

Ухвалено Вченою радою
НІФП НАМН України,
протокол № 8 від 29.06.2011 р.

Голова Вченої ради,
академік НАМН України _____ Ю.І. Фещенко

**ГАЛУЗЕВА ПРОГРАМА
ЗА ПРИНЦИПОМ СОЦІАЛЬНОГО ЗАМОВЛЕННЯ
«Вивчити причини несвоєчасного діагностування та неефективного
лікування хворих на вперше діагностований та мультирезистентний
туберкульоз легень та розробити стандартизовані процедури
діагностики та лікування цих форм захворювання для ВІЛ-негативних
та ВІЛ-інфікованих дорослих та дітей»**

Визначення проблеми, на розв'язання якої спрямована програма

В останні роки в усьому світі, у тому числі в Україні, відбувається поліпшення показників, що характеризують захворюваність на туберкульоз та смертність від цього захворювання. У той же час, на подальший перебіг епідемії негативно можуть вплинути наступні основні несприятливі чинники: збільшення кількості хворих на хіміорезистентний туберкульоз та ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ та зниження ефективності лікування хворих із новими випадками туберкульозу.

Поширення туберкульозу, насамперед мультирезистентного, становить загрозу національній безпеці країни, є однією із причин втрати працездатності, здоров'я, причиною інвалідності та смертності населення України, свідчить про проблеми бідності, соціальної нерівності та вимагає постійного збільшення видатків із державного бюджету.

Україна посідає друге місце після Російської Федерації серед країн Європейського регіону за тягарем туберкульозу. У 2010 році захворюваність на туберкульоз, його поширеність та смертність від туберкульозу в Україні становила, відповідно 68,4; 171,4 та 16,8 випадків на 100 тис. населення. За оцінками ВООЗ в Україні мультирезистентну форму мають 16% хворих із новими випадками та 44% хворих із повторними випадками туберкульозу, що на тепер становить близько 7000 хворих. У країні реєструються випадки майже невиліковного туберкульозу з розширеною медикаментозною резистентністю, кількість яких стрімко збільшується. Одночасно зі зростаючою епідемією ВІЛ/СНІД, що має тенденцію до генералізації через статевий шлях передачі, швидко зростає й частка пацієнтів із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ-інфекція (ТБ/ВІЛ), кількість яких у 2010 році становила 11% від загального числа хворих із новими випадками туберкульозу. Особливу небезпеку становить поєднання мультирезистентного туберкульозу з ВІЛ-інфекцією серед уразливих до інфікування ВІЛ груп населення. Так, за

даними пілотного проекту ВООЗ у Донецькій області 58% ув'язнених із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ мали мультирезистентну форму туберкульозу.

Збільшення кількості хворих на хіміорезистентний туберкульоз є джерелом інфікування мікобактеріями туберкульозу (МБТ) для найбільш уразливих контингентів населення – дітей та підлітків. Ризик розвитку туберкульозу в інфікованих МБТ дітей значно вищий ніж у дорослих (у інфікованих дорослих щорічний ризик захворювання на туберкульоз складає 0,4 %. У дітей віком до 1 року – 40 %, у дітей віком від 1 до 4 років – 23%).

В останні роки спостерігають зниження ефективності лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Більшість випадків неефективного лікування пов'язана з розповсюдженими випадками захворювання через несвоєчасну та неправильну діагностику захворювання, у тому числі МР ТБ, та наявності трофічних порушень легеневої тканини при різних формах туберкульозу легень. У свою чергу хворі, у котрих не вдалося досягти припинення бактеріовиділення, являють собою епідеміологічну небезпеку для оточуючих людей: за даними ВООЗ, один хворий на туберкульоз, позитивний за мазком, заражує 10-12 здорових осіб за рік.

Запізніла та неправильна діагностика туберкульозу обумовлена патоморфозом та атипичним перебігом захворювання особливо у ВІЛ-інфікованих. Внутрішньогрудна лімфаденопатія, дисемінація легень та ексудативні плеврити є проявом різних захворювань (туберкульоз, саркоїдоз, ВІЛ-інфекція (СНІД), онкопатологія тощо), що потребує радикально різних підходів до лікування. Затримки в обстеженні даної категорії пацієнтів нерідко пов'язані із призначенням емпіричної терапії без морфологічної верифікації діагнозу. Сучасний рівень вирішення проблеми діагностики етіології внутрішньогрудної лімфаденопатії передбачає удосконалення існуючих та розробку нових малотравматичних, доступних і високоінформативних методів діагностики, що дозволять проводити морфологічну верифікацію діагнозу, і уникати помилок при призначенні емпіричної терапії.

