

Фещенко Ю. І., Мельник В. М., Черенько С. О., Матусевич В. Г., Журило О. А.,
Новожилова І. О., Линник М. І.

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ВИВЧЕННЯ ПРОБЛЕМ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

ДУ «Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Зміст

<i>Історичні аспекти про туберкульоз</i>	1
<i>Дефініція</i>	4
<i>Статистика туберкульозу в світі та в Україні</i>	4
<i>Причини незадовільної епідемічної ситуації з туберкульозу в Україні</i>	8
<i>Проблеми щодо туберкульозу в Україні</i>	9
<i>Біологія мікобактерій туберкульозу</i>	10
<i>Лабораторна мережа України</i>	12
<i>Бактеріологічна діагностика туберкульозу</i>	13
<i>Медикаментозна стійкість мікобактерій та її визначення</i>	15
<i>Молекулярно-генетичні методи діагностики туберкульозу</i>	18
<i>Молекулярна епідеміологія туберкульозу</i>	20
<i>Патогенез туберкульозу</i>	22
<i>Діагностика туберкульозу</i>	22
<i>Лікування хворих на туберкульоз</i>	24
<i>Профілактика туберкульозу</i>	34
<i>Прогноз щодо туберкульозу в світі та в Україні</i>	37
<i>Заходи щодо поліпшення контролю за туберкульозом в Україні</i>	37
<i>Індикатори поліпшення контролю за туберкульозом та викорінення його</i>	39
<i>Додатки</i>	40
<i>Перелік скорочень</i>	53

Історичні аспекти про туберкульоз

Туберкульоз відомий людству ще з доісторичних часів. Він був повальною хворобою з найглибшої давнини. У стародавніх літописах згадується про туберкульоз як про невиліковну хворобу, “сухоти”, “злі сухоти”, “хвороба сухотна”, “скорбота сухотна”, “легенева чахотка”, “фтиза”, а у зв’язку із позалегеновими ураженнями – “горбова хвороба”, “неміч у вертлюзі”, себто у кульшовому суглобі, “волосатик” (норицеві форми туберкульозу кісток і суглобів).

Про туберкульоз є згадка і у Старому Завіті Біблії. У п’ятій книзі Мойсеевій “Второзаконня” (розділ 28, вірш 22) написано: “Вразить тебе Господь чахлістю, гарячкою, лихоманкою, запаленням, засухою, палючим вітром та іржею, і вони будуть переслідувати тебе, доки не загинеш”. Всі тлумачі Біблії під “чахлістю” розуміють туберкульоз.

За археологічними знахідками останніх часів, первісна людина виникла близько 4 мільйонів років тому. Туберкульозні ураження хребта виявлені вченими при дослідженні останків людини періоду неоліту (близько 5000 років до нашої ери). Їх знаходили у

египетських муміях (близько 2700 років до нашої ери), у мумії молодого жреця у Фівах (близько 1000 років до нашої ери).

Численні історичні матеріали та документи свідчать про поширення туберкульозу у сиву давнину по всій нашій планеті. У давньому Китаї свідчення про туберкульоз відносяться до 4000 року до нашої ери, в Індії – до 3000 року до нашої ери.

Вже тоді знали, що сухоти заразні. В Індії, Вавилоні та серед інших племен і народностей існували закони, які вимагали ізоляції таких хворих, забороняли брати шлюб з хворими на сухоти, а чоловік мав право на розлучення з жінкою, яка захворіла. Такі закони зберігалися і в середньовічні часи нашої ери.

Найдревніша знахідка про туберкульоз на території Європи належить Бартельсу (Bartels). У 1904 р. поблизу Гейдельберга він знайшов кістяк людини, що жила в кам'яному віці (приблизно за 5000 років до нашої ери). І в цьому кістяку він виявив туберкульозне ураження декількох грудних хребців з утворенням горба.

Що характерно?!

У однієї з єгипетських мумій (а це близько 2700 років до нашої ери) знайшли туберкульозне ураження хребта. Коли цей сухий кістковий детрит посіяли на живильне середовище, то вирости мікобактерії туберкульозу, які нічим не відрізнялися від нинішньої популяції мікобактерій. Ними заразили морських свинок, які невдовзі захворіли на туберкульоз.

Це свідчить наскільки стійкі мікобактерії туберкульозу у зовнішньому середовищі та як довго вони зберігають свою вірулентність.

У всі віки туберкульоз косив людей, заганняючи їх у могили передчасно. Хоч це була доантибактеріальна ера, але найбільші спалахи епідемій туберкульозу відбувалися з певною природною циклічністю – 24 – 48 років, за різними даними.

У доантибактеріальну еру близько 50,0 % хворих на туберкульоз помирали, майже у 25,0 % розвивався хронічний туберкульоз і смерть наступала пізніше й лише у 25,0 % хворих наступало самовилікування і вилікування за допомогою посиленого харчування, кліматичних і санаторних факторів.

Надзвичайно велика епідемія туберкульозу з високим рівнем летальності була у Європі у другій половині ХІХ століття. Надзвичайно висока смертність під час цієї епідемії стала поштовхом до низки нових наукових відкриттів. Найвагомішими з яких були:

- 24 березня 1882 року німецький мікробіолог Генріх Герман Роберт Кох (1843 – 1910) відкрив збудника туберкульозу, а в 1890 році він виділив туберкулін, який виробляють мікобактерії туберкульозу під час свого росту;

- у 1895 році німецький фізик Вільгельм Конрад Рентген (1845 – 1923) відкрив Х-промені, які стали називатися рентгенівські промені. Ще 14 років до Рентгена український вчений Іван Павлович Пулюй (1845 – 1918), працюючи разом з Рентгеном у Страсбурзі, сконструював лампу Пулюя, яка виділяла ці промені;

- у 1919 році французький мікробіолог А. Кальмет і ветеринарний лікар К. Герен створили вакцинний штам мікобактерії туберкульозу для протитуберкульозної вакцинації людей. Вперше вакцина БЦЖ була введена новонародженій дитині у 1921 році. У 1925 році Кальмет передав професорові Л.А.Тарасевичу штам вакцини БЦЖ і з 1928 році в СРСР почали вакцинувати немовлят з вогнищ туберкульозної інфекції, а з 1935 року вакцинацію стали проводити в ширших масштабах, а з середини 1950-х років вакцинація немовлят стала обов'язковою в СРСР;

- у 1943 році Зельман (Соломон) Ваксман (02.07.1888 – 16.08.1973) уродженець містечка Нова Прилука, що неподалік від Бердичева, зі своїм учнем А. Шацом виділили з грибка перший антимикобактеріальний препарат – стрептоміцин. На той час вже був відомий пеніцилін і у лабораторії Ваксмана у 1943 році з'явилися перші спостереження резистентності бактерій до пеніциліну;

- у 1946 році була доведена специфічна дія на мікобактерії туберкульозу ПАСК-натрієвої солі парааміносалицилової кислоти (Lehman, 1946). У цьому ж році В.А.Шорін, а потім Фох, Г.Н.Першин, М.Н.Щукіна й інші встановили хіміотерапевтичну активність ізоніотинової кислоти. Це послужило основою для створення цілого ряду препаратів, похідних гідразиду ізоніотинової кислоти (ГІНК): фтивазид, тубазид, метазад, ларусан та інших.

- з 1954 року у клініках туберкульозу почали застосовувати парааміносалицилову кислоту (ПАСК), тібон, препарати ізоніотинової кислоти (ізоніазид, фтивазид, салюзид, метазад).

- у 1954 році був розроблений піразинамід, у 1955 році – циклосерин, у 1962 році – етамбутол. Рифампіцин був синтезований Maggi із співавт. в 1965 році. На початку 1970-х років ХХ століття почалося широке застосування цих антимикобактеріальних препаратів.

Хоча туберкульоз вважався “хворобою підвалів” і бідняків, але відомі випадки, коли на нього хворіли, навіть особи королівської крові й великі знаменитості такі, як:

- король Іспанії Альфонс XII (28.11.1857 – 25.11.1885) – помер від туберкульозу у 27-річному віці;

- Федір Костянтинович Андреев (01.04.1887 – 23.05.1929), протоієрей, професор, великий православний богослов, – помер від туберкульозу в 42-річному віці;

- Віссаріон Григорович Белінський (30.05.1811 – 26.05.1848), великий російський письменник, критик і публіцист – в 36 років помер від туберкульозу;

- Карл Марія Фрідріх Август фон Вебер (18.11.1786 – 05.06.1826), німецький композитор, диригент, піаніст, музикальний письменник, основоположник німецької опери – помер від туберкульозу в 39 років;

- Ілля Арнольдович Ільф (04.10.1897 – 13.04.1937), російський письменник, разом з Євгенієм Петровим написав романи "Дванадцять стульев" (1928) і «Золотой телёнок» (1931) – помер від туберкульозу в 39-річному віці;

- Франц Кафка (03.07.1883 – 03.07.1924), німецькомовний письменник (романи «Америка» (1916), «Процес» (1918) і «Замок» (1922) – помер в 40 років від туберкульозу;

- візантійський імператор Костянтин III Іраклій (612 – 641 рр.) – помер від туберкульозу в 29-річному віці;

- велика українська письменниця і поетеса Леся Українка (Лариса Петрівна Косач-Квітка) (25.02.1871 – 01.08.1913), померла в 32-річному віці від туберкульозу;

- Нестор Іванович Махно (26.10.1888 – 25.07.1934), анархіст, революціонер, командувач «Революційною повстанською армією» – помер в 46 років від туберкульозу;

- Ромен Ролан (29.01.1866 – 30.12.1944), французький письменник і громадський діяч, лауреат Нобелівської премії з літератури (1915) – помер в 78 років від туберкульозу;

- Елеонора Рузвельт (11.10.1884 – 07.11.1962), дружина президента США Франкліна Делано Рузвельта, американський громадський діяч – померла в 78 років від туберкульозу.

- Бенедикт Спіноза (24.11.1632 – 21.02.1677), нідерландський філософ, раціоналіст, пантеїст – помер в 44 роки від туберкульозу;
- Андерс Цельсій (27.11.1701 – 25.04.1744), шведський астроном, геолог і метеоролог, запропонував шкалу Цельсія – помер в 42 роки від туберкульозу;
- Антон Павлович Чехов (17.01.1860 – 02.07.1904), російський письменник, прозаїк і драматург – помер в 44 роки від туберкульозу;
- Фредерік Шопен (22.02.1810 – 05.10.1849), польський композитор і піаніст, музикознавець – помер в 39 лет від туберкульозу;
- Павло Архипович Загребельний (25.08.1924 – 03.02.2009), великий український письменник і сценарист, Герой України (2004), лауреат багатьох премій, автор романів "Роксолана" "Євпраксія", "Я, Богдан", "Смерть в Києві" та ін. помер від туберкульозу у 84-річному віці;

Слід зазначити, що окрім людини на туберкульоз хворіють більше 55 видів сільськогосподарських тварин, птахів і риб. Немає такого органу у людини чи тварини, який би не міг уражатися туберкульозом, хоча близько у 90,0 % випадків уражаються легені.

Дефініція

Що таке туберкульоз?

Туберкульоз – це інфекційне захворювання, що передається від хворої людини повітряно-крапельним та іншими шляхами, викликається мікобактеріями туберкульозу (людського, бичачого і африканського штамів; а інші штами мікобактерій спричиняють мікобактеріози), і характеризується утворенням специфічних гранульом в різних органах і тканинах (специфічне туберкульозне запалення) у поєднанні з неспецифічними реакціями та поліморфною клінічною картиною, що залежить від форми, стадії, локалізації та поширеності патологічного процесу; перебігає з періодичними загостреннями, рецидивами та ремісіями, частіше вражає найбільш соціально дезадаптовані групи населення (біженці, мігранти, особи, які перебувають в установах кримінально-виконавчої системи, особи без постійного місця проживання, алкоголіки, наркомани тощо), спричиняє високу тимчасову та стійку втрату працездатності, вимагає тривалого комплексного лікування та реабілітації хворих, а також приводить до негативних соціально-економічних наслідків і при недотриманні стандартів щодо виявлення та лікування – до передчасної смерті, через що відноситься до соціально небезпечних захворювань.

Туберкульоз легень діагностують тоді, коли туберкульозний процес локалізований у паренхімі легень. Всі інші локалізації специфічного ураження, в тому числі внутрішньогрудних лімфатичних вузлів та ексудативний плеврит без патологічних змін в легенях, відносяться до позалегенового туберкульозу.

При поєднанні легеневого і позалегенового туберкульозу випадок захворювання реєструють як туберкульоз легень.

Статистика туберкульозу в світі та в Україні

На початку 90-х років ХХ століття в багатьох країнах світу, особливо у бідних країнах, спостерігалось непередбачуване погіршення епідемічної ситуації. 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.

Високорозвинені країни виділили значні кошти на подолання епідемії туберкульозу і вже через 1 – 3 роки взяли під контроль ситуацію з туберкульозу в своїх країнах. Бідні країни не змогли профінансувати протитуберкульозні заходи і епідемія туберкульозу в них прогресувала орієнтовно до 2005 року, і з 2006 року у більшості цих країн, як і в Україні, епідемія туберкульозу почала повільно відступати (додаток 1).

За даними ЄвроТБ (це моніторингова структура ВООЗ), у 2010 році у світі зареєстровано 8,8 мільйона випадків захворювання на туберкульоз, 1,1 мільйона випадків смерті від туберкульозу серед осіб, що не мали ВІЛ-інфекції, і ще 0,35 мільйона випадків смерті від ВІЛ-асоційованого туберкульозу. Якщо взяти смертність ВІЛ-інфікованих за 100 %, то одна четверта з них помирає від туберкульозу.

У 2011 році 520 тис. дітей (0 – 14 років) у світі занедужали на туберкульоз і майже 64 тисячі померли від цієї хвороби і близько 10 мільйонів дітей залишилися сиротами в результаті смерті батьків від туберкульозу.

