : a randomised, placebo-controlled phase 2b trial* [Text] / D. Michele Tameris [et al.] // *Lancet, Early Online Publication*. — 2013. doi:10.1016/S0140-6736(13)60177-4.
21. *Comparative analyses of genotype-dependent expressed sequence tags and stress-responsive transcriptome of chickpea wilt illustrates predicted and unexpected genes and novel regulators of plant immunity* [Text] / S. Chakraborty [et al.] // *BMC Genomics*. — 2009. — № 10. — Р. 415.
22. *Tuberculosis control and elimination 2010–50 : cure, care, and social development* [Text] / K. Lönnroth [et al.] // *Lancet*. — 2010. — № 375. — Р. 1814–1829.
23. *Styblo, K. Preliminary results of the third round of the national tuberculosis survey in 19 regions : Tanzania 1993–1997*. [Text] / K. Styblo // *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report 1998*. — 1998. — № 2. — Р. 31–66.
24. *Острое прогрессирование как фаза туберкулезного процесса* [Текст] / Б. С. Кибрик [и др.] // Пульмонология. — 2010. — № 3. — С. 82–88.
25. *Реализация стратегии ВОЗ “Остановить туберкулёз”* [Текст] : справочник для национальных программ борьбы с туберкулёзом / ВОЗ. — Женева : ВОЗ, 2009. — 210 с. ; www.who.int/tb/en.
26. *Сучасні методи бактеріологічної діагностики туберкульозу і визначення медикаментозної стійкості збудника до антимікобактеріальних препаратів* [Текст] / О. А. Журило [та інш.] // Укр. пульмонолог. журнал. — 2009. — № 1. — С. 8–12.
27. *Ефективність лікування хворих на вперше діагностованих та чинники, які погіршують її в сучасних умовах* [Текст] / В. М. Мельник [та інш.] // Укр. пульмонолог. журн.. — 2008. — № 2. — С. 55–59.
28. *Treatment completion in latent tuberculosis infection at specialist tuberculosis units in Spain* [Text] / L. Anibarro [et al.] // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. — 2010. — Vol. 14, № 6. — Р. 701–707.
29. *Стратегія раннього виявлення хворих на туберкульоз легень : організаційно-методичні аспекти* [Текст] / В. М. Мельник [та інш.] // Журнал практичного лікаря. — 2002. — № 4. — С. 1–9.
30. *Устранение основных узких мест, препятствующих профилакте и расширению масштабов борьбы против М/ШЛУ-ТБ и оказания медицинской помощи пациентам* [Текст] / ВОЗ ; пер. с англ. // Совещание на уровне министров стран с высоким бременем заболеваемости МЛУ/ШЛУ-ТБ (1-3 апреля 2009 г., Пекин, Китай). — Женева : ВОЗ, 2009. — 79 с.
31. *Некрасова, И. И. Проект международной технической помощи “Внедрение стратеги СТОП-ТБ в Беларуси, в частности направленной на меры по борьбе с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью”* [Текст] / И. И. Некрасова, О. В. Атрошенко // II Международная научно-практ. конф. «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции» : сб. материалов. — Гомель, 2011. — С. 3–5.
32. *Plan to Combat Extensively Drug-Resistant Tuberculosis* [Text] / WHO // *Recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force*. — Geneva: WHO, 2009 – Vol. 58. — 43 p.
33. *Підходи до організації лікування хворих на туберкульоз легень в сучасних умовах* [Текст] / Ю. І. Фещенко [та інш.] // Укр. пульмонолог. журн. — 2010. — № 4. — С. 5–7.
34. *Проблема організації лікування хворих на туберкульоз легень в Україні* [Текст] / В. М. Мельник [та інш.] // Проблеми військової охорони здоров'я : зб. наук. праць Укр. військово-медичної академії. — Київ : [б. в.], 2011. — Вип. 29. — С. 383–388.