В умовах поширення мультирезистентного туберкульозу та при низькій ефективності лікування хворих із новими випадками туберкульозу особливого значення набувають хірургічні методи лікування. На даний час на Україні сучасні методи хірургічного лікування туберкульозу недостатньо впроваджені через відсутність єдиних стандартизованих підходів до хірургічних втручань, особливо у хворих на МРТБ та ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, а також через велику кількість післяопераційних ускладнень, що потребує розробки стандартизованих підходів до лікування.

Аналіз причин виникнення проблеми та обґрунтування необхідності її розв'язання програмними методами

Високий рівень захворюваності на туберкульоз та поширення мультирезистентного туберкульозу обумовлені, насамперед, неефективністю заходів, спрямованих на переривання ланцюга передачі туберкульозної інфекції, через:

– недостатнє та несвоєчасне виявлення хворих на заразні форми туберкульозу через недосконалість методів діагностування звичайного, мультирезистентного туберкульозу та ко-інфекції ТБ/ВІЛ, недосконалість лабораторної мережі з мікробіологічної діагностики туберкульозу;

– відсутність сучасного алгоритму бактеріологічної верифікації діагнозу “туберкульоз”, котрий повинен бути оснований на передових світових гено- та фенотипічних технологіях та враховувати оптимальне співвідношення ефективності, вартості й часу отримання результатів дослідження;

– відсутність стандартизованих процедур зовнішнього контролю якості лабораторних методів діагностики, що зумовлює велику кількість діагностичних помилок, особливо при визначенні випадку МРТБ або туберкульозу у ВІЛ-інфікованих. Систематичні діагностичні помилки негативно впливають на лікувальний процес, що призводить до призначення неадекватних схем лікування та подальшому розвитку хіміорезистентних форм туберкульозу;

– низьку ефективність лікування хворих із новими та повторними випадками туберкульозу через відсутність швидких методів діагностики мультирезистентного туберкульозу, порушення в імунологічному стані хворих та наявності трофічних порушень легеневої тканини, відсутність якісного контрольованого лікування, низьку прихильність хворих до лікування;

– неефективне ведення випадків мультирезистентного туберкульозу через невідповідність лабораторних даних про медикаментозну чутливість мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів та клінічними результатами лікування;

– відсутність даних про оптимальні терміни хірургічного лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, стандартизованих процедур щодо визначення об'єму оперативного втручання та післяопераційного лікування.

Досі не вивчені причини зниження ефективності лікування хворих із новими випадками туберкульозу, з'ясувати котрі можливо лише в результаті системного когортного аналізу показників ефективності лікування. На Україні їх почали вивчати після затвердження відповідних звітно-облікових форм у 2007 році. Оцінка ефективності за цим аналізом доступна лише через 18 місяців, тому відставання інтерпретації даних відбувається як мінімум на півтора роки. В Україні доступні дані ефективності лікування лише за 3 роки, тому період простеження за динамікою цих показників є дуже короткий.

Не розроблені оптимальні режими хіміотерапії для хворих на МРТБ. На сьогодні є певні обмеження у світових наукових досягненнях щодо доказовості та інтерпретації даних тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ до бактеріостатичних препаратів, що потребує порівняння лабораторних даних із результатами клінічних досліджень та надання нових рекомендацій щодо застосування протитуберкульозних препаратів у режимах хіміотерапії. Окрім того, серед хворих на МРТБ ефективність лікування

значно вища в пацієнтів на нові випадки захворювання, порівняно з раніше лікованими. Отже, не розроблені окремі підходи до лікування хворих на МРТБ або РРТБ, та у свою чергу окремо для хворих із новими випадками захворювання або повторним лікуванням. Під час призначення лікування у хворих на туберкульоз раніше не враховувався їх ВІЛ-статус та прихильність до лікування, що є одними з основних несприятливих факторів, які знижують ефективність лікування хворих.

Загальноприйняті в теперішній час методи обстеження дітей на туберкульоз із роками виявили певну неспроможність. Інноваційні методи діагностики (застосування алергену туберкульозного рекомбінантного, молекулярно-генетичних, імунологічних та сучасних мікробіологічних досліджень) у дітей вивчені мало й не набули широкого застосування.

Відсутня цілісна система надання протитуберкульозної допомоги дітям, народженим від ВІЛ-інфікованих матерів: діти не знаходяться під наглядом дитячого фтизіатра (лише в окремих випадках за зверненням), туберкулінодіагностика здійснюється нерегулярно, невідома кількість тубінфікованих осіб, і, відповідно, не здійснюється превентивне протитуберкульозне лікування вказаних груп дітей, залишається невирішеним питання доцільності та строків проведення щеплення БЦЖ. Загальноприйняті в теперішній час методи обстеження дітей на туберкульоз із роками виявили певну неспроможність.