Біля однієї третини населення світу інфіковані мікобактеріями туберкульозу. А це означає, що 10 % людей, інфікованих мікобактеріями туберкульозу, протягом свого життя можуть захворіти на туберкульоз, особливо це люди з ВІЛ-інфекцією, діабетом, курці, з поганим харчуванням, стресом тощо. А за рік один хворий на туберкульоз може інфікувати до 10 – 15 інших людей, з якими він контактуватиме. Ось так і поширюється туберкульоз.

За оціночними даними, одна третина випадків захворювання на туберкульоз в усьому світі не реєструється, тобто реальна ситуація безсумнівно гірша від статистично зареєстрованої.

Якщо глянути на карту світу, то побачимо, що, за даними 2010 року, при середньосвітовій захворюваності на туберкульоз 128 на 100 тис. населення і смертності 15 на 100 тис. населення (додаток 1, 2), лідируюче місце займала Африка (захворюваність – 276 на 100 тис. населення, смертність – 30 на 100 тис. населення);

на 2-му місці була Південно-східна Азія (відповідно 193 і 27 на 100 тис. населення);

на 3-му місці – Східний Середземноморський регіон (109 і 16 на 100 тис. населення);

на 4-му місці – Західний Тихоокеанський регіон (93 і 7,5 на 100 тис. населення);

на 5-му місці – Європа (47 і 6,8 на 100 тис. населення);

на 6-му місці – Америка (29 і 2,2 на 100 тис. населення).

Окрім того, ми проаналізували ситуацію у країнах цих частин світу з цієї глобальної статистики і виявили таку закономірність:

а) туберкульозу там більше, де гірший рівень життя і освіченості населення; наприклад, більше 95 % випадків смерті від туберкульозу зареєстровано в країнах з низьким і середнім рівнем доходу громадян;

б) туберкульозу там більше, де гірше фінансуються протитуберкульозні заходи;

в) динаміка захворюваності й смертності прямо пропорційні, тобто іншими словами, якщо зростає захворюваність, то й зростає смертність; а якщо зменшується захворюваність, то й зменшується смертність; причому динаміка смертності в часі відстає приблизно на 2 роки від динаміки захворюваності.

А як ситуація виглядає у Європейському регіоні ВООЗ, до якого входять всі країни колишнього СРСР, навіть не європейські?

Розрізняють три рівні захворюваності на туберкульоз.

1. Високий (захворюваність більше 30 на 100 тис. населення): Російська Федерація, Україна, Румунія, Узбекистан, Казахстан, Білорусь, Киргизія, Таджикистан, Республіка Молдова, Азербайджан, Туркменістан, Литва, Грузія, Латвія, Вірменія, Болгарія, Боснія і Герцеговина.

2. Середній (захворюваність 10 – 30 на 100 тис. населення): Туреччина, Іспанія, Польща, Португалія, Югославія, Угорщина, Хорватія, колишні Югославські республіки, Македонія, Албанія, Естонія, Мальта, Сербія, Великобританія.

3. Низький (захворюваність до 10 на 100 тис. населення): Німеччина, Франція, Італія, Греція, Нідерланди, Бельгія, Австрія, Данія, Швейцарія, Фінляндія, Ірландія, Ізраїль, Швеція, Норвегія, Люксембург, Андорра, Ісландія, Сан-Марино, Монако, Республіка Чехія, Республіка Словаччина, Словенія, Кіпр.

Яка ситуація з туберкульозу довкола України?

За даними 2010 року (додаток 3), захворюваність на туберкульоз в Україні складала 68,4 на 100 тис. населення, що на 31,29 % більше від середньоєвропейської захворюваності (47 на 100 тис. населення). Порівняно із середньоукраїнською захворюваністю в інших країнах:

у Молдові – в 2,66 раз більше (182 на 100 тис. населення);

в Румунії – в 1,70 раз більше (116 на 100 тис. населення);

в Грузії – 1,56 раз більше (107 на 100 тис. населення);

в Російській Федерації – в 1,55 раз більше (106 на 100 тис. населення);

в Білорусі – на 2,34 % більше (70 на 100 тис. населення);

у Словаччині – в 8,55 раз менше (8 на 100 тис. населення);

в Угорщині – в 4,56 раз менше (15 на 100 тис. населення);

в Польщі – в 2,97 раз менше (23 на 100 тис. населення);

в Туреччині – в 2,44 раз менше (28 на 100 тис. населення);

в Болгарії – в 1,71 раз менше (40 на 100 тис. населення).

З 1995 р. в Україні зареєстрована епідемія туберкульозу. Вона, як і в інших країнах набула рис триєдиної епідемії, тобто містила три складові:

- перша складова – це епідемія типового туберкульозу, який спостерігався у доантибактеріальну еру, тобто такого туберкульозу, що добре піддається антимикобактеріальній терапії; вона включає до 80 – 90 % таких хворих в структурі захворюваності туберкульозом у різних регіонах країни;

- друга складова – це епідемія хіміорезистентного туберкульозу, насамперед йдеться про первинну резистентність мікобактерій туберкульозу до антимикобактеріальних препаратів – від 7 до 15 % таких хворих;

- третя складова – це епідемія туберкульозу у поєднанні з ВІЛ-інфекцією та СНІДом, тобто ко-інфекція туберкульозу / ВІЛ (близько 5 – 10 % таких хворих в структурі захворюваності на туберкульоз).

До 2006 року Україна не могла справитися з епідемією туберкульозу, оскільки з 1990 р. до 2000 р. не виділялися цільові кошти на закупівлю антимікобактеріальних препаратів, хворі лікувалися хаотично за свої кошти. Так, за 1990 – 2005 роки захворюваність на всі форми туберкульозу збільшилася в 2,64 раз (з 31,8 до 84,1 на 100 тис. населення), смертність від туберкульозу збільшилася в 2,88 раз (з 8,8 до 25,3 на 100 тис. населення), додаток 3. Це призвело до суттєвого зростання хіміорезистентності.

З 2000 р. почали централізовано закуповувати антимікобактеріальні препарати, запровадили стандарти і контрольованість лікування, у Міжнародного банку реконструкції та розвитку взята позика, отриманий грант Глобального фонду, зміцнена матеріальна база бактеріологічних лабораторій. Це привело до того, що з 2006 року епідемія туберкульозу вступила у фазу стабілізації. Так, за 2005 – 2011 роки захворюваність на всі форми туберкульозу знизилася з 84,1 на 100 тис. населення до 67,2 на 100 тис. населення, або на 20,10 %. У 2001 р. захворюваність на туберкульоз складала 75,1; це означає, що ми ще далекі навіть від рівня 1995 року (41,6 на 100 тис. населення), коли була проголошена епідемія туберкульозу.

За 2005 – 2011 роки захворюваність на туберкульоз дітей 0 – 14 років зменшилася з 9,3 на 100 тис. дитячого населення до 8,0 на 100 тис. дитячого населення, або на 13,98 %. За цим показником нині ми на рівні 2005 року (9,3 на 100 тис. дитячого населення).

За 2005 – 2010 роки смертність від усіх форм туберкульозу зменшилася з 25,3 на 100 тис. населення до 16,6 на 100 тис. населення, тобто на 34,39 %, і за смертністю досягли рівня 1998 року (16,1 на 100 тис. населення), а у 1995 році було 15,0 на 100 тис. населення.

Найгірша ситуація з туберкульозу у південно-східному регіоні України та в установах пенітенціарної системи.

За останні кілька років збитки від туберкульозу в Україні складають близько 3,5 млрд. грн. на рік.

Хіміорезистентний туберкульоз. Хіміорезистентний туберкульоз є у всіх країнах світу. В 2010 році у світі зареєстровано близько 650 тис. випадків мульти- й розширенорезистентного туберкульозу, з них у 9 % випадків був туберкульоз із розширеною резистентністю. Причому з усіх цих хворих лише 16 % отримують повноцінне лікування мульти- і розширенорезистентного туберкульозу. Померло 150 тис. чоловік від цієї форми туберкульозу.

В Європі зареєстровано 29059 хворих на мультирезистентний туберкульоз. Серед усіх мультирезистентних хворих Європи на країни Євросоюзу припадає 4,98 % (1447 хворих), на країни не Євросоюзу 95,02 % (27612 хворих), з них більше 80 % хворих у країнах колишнього СРСР, зокрема в:

Російській Федерації – 12387 хворих на мультирезистентний туберкульоз (це 42,63 % від кількості хворих у Європі);

Україні – 5336 (18,36 %);

Казахстані – 4033 (13,88 %);

Білорусії – 1576 (5,42 %);

Молдові – 1082 (3,72 %);

Узбекистані – 1023 (3,52 %);

Азербайджані – 552 (1,9 %);

Грузії – 359 (1,24 %);

Таджикистані – 266 (0,92 %) і т.д.

Туберкульоз і ВІЛ. У світі 34 млн. людей ВІЛ-інфіковані, з них одна третина інфіковані мікобактеріями туберкульозу, але це ще не хворі на активний туберкульоз. Туберкульоз у в 21 – 34 рази частіше виникає у ВІЛ-інфікованих порівняно з неінфікованими ВІЛ. У 2010 році близько 350 тис. чоловік померли від ко-інфекції туберкульоз / ВІЛ.

В Україні 7196 хворих на туберкульоз у поєднанні зі ВІЛ; за 2005–2011 роки контингент цих хворих збільшився з 3227 до 7196, або 2,19 рази, а смертність відповідно збільшилася з 3,0 до 6,1 на 100 тис. населення, або вдвічі (додаток 4).

Причини незадовільної епідемічної ситуації з туберкульозу в Україні

Чому Україну охопила хвиля туберкульозу?

Передусім слід відзначити, що незадовільна ситуація з туберкульозу на 90 % залежить від соціально-економічних факторів, від влади, від політиків і лише на 10 % – від медицини, від діяльності медичних працівників.

А. Соціально-економічні й політичні фактори незадовільної ситуації з туберкульозу:

1) соціально-економічна криза в країні, що привела до:

- погіршення добробуту й освіченості народу;
- стресів, бідності, безробіття;
- зростання алкоголізму, наркоманії, токсикоманії, бездомних, жебраків та інших соціально-дезадаптованих верств населення;
- збільшення чисельності осіб у пенітенціарній системі;
- міграції населення і зростання груп ризику щодо туберкульозу;

1.1) соціально-економічна криза привела до погіршення фінансування охорони здоров'я, до кризи охорони здоров'я і непристосованості охорони здоров'я до ринкових умов, я це в свою чергу привело до:

- кадрової кризи (більше 60 % фтизіатрів глибокого пенсійного віку);
- до поганого забезпечення лікувально-профілактичних закладів медичною апаратурою, обладнанням, ліками, соціальною підтримкою хворих (додаток 5);
- поганих санітарно-гігієнічних умов перебування і поганого харчування хворих у стаціонарах;
- недоступності медичної допомоги для більшості населення, особливо сільського;
- нестачі антимікобактеріальних, патогенетичних і симптоматичних препаратів;
- недоступності фтизіохірургічного лікування хворих через погане фінансування фтизіохірургічної допомоги;

Всі ці соціально-економічні й політичні фактори та криза в охороні здоров'я привели до:

- відсутності реформування, реорганізації та реструктуризації охорони здоров'я загалом і протитуберкульозної служби зокрема;
- невиконання в повному обсязі протитуберкульозних заходів через брак фінансування;
- прогресування епідемії туберкульозу і ВІЛ/СНІДу, в т. ч. хіміорезистентного туберкульозу та ко-інфекції туберкульозу / ВІЛ/СНІДу, як серед всього населення так й у

пенітенціарній системі, серед тих, що звільнилися з ув'язнення, бездомних, мігрантів, біженців, знедолених;

Б. Суто медичні фактори незадовільної ситуації з туберкульозу:

- Недостатні навчання студентів і лікарів, слабкі вимоги до кваліфікації та атестації лікарів, через що:
 - погані знання туберкульозу, особливо діагностики туберкульозу різних локалізацій, серед лікарів загальної медичної мережі й відмежування їх від цієї проблеми;
 - недотримання контрольованості лікування хворих;
 - недотримання стандартів діагностики й лікування хворих.

Проблеми щодо туберкульозу в Україні

1. Однією з проблем, як ми вже зазначали, є *хіміорезистентний туберкульоз*. В Україні частота первинної хіміорезистентності складає від 7 до 20 % хворих в різних регіонах, а вторинна резистентність сягає 60 – 75 %. Туберкульоз із множинною лікарською стійкістю спостерігається майже у 9 % нових хворих. Така статистика зумовлена тим, що до 2000 року в Україні централізовано не закуповувалися антимікобактеріальні препарати і хворі лікувалися хаотично: одним-двома препаратами замість 4 – 5, протягом трьох-чотирьох місяців замість 6 – 8 місяців. В ці роки не було стандартів лікування, хворі не лікувалися контрольовано. Це привело до збільшення частоти стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів. Це погана прогностична ознака щодо взяття під контроль епідемії туберкульозу.

2. Другої проблеми ми теж вже торкалися. Це *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, а антиретровірусних препаратів. Більше 25 % цих хворих, як правило, помирають. Через те треба ближче стикувати і координувати заходи контролю за туберкульозом та ВІЛ/СНІДом.

3. *Незнання медичними працівниками загальної лікарняної мережі методів діагностики туберкульозу*. За нашими даними, помилки діагностики туберкульозу на фельдшерсько-акушерських пунктах (ФАП) становлять 96,7 % – 99,5 %, помилки лікарів сільських амбулаторій та дільничних лікарень – 80,4 % – 90,3 %, помилки лікарів загального профілю центральних районних лікарень (ЦРЛ) – 54,2 % – 72,1 %, помилки міських і обласних лікарів загального профілю – 42,2 % – 51,7 %, помилки лікарів-фтизіатрів – 3,2 % – 4,7 %. Це й приводить до того, що хворі довго лікуються у лікарів загальної практики з приводу неспецифічної легеневої чи позалегеневої патології, а потім із занедбаними випадками туберкульозу потрапляють до фтизіатра.

