

**Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько, А. І. Барбова**  
**ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ РОЗШИРЕНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ,  
ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ**

*ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»*

Поява нової форми туберкульозу із розширеною резистентністю (РРТБ) поставила під загрозу можливість подолання епідемії туберкульозу в світі, адже за останні 30 років лише фторхінолони поповнили арсенал протитуберкульозних препаратів [4]. Виключення із режиму хіміотерапії найефективніших протитуберкульозних препаратів I ряду — ізоніазиду і рифампіцину та II ряду — фторхінолонів і аміноглікозидів через резистентність до них мікобактерій туберкульозу (МБТ) призводить до неадекватного лікування пацієнтів та подальшої ампліфікації резистентності впритул до повної резистентності МБТ до усіх протитуберкульозних препаратів [5]. В усьому світі існують проблеми з діагностикою цієї форми захворювання (тест медикаментозної чутливості (ТМЧ) проводять лише 2 % хворих з новими випадками і у 6 % хворих з повторним лікуванням), що замикає хибне коло поширення небезпечної інфекції [6].

Проблема розширеної медикаментозної резистентності МБТ є надзвичайно актуальною для України, оскільки кількість таких пацієнтів неухильно збільшується з кожним роком. Офіційних даних щодо поширення РРТБ поки ще немає, але по кількості хворих, які лікуються в інституті можна судити про масштаби даної проблеми. Так, із 2001 по 2006 рік в Інституті проліковано 448 хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), з них у 27 була розширена медикаментозна резистентність МБТ, що становило 6,02 %, з них 7 випадків було з первинною розширеною резистентністю (1,5 %). З 2008 по 2012 рік в інституті проліковано 527 хворих на МРТБ, з них 127 (24,2 %) з розширеною резистентністю, з яких 8 (1,5 %) — з первинною розширеною резистентністю. Отже за 5 років кількість таких хворих збільшилась в 4 рази. Ця тенденція непрямо віддзеркалює ситуацію в країні, тому що в Інститут госпіталізуються пацієнти з різних областей. Позитивним явищем є поки ще те, що відсоток пацієнтів з первинною розширеною резистентністю МБТ в структурі мультирезистентного туберкульозу за 10 років не змінився і становить 1,5 %.

Якщо не вилікувати виявлених 127 хворих на РРТБ, вогнище небезпечної інфекції буде прогресивно збільшуватись. За даними літератури виліковування у таких пацієнтів досягають в значно меншій кількості випадків порівняно із хворими на МРТБ — відповідно у 20–30 % випадків проти 60–70 % [9]. Середня тривалість життя неефективно лікованих хворих становить 2,9 роки, що загрожує епідеміологічній безпеці в умовах відсутності ізоляції таких хворих [8].

Іноді трапляються випадки діагностики первинної розширеної резистентності в осіб без симптомів захворювання, коли туберкульоз виявляють при профілактичному обстеженні. Рентгенологічно визначають окремі поліморфні або щільні вогнища в легенях із сумнівною активністю. Такі випадки становлять значну проблему для фізіатрів щодо визначення тактики ведення пацієнта. Помилка при діагностиці РРТБ має тяжкі наслідки для пацієнта щодо призначення непотрібного лікування з несприятливим профілем безпечності, обмежень щодо працездатності та призводить до даремної витрати знач-

них коштів на лікування.

Підсумовуючи вищевикладене, можна заключити, що проблема РРТБ має 3 складові — це несвоєчасна діагностика некоректна, інтерпретація результатів ТМЧ при розбіжності клінічних і лабораторних даних, низька ефективність лікування.

#### **Діагностика РРТБ**

Якщо діагностика МРТБ в останні роки в Україні значно вдосконалена і прискорена, то РРТБ в основному діагностують за допомогою рутинних методик при посіві мокротиння або культури мікобактерій на щільне живильне середовище. Результат ТМЧ при посіві мокротиння на щільне середовище отримують в середньому через 12–14 тижнів (8 тижнів — до препаратів I ряду і 4 тижні до препаратів II ряду). Якщо використовують культуру, яка виросла на рідкому або щільному середовищі, терміни отримання результату ТМЧ можуть скоротитись вдвічі, але все одно будуть становити 6 тижнів, протягом яких пацієнт не буде отримувати адекватне лікування. Для прискорення процесу слід надавати перевагу посіву культури, яка виросла на рідкому середовищі.