Відсутні стандартизовані підходи до діагностики внутрішньогрудної лімфаденопатії, ексудативних плевритів та дисемінацій у легенях неясного генезу, особливо у ВІЛ-інфікованих осіб, у основу котрих повинна полягати морфологічна верифікація діагнозу. У свою чергу низька інформативність неінвазивних методів діагностики, мала поінформованість лікарів про можливості малоінвазивних методик (відеоторакоскопії, медіастіноскопії тощо) призводять до гіпердіагностики деяких видів патології (наприклад, саркоїдозу) з одного боку, і пізньої діагностики (наприклад, туберкульозу і онкопатології) з іншого, що є причиною неправильної тактики лікування зазначених патологій, і у свою чергу, веде до інвалідизації хворих, збільшення летальності та необґрунтованих матеріальних витрат на емпіричне лікування.

На усунення зазначених проблем має бути спрямована ця галузева наукова Програма.

Мета програми

Знизити захворюваність на звичайний та мультирезистентний туберкульоз легень та ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ серед дорослих та дітей, знизити смертність від цих захворювань шляхом підвищення ефективності діагностики та лікування за рахунок розробки та впровадження стандартизованих процедур та проведення зовнішнього контролю якості лабораторних досліджень, розробки й впровадження оптимального алгоритму надання хірургічної допомоги хворим на мультирезистентний туберкульоз легень.

Визначення оптимального варіанта розв'язання проблеми на основі порівняльного аналізу можливих варіантів

На сьогодні існує декілька варіантів розв'язання проблеми.

Перший варіант – лишити попередню модель контролю за туберкульозом, що реалізовувалась Загальнодержавною програмою протидії захворюванню на туберкульоз у 2007-2011 роках та базувалась на міжнародній стратегії контрольованого лікування коротким курсом під безпосереднім наглядом медичних працівників, адаптованій до національної системи протидії туберкульозу та посилити контроль за реалізацією її заходів.

Проте, зазначена модель продемонструвала низьке значення показника “вартість-ефективність” щодо споживання великої кількості фінансових ресурсів на досягнення незначного прогресу в контролі за туберкульозом.

Так, наприклад, аналіз результатів виявлення туберкульозу шляхом профілактичного флюорографічного обстеження в окремих групах населення, які виділені законодавством як групи ризику, показав вкрай низьке виявлення туберкульозу серед дітей та молоді до 21 року та серед декретованого населення. Вартість виявлення одного випадку захворювання в цих групах становить відповідно 19 961 грн. та 5 008 грн., що ставить під сумнів доцільність продовження проведення цього заходу. До того ж, це спричиняє значне невиправдане додаткове променеве навантаження на обстежуваних осіб.

Серед визначених груп ризику варто обстежувати лише осіб, які втримуються в установах пенітенціарної системи, а також звільнених з установ кримінально-виконавчої системи, бездомних осіб, ВІЛ-інфікованих та контактних осіб. Виявлення випадків туберкульозу за допомогою флюорографії в цих групах складає принаймні близько 1%-3%. Доцільно удосконалювати мікробіологічні методи виявлення туберкульозу в тому числі за допомогою скринінгової генетично-молекулярних методів.

Масова туберкулінодіагностика серед дітей, яка до сьогодні проводиться в Україні, є як малоефективною з діагностичної точки зору, так і затратною. При цьому не визначена діагностична значимість проби Манту порівняно з іншими методами діагностики інфікування у дітей, питання хіміопротекції та щеплення БЦЖ особливо у дітей із ВІЛ-інфекцією.

Доцільно визначити контингенти дітей, які підлягають щорічній туберкулінодіагностиці з огляду на епідеміологічні дані щодо вікових груп, які мають високий ризик інфікування та захворювання на туберкульоз.

Так само не обґрунтованим є сьогодні проведення ревакцинації проти туберкульозу. Вплив вакцинації на передачу збудника туберкульозу є недостатньо доведеним.

Другий варіант – удосконалення попередньої моделі шляхом усунення виявлених недоліків, які підтвердили низьке значення показника “вартість-ефективність”. Однак, усунення лише недоліків без формування нових елементів системи не є стратегічним, програмним методом розв'язання проблеми.

Третій, оптимальний варіант – формування нових елементів контролю за туберкульозом і їх інтеграція в існуючу систему комплексного підходу до протидії епідемії туберкульозу шляхом запровадження та посилення високоякісних стандартизованих процедур діагностики та лікування у дорослих та дітей залежно від типу та форми захворювання, анамнезу попереднього лікування.