4. *Недостатнє впровадження в практику контрольованого лікування*, особливо на амбулаторному етапі, та й навіть у багатьох протитуберкульозних стаціонарах. Ще у 1999 році постановою Кабінету Міністрів України від 23 квітня 1999 р. № 667 «Про Комплексні заходи боротьби з туберкульозом» передбачалось запровадження ставок патронажних медсестер для контрольованого лікування на амбулаторному етапі. Пізніше рекомендовано створити ДОТ-кабінети, це кабінети для контрольованого лікування хворих. Але, на жаль, через брак фінансування досі не у всіх адміністративних територіях України все це впроваджено, а якщо і впроваджено, то погано спрацьовує. Оскільки втрачається контроль за вживанням антимікобактеріальних препаратів, то або

формується хіміорезистентність, або таке лікування неефективне.

5. Залишається недостатнім *харчування хворих на туберкульоз* у стаціонарах. Харчування хворого на туберкульоз є невід'ємною складовою його лікування. Вартість харчування хворого у стаціонарі за останні роки дуже низька і не доганяє інфляції та підвищення цін на продукти харчування. А це означає, що якщо хворі погано харчуються, не отримують достатньої кількості нутрієнтів з харчуванням, то погано переносять антимикобактеріальні препарати і через зниження імунітету погіршується ефективність лікування.

6. Викликає тривогу *відсутність належного інфекційного контролю в протитуберкульозних закладах і через те висока захворюваність на нозокоміальний туберкульоз пацієнтів та зараження туберкульозом медичних працівників*. Через брак коштів сьогодні, окрім Донецька, немає сучасних відділень для хворих на хіміорезистентний туберкульоз, немає належних засобів колективного й індивідуального захисту від повітре-крапельної туберкульозної інфекції. Звідси хворий на хіміочутливий туберкульоз в стаціонарі може заразитися резистентним туберкульозом. Це стосується й медичних працівників. Якщо в 1990 році в Україні захворювало на туберкульоз 30 медичних працівників протягом року, то у 2000 р. – 788, у 2005 р. – 850, у 2011 р. вже значно менше – 525.

7. Важливою проблемою є й *руйнування матеріально-технічної бази та скорочення кадрового потенціалу протитуберкульозної служби* (додаток 5). Так, за 1990 – 2011 роки ліквідовано 76 (41,09 %) протитуберкульозних диспансерів, скорочено 13261 (37,04 %) диспансерних ліжок, ліквідовано 45 (33,09 %) протитуберкульозних санаторіїв і 11647 (48,58 %) санаторних ліжок. До того ж, в Україні на 876 (24,17 %) фтизіатрів стало менше (їх зараз 2748). Не завадило б в кожній із 27 адміністративних територій перепрофілювати хоч по одному-два протитуберкульозні санаторії для соціально-дезадаптованих хворих на туберкульоз, створити хоспіси. У дитячих протитуберкульозних відділеннях були школи, тому що діти лікуються довго. На початку 90-х років школи ліквідовані через брак коштів.

8. *Пенітенціарна система України* продовжує залишатися джерелом інфекції для цивільного населення. Особливо це стосується ув'язнених хворих на туберкульоз із множинною лікарською стійкістю. Хоча там ситуація поступово поліпшується, але не так, як хотілось би. Так, у слідчих ізоляторах захворюваність на туберкульоз складала у 2010 р. – 1002,3 на 100 тис. населення, у 2011 році – 744,8 на 100 тис. населення; у виправних колоніях: у 2010 році – 865,1, а у 2011 році – 773,9 на 100 тис. населення. Це в 11,0 раз більше, аніж серед популяції. Там є 10 туберкульозних лікарень.

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!

Біологія мікобактерій туберкульозу

До роду *Micobacterium* родини *Micobacteriaceae* включені кислото- і спиртостійкі аеробні нерухомі грампозитивні прямі або вигнуті паличкоподібні бактерії. Іноді вони утворюють нитковидні або міцеліальні структури, які фрагментуються при легкому механічному впливі на палички чи кокоподібні елементи.

Слово "*мікобактерія*" походить з грецьких слів *muses* – гриб і *bacterium, bacron* – паличка, прутик. Компонент назви "гриб" зумовлений тенденцією цих мікроорганізмів утворювати нитчасті і розгалужені форми, схожі на цвіль.

Для мікобактерій характерним є високий вміст ліпідів і восків (до 60,0 %) у клітинних стінках, утворених пептидоглікано-арабіногалактановим комплексом. Ростуть повільно або дуже повільно (сапрофітні види значно швидше). Мікобактерії широко поширені в навколишньому середовищі – воді, ґрунті, у рослин і тварин. Рід нараховує більше 200 видів; типовий вид – *Mycobacterium tuberculosis* (додаток 6). За ознакою патогенності розрізняють власне патогенні, що спричиняють конкретні захворювання, і атипові мікобактерії, серед яких є умовно-патогенні і сапрофітні. Для систематики атипових мікобактерій запропоновані різні класифікації, засновані на генетичній спорідненості з *M. tuberculosis* або спорідненості з сапрофітними видами; серед запропонованих варіантів найбільше поширення знайшла класифікація Раньона (1959), в основу якої покладені дві властивості – колір колоній і швидкість росту.

M. tuberculosis – тонкі, прямі чи злегка вигнуті палички зі злегка закругленими кінцями, у цитоплазмі містять зернисті утворення. Морфологія істотно варіює в залежності від віку культури й умов культивування – в молодих культурах палички довші, а в старих схильні до простого розгалуження. Іноді утворюють коковидні структури і L-форми, що зберігають патогенність, а також форми, що фільтруються, патогенна роль яких залишається недостатньо вивченою.

Кислотостійкість обумовлена високим вмістом ліпідів і міколової кислоти в клітинній стінці, а також утворенням кислотолабільних гранул, які переважно складаються з метафосфату (зерна Муха) і розташовуються вільно або в цитоплазмі паличок (додаток 7, 8). За Цілем-Нільсеном забарвлюються в яскраво-червоний колір; за Мухом-Вайссом – у фіолетовий (йодофільність); гранули забарвлюються у відповідний колір.

Аероби, але здатні рости у факультативно-анаеробних умовах. Розмножуються повільно, в середньому 14 – 18 годин. Температурний оптимум 37 – 38 °С; потреба в рН 7,0 – 7,2. Для росту потребують в присутності білкового субстрату і гліцерину, а також вуглецю, хлору, сірки, фосфору, азоту, факторів росту (біотину, нікотинової кислоти, рибофлавіну та ін.), іонів (Mg⁺⁺, K⁺, Na⁺, Fe⁺⁺). Для вирощування найчастіше використовують щільні яєчні середовища (Левенштейна-Єнсена, Фінна-ІІ та ін.).

Вірулентні культури мікобактерій туберкульозу зазвичай ростуть на щільних живильних середовищах у вигляді R-колоній різної величини і вигляду, мають жовтуватий або злегка кремовий відтінок (колір слонової кістки), шорстку поверхню, що нагадує манну крупу або цвітну капусту. Колонії, як правило, сухі, зморшкуваті, але у разі дисоціації можуть зустрічатися і вологі, злегка пігментовані колонії, рожево-жовтий пігмент яких різко відрізняється від оранжевого або жовтого пігменту сапрофітних або деяких не туберкульозних мікобактерій. Останні зазвичай ростуть в S-формі.

Після курсу хіміотерапії від хворих на туберкульоз можуть виділятися гладкі колонії з вологим ростом (S-форми).

При мікроскопічному дослідженні мазків з колоній, забарвлених за Цілем-Нільсеном, виявляються яскраві малиново-червоні паличкоподібні бактерії, що розташовуються поодинокі або групами. При культивуванні на рідких середовищах або в умовах підвищеної вологості *M. tuberculosis* утворюють скупчення або переплетення у вигляді "кіс" – феномен "корд-фактора". Корд-фактор це речовина – тригалоза-6,6-димиколат, яка обумовлює зближення бактеріальних клітин у мікроколоніях, їх ріст у вигляді серпантиноподібних утворень ("кіс") і має відношення до вірулентності збудника.

На рідких середовищах ріст спостерігають на 5 – 7 добу у вигляді сухої зморшкуватої плівки (R-форма), що підіймається на стінки пробірки; середовище залишається прозорим.

Відмінна риса *M. tuberculosis* – здатність до синтезу значної кількості нікотинової кислоти (ніацину), це використовують для її диференціальної діагностики з іншими мікобактеріями (ніациновий тест).

Лабораторна мережа України

На бактеріологічні лабораторії покладається особлива функція у питаннях діагностики заразних випадків захворювання на туберкульоз та моніторингу ефективності процесу лікування. Саме тому, важливим напрямком удосконалення та оптимізації роботи лабораторій протитуберкульозної служби України є обов'язкова стандартизація основних бактеріологічних методів. Впровадження їх в роботу дозволяє отримати результати, які можуть бути порівняні з результатами досліджень інших лабораторій, що дає можливість своєчасно виявляти та реагувати на помилки в діагностиці, проводити оптимальне специфічне лікування хворих, оптимізувати та полегшити навчання фахівців, оцінити якість роботи лабораторій, окремих фахівців та проводити відповідний контроль ефективності лабораторних досліджень.

Для реалізації цього напрямку в Україні підготовлена низка організаційно-розпорядчих, нормативних та учбових матеріалів з питань структури лабораторної мережі, організації роботи та удосконалення лабораторної діагностики туберкульозу.

Лабораторна мережа з мікробіологічної діагностики туберкульозу організована за територіальним принципом і включає клініко-діагностичні лабораторії загальнолікарняної мережі і лабораторії протитуберкульозних закладів України, які за методами та обсягом досліджень поділяються на три рівні.

- Лабораторії I рівня (пункти мікроскопії), що створені на базі лабораторій лікувально-профілактичних закладів загальної лікувальної мережі і виконують мікроскопію досліджуваного матеріалу.

- Лабораторії II рівня, що створені на базі районних та міських протитуберкульозних закладів, виконують мікроскопію, посів досліджуваного матеріалу, попередню ідентифікацію виділених мікобактерій.

- Лабораторії III рівня, що створені на базі обласних та деяких міських, у тому числі Київського та Севастопольського міських протитуберкульозних закладів, виконують мікроскопію, посів досліджуваного матеріалу, ідентифікацію виділених мікобактерій та визначення чутливості їх до протитуберкульозних препаратів.

Організаційним, науково-практичним і методичним центром є Референс-лабораторія МОЗ і НАМН України, яка розташована на базі лабораторії мікробіології НІФП і виконує весь спектр мікробіологічних досліджень на туберкульоз; розробляє, апробує і впроваджує в практику сучасні методи досліджень; здійснює координацію роботи лабораторій III рівня, контроль за якістю всіх досліджень на туберкульоз в Україні.

Типові положення про лабораторії різного рівня викладені у наказі МОЗ України від 06.02.2006 р. № 50 "Про затвердження типових положень про лабораторії і пункти з діагностики туберкульозу та пункти забору мокротиння", зареєстрованому в Міністерстві юстиції України 30.05.2006 за №630/12504.

Бактеріологічна діагностика туберкульозу

Мікробіологічні дослідження з діагностики туберкульозу є найважливішою складовою діагностичного процесу як на етапі постановки діагнозу "туберкульоз", так і при контролі ефективності хіміотерапії. Відповідно до наказу МОЗ України від 06.02.2002 р. № 45 "Про затвердження інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції" в країні втілена система лабораторних досліджень діагностики туберкульозу, якою передбачено три етапи:

- а) первинне (мікроскопічне) дослідження діагностичного матеріалу на наявність кислотостійких бактерій в закладах загально-лікувальної мережі;
- б) комплексне мікроскопічне і культуральне дослідження діагностичного матеріалу в бактеріологічних лабораторіях протитуберкульозних закладів;
- в) визначення чутливості до антимікобактеріальних препаратів і остаточна ідентифікація виділеного збудника в бактеріологічних лабораторіях протитуберкульозних закладів.

У лабораторії, в залежності від рівня діагностики, можуть виконуватися всі або тільки деякі з перерахованих досліджень.

Культуральний метод дослідження до сьогодні залишається "золотим стандартом" в діагностиці туберкульозу. Він дозволяє бактеріологічно верифікувати діагноз "туберкульоз", виділити культуру з діагностичних матеріалів, отриманих від олігобацилярних хворих, у тому числі і від хворих на позалегеневий туберкульоз та дітей. При добре організованому дослідженні вдається одержати культуру з матеріалів, що містять декілька сотень клітин мікобактерій. У разі використання рідких середовищ поріг чутливості знижується до декількох десятків клітин мікобактерій туберкульозу (МБТ).

Культуральний метод дозволяє виділити культуру збудника і визначити спектр чутливості до протитуберкульозних препаратів. Основний недолік методу – терміни виділення культури мікобактерій.

При використанні класичних щільних живильних середовищ на яєчній основі термін позитивного результату складає 3–5 тижнів, проте для окремих культур, особливо виділених від пацієнтів, які раніше отримували лікування, цей час перевищує 8 тижнів. Негативний результат видається після 8 тижнів культивування. Використання рідких живильних середовищ значно скорочує терміни появи росту – до 10 – 20 діб для більшості культур. За рекомендаціями виробників автоматичних систем реєстрації росту мікобактерій, які працюють на рідких середовищах Міддлбрук, час видачі негативного результату, становить 42 доби.