14. *Melnyk VM, et al. DOTS-strategy ta efektyvnist likuvannya khvorykh na tuberkuloz: oglyad literatury* (DOTS-strategy and effectiveness of treatment of patients with tuberculosis: literature review). *Zhurnal Praktichnogo Likarya*. 2008; No 1:13-17.
15. *Chiang CY, et al. Drug-resistant tuberculosis: past, present, future. Respirology*. 2010;No 15: 413–432.
16. *WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva: WHO, 2006.208 p.
17. *WHO. Plan rasshireniya programmy DOTS dlya borby s tuberkulozom* (Plan of expansion of the program DOTS for a fight against tuberculosis). Copenhagen: WHO, European Regional Office. Geneva: WHO, 2002. 42 p.
18. *WHO. Global tuberculosis control — surveillance, planning, financing : WHO report 2009*. Available at: <http://www.stoptb.iqipserver.com/default.asp>.
19. *WHO. The Global Plan to Stop TB 2006–2015*. Geneva: WHO, 2006.96 p.
20. *Tameris MD, et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomized, placebo-controlled phase 2b trial* (2013) *Lancet, Early Online Publication*. doi:10.1016/S0140-6736(13)60177-4.
21. *Chakraborty S, et al. Comparative analyses of genotype-dependent expressed sequence tags and stress-responsive transcriptome of chickpea wilt illustrates predicted and unexpected genes and novel regulators of plant immunity*. *BMC Genomics*. 2009; No 10:415.
22. *Lönnroth K, et al. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development*. *Lancet*. 2010;No 375:1814–1829.
23. *Styblo K. Preliminary results of the third round of the national tuberculosis survey in 19 regions: Tanzania 1993–1997*. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report 1998*. 1998;No 2:31–66.
24. *Kibrik BS, et al. Ostroye progressirovaniye kak faza tuberkuloznogo protsessa* (Acute progression as a phase of tubercular process). *Pulmonologiya*. 2010;No 3:82–88.
25. *WHO. Realizatsiya strategii VOZ “Ostanovit tuberkuloz”: spravochnik dlya natsionalnykh programm borby s tuberkulozom*. Geneva: WHO, 2009. 210 p.; www.who.int/tb/en. (WHO. The implementation of the WHO strategy “Stop TB”: a handbook for national TB programs. Geneva: WHO, 2009. 210 p.; Available at: www.who.int/tb/en.)
26. *Zhurilo OA, et al. Suchasni metody bakteriologichnoyi diagnostyky tuberkulozu i vyznachennya medykamentoznoyi stiykosti zbudnyka do antymykobakterialnykh preparativ* (Current methods of bacteriological diagnosing of tuberculosis and evaluation of drug resistance of pathogen to antimycobacterial medications). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2009;No 1:8–12.
27. *Melnyk VM, et al. Efektyvnist likuvannya khvorykh na vpershe diagnostovaniy tuberkuloz ta chynnyky, yaki pogirshuyut yiyi v suchasnykh umovakh* (The effectiveness of treatment of patients with newly detected tuberculosis and factors, worsening it nowadays). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2008;No 2:55–59.
28. *Anibarro L, et al. Treatment completion in latent tuberculosis infection at specialist tuberculosis units in Spain*. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2010;14(6):701–707.
29. *Melnyk VM, et al. Strategiya rannogo vyyavlennya khvorykh na tuberkuloz legen: organizatsiyno-metodychni aspekty* (Strategy of early detection of patients with pulmonary tuberculosis: organization and methodological aspects). *Zhurnal Praktichnogo Likarya*. 2002; No 4:1–9.
30. *WHO. Ustraneniye osnovnykh uzkih mest, prep'yatvuyushchikh profilaktike i rasshireniyu masshtabov borby protiv M/SHLU-TB i okazaniya meditsinskoy pomoshchi patsiyentam. Soveshchaniye na urovne ministrov stran s vysokim bremenem zabolevaemosti MLU/SHLU-TB (1-3 aprelya 2009 goda, Pekin, Kitay)* Per. s angl. (Elimination of the impedimental a prophylaxis and expansion of scales of fight against M/XDR-TB and providing of patient care. Ministerial meeting of countries with a high burden of MDR/XDR-TB (April 1-3, 2009, Beijing, China) Transl. from Eng). Geneva: WHO, 2009. 79 p.