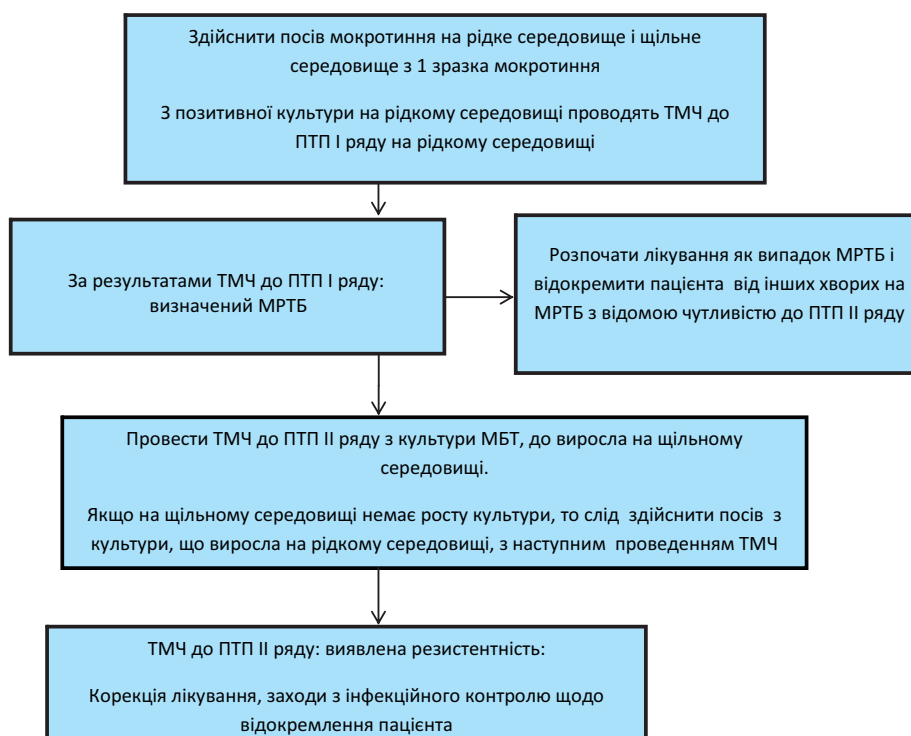
У разі проведення ТМЧ до протитуберкульозних препаратів II ряду на рідкому середовищі терміни верифікації РРТБ можуть скоротитись до 5–6 тижнів. Ситуація докорінно зміниться тільки у разі впровадження молекулярно-генетичного тесту із визначенням резистентності до аміноглікозидів і фторхінолонів (GenoType® MTBDRsl), коли діагноз МРТБ і РРТБ будуть підтверджувати за 1–2 доби. В Україні такі дослідження поки не проводяться, так само як і визначення резистентності до протитуберкульозних препаратів II ряду на рідкому середовищі.

Тому на сьогодні для прискорення отримання результатів ТМЧ до протитуберкульозних препаратів II ряду та забезпечення вимог інфекційного контролю щодо хіміорезистентного туберкульозу слід дотримуватись наступного алгоритму, який передбачає послідовність дій залежно від результатів ТМЧ до ПТП I ряду (рисунок).

#### **Інтерпретація результатів ТМЧ при розбіжності клініко-рентгенологічних і лабораторних даних**

Трапляються випадки РРТБ з обмеженими процесами в легенях, безсимптомним перебігом захворювання і негативними мазками мокротиння. Мова йде про випадки, коли в пацієнта туберкульозні зміни виявляють при профілактичних рентгенологічних обстеженнях за відсутності симптомів захворювання. При культуральному дослідженні отримують ріст поодиноких колоній МБТ, у яких при проведенні ТМЧ визначають розширену резистентність МБТ. Необхідно ретельно аналізувати кожний такий випадок перед прийняттям рішення про початок лікування:

1. Виключити вірогідність виділення мікобактерій нетуберкульозного комплексу, що вимагає обов'язкової ідентифікації культури за допомогою імунохроматографічного тесту або молекулярно-генетичних методів.
2. Виключити вірогідність поєднання мікобактерій туберкульозу та мікобактерій нетуберкульозного комплексу,



**Рисунки. Алгоритм діагностики і ведення випадку туберкульозу із розширеною резистентністю.**

що відображається на результатах ТМЧ. В таких випадках при мікроскопії позитивної культури будуть визначати корд-фактор і поодинокі бактерії.

3. Виключити вірогідність помилки при маркуванні зразка мокротиння.

Якщо усі ці чинники хибно-позитивного тесту будуть виключені, то рішення про початок лікування приймають на підставі даних комплексного обстеження пацієнта: фіброbronхоскопія, комп'ютерна томографія легень, повторне дослідження мокротиння/промивних вод за допомогою культуральних методів. Припустима тактика спостереження за пацієнтом, оскільки в нього відсутні симптоми захворювання та визначають негативні результати мазка мокротиння.

### Лікування

В Україні протягом 2-х років не закупляються препарати 5-ї групи, що не дозволяє формувати адекватні режими хіміотерапії для лікування хворих на РРТБ. Якщо враховувати те, що ТМЧ не проводять до циклосерину і ПАСК, то в пацієнтів із розширеною резистентністю МБТ, які мали досвід застосування цих препаратів, ефективність їх сумнівна. У разі резистентності МБТ до піразинаміду, протіонаміду — таких пацієнтів лікувати їх нічим. При відсутності закритих відділень для паліативного лікування пріоритет щодо лікування хворих лише з новими випадками мультирезистентного туберкульозу має негативні епідеміологічні наслідки, оскільки середні терміни життя неефективних лікованих хворих на МРТБ становлять 4 роки, а РРТБ — 2,9 року [8].