Проведення широкого комплексу мікробіологічних досліджень обумовлено зміною епідемічної ситуації, патоморфозом туберкульозу, зміною ряду властивостей збудника, що утруднюють мікробіологічну діагностику туберкульозу. До числа їх належить:

- олігобацилярність хворих, що виражається як невеликим числом мікобактерій у діагностичному матеріалі, так і епізодичністю бактеріовиділення;
- зміна культуральних властивостей мікобактерій, втрата ними здатності до росту на деяких живильних середовищах. Тому посів діагностичного матеріалу необхідно проводити не менш, ніж на два різні живильні середовища;
- зміна тинкторіальних властивостей збудника, втрата мікобактеріями кислотостійкості і пов'язана з цим недостатня інформативність бактеріоскопічних методів дослідження при забарвленні за Цілем-Нільсеном. Додаткове використання

люмінесцентної мікроскопії і комплексність мікробіологічного дослідження дозволяють виключити цю проблему.

Для посіву діагностичного матеріалу використовують різноманітні живильні середовища, серед яких можна виділити основні групи:

- щільні живильні середовища на яєчній основі;
- щільні або напіврідкі живильні середовища на агаровій основі;
- рідкі живильні середовища;
- рідкі синтетичні і напівсинтетичні живильні середовища.

Необхідність впровадження нових методів сучасної і якісної мікробіологічної діагностики туберкульозу очевидна, оскільки використання традиційних методик не завжди дозволяє отримати своєчасні, інформативні та надійні результати.

Скорочення термінів культивування мікобактерій із збереженням або збільшенням чутливості та специфічності методу є основним напрямком розвитку мікробіологічної діагностики туберкульозу в Україні.

До теперішнього часу мікобактеріологічна лабораторія пройшла кілька етапів на шляху скорочення термінів бактеріологічної діагностики туберкульозу, починаючи з практичного використання у 80-х роках минулого століття принципово нового радіометричного методу виявлення росту і визначення чутливості мікобактерій до медикаментозних препаратів за допомогою системи ВАСТЕС 460, розробленої компанією Becton Dickinson.

Відомо, що рідкі середовища забезпечують більш швидке отримання результату порівняно з щільними. Фаза логарифмічного росту популяції мікобактерій досягається вже до 5 – 10-го дня після інкуляції в рідке середовище матеріалу від хворого на туберкульоз. У той же час застосування рідких середовищ ускладнюється трудомістким процесом власної детекції розмноження мікобактерій, а також високим рівнем їх контамінації іншими мікроорганізмами.

Еволюція методів культивування мікобактерій у рідких середовищах відбувалася в напрямку розробки відносно дешевого і технічно доступного методу швидкої детекції, що здійснюється з найбільшим ступенем біозахисту персоналу.

У 1977 році G. Middlebrook описав спосіб радіометричної детекції росту мікобактерій в селективному рідкому середовищі, що поклало початок створення найбільш поширених і комерційно доступних систем бульйонного культивування: ВАСТЕС 460 (BD), BBL Septi-Chek AFB (BD), BBL MGIT (BD), ВАСТЕС MGIT 960 (BD), MB/VacT (Organon Teknika) і VacT/Alert 3D (BioMerioux).

Радіометрична система ВАСТЕС 460 для вирощування та ідентифікації мікобактерій використовує рідке середовище Middlebrook 7H12. Ріст мікобактерій в ньому визначається шляхом реєстрації рівня міченого CO₂, що утворюється в процесі мікробної утилізації субстрату з пальмітиною кислотою, що містить радіоактивний ¹⁴C. Впровадження ВАСТЕС 460 дозволило скоротити терміни виявлення збудника туберкульозу до 14 днів, а також проводити швидку ідентифікацію комплексу *M. tuberculosis* і визначати чутливість мікобактерій до медикаментозних препаратів.

В індустріально розвинених країнах система ВАСТЕС 460 отримала широке розповсюдження.

При очевидних перевагах, радіометрична система ВАСТЕС 460 має ряд недоліків – таких, як напівавтоматичний моніторинг росту культури, значна трудомісткість операцій, робота з радіоізотопами і необхідність утилізації радіоактивних відходів. Для їх подолання була запропонована більш досконала технологія флуоресцентної реєстрації

росту мікроорганізмів, яка лягла в основу розробки мануальної (неавтоматизованої) системи BBL MGIT (BD), що з'явилася в лабораторіях з 1994 року.

Пробірка MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube), крім 4,0 мл модифікованого середовища Middlebrook 7H9, містить у придонній частині під силіконом флуоресцентний індикатор – тріс-4,7-дифеніл-1,10-фенантролін рутеніум хлорид пентагідрат, "погашений" високими концентраціями кисню.

В процесі споживання виростаючими клітинами розчиненого в середовищі O₂ індикатор починає світитися у променях джерела ультрафіолетового опромінення. Збільшення мікробної популяції супроводжується посиленням світіння, інтенсивність якого можна оцінити за допомогою транслюмінатора.

Надалі принцип флуоресцентної детекції росту був використаний при розробці повністю автоматизованої системи бульйонного культивування мікобактерій BACTEC MGIT 960, яка є найбільш досконалою серед існуючих аналогічних систем, широко поширена в лабораторіях всього світу, у тому числі і в Україні.

У розвитку прискорених методів бактеріологічного виявлення мікобактерій система BACTEC MGIT 960 стала інноваційною. Вона являє собою повністю автоматизований комплекс для одночасної інкубації та моніторингу 960 пробірок. Дана система дозволяє виявляти у клінічних зразках більшість штамів мікобактерій туберкульозу протягом 10 – 20 днів і визначати чутливість культури збудника до медикаментозних препаратів в термін, що не перевищує двох тижнів.

Слід підкреслити, що BACTEC MGIT 960 є єдиною повністю автоматизованою системою для визначення чутливості мікобактерій до медикаментозних препаратів, яка забезпечує прискорене тестування культури до практично усіх препаратів 1-го і 2-го ряду, в тому числі і до піразинаміду. Видані нові «Стандарти бактеріологічної діагностики туберкульозу в лабораторіях протитуберкульозних закладів України», як учбовий посібник для фахівців бактеріологічних лабораторій закладів протитуберкульозної служби України (Київ : Видавництво «Поліум», 2012 р.).

Медикаментозна стійкість мікобактерій та її визначення

Стійкість мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів є однією з найсерйозніших проблем сучасної фтизіатрії. Визначення чутливості мікобактерій до медикаментозних препаратів є необхідним для своєчасної корекції лікування, а також є важливим показником епідемічної напруженості щодо туберкульозу в окремих регіонах і навіть в масштабах України. Визначення медикаментозної стійкості мікобактерій є основою проведення епідеміологічного надзору та прогнозування епідеміологічної ситуації.

Велике значення для ухвалення конкретних рішень про проведення терапії хворого на туберкульоз має структура резистентності мікобактерій туберкульозу до препаратів. Відповідно до міжнародних стандартів розрізняють наступні категорії стійкості МБТ до ПТП.

Монорезистентність – стійкість тільки до одного (будь-якого) протитуберкульозного препарату.

Полірезистентність – стійкість до двох і більше протитуберкульозних препаратів, за виключенням резистентності одночасно до ізоніазиду та рифампіцину.

Мультирезистентність (або MDR від англ. Multy Drug Resistance) – це особлива категорія серед полірезистентних штамів, у яких є стійкість до ізоніазиду та рифампіцину одночасно, незалежно від резистентності до інших препаратів.

Лікування хворих з мультирезистентними МБТ має особливі труднощі, оскільки ізоніазид і рифампіцин залишаються до теперішнього часу найбільш ефективними ПТП.

У 2006 році в міжнародній класифікації з'явився новий термін – *розширена медикаментозна резистентність (XDR)*. Це стійкість, принаймні, до ізоніазиду, рифампіцину, фторхінолонів і до одного з трьох ін'єкційних препаратів (капреоміцину, канаміцину або амікацину).

Для оцінки епідемічної ситуації в міжнародній практиці прийнято розрізняти стійкість мікобактерій до медикаментозних препаратів у раніше не лікованих (первинну) і лікованих хворих (набута).

Стойкість мікобактерій до медикаментозних препаратів у раніше не лікованих хворих визначається як стійкість, виявлена у мікобактерій, виділених від пацієнта, що ніколи не лікувався від туберкульозу або одержував лікування менше одного місяця.

В даному випадку вважається, що хворий заразився штамом мікобактерій стійким до медикаментозних препаратів. Первинна стійкість до антимікобактеріальних препаратів характеризує стан мікобактеріальної популяції, циркулюючої на даній території, і її показники є важливими для оцінки ступеня напруженості епідемічної ситуації.

Стойкість мікобактерій у хворих, що раніше не лікувались, має велике клінічне і епідеміологічне значення, тому для правильної її оцінки надзвичайно важливо досліджувати культуру, виділену з діагностичного матеріалу, зібраного до початку лікування.

Частота стійкості до медикаментозних препаратів у раніше не лікованих хворих визначається як відношення кількості вперше виявлених хворих на туберкульоз з резистентними мікобактеріями туберкульозу до всіх обстежених вперше виявлених бацилярних хворих за певний період (як правило, квартал, календарний рік).

Стойкість до медикаментозних препаратів мікобактерій у раніше лікованих хворих визначається як стійкість, що виявлена у хворого на туберкульоз, який одержував лікування протягом одного місяця.

Частота набутої стійкості до медикаментозних препаратів визначається як відношення кількості раніше лікованих хворих на туберкульоз з резистентними мікобактеріями туберкульозу до всіх обстежених раніше лікованих бацилярних хворих за певний період (як правило, квартал, календарний рік).

Проблема стійкості до медикаментозних препаратів є актуальною для фтизіатрії. Стойкість до несприятливих зовнішніх дій є проявом значної здатності мікроорганізмів до адаптації. У її основі лежить спонтанний мутагенез, що відбувається в кожній бактеріальній клітині. В результаті цього процесу випадковим чином виникають пошкодження молекули дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), так звані ДНК-мутації. Вірогідність пошкодження в результаті мутації того або іншого гена в значній мірі залежить від його лінійної протяжності (розміру). Частина виникаючих мутацій ушкоджують гени, відповідальні за реалізацію антибактеріальної дії протитуберкульозних препаратів, що може призводити до зниження чутливості клітини з мутаціями до дії певного препарату.

Частота виникнення мутацій, що призводять до стійкості клітини до антимікобактеріального препарату, багато в чому залежить від лінійних розмірів ділянок ДНК, в якій локалізуються гени, відповідальні за антибактеріальну дію цієї речовини:

чим більше довжина таких ділянок ДНК, тим вище частота виникнення мутацій, що призводять до стійкості.

Наприклад, частота виникнення мутацій, що призводять до стійкості до стрептоміцину, механізм антибактеріальної дії якого полягає у зв'язуванні його молекули з порівняно значною ділянкою 30S субодиниці бактерійної рибосоми, складає для *E. coli* 10^{-6} , тобто одна мутантна клітина виникає на 1 млн. нормальних клітин. У МБТ, на відміну від інших патогенів, є тільки одна копія 16S РНК, тому одна мутація у відповідному гені вже призводить до резистентності, тобто всі рибосоми в полісомі будуть стійкі до інгібіторів білкового синтезу (стрептоміцин і інші аміноглікозиди). У інших мікроорганізмів множинність копій рибосомальних генів вимагає для утворення клітин, стійких до стрептоміцину, мутаційних змін в кожній копії.

Частота виникнення стійкості до рифампіцину або офлоксацину значно менше і складає 10^{-9} і 10^{-12} відповідно.

Різні гени мають різне значення для прояву антибактеріального ефекту препаратів, тому їх мутаційні пошкодження можуть призводити до різного рівня стійкості бактеріальної клітини. Рівень стійкості культури мікобактерій, виділеної від пацієнта, залежить від частки стійких бактерій в цій культурі.

На відміну від інших патогенних мікроорганізмів мікобактерії туберкульозу мають природну стійкість до багатьох класів антибактеріальних препаратів широкого спектру дії (наприклад, антибіотики бета-лактамного і тетрациклінового ряду), обумовлену особливостями метаболізму: наявністю бета-лактамази і/або непроникністю клітинної стінки.

Стойкі до антимікобактеріальних препаратів бактерійні клітини виникають в популяції інфекційних бактерій в організмі господаря. При дії на неї протитуберкульозного препарату чутливі до нього клітини гинуть, а стійкі бактерії одержують селективні переваги для виживання і розповсюдження в організмі.

При застосуванні монотерапії, зменшених доз або укорочених курсів лікування, виникає ситуація, що сприяє виживанню і розповсюдженню форм стійких до антимікобактеріальних препаратів. Частота виникнення одночасно двох мутацій, що призводять до стійкості до двох препаратів, значно нижче, ніж для однієї, що приводить до моностійкості. Проте при застосуванні другого препарату для лікування інфекції, вже стійкої до одного з препаратів, і при недостатній ефективності терапії в організмі хворого виникне популяція бактерій, стійких вже до двох антибактеріальних препаратів. Таким чином, розповсюдження стійкості до антимікобактеріальних препаратів є наслідком *неадекватної хіміотерапії* і вважається явищем, створеним людиною. Для подолання можливого множення стійкості до медикаментозних препаратів у фтизіатрії застосовується хіміотерапія не менше, ніж 4-ма протитуберкульозними препаратами.

Проблема розвитку і розповсюдження медикаментозної стійкості у фтизіатрії загострюється у зв'язку з обмеженістю спектру антимікобактеріальних препаратів, ефективних при цьому захворюванні, і тривалістю курсу лікування. Переривання лікування, відмова від прийому препаратів, самолікування є основними причинами наростання стійкості збудників туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів.

Для визначення стійкості мікобактерій повинні використовуватися тільки стандартизовані методи дослідження, що дозволяють:

- правильно вести лікування пацієнтів;
- інтерпретувати і порівнювати дані, одержані з різних джерел;

■ проводити оцінку рівнів стійкості до медикаментозних препаратів, а також тенденцій, які спостерігаються в різних регіонах або країнах.