31. *Nekrasova II, Atroshchenko OV. International technical assistance project “Implementation of the Strategy Stop-TB in Belarus, in particular for measures on a fight against multidrug-resistant tuberculosis”* [Proekt mezh-dunarodnoi tekhnicheskoy pomoshchi “Vnedreniye strategii STOP-TB v Belarusi, v chasnosti napravlenoy na mery po borbe s tuberkulozom s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu]. *II Mezh-dunarodnaya Nauchno-Prakt. Konf. “Integrativnyy podkhod k problemam tuberkuloza i VICH-infetsii”* (II International Scientific-Practical Conference. “An Integrative Approach to TB and HIV”). Gomel, 2011, pp. 3–5.
32. *WHO. Plan to Combat Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. Recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force*. Geneva: WHO, 2009;58:43 p.
33. *Feshchenko YUI, et al. Pidkhody do organizatsiyi likuvannya khvorykh na tuberkuloz legen v suchasnykh umovakh* (The approaches to the organization of treatment of patients with pulmonary tuberculosis in modern conditions). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2010;No 4:5–7.
34. *Melnyk VM, et al. The problem of the organization of treatment patients*

35. *Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі* [Текст] : наказ МОЗ України. — Київ, 21.12.2012. — № 1091. — 6 с.
36. *Сучасні наукові дослідження і стратегії у фізіатрії* [Електронний ресурс] / Ю. І. Фещенко [та інш.] — Режим доступу : URL ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2011/feschenko2011.pdf
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. *Проблеми туберкульозу в Україні і пути их решения* [Текст] / В. М. Мельник [та ін.] // II Міжнародна научно-практ. конф. «Інтегративний підхід к проблемам туберкульозу і ВІСН-інфекції» : сб. матеріалов, Гомель, 12-13 мая 2011 г. — Гомель, 2011. — С. 139–142.
39. *Эфферентная терапия в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий* / Н. Л. Карпина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 3. — С. 28–33.
40. *Лечебно-диетическая коррекция белково-энергетической недостаточности у больных туберкулезом органов дыхания смесью белковой композитной сухой в условиях противотуберкулезного стационара* / М. Г. Бирон [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 2. — С. 40–43.
41. *Титюхина, М. В.* Коррекция метаболических нарушений у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями [Текст] / М. В. Титюхина, Ф. А. Батыров, З. Х. Корнилова // Туберкулез и болезни легких : ежемесячный научно-практический журнал. — 2010. — № 2. — С. 49–53.
42. *Полиоксидоний в комплексном превентивном лечении туберкулеза у детей и подростков* [Текст] / Д. Т. Леви [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 1. — С. 45–49.
43. *Аффинолейкин — иммунотерапевтический адьювант при лечении туберкулеза легких у подростков* [Текст] / М. А. Владимирский [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 1. — С. 40–44.
44. *Лекарственные поражения печени с упорным течением у больных туберкулезом* [Текст] / В. П. Конев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 4. — С. 43–46.
45. *Цыгина, Т. Ю.* Проявление дисбактериоза толстой кишки у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания [Текст] / Т. Ю. Цыгина // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 4. — С. 23–27.
46. *Яковлева, Л. П.* Эффективность озонотерапии и искусственного пневмоперитонеума в лечении больных, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы туберкулезных возбудителей [Текст] / Л. П. Яковлева // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 11. — С. 43–48.
47. *Богородская, Е. М.* Результаты основного курса лечения больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2007 г. [Текст] // Е. М. Богородская, С. А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 11. — С. 30–37.