Шляхи і способи розв'язання проблеми, строк виконання програми

Розв'язання проблеми можливе шляхом виконання таких завдань:

- розробки технологічних рекомендацій та стандартизованого алгоритму раннього виявлення МБТ у хворих на туберкульоз із використанням рідких поживних середовищ та генетично-молекулярних методів діагностики, а також швидкого визначення медикаментозної резистентності МБТ для препаратів 1-го та 2-го ряду;
- вивчення епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу та ВІЛ-асоційованого туберкульозу у дітей в Україні та визначення особливостей клінічного перебігу туберкульозу у дітей із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ;
- запровадження та вивчення діагностичної цінності інноваційних методів діагностики туберкульозу у дітей – алергену туберкульозного рекомбінантного, молекулярно-генетичних, імунологічних та мікробіологічних досліджень із використанням рідких поживних середовищ;
- розробки організаційних заходів щодо раннього виявлення, діагностики, профілактики та диспансерного спостереження за ВІЛ-інфікованими дітьми та дітьми, народженими від ВІЛ-інфікованих матерів;
- установа найбільш вагомих порушень загальної трофіки легеневої тканини при мультирезистентному та звичайному туберкульозі легень, зокрема, обміну жирів і білків;
- визначення особливостей імунного статусу хворих на туберкульоз, які обумовлюють ризик виникнення рецидивів захворювання;
- вивчення генетичних маркерів схильності до рецидивів туберкульозу легень та встановлення їх прогностичної цінності;
- підвищення ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень за рахунок скорочення тривалості, зниження вартості та зменшення частоти ускладнень на основі визначення оптимальних термінів хірургічного лікування та розробки й впровадження алгоритму надання хірургічної допомоги вказаному контингенту;
- розробки стандартизованого алгоритму послідовності діагностичних дій на різних етапах обстеження й лікування хворого із внутрішньогрудними лімфаденопатіями, плевральними випотами та дисемінаціями легень неясного генезу на основі оцінки інформативності різних неінвазивних та інвазивних методів діагностики, їх доступності, а також матеріально-технічних витрат необхідних для їх застосування;
- вивчення структури, поширеності та причин розвитку МРТБ та окремо РРТБ, установити основні несприятливі фактори, що знижують ефективність лікування таких хворих;

– проведення порівняльного аналізу клінічної ефективності лікування хворих на туберкульоз легень без парентерального введення протитуберкульозних препаратів та з комплексним парентеральним застосуванням антимікобактеріальних препаратів в інтенсивну фазу терапії;

– визначення бактеріостатичної активності крові та фармакодинаміки антимікобактеріальних препаратів у хворих на туберкульоз легень у залежності від способу їх введення;

– розробки нових режимів хіміотерапії та стандартизованих схем лікування окремо для хворих на МРТБ та РРТБ, та у свою чергу окремо для хворих із новими та раніше лікованими випадками захворювання, у тому числі, визначення оптимальних термінів застосування хірургічних методів лікування;

– розробки стандартних короткострокових режимів хіміотерапії для хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ;

– розробки та впровадження стандартних заходів щодо формування прихильності до лікування у хворих на туберкульоз.

Строки виконання програми: 2012 – 2016 рр.

Очікувані результати виконання програми

Виконання Програми дасть змогу досягти Цілей Розвитку Тисячоліття як складової національної довгострокової стратегії розвитку, а саме цілі б «Обмеження поширення ВІЛ-інфекції/СНІДу та туберкульозу і започаткування тенденції до скорочення їх масштабів», знизивши захворюваність та смертність від туберкульозу відповідно до 64 та 12 випадків на 100 тис. населення.

Реалізація Програми також дасть змогу:

- забезпечити виліковування не менше 80 % хворих із новими випадками туберкульозу;
- знизити кількість хворих із повторним лікуванням та зменшити частоту перерваного лікування до 5 %;
- стабілізувати рівень смертності від ко-інфекції ТБ/ВІЛ на 10 % шляхом запровадження стандартизованих процедур діагностики та лікування;
- покращити діагностику звичайного та мультирезистентного туберкульозу в закладах охорони здоров'я у дорослих та дітей.

Оцінка фінансових, матеріально-технічних, трудових ресурсів, необхідних для виконання програм

Фінансування Програми здійснюватиметься в межах видатків, що передбачаються в державному бюджеті головним розпорядникам бюджетних коштів, відповідальним за виконання Програми.

Необхідний обсяг фінансування Програми, зокрема, з державного бюджету, визначається щороку, виходячи з конкретних завдань та наявних коштів.

Виконання Програми не потребує додаткових матеріально-технічних та трудових ресурсів.

Розробники проекту:

професор С.О. Черенько

професор М.М. Кужко

професор О.І. Білогорцева

професор Й.Б. Бялик

канд. мед. наук Н.А. Литвиненко