В даний час немає єдиного універсального методу визначення чутливості мікобактерій туберкульозу. Існують культуральні методи з використанням щільних і рідких живильних середовищ з автоматичною детекцією росту мікобактерій, а також молекулярно-генетичні експресні методи.

Вибір того або іншого методу визначається методичними підходами, що традиційно склалися і використовуються в даній країні. Для ефективного управління моніторингом, забезпеченням епідеміологічного нагляду за стійкістю мікобактерій до медикаментозних препаратів і розповсюдженням стійких штамів збудника, а також для порівнювання результатів досліджень і ефективності лікування в межах світової спільноти в масштабах кожної країни рекомендується використовувати тільки один з наявних уніфікованих методів, регламентований внутрішніми нормативними документами країни.

Всі наявні методи визначення чутливості мікобактерій туберкульозу можна умовно розподілити на 2 категорії:

- методи прямого визначення чутливості мікобактерій туберкульозу;
- методи непрямого визначення чутливості мікобактерій туберкульозу.

Методи прямого визначення чутливості мають низку недоліків, але основним є неможливість стандартизувати методику.

При використанні *методів непрямого визначення чутливості мікобактерій туберкульозу* проводиться виділення мікроорганізмів з клінічних зразків при культивуванні, а потім на середовище, що містить препарат, висівається гомогенна суспензія культури.

Відомі три основних класичних мікробіологічних методи непрямого визначення чутливості мікобактерій туберкульозу.

- *Метод пропорцій*, запропонований в 1963 році Canetti, Rist and Grosset і деталізований в 1985 р. Middlebrook and Cohn.
- *Метод абсолютних концентрацій* на щільних і рідких середовищах, модифікований в 1970 році Meissener.
- *Метод коефіцієнта стійкості*, розроблений в 1961 році Mitchison та іншими авторами.

З класичних культуральних методів визначення чутливості мікобактерій до протитуберкульозних препаратів найбільш відомий метод пропорцій, в теперішній час загальноприйнятий в Україні, який дозволяє встановити, яка частина мікобактеріальної популяції у відсотковому відношенні є стійкою до даного препарату.

Молекулярно-генетичні методи діагностики туберкульозу

Скорочення термінів виявлення збудника, видової ідентифікації мікобактерій, визначення медикаментозної чутливості мікобактерій може бути досягнена за рахунок застосування лабораторній практиці молекулярно-генетичних методів. Їх використання у діагностиці туберкульозу дозволяє при госпіталізації хворого в стаціонар у найкоротші терміни детектувати медикаментозну стійкість мікобактерій, виявляти нетуберкульозні мікобактерії і призначати адекватний режим хіміотерапії в інтенсивну фазу лікування, що скорочує терміни припинення бактеріовиділення (абацилювання), підвищує ефективність лікування, запобігає поширенню штамів мікобактерій, стійких до протитуберкульозних препаратів.

В основі молекулярно-генетичних методів діагностики туберкульозу лежить полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР), що набула широкого поширення в діагностиці різних інфекційних агентів, в тому числі мікобактерій туберкульозу.

Принцип методу полімеразно-ланцюгової реакції полягає в ампліфікації – багаторазовому збільшенні ділянок специфічної послідовності ДНК мікобактерій туберкульозу в пробірочному мікрооб'ємі при циклічному повторенні трьох стадій реакції, кожна з яких проходить в умовах різного температурного режиму:

- 1-а стадія – зміна структури ДНК (денатурація) при нагріванні з розмежуванням її ланцюгів;
- 2-а стадія – зв'язування з денатурованою ДНК синтетичних послідовностей нуклеотидів (праймерів або «затравочних» олігонуклеотидів), комплементарних до кінцевих ділянок фрагменту ДНК, специфічного для мікобактерій туберкульозу;
- 3-я стадія – синтез або добудова ланцюга обмеженого по флангах фрагменту ДНК за допомогою термостабільної ДНК-полімерази.

Багаторазове подвоєння специфічних фрагментів ДНК призводить до збільшення їх кількості в геометричній прогресії до рівня, який дозволяє здійснити детекцію існуючими методами. Результати полімеразно-ланцюгової реакції оцінюють як з допомогою агарозного гелелектрофорезу, при якому оцінюється розмір фрагменту ДНК, що утворився в порівнянні зі стандартними фрагментами ДНК з відомим числом пар нуклеотидів (за відстанню пробігу від старту у вигляді флуоресціюючої смужки), так і за допомогою різних методів гібридизації продукту зі специфічними комплементарними міченими ДНК-зондами.

У 1998 році був повністю розшифрований геном мікобактерії туберкульозу. Це дозволило виділити специфічні для генома мікобактерій туберкульозу нуклеотидні послідовності ДНК, які використовуються при виявленні збудника туберкульозу в різних видах діагностичного матеріалу методом полімеразно-ланцюгової реакції.

Сьогодні за рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) запропоновано два методи молекулярної діагностики, які можуть бути використані для вирішення питання своєчасної діагностики туберкульозу – *технологія ДНК-стріпів та GeneXpert*.

Ці два методи існують в Україні і досить легально, технологія ДНК-стріпів – в лабораторії мікробіології ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України", GeneXpert – в пенітенціарній системі (Жданівська колонія № 3 в Донецькій області), але достатнього досвіду ще немає.

Принцип методу *ДНК-стріпів* полягає в тому, що на ДНК-стріп нанесені специфічні проби, які комплементарні до отриманих в результаті полімеразно-ланцюгової реакції ампліконів. Після денатурації одно-ланцюгові амплікони зв'язуються з пробами на стріпах (гібридизуються), а потім візуалізуються у послідовній ензиматичній реакції зі стрептавідином та лужною фосфатазою.

Процедура проведення тесту передбачає три етапи:

- виділення ДНК з культивованого матеріалу (щільне/рідке середовище) або з клінічних зразків (матеріал із легенів, деконтаміновані позитивні зразки мокроти),
- мультиплексна ампліфікація з біотильованими праймерами в присутності термостабільної ДНК полімерази,
- реверс-гібридизація.

Ця методологія дозволяє швидко визначити збудника туберкульозу та його чутливість до протитуберкульозних препаратів. Оцінка результатів гібридизації може здійснюватися візуально шляхом порівняння отриманого результату з шаблоном. В лабораторії мікробіології Інституту та в деяких державах світу – автоматичне зчитування результату.

Для виявлення та ідентифікації мікобактерій ДНК-стрипова технологія використана у наборах виробництва Hain Lifescience (Німеччина). Тривалість власне дослідження як такого невелика і становить 4-5 годин.

Технологія GeneXpert рекомендована ВООЗ до застосування у діагностиці туберкульозу лише з 2010 року. Система GeneXpert дозволяє наступне:

- виділення та ампліфікація проводиться в картриджі, попередня обробка діагностичного матеріалу зводиться до мінімальних маніпуляцій;
- можливість контамінації значно скорочується;
- визначає стійкість мікобактерій туберкульозу лише до рифампіцину.

Набір реагентів для *тесту Xpert MTB/RIF* призначено для використання з системою GeneXpert®, є напівкількісною гніздовою полімеразною ПЛР в реальному часі в пробірці, що проводиться з метою виявлення:

- а) ДНК мікобактерій туберкульозу у зразках мокроти або концентрованих осадів мокроти;
- б) мутацій резистентності до рифампіцину гена *rpoB* у зразках, отриманих від пацієнтів з ризиком резистентності до даного препарату.

Тест призначений для дослідження зразків від пацієнтів, у яких є клінічні ознаки туберкульозу легенів.

За даними ВООЗ, резистентність до рифампіцину свідчить про резистентність до ізоніазиду. Резистентність до рифампіцину і ізоніазиду (мультирезистентність) зазвичай свідчить про необхідність одночасного проведення повного тестування на чутливість до препаратів першого і другого ряду, але це можливо тільки після виділення культури мікобактерій.

Система GeneXpert Dx (власне прилад для тестування) включає автоматизовану обробку зразків, ампліфікацію нуклеїнових кислот і визначення послідовності в зразках, яка нас цікавить, з використанням методів полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі та полімеразно-ланцюгової реакції із зворотною транскриптазою. Система вимагає використання одноразових картриджів GeneXpert, що містять реагенти для полімеразно-ланцюгової реакції, в яких і відбувається реакція. Оскільки картриджі є автономними, перехресна контамінація зразків не можлива.

Молекулярна епідеміологія туберкульозу

Ідентифікація основних генетичних маркерів, які забезпечують варіабельність *M. tuberculosis*; повна розшифровка нуклеотидної послідовності хромосомної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) *M. tuberculosis*; розробка інноваційних методів генотипування *M. tuberculosis* послужило основою до розвитку молекулярної епідеміології туберкульозу – розділу сучасної епідеміології, який використовує методи генотипування збудників в епідеміологічних дослідженнях.

Використання молекулярних методів дозволяє по-новому поглянути на епідеміологію туберкульозу та оцінити генетичну різноманітність штамів мікобактерій, циркулюючих в Україні.

В останні роки молекулярна епідеміологія туберкульозу перестала бути екзотичним терміном і геномна дактилоскопія (фінгерпрінтинг) дозволила розробити надійні методи внутрішньовидової диференціації штамів та епідеміологічного маркування культур мікобактерій туберкульозу. Як правило, з цією метою використовується *метод визначення поліморфізму довжин фрагментів рестрикції (RFLP) ДНК штамів мікобактерій туберкульозу, що містять послідовність IS6110.*

За допомогою методів споліготипування в більшості обстежених регіонів встановлено превалювання мікобактерій туберкульозу, що належать до сімейства Beijing, які мають наступні селективні переваги:

- Здатні швидко розмножуватись в макрофагах людини [Zhang et al., 1999].
- Високо вірулентні і не викликають проєктивного імунітету (у дослідках на мишах, імунізованих вакциною БЦЖ) [Lopez et al., 2003].
- Легше адаптуються при зміні оточуючого середовища за рахунок генів *mutT* [Rad et al., 2003].
- Стимулюють зниження експресії прозапальних цитокінів (TNF α , IL1 β , IL12, INF γ), необхідних для розвитку протективного імунітету, і підвищення експресії цитокінів, які пригнічують активність макрофагів (IL11 and IL13) [Manca et al., 1999, 2004].

- Особливості білкового і ліпідного складу клітинної стінки.

Дослідження генотипів мікобактерій туберкульозу, що циркулюють на території України також є актуальною проблемою.

Молекулярне генотипування штамів мікобактерій туберкульозу дозволяє не тільки розкрити факт нозокоміального зараження, але й підтвердити важливу для патогенезу туберкульозу можливість екзогенної реінфекції.

Завданням молекулярної епідеміології збудника туберкульозу можуть бути: визначення регіональних характеристик штамів збудника туберкульозу з подальшим вивченням зв'язків (спільних рис) між регіональними штамми та можливим аналізом переносу інфекції в даний регіон; вивчення мікроспалаху туберкульозу (випадків захворювання в групі контактних осіб); вивчення ролі суперінфекції збудника туберкульозу для реактивації або рецидиву захворювання; визначення можливості передачі інфекції в умовах фтизіатричного стаціонару; вивчення ролі перенесення туберкульозної інфекції в поширенні штамів мікобактерій із множинною стійкістю до медикаментозних препаратів.

Штамова або внутрішньовидова, ідентифікація мікобактерій туберкульозу для епідеміологічного моніторингу, оснований на молекулярно-генетичному аналізі, поки залишається технологією наукових досліджень, однак її практичне значення для контролю за туберкульозною інфекцією в конкретних регіонах має дуже велике значення вже сьогодні.

Найбільш поширеним методом штамової ідентифікації мікобактерій туберкульозу є технологія поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (RFLP), яка оснований на фрагментуванні (рестрикції) ДНК мікобактерій туберкульозу і подальшій гібридизації отриманих фрагментів з певними специфічними послідовностями на ДНК її елемента IS6110. Штами мікобактерій туберкульозу розрізняються за кількістю та розмірами рестрикційних фрагментів. Отриманий після гібридизації на нітроцелюльозній мембрані специфічний малюнок смужок характеризує ДНК конкретного штаму мікобактерій туберкульозу. Ця технологія є досить складною і трудомісткою.

Альтернативою може бути оснований на полімеразно-ланцюговій реакції метод (VNTR) варіабельного числа тандемних повторів, що виявляються в значній кількості локусів генома *M. tuberculosis*. Цей метод дозволяє досить ефективно диференціювати мікобактерії різних видів і є менш трудомістким.

Патогенез туберкульозу

Туберкульозна інфекція починає розвиватись в організмі людини з моменту попадання мікобактерії туберкульозу (МБТ) з частинками інфекційної аерозолі із повітря до альвеол. Якщо інфікування відбувається вперше, відбувається взаємодія між мікобактеріями туберкульозу і альвеолярними макрофагами, які ще не є специфічно активованими. Розв'ється захворювання, чи збудник буде знищений – залежить від співвідношення мікробіцидної здатності макрофагів та вірулентності мікобактерії, до процесу залучаються неактивовані моноцити з кровотоку, які нездатні до ефективного фагоцитозу. Вони захоплюють мікобактерії туберкульозу, але завершений фагоцитоз не відбувається, і мікроорганізм отримує можливість логарифмічно розмножуватись внутрішньоклітинно. Макроорганізм реагує на це спробою знищити середовище для росту мікобактерій туберкульозу і викликає апоптоз, опосередкований, зокрема, фактором некрозу пухлин. У сухому казеозному некрозі мікобактерії туберкульозу практично не розмножуються. Гіперактивація макрофагів у певний момент починає відбуватися на користь мікобактерій туберкульозу, оскільки намагаючись фагоцитувати занурені у казеоз бактерії, вони виділяють надмірну кількість бактерицидних агентів, які руйнують казеозні маси, далі з оточуючих тканин осмотично засмоктується вода, що призводить до розрідження казеозу. Рідкий казеоз є прекрасним поживним середовищем для позаклітинного розмноження мікобактерій туберкульозу. Розріджені маси казеозу швидко видаляються через дренажний бронх із формуванням порожнини деструкції. Пізня фаза розвитку хвороби характеризується утворенням пневмонії, фокального некрозу та поширеного інтерстиціального фіброзу, що розвиваються впродовж 2-го місяця процесу.