48. *Эффективность и экономичность основного Курса лечения туберкулеза в условиях стационара* [Текст] / А. В. Абрамов // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 12. — С. 44–48.
49. *Sagbakken, Mette* Humiliation or care? A qualitative study of patients' and health professionals' experiences with tuberculosis treatment in Norway [Text] / Mette Sagbakken, Gunnar Aksel Bjune, Jan C. Frich // Scandinavian Journal of Caring Sciences. — 2012. — V. 26, Issue 2. — P. 313–323; doi: 10.1111/j.1471-6712.2011.00935.
50. *OPC-67683, a Nitro-Dihydro-Imidazoaxazole Derivative with Promising Action against Tuberculosis In Vitro and In Mice* [Text] / Makoto Matsumoto [et al.] // PLOS Medicine. — 2006. — V. 3. — № 11. — P. 466–474.
51. *Пат. RU 2214829 C2* Российская федерация МПК7 А61К35/76, А61Р31/06 Способ фаготерапии туберкулеза [Текст] / Курунов Ю. Н.; Курунова Н. Н.; Шаталова Н. Д.; заявитель и патентообладатель Новосибирский НИИ туберкулеза. — № 2001129920/14; заявл. 05.11.01; опубл. 27.10.03. Бюл. № 22. — 6 с.
- with pulmonary tuberculosis in Ukraine [Problema organizatsiyi likuvannya khvorykh na tuberkuloz legen v Ukraini]. *Problemy viyskovoyi okhorony zdorovya: zb. nauk. prats Ukr. viyskovo-medychnoyi akademiyi* (Problems of military health care: collection of scientific labours of the Ukrainian Military Medical Academy). Kyiv, 2011, pp. 383–388.
35. *Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya mediko-tehnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomogy pry tuberkulozi: nakaz MOZ Ukrayany № 1091 vid 21.12.2012.* Kyiv, 2012;6s. (Approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care in tuberculosis: decree of Ministry of health of Ukraine # 1091 dated 21.12.2012).
36. Feshchenko YUI, et al. *Suchasni naukovi doslidzhennya i strategiyi u ftyziatriyi* (Modern scientific researches and strategies in the phthisiology). Available at: ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2011/feschenko2011.pdf
37. Feshchenko YUI, et al. *Efektivnist statsionarnogo likuvannya khvorykh na khimiorezystentnyy tuberkuloz na moment zaversheniya intensyvnoyi fazy khimioterapiyi* (Efficiency of initial phase of chemotherapy in patients with the drug resistant tuberculosis). *Ukr. Khimioterapevt. Zhurn.* 2010;No 2:33-37.
38. Melnyk VM, et al. *Tuberculosis problem in Ukraine and ways of their decision* [Problemy tuberkuloza v Ukraini i puti ikh resheniya]. // *Mezhdunarodnaya Nauchno-Prakt. Konf. "Integrativnyy podkhod k problemam tuberkuloza i VICH-infetsii"* (II International Scientific-Practical Conference. "An Integrative Approach to TB and HIV"). Gomel, 2011, pp. 139–142.
39. Karpina NL, et al. *Efferentnaya terapiya v lechenii bolnykh tuberkulozom legkikh s lekarstvennoy ustoychivostyu mikobakteriy* (Efferent therapy in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis with drug-resistant mycobacterium). *Tuberkuloz i bolezni legkikh.* 2010;No 3:28-33.
40. Biron MG, et al. *Lechebno-diyeticheskaya korrektsiya belkovo-energeticheskoy nedostatochnosti u bolnykh tuberkulozom organov dykhaniya smesy belkovoy kompozitnoy sukhoj v usloviyakh protivotuberkuloznogo statsyonara* (Medical and dietary correction of protein-energy insufficiency in patients with pulmonary tuberculosis by protein composite dry mixture in the TB hospital). *Tuberkuloz i bolezni legkikh.* 2010;No 2:40-43.