Досвід Інституту, де застосовуються препарати 5-ї групи з 90-х років ХХ ст., свідчить про їх ефективність і подає надії щодо вирішення проблеми лікування хворих на РРТБ. Перший досвід в Інституті отримано по застосуванню клофазиміну, кларитроміцину, амоксицилін/клавуланової кислоти для лікування хворих на туберкульоз. Ці препарати давали певний позитивний результат у пацієнтів з РРТБ та офлоксацин-резистентною фор-

мою туберкульозу, проте не вирішували проблему недостатньої ефективності лікування цих хворих [1–3]. Тільки з появою лінезоліду ситуація докорінно змінилась [4]. Включення лінезоліду в індивідуалізовані режими хіміотерапії у хворих на РРТБ дозволяє досягти таких же результатів, як і у хворих на МРТБ. В 2012 році лінезолід був призначений у відділенні фтизіатрії Інституту 30 хворим на МРТБ і 27 хворим на РРТБ, серед них переважали пацієнти з повторним лікуванням. Після інтенсивної фази хіміотерапії припинення бактеріовиділення і зникнення клінічних симптомів досягли у 24 (88,9 %) хворих на РРТБ і у 28 (93,3 %) хворих на МРТБ без розширеної резистентності,  $p > 0,05$ . Після завершення інтенсивної фази лінезолід відмінюється, оскільки в більшості випадків бактеріовиділення припиняється через 2–3 міс. Було лише 2 випадки, коли бактеріовиділення припинилось через 5 і 6 місяців.

Звичайно, що інтенсивна фаза — це тільки третина основного курсу хіміотерапії, який, на жаль, не завершують до 30 % хворих. Високі результати втрачаються через неприхильність пацієнтів до лікування в амбулаторному етапі, відсутність необхідних препаратів в диспансерах за місцем проживання, особливо це стосується моксифлоксацину. Серед пацієнтів, які виписані з Інституту для завершення основного курсу хіміотерапії, моксифлоксацин для продовження лікування отримували поодинокі особи, ще поодинокі пацієнти — закупляли препарат за власні кошти, а решту хворих переводили на левофлоксацин, ефективність якого достовірно нижча ніж моксифлоксацину при лікуванні хворих на МРТБ [7].

Таким чином, на сьогодні є можливості вирішувати питання діагностики та лікування хворих на РРТБ, які вкрай важливо використати для попередження нової епідемії невиліковного туберкульозу. Кошти, які сьогодні потрібно залучити для цих заходів (діагностичні тести для проведення ТМЧ до препаратів II ряду на рідкому середовищі, обладнання та розхідні матеріали для молекулярно-генетичних методів, увесь спектр протитуберкульозних препаратів у достатній кількості, відділення

для паліативного лікування в кожній області), дозволять заощадити значні економічні витрати із державного бюджету в найближчому майбутньому.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бялик, И. Б. Актуальные вопросы химиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких [Текст] / И. Б. Бялик // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. — 2011. — № 1 (4). — С. 13–19.
2. Черенько, С. О. Застосування амоксицилін/клавуланової кислоти в лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень [Текст] / С. О. Черенько // Укр. хіміотер. журн. — 2000. — №. 4. — С. 46–49.
3. Черенько, С. О. Ефективність макролідів у лікуванні хворих на полірезистентний туберкульоз легень [Текст] / С. О. Черенько, М. Т. Клименко // Укр. хіміотер. журн. — 1999. — №. 2. — С. 54–58.
4. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis [Text] / J. A. Canimero [et al.] // Lancet. — 2010. — Vol. 10. — P. 621–628.
5. Emergence of New Forms of Totally Drug-Resistant Tuberculosis Bacilli: Super Extensively Drug-Resistant Tuberculosis or Totally Drug-Resistant Strains in Iran [Text] / Ali Akbar [et al.] // Chest. — 2009. — Vol. 136. — P. 420–425.
6. Global tuberculosis report [Electronic resource] / WHO // — 2012. — [http:// who.int/ru](http://who.int/ru)
7. Retrospective comparison of levofloxacin and moxifloxacin on multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes [Text] / J. Lee [et al.] // Korean J. Intern. Med. — 2011. — Vol. 26, № 1. — P. 153–159.
8. Survival of drug resistant tuberculosis patients in Lithuania: retrospective national cohort study [Electronic resource] / Y. Balabanova [et al.] // BMJ Open. — 2011. — № 1.– <http://bmjopen.bmj.com>.
9. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis [Text] / E.W. Orenstein [et al.] // Lancet. — 2009. — Vol. 9. — P. 153–161.