Активний туберкульоз розвивається лише у 10 % людей, в організм яких попала мікобактерія туберкульозу. В інших випадках імунна система контролює розмноження мікобактерії і збудник персистує в лімфатичних вузлах та альвеолярних макрофагах – латентна туберкульозна інфекція. При первинному інфікуванні захворювання розвивається в осіб із неповноцінною імунною системою (насамперед, у ВІЛ-інфікованих) і у дітей. У ВІЛ-інфікованих розвиваються генералізовані форми туберкульозу, у дітей – первинний туберкульозний комплекс – вогнище в легенях та ураження регіональних внутрішньогрудних лімфатичних вузлів на стороні ураження легень.

В інших випадках захворювання розвивається при реактивації латентної туберкульозної інфекції внаслідок ослаблення імунної системи або екзогенної суперінфекції. В цих випадках виникають вторинні форми туберкульозу із локальним ураженням легень або інших органів, оскільки імунна система вже активована мікобактерією туберкульозу.

Діагностика туберкульозу

Своєчасна діагностика туберкульозу і його лікування – це основний захід профілактики туберкульозу спрямований на переривання ланцюга передачі інфекції.

Тому вимоги щодо швидкості, простоти і специфічності діагностичних методів насамперед обумовлені епідеміологічними міркуваннями.

Рентгенографія органів грудної клітки – це зручний і чутливий метод виявлення туберкульозу. Сучасні цифрові технології дозволяють майже в 100 % випадках швидко виявити патологічні зміни в легенях. Цифрові методи не тільки дозволяють спростити роботу із зображенням (роздрукувати, записати на диск, передати мережею Інтернет), а зменшити променеве навантаження. Звичайна плівкова флюорографія забезпечує опромінення близько 0,5 – 0,8 мілізіверта. Цифрова флюорографія зменшує променеве навантаження в декілька десятків разів і складає усього 5 – 10 мікрозівертів! Таке променеве навантаження людина отримує протягом 10 днів проживання на Землі.

Серед недоліків методу є залежність методу від людського фактору і кваліфікації лікаря. Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та легеневиими захворюваннями опублікував результати дослідження щодо трактування 11 тисяч рентгенологічних знімків органів грудної клітки 90 незалежними експертами. Різничитання знімків до 60 % були навіть щодо визнання патологічних змін в легенях та у 28 % випадків щодо наявності каверн.

Слід зазначити, що рентген обстеження – малочутливий і дорогий метод скринінгового виявлення туберкульозу і дозволяє виявляти 0,3 – 0,5 випадків туберкульозу серед 1000 обстежених при масовому огляді.

Чутливість методу підвищується в 10 разів при обстеженні окремих контингентів з високим ризиком захворювання туберкульозом – контактні з хворими на туберкульоз особи, бездомні, біженці, особи що звільнилися з місць позбавлення волі та інші.

На сьогодні рентгенологічні методи не рекомендовані до масового скринінгу. Вони також не повинні застосовуватись без інших методів для діагностики туберкульозу, оскільки не є специфічними і сприяють гіпердіагностиці.

Численні наукові дослідження щодо вивчення специфічності комп'ютерної томографії у діагностиці туберкульозу легень довели високу специфічність методу (до 98 %) при наявності одночасно 5 ознак, притаманних для туберкульозу: наявність вогнищ, каверн, лобулярних ущільнень, кальцинатів, бронхіальних уражень.

За відсутності одночасно цих 5 ознак специфічність методу різко знижується. Інфільтрат в легенях, що обумовлений туберкульозом не можливо відрізнити від пневмонії та раку легень.

Наступний метод, який багато років застосовується для виявлення туберкульозу, – *мікроскопія мазка мокротиння за методом Циля-Нільсена*. Переваги цього методу полягають у дешевизні, швидкості та здатності виявляти заразні випадки туберкульозу. Метод не є високо специфічним, він дозволяє виявляти лише кислото стійкі бактерії, найпоширенішими з яких є мікобактерія туберкульозу. Проте можлива контамінація з оточуючого середовища не патогенними мікобактеріями, яким також притаманна кислотостійкість. Мікроскопія мазка мокротиння на кислотостійкі бактерії (КСБ) не дозволяє розрізнити життєздатні та нежиттєздатні *M. tuberculosis* ні мікроорганізми, чутливі та резистентні або мікроорганізми, що належать до різних штамів *M. tuberculosis*. Значення мікроскопії обмежується можливістю визначення найбільш заразних пацієнтів, сортування зразків мокротиння для різних алгоритмів культурального дослідження і проведення тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ). Подальше отримання росту підтверджує те, що КСБ були дійсно мікобактеріями туберкульозу, а не контамінацією матеріалу з оточуючого середовища.

Золотим стандартом діагностики туберкульозу є виділення мікобактерії туберкульозу культуральним методом на спеціальні живильні середовища, а саме на тверде живильне середовище Левенштейна-Йенсена, яке містить куряче яйце. Це високо специфічний метод діагностики туберкульозу, і з високою чутливістю (до 95 %) дозволяє верифікувати діагноз туберкульозу, якщо у мокротинні міститься 10 – 100 особин мікобактерій туберкульозу у мілілітрі (додаток 6, 7, 8). Суттєвим недоліком методу є тривалий час для отримання результату (до 8 тижнів), оскільки мікобактерія належить до мікроорганізмів, що повільно розмножуються.

Гістологічні методи верифікації діагнозу при дослідженні біоптатів уражених органів в сучасних умовах поширення ВІЛ-інфекції втрачають своє значення, оскільки у ВІЛ-інфікованих осіб через імунодефіцит не формується типова туберкульозна гранульома, на підставі якої діагностують туберкульоз.

Мікобактерію можна вирощувати також на рідких середовищах, які містять конячу сироватку. В останні 10 років з'явилися нові прискорені культуральні методи вирощування мікобактерій на рідкому середовищі за допомогою автоматичного аналізатору. Метод заснований на індикації росту мікобактерій туберкульозу в рідкому поживному середовищі за споживанням кисню, оскільки мікобактерії належать до класу облігатних аеробів. Ріст мікобактерій, який невидимий для ока людини, можна зафіксувати на апараті вже через 7 – 14 днів. До недоліків методу належать висока вартість та дотримання суворих вимог експлуатації апарату.

Хоча посів мокротиння на рідкі середовища на мікробіологічному аналізаторі значно скорочує час верифікації діагнозу, цей метод все ж таки є відносно довготривалим.

В умовах епідемії туберкульозу із поширенням резистентних форм захворювання потрібна негайна діагностика туберкульозу для своєчасної ізоляції і лікування хворого з метою переривання ланцюга інфекції.

З відкриттям геному мікобактерії туберкульозу у 90-х роках минулого сторіччя почали швидко розвиватись молекулярно-генетичні методи швидкої діагностики туберкульозу.

Молекулярно-генетичні методи діагностики туберкульозу описані вище.

Недоліком молекулярно-генетичних методів є те, що такі тести можуть давати хибні негативні та хибні позитивні результати. Хибні позитивні результати можуть – хоча й нечасто – виникати через забруднення зразка мікобактеріями середовища, що спричиняє неспецифічне зв'язування з зондом. Хибні негативні результати зустрічаються частіше, зокрема через малу кількість мікроорганізмів або, у деяких типах зразків. Специфічність і чутливість тестів порівнювалася з результатами щодо захворювання, підтвердженими культурою. Проте, оскільки 20 – 30 % випадків легеневого туберкульозу і ще більша частка позалегенового туберкульозу не підтверджуються культурою, то результативність молекулярних тестів у цих умовах оцінити важко.

Лікування хворих на туберкульоз

З часів стародавніх Греції та Єгипту до середини ХХ століття людство намагалося знайти способи лікування туберкульозу, про що свідчить довгий перелік різних методів – кровопускання, кліматотерапія, ліжковий режим, вживання жирів, перерізка діафрагмального нерву, пневмоторакс, пневмоперитонеум, олеоторакс, торакопластика. Сотні відомих людей померли від туберкульозу, маючи доступ до кращих лікарів їх епохи. Тільки з появою стрептоміцину в 1943 році туберкульоз перестав бути фатальною

хворобою. Одночасно в Європі синтезована парааміносаліцилова кислота, а у 1952 році відкритий найефективніший протитуберкульозний препарат – ізоніазид. Методика застосування протитуберкульозних препаратів розроблялася суто емпірично шляхом застосування індивідуальних схем відповідно до тяжкості захворювання. Хаотичне, безсистемне, різне за тривалістю застосування цих ліків дуже швидко призвело до виникнення нової суттєвої проблеми – медикаментозної резистентності збудника туберкульозу, зниження ефективності протитуберкульозних препаратів.

Мікробіологічними дослідженнями того часу встановлено, що МБТ належать до облігатних аеробів з повільним розмноженням (кожні 20 – 30 год.) і неминучим виникненням у процесі розмноження мутантів, резистентних до антибактеріальних препаратів. Ці відомості, а також дані численних клінічних досліджень ефективності застосування протитуберкульозних препаратів ізольовано і в комбінаціях стали підставою для розробки основних принципів туберкульозу, які залишились актуальними до сьогодні:

- застосування стандартних комбінацій антибактеріальних препаратів (для попередження селекції резистентних мутантів та розвинення медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу);

- призначення хіміопрепаратів у добових дозах за один прийом для створення максимальної бактеріостатичної концентрації у крові;

- основний курс хіміотерапії туберкульозу тривав до повного припинення бактеріовиділення, зникнення запальних явищ в легенях. Ефективна тривалість лікування у разі застосування режиму 3-х протитуберкульозних препаратів ізоніазиду, стрептоміцину та ПАСК – 12 міс.

Був розроблений стандартний режим хіміотерапії (ізоніазид + стрептоміцин + ПАСК 12 місяців), який дозволив суттєво поліпшити епідеміологічну ситуацію щодо туберкульозу – захворюваність в різних країнах світу почала знижуватися щорічно на 5 – 7 %, ефективність лікування досягла 40 – 70 % за показником припинення бактеріовиділення.

З'явилися нові протитуберкульозні препарати – тіоацетазон, піразинамід, циклосерин, але вони мали низькі протитуберкульозні властивості, а етамбутол і етіонамід – помірні, тому суттєво не вплинули на результати лікування хворих на туберкульоз. Проте завдяки цим препаратам, були розроблені нові стандартні режими хіміотерапії, які відрізнялись кращою переносимістю, ніж у разі застосування ПАСК. У 60 – 70-ті роки ХХ століття в світі спостерігалось стабільне зниження захворюваності на туберкульоз (на 5 % щорічно), смертності і майже незмінні результати хіміотерапії – 50 – 70 %.

Ситуація суттєво змінилась в середині 70-х років та на початку 80-х років, коли було відкрито протитуберкульозні властивості рифампіцину, який за активністю не відрізнявся від ізоніазиду. Отримана нова інформація про мікобактеріальну популяцію і механізм дії протитуберкульозних препаратів. Ці відомості стали новим концептуальним етапом розвитку хіміотерапії туберкульозу.

Популяція мікобактерій туберкульозу складається з типових бактерій, що швидко і повільно розмножуються, і персистуючих форм. У вперше діагностованих хворих на туберкульоз із звичайним перебігом захворювання до початку лікування популяція мікобактерій туберкульозу складається з 80 % бактерій, що швидко ростуть, 15 % – що ростуть повільно, 5 % – що персистують. Під дією протитуберкульозних препаратів співвідношення у популяції мікобактерій туберкульозу швидко (з 5 – 10-го дня)

змінюється у бік збільшення персистуючих форм. У разі монотерапії на 7 – 10-й день лікування у бактеріальній популяції з'являються резистентні і залежні від антимікобактеріальних препаратів мікобактерії туберкульозу. Форми мікобактерій туберкульозу, що змінилися під дією лікування, не втрачають своєї патогенності й легко реверсують у початкові форми (крім резистентних) після припинення дії несприятливого чинника. Встановлено, що на мікобактерії туберкульозу, які активно розмножуються, бактерицидно впливають ізоніазид і рифампіцин, бактериостатично – стрептоміцин та етамбутол. Одночасно були відкриті унікальні властивості піразинаміду – бактерицидний вплив на персистуючі внутрішньоклітинно розташовані мікобактерії туберкульозу (до того часу вважали, що піразинамід бактериостатично діє проти зовнішньоклітинно розташовані мікобактерії туберкульозу в казеозних масах).

Усі ці відомості стали підставою для розробки нових, дуже важливих принципів хіміотерапії туберкульозу.

1. Двоетапність лікування туберкульозу: перша інтенсивна щоденна фаза (бактерицидна дія протитуберкульозних препаратів проти мікобактерій туберкульозу, що активно, повільно розмножуються та персистують), друга – підтримуюча інтермітуюча або щоденна.

2. Тривалість основного курсу скорочена до 6 – 8 міс завдяки бактерицидному впливу ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду на всі форми мікобактерій туберкульозу, що активно розмножуються та персистують.

Численними дослідженнями ефективності короткострокових курсів хіміотерапії доведена її оптимальна тривалість – 6 міс у разі МБТ-негативних форм туберкульозу і 7 – 8 міс – у разі МБТ-позитивних форм.

З'являються нові стандартні схеми лікування туберкульозу:

Ізоніазид + рифампіцин + стрептоміцин 2 місяці, а потім ізоніазид + рифампіцин через день 4 місяці – для МБТ-негативних вперше діагностованих форм;

Ізоніазид + рифампіцин + стрептоміцин + піразинамід 2 місяці, а потім ізоніазид + рифампіцин + піразинамід через день 6 місяців — для МБТ-позитивних вперше діагностованих форм.