41. Tityukhina MV, Batyrov FA, Kornilova ZX. *Korreksita metabolicheskikh narusheniy u bolnykh tuberkulozom legkikh s sopsutstvuyushchimi zabolnavaniyami* (Correction of metabolic abnormalities in patients with pulmonary tuberculosis with concomitant diseases). *Tuberkuloz i bolezni legkikh: ezhemesyachyy nauchno-prakticheskyy zhurnal.* 2010;No 2:49-53.
42. Levi DT, et al. *Polioksidoniy v kompleksnom preventivnom lechenii tuberkuloza u detey i podrostkov* (Polyoxidonium in integrated preventive treatment of tuberculosis in children and teenagers). *Tuberkuloz i bolezni legkikh.* 2010;No 1:45-49.
43. Vladimirovskiy MA, et al. *Affinoleykin - immunoterapevticheskyy adjuvant pri lechenii tuberkuloza legkikh u podrostkov* (Affinoleukine - adjuvant immunotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis in teenagers). *Tuberkuloz i bolezni legkikh.* 2010;No 1:40-44.
44. Konyev VP, et al. *Lekarstvennyye porazheniya pecheni s upornym techeniyem u bolnykh tuberkulozom* (Medicinal defeats of liver with persistent flow in patients with tuberculosis). *Tuberkuloz i bolezni legkikh.* 2010;No 4:43-46.
45. Tsygina TYU. *Proyavleniya disbakterioza stoltoj kishki u bolnykh lekarstvenno-ustoychivym tuberkulozom organov dykhaniya* (Manifestation of dysbiosis of colon in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis). *Tuberkuloz i bolezni legkikh.* 2010;No 4:23-27.46. Yakovleva LP. *Efektivnost ozonoterapii i iskusstvennogo pnevmoperitoneuma v lechenii bolnykh, vydeliyushchikh lekarstvenno-ustoychivyye shtammy tuberkuloznykh vzbuditeley* (The effectiveness of ozone therapy and artificial pneumoperitoneum in the treatment of patients, excreting drug-resistant strains of tuberculosis pathogens). *Tuberkuloz i bolezni legkikh.* 2010;No 11:43-48.
47. Bogorodskaya EM, Sterlikov SA. *Rezultaty osnovnogo kursa lecheniya bolnykh tuberkulozom, zaregistrirrovannykh v 2007 g.* (The results of the basic course of treatment of patients with pulmonary tuberculosis reported in 2007 year). *Tuberkuloz i bolezni legkikh.* 2010;No 11:30-37.
48. Abramov AV. *Efektivnost i ekonomichnost osnovnogo kursa lecheniya tuberkuloza v usloviyakh statsionara* (Efficiency and economy of the basic course of TB treatment in the hospital). *Tuberkuloz i bolezni legkikh.* 2010;No 12:44-48.
49. Sagbakken M, Bjune GA, Frich JC. *Humiliation or care? A qualitative study of patients' and health professionals' experiences with tuberculosis treatment in Norway (2012)* *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 26(2), pp. 313-323. doi: 10.1111/j.1471-6712.2011.00935.
50. Makoto Matsumoto, et al. *OPC-67683, a Nitro-Dihydro-Imidazoaxazole Derivative with Promising Action against Tuberculosis In Vitro and In Mice.* *PLOS Medicine.* 2006;3(11):466–474.
51. Kurunov YUN, Kurunova NN, Shatalova ND. *Pat. RU 2214829 C2 Rossiyskaya federatsiya MPK7 A61K35/76, A61P31/06 Sposob fagoterapii tuberkuloza.* *Zayavitel i patentoobladatel Novosibirskiy NII tuberkuloza.* № 2001129920/14; *zayavl. 05.11.01; opubl. 27.10.03. Byul. № 22.* — 6 с. (Patent RU 2214829 C2 Russian Federation MPK7 A61K35/76, A61P31/06 Method of phage therapy of tuberculosis. Applicant and patentee is Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis. № 2001129920/14, 11/05/01 statement, published 10/27/03. Bulletin number 22. - 6.)