Ці режими хіміотерапії дозволяли досягти 95 – 100 % ефективності у разі застосування у вперше діагностованих хворих серед вибіркового контингентів пацієнтів (з високим рівнем сприяння лікуванню, без ускладнених і за давних форм туберкульозу) і у 60 – 85 % – у загальній популяції, яка включала тяжкі або хіміорезистентні форми туберкульозу.

Але наприкінці 80-х років і початку 90-х років епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу раптово погіршилась. Захворюваність в усіх країнах світу підвищилась на 20 – 100 %, зросла смертність, погіршились показники ефективності лікування, значно зросла медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів.

1992 рік став етапом, коли більшість країн світу повернулися обличчям до загрози світової епідемії туберкульозу після 20 років ігнорування цієї проблеми. Зростання захворюваності на туберкульоз і спалах мультирезистентного туберкульозу у великих містах (Нью-Йорк, 1993) стали рушійною силою в об'єднанні світових зусиль для подолання цієї загрози.

Епідеміологічні дослідження показали, що 95 % усіх випадків туберкульозу припадало на країни, що розвиваються. З початку 90-х років у країнах Африки і

колишнього Радянського союзу захворюваність на туберкульоз зростала відповідно на 10 % і 7 % на рік.

Впроваджені з 70-х років багатокомпонентні режими хіміотерапії повинні були попереджати виникнення медикаментозної резистентності, але вони не використовувались в повному обсязі, що було зумовлено рядом причин. Найбільш поширеною причиною була відсутність державної фінансової і законодавчої підтримки, національних стратегій по лікуванню туберкульозу, погане сприяння лікуванню, епідемія ВІЛ-інфекції в Африці, погіршення соціально-економічних умов у країнах Східної Європи. У 1992 році тільки 15 країн світу мали національні програми боротьби з туберкульозом. З урахуванням негативного досвіду впровадження в широку практику найефективнішого протитуберкульозного препарату рифампіцину (мультирезистентність з'явилась і зростає тільки в країнах, де його широко застосовували) наукові та фінансові зусилля світової громадськості для подолання загрозованої ситуації щодо туберкульозу були спрямовані не на розробку нових ліків, а на заходи, спрямовані на розрив ланцюга передачі інфекції — виявленню заразних форм захворювання та їх ефективне лікування шляхом забезпечення регулярного прийому протитуберкульозних препаратів.

Зважаючи на це ВООЗ у 1993 році проголосила глобальну небезпеку з туберкульозу. За ініціативою ВООЗ у 1993 році була розроблена стратегія контролю над туберкульозом, яка гарантує найкращий спосіб застосування протитуберкульозних препаратів, що існують — короткострокове лікування під прямих наглядом — *DOTS* (*Directly Observed Treatment Short-course*), що означає "суворо контрольоване лікування коротким курсом антимікобактеріальної терапії" (додаток 9).

Стратегія DOTS складається з 5 компонентів:

1. Державна підтримка контролю і надзору за туберкульозом (Уряд країни має підтримувати стратегію DOTS та фінансувати її, залучаючи неурядові організації. Для цього необхідна програма уряду щодо впровадження DOTS та навчання медичних працівників з питань реалізації DOTS).

2. Виявлення випадків захворювання на туберкульоз за зверненням методом мікроскопії мазка.

3. Лікування захворювань на туберкульоз (безпосереднє спостереження за проведенням стандартизованого короткого курсу лікування).

4. Регулярне безперервне постачання протитуберкульозних препаратів гарантованої якості через ефективну систему їх закупівель.

5. Моніторинг та оцінка результатів лікування (стандартна система реєстрації та звітності, яка заснована на кварталному когортному аналізі).

Ці 5 компонентів DOTS-стратегії спрямовані на досягнення наступної мети: виявлення 70 % бацилярних форм туберкульозу (серед усіх форм туберкульозу) і досягнення припинення бактеріовиділення у 85 % хворих, що пройшли повний курс хіміотерапії.

Названі цифри є загальними для інфекційних хвороб. Згідно законам виникнення епідемії інфекційних захворювань, якщо виявляти не менше 70 % найнебезпечніших хворих, які виділяють збудника хвороби в оточуюче середовище, серед усіх захворілих івиліковувати не менше 85 %, то буде перерваний ланцюг передачі інфекції, що призведе до зниження захворюваності.

З 1994 року в багатьох країнах світу почали впроваджувати нову стратегію і в 2000 році 148 країн (у тому числі 22 країни з найвищою захворюваністю на туберкульоз), у яких зареєстровано 80 % усіх випадків туберкульозу, прийняли DOTS-стратегію. Це

призвело до значного прогресу в лікуванні туберкульозу, але значно меншого у виявленні бацилярних форм туберкульозу.

Нажаль в умовах епідемії ВІЛ-інфекції і зростання мультирезистентності збудника туберкульозу DOTS-стратегія не дозволяє досягти значного прогресу у лікуванні туберкульозу.

Враховуючи позитивний досвід DOTS-стратегії, її недоліки (неможливість діагностувати туберкульоз у дітей та туберкульоз без бактеріовиділення), її обмеження у зв'язку з поширенням мультирезистентного туберкульозу та ВІЛ-інфекції в 2006 році прийнята нова стратегія боротьби з туберкульозом – StopTB. Вона включає 6 елементів:

а) покращення якості DOTS-стратегії (бактеріологічна діагностика туберкульозу та туберкулінодіагностика у дітей);

б) вирішення особливих задач щодо ВІЛ-асоційованого та мультирезистентного туберкульозу;

в) посилення системи охорони здоров'я з питань контролю над туберкульозом;

г) залучення всіх медичних працівників до виконання туберкульозної програми;

д) надання підтримки пацієнтам і залучення громадськості;

е) проведення наукових досліджень та заохочення до їх проведення.

Отже сучасна стратегія лікування туберкульозу StopTB спирається на принципи DOTS-стратегії та доповнена новими елементами, які дозволяють якісно проводити контроль за туберкульозом. Після встановлення діагнозу туберкульозу негайно розпочинають лікування, оскільки тільки антимікобактеріальна терапія спроможна перервати передачу туберкульозної інфекції. Розроблено Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги (УКПМД) «Туберкульоз» згідно наказу МОЗ від 21.12.2012 № 1091, який є стандартом лікування хворих різних категорій в усіх закладах країни.

Існують докази, що шестимісячний початковий режим із застосуванням чотирьох препаратів (ізоніазиду та рифампіцину протягом шести місяців з доданням у перші два місяці піразинаміду та етамбутолу) слід застосовувати для лікування активного ТБ органів дихання у:

- дорослих, у котрих ВІЛ-статус негативний або невідомий;
- дорослих з ВІЛ-позитивним статусом;
- дітей.

Стандартизована терапія хворим на ТБ складається з двох фаз: інтенсивної (ІФ) та підтримуючої (ПФ). Хворі при проведенні ІФ лікування отримують від 4 до 6 ПТП (залежно від категорії). В ПФ хворі отримують від 2 до 4 ПТП залежно від категорії. Лікування хворих в ПФ (в ІФ – за умови відсутності бактеріовиділення) може бути організоване в амбулаторних та/або санаторних умовах, тому що такі хворі не становлять епідеміологічної загрози для оточуючих їх осіб.

Необхідні дії лікаря

- Початкова хіміотерапія (ПФ) для хворих 1, 2, 3 категорій:

ізоніазид + рифампіцин + піразинамід + етамбутол – 2 місяці щоденно;

ізоніазид + рифампіцин – 4 місяці щоденно або через день. Режим дозування з прийомом тричі на тиждень допустимий тільки у разі ДОТ, але не застосовується для пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ. Режим дозування з прийомом двічі на тиждень не застосовують для лікування ТБ.

- За результатами ТМЧ або клінічними результатами при невдачі лікування здійснюється корекція схеми лікування (Розділ 3.3.6 стандарту).

- Препарати приймаються за один прийом усередину із розрахунку відповідно до маси тіла. Комбіновані ПТП з фіксованими дозами у будь-якому режимі лікування ТБ (Розділ А.3.3.3 стандарту).

- 4 категорія хворих (МР ТБ, РР ТБ, поліРезист ТБ):

1) ПФ згідно з даними ТМЧ (за призначенням обласної ЦЛКК-ХРТБ) протягом 12 місяців із застосуванням не менше 4-х ПТП (не менше 3-х препаратів II ряду).

Стандартизоване контрольоване лікування всім хворим на ТБ проводиться за інформованою згодою пацієнта (додаток 2 стандарту) з дотриманням вимог інфекційного контролю з метою попередження подальшого розповсюдження захворювання на ТБ та попередження розвитку МР ТБ.

Необхідні дії лікаря

У стаціонарних умовах проводять лікування пацієнтам 1, 2 кат. в інтенсивній фазі (ІФ) основного курсу терапії. Призначають 4 препарати щоденно протягом 2-3 місяців, але не менше 60 та не більше 90 доз;

Пацієнтам 3 категорії проведення лікування в стаціонарних умовах можливе при наявності медичних показань (тяжкі супутні захворювання, непереносимість ПТП);

Лікування пацієнтів 4 (МР ТБ) категорії здійснюється в умовах спеціалізованих відділень (або ізольованих палат з негативним тиском);

Стаціонарне лікування проводиться пацієнтам всіх категорій до припинення бактеріовиділення, що підтверджується методом мікроскопії мазка мокротиння;

Лікування дітей з локальними формами ТБ проводиться в умовах стаціонару або спеціалізованого санаторію (Додатки 7, 10 стандарту);

Лікування нових випадків та рецидивів захворювання проводять тільки протитуберкульозними препаратами I ряду (табл. 1).

Таблиця 1 Дозування протитуберкульозних препаратів

Дозування протитуберкульозних препаратів I ряду відповідно до маси тіла, які використовують для лікування хворих 1-3 та 4.3. категорій Протитуберкульозні препарати (аббревіатура)			Рекомендовані дози для ПТП 1 групи		
Щоденний			через день або 3 рази на тиждень		
мг/кг	г		мг/кг	г	
Ізоніазид (H)	5 (4-6)	0,3-0,45	10 (8-12)		0,6
Рифампіцин (R)	10 (8-12)	0,6	10 (8-12)		0,6
Піразинамід	25 (20-30)	1,5-2,0	35 (30-40)		2,5-3,0

(Z)				
Стрептоміцин (S)	15 (12-18)	1,0	15 (12-18)	1,0
Етамбутол (E)	15 (15-20)	1,2-1,6	30 (25-35)	1,6-2,0

Як свідчать дані табл. 1 найактивнішими препаратами I ряду є рифампіцин та ізоніазид, які мають бактерицидну дію у відношенні мікобактерій туберкульозу. Решту препаратом властива лише бактериостатична дія. Піразинамід хоча й має невисоку мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) у відношенні мікобактерій туберкульозу, проте він бактерицидно діє на усі форми мікобактерій туберкульозу (розташовані, як поза-, так і внутрішньоклітинно, ті що діляться та ті, що знаходяться у стані спокою).

Загалом протитуберкульозні препарати I ряду переносяться добре і викликають тяжкі побічні реакції не більше ніж у 3 – 5 % хворих. Серед цих пацієнтів переважають особи з вірусними та хронічними гепатитами, тяжкою медикаментозною алергією.

В таблиці 2 наведено дозування протитуберкульозних препаратів відповідно до маси тіла, які використовують для лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз (моно-, полі, мульти-, розширена резистентність).

Таблиця 2

Дозування протитуберкульозних препаратів відповідно до маси тіла, які використовують для лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз (моно -, полі, мульти -, розширена резистентність) [Уніфікований протокол, 2012 р.]

Дозування протитуберкульозних препаратів відповідно до маси тіла, які використовують для лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз (моно-, полі, мульти-, розширена резистентність) Препарат, доза у одиниці випуску		Маса тіла		
< 33 кг	33-50 кг	51-70	> 70 кг (відповідає максимальній дозі препарату)	
1 група: протитуберкульозні препарати I ряду				
Ізоніазид (H)	4-6 мг/кг щоденно або 8-12 мг 3 рази на тиждень	200-300 мг щоденно 450-600 мг 3 рази на тиждень	300 мг щоденно 600 мг 3 рази на тиждень	300 мг щоденно 600 мг 3 рази на тиждень
Рифампіцин (R)	10-20 мг/кг щоденно	450-600 мг	600 мг	600 мг
Етамбутол (E)	25 мг/кг щоденно	800-1200 мг	1200-1600 мг	1600-2000 мг
Піразинамід (Z)	30-40 мг/кг щоденно	1000-1750 мг	1750-2000 мг	2000-2500 мг
2 група: ін'єкційні ПТП				
Стрептоміцин (S) (1 г)	15-20 мг/кг Щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг

Канаміцин (Km) (1 г)	15-20 мг/кг Щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Амікацин (Am) (1 г)	15-20 мг/кг Щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Капреоміцин (Cm) (1 г)	15-20 мг/кг Щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
3 групи: фторхінолони				
Офлоксацин (Ofx) (200, 300, 400 мг)	15-20 мг/кг Щоденно	800 мг	800 мг	800-1000 мг
Левовфлоксацин (Lfx) (250 мг, 500 мг)	7,5-10 мг/кг Щоденно	500 мг	750 - 1000 мг	750-1000 мг
Моксифлоксацин (Mfx) (400 мг)	7,5-10 мг/кг Щоденно	400 мг	400 мг	400 мг
Гатифлоксацин (Gfx) (400 мг)	7,5-10 мг/кг Щоденно	400 мг	400 мг	400 мг
4 група: бактеріостатичні ПТП II ряду				
Етіонамід (Et) (250 мг)	15-20 мг/кг Щоденно	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Протіонамід (Pt) (250 мг)	15-20 мг/кг Щоденно	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Циклосерин (Cs) (250 мг)	15-20 мг/кг Щоденно	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Теризидон (Trz) (250 мг, 300 мг)	15-20 мг/кг Щоденно	500-600 мг	600-750 мг	750-900 мг
Пара-аміносаліцилова	150 мг/кг	8 г	8 г	8-12 г
Препарат, доза у одиниці випуску		Маса тіла		
кислота (PAS) (4 г на одиницю виміру)		Щоденно		
Натрієва сіль пара-аміносаліцилової кислоти		Доза залежить від форми випуску (дивитися в інструкції до препарату)		
Тіоацетазон (Th)		150 мг для дорослих		
5 група: препарати з невизначеною ефективністю (не рекомендуються для рутинного застосування у хворих на МР ТБ, за необхідності застосовуються для хворих на РРТБ, якщо відсутні інші можливості для формування схеми з 4-х ПТП з 1-4 груп)				
Клофазимін (Cfz)		100-300 мг для дорослих. Деякі лікарі починають з 300 мг і зменшують дозу до 100 мг через 4-6 місяців лікування		
Амоксицилін клавуланова кислота (Amx/Clv)		875-125 мг двічі на день або 500/125 мг тричі на день. Дозування у 1000/250 мг також використовувалося, але побічні ефекти можуть обмежити таке дозування		
Кларитроміцин (Clr)		500 мг для дорослих двічі на день		
Лінезолід (Lzd)		600 мг для дорослих двічі на день. Зазвичай лікарі зменшують дозу до 600 мг один раз на день через 4-6 місяців лікування для зменшення побічних ефектів		
Ізоніазид у високих дозах		16-20 мг/кг щоденно. Застосовують тільки як додатковий препарат п'ятий препарат у схемі лікування при задовільній		

	переносимості
Препарат, доза у одиниці випуску	Маса тіла
кислота (PAS) (4 г на одиницю виміру)	Щоденно
Натрієва сіль пара-аміносаліцилової кислоти	Доза залежить від форми випуску (дивитися в інструкції до препарату)
Тіоацетазон (Th)	150 мг для дорослих
5 група: препарати з невизначеною ефективністю (не рекомендуються для рутинного застосування у хворих на МР ТБ, за необхідності застосовуються для хворих на РРТБ, якщо відсутні інші можливості для формування схеми з 4-х ПТП з 1-4 груп)	
Клофазимін (Cfz)	100-300 мг для дорослих. Деякі лікарі починають з 300 мг і зменшують дозу до 100 мг через 4-6 місяців лікування
Амоксицилін клавуланова кислота (Amx/Clv)	875-125 мг двічі на день або 500/125 мг тричі на день. Дозування у 1000/250 мг також використовувалося, але побічні ефекти можуть обмежити таке дозування
Кларитроміцин (Clr)	500 мг для дорослих двічі на день
Лінезолід (Lzd)	600 мг для дорослих двічі на день. Зазвичай лікарі зменшують дозу до 600 мг один раз на день через 4-6 місяців лікування для зменшення побічних ефектів
Ізоніазид у високих дозах	16-20 мг/кг щоденно. Застосовують тільки як додатковий препарат п'ятий препарат у схемі лікування при задовільній переносимості

Серед протитуберкульозних препаратів II ряду бактерицидну дію мають тільки фторхінолони. Препарати цієї групи слід призначати за даними ТМЧ. За активністю у відношенні МБТ *in vitro* та на тваринних моделях фторхінолони розподіляються наступним чином: моксифлоксацин = гатіфлоксацин > левофлоксацин > офлоксацин = ципрофлоксацин. Отже, моксифлоксацин та гатіфлоксацин високоактивні у відношенні МБТ, левофлоксацин – високоактивний, офлоксацин та ципрофлоксацин – менш активні.

Препарати 4 групи додають до стандартного режиму ХТ (2) та індивідуального режиму (1-3) на підставі даних ТМЧ, анамнезу попереднього лікування, ефективності цих препаратів, переносимості та їх вартості.

Препарати групи 5 не рекомендуються, як правило, для рутинного застосування при лікуванні хворих на МР ТБ через недостатній клінічний досвід їх застосування та недоведену в рандомізованих дослідженнях ефективність. Їх призначають у разі розширеної медикаментозної резистентності МБТ, коли неможливо забезпечити адекватний режим ХТ з препаратами груп 1-4.

Протитуберкульозні препарати II ряду відрізняються гіршою переносимістю, ніж препарати I ряду і викликають тяжкі побічні реакції в 20 – 30 % хворих.

Протитуберкульозні препарати використовують лише у стандартних комбінаціях, які визначаються клінічною категорією обліку хворого.

Сучасні схеми лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень забезпечують високу ефективність лікування. Зазвичай припинення бактеріовиділення досягають в 90 % хворих, які звершили основний курс хіміотерапії. Проте, на сьогодні в Україні до 30 % хворих дочасно припиняють лікування, що негативно впливає на

показники ефективності. З урахуванням пацієнтів, які перервали лікування відсоток ефективного лікування в Україні становить 60 – 65 %, що набагато нижче встановленого ВООЗ критерію – 85 %. Перевагою схем лікування хворих з новими випадками туберкульозу є низька вартість. Вартість препаратів в схемах лікування нових випадків та рецидивів захворювання становить відповідно 250 та 400 грн.

Неуспішне лікування серед пацієнтів з високою прихильністю до протитуберкульозної хіміотерапії спостерігають тільки у разі визначення хіміорезистентної форми захворювання або у разі виникнення тяжких побічних реакцій, які унеможливають проведення повноцінної хіміотерапії.

Отже на сьогодні слабкою ланкою в протитуберкульозному лікуванні є його тривалість, через яку значна кількість хворих перериває основний курс хіміотерапії, що призводить до формування хронічних та хіміорезистентних форм захворювання. Цей недолік вказує на необхідність застосування нових інструментів у лікуванні туберкульозу. Одним з таких інструментів було впровадження нових антибактеріальних засобів, які мають активність у відношенні мікобактерій туберкульозу (фторхінолони), а також більш активних препаратів, які дозволять скоротити курс хіміотерапії і тим самим покращати сприяння лікуванню.

Прогресивним у цьому напрямку була розробка рифампіцинів подовженої дії (рифапентин) і широке застосування фторхінолонів для лікування туберкульозу. Однак потрібний новий препарат з принципово відмінним механізмом дії щодо мікобактерій туберкульозу. Наше розуміння туберкульозної бактерії і її взаємодії з людиною революційно змінилось. У 1998 році, коли був опублікований повний геном *M. tuberculosis* H37Rv, революційно змінилось наше розуміння туберкульозної бактерії і її взаємодії з людиною. Це означає, що розкрито багато нових мішеней впливу на мікобактерії туберкульозу. Було розроблено декілька нових хімічних сполук, що впливають на мікобактерії туберкульозу, а саме нітроїмідазопиран PA-824, який може бути основою нового протитуберкульозного препарату. PA-824 ушкоджує мікобактерії туберкульозу за двома механізмами – порушення синтезу білка і жирних кислот, що відрізняє його від усіх протитуберкульозних препаратів. В лабораторних тестах ця субстанція має виражений бактерицидний ефект у відношенні мікроорганізмів, що розмножуються і персистують. Вважається, що цей препарат дозволить скоротити курс лікування. Однак його поява ще потребує значних коштів і часу – препарат знаходиться тільки на II стадії випробовувань.

Незважаючи на нові можливості для розробки протитуберкульозних препаратів, лишається дуже багато перешкод на шляху від наукових розробок до впровадження нового препарату у медичну практику, насамперед фінансові. На розробку нового препарату від синтезу молекули до клінічних випробовувань необхідно 500 млн. дол. США, а увесь фармакологічний ринок країн, що розвиваються, не перевищує 350 млн. дол. США. Створення Світового альянсу по розробці протитуберкульозних ліків (Лондон, 1998) було спрямовано на об'єднання світових інтелектуальних і фінансових, державних і приватних зусиль для розробки нового препарату. Такі компанії як GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis у партнерстві з Національним інститутом Здоров'я США розробляють новий препарат, який базується на природному антибактерійному засобі тіолактоміцині. Очікують його появу до 2015 року.

Сьогодні вже проводяться експериментальні та клінічні дослідження по скороченню основного курсу хіміотерапії за рахунок використання у схемах лікування моксифлоксацину, який має високу бактерицидну дію у відношенні до мікобактерій

туберкульозу. За даними експериментальних робіт на тваринних моделях (миші) схеми лікування, які включають моксифлоксацин дозволяють в більш короткі терміни досягти відсутності росту колоній мікобактерій туберкульозу з ушкоджених органів. Планується скоротити курс лікування до 2-х місяців. Проте, щоб остаточно визначитись з терміном лікування хворих з новими випадками туберкульозу необхідно проводити велику кількість клінічних досліджень з вивченням не тільки безпосередніх, а й віддалених результатів за кількістю рецидивів туберкульозу.

Підсумовуючи вищенаведене, можна заключити, що на сьогодні в Україні проводять лікування туберкульозу згідно з міжнародними стандартами. В Україні зареєстровані та застосовуються усі відомі протитуберкульозні препарати I та II ряду для лікування нових та повторних випадків захворювання. Протитуберкульозні препарати призначаються тільки у стандартних схемах хіміотерапії, які визначаються клінічною категорією хворих.

Ефективність лікування хворих з новими випадками туберкульозу недостатня за рахунок пацієнтів, які дочасно переривають лікування. Серед пацієнтів, які завершують основний курс хіміотерапії, виліковування досягають в 90 % випадків. Неуспішне лікування серед цих хворих спостерігають за рахунок мультирезистентних форм захворювання або виникнення тяжких побічних реакцій.

Значна тривалість лікування хворих з новими випадками захворювання (6 – 8 місяців) потребує планування наукових досліджень по скороченню терміну основного курсу хіміотерапії за рахунок застосування нових протитуберкульозних препаратів.

Профілактика туберкульозу

Профілактика туберкульозу включає 2 компоненти – первинну та вторинну профілактику.

Первина профілактика полягає у попередженні інфікування та реінфікування мікобактеріями туберкульозу, вторинна – у попередженні розвитку активного туберкульозу у інфікованих осіб.

Своєчасна діагностика, ізоляція заразного хворого та ефективне лікування – це основні компоненти первинної профілактики туберкульозу, які спрямовані на переривання ланцюга передачі інфекції.

Інші методи первинної профілактики спрямовані на попередження зараження за допомогою впровадження заходів інфекційного контролю за туберкульозом шляхом:

- адміністративного контролю (розділення потоків хворих, раціонального розміщення відділень у протитуберкульозному закладі, ізоляції заразних хворих до припинення бактеріовиділення методом мікроскопії мазка мокротиння);
- інженерного контролю за навколишнім середовищем (вентиляційних систем та використання ламп ультрафіолетового випромінювання);
- особистого захисту органів дихання (гігієна кашлю хворих, хірургічні маски у хворих бактеріовиділювачів, респіратори з гепафільтрами у медичного персоналу, який працює з хворими, які мають позитивний мазок мокротиння).

Важливим профілактичним заходом в контролі за туберкульозом є первинна профілактика туберкульозу за допомогою щеплення вакциною БЦЖ, яка названа на честь науковців, які її розробили – А. Кальмета та К. Герена. Ця вакцина – жива і містить ослаблені особини мікобактерій бичачого штаму.

Перша вакцина БЦЖ була отримана в 1921 році шляхом багаточисельних циклів пасерування ізоляту мікобактерій бичачого штаму протягом 13 років. В результаті

наступних циклів пасерування в різних лабораторіях були отримані різні вакцинальні штами з фенотиповими та генетичними відмінностями. Для попередження подальших відхилень від першої вакцини БЦЖ ВООЗ із 1956 зберігає ліофілізовані (сухі) посівні серії вакцинальних штамів. Нові партії вакцини отримують із посівного матеріалу шляхом його культивування в штучних умовах на поживних середовищах. Через 6 – 9 днів культура вилучається із поживного середовища, фільтрується, концентрується, гомогенізується та розбавляється перед ліофілізацією остаточного продукту. Розведена вакцина містить як живі, так і вбиті мікобактерії. Кількість культивованих бацил та біохімічний склад вакцини варіюють залежно від штаму та способу її виготовлення. Існує велика кількість штамів вакцини БЦЖ, проте, на французький пастерівський штам 1173 P2, данський та токійський штам, штам фірми „Глаксо” приходиться 90 % вакцинацій у світі. За ефективністю жоден штам не виділяється серед інших і не існує консенсусу у відношенні того, який штам слід застосовувати для вакцинації дітей.

В Україні тривалий час до 2008 року застосовували вакцину БЦЖ штаму Росія-1. З 2008 року почали застосовувати вакцину штаму SSI (Данія).

При первинній імунізації під впливом вакцини БЦЖ мобілізується Т- та В-система імунітету. Стимуляція клітинного імунітету проявляється підвищенням фагоцитуючої активності макрофагів та супроводжується розвитком гіперчутливості уповільненого типу. Вакцина БЦЖ має доведений захисний ефект у відношенні розвитку туберкульозного менінгоенцефаліту та дисемінованого туберкульозу у дітей. Ці форми захворювання у дітей навіть при наявності лікування є смертельно небезпечними. За даними метааналізу опублікованої літератури щодо протективної дії вакцини БЦЖ доведено, що вона захищає від розвитку менінгіту в 73 % випадках, міліарного туберкульозу – в 77 % випадків. Аналіз випадків смерті дітей від туберкульозу в Україні показав, що у 96 % дітей був відсутній знак БЦЖ.

За останні роки вакцинація БЦЖ дозволила врятувати тисячі життів. Проте, вона не захищає від інфікування туберкульозом, не попереджає реактивацію латентної туберкульозної інфекції в активне захворювання і, таким чином, має обмежений вплив на передачу мікобактерій туберкульозу в популяції.

Основним недоліком цієї вакцини є недостатня імуногенність і, таким чином, недостатня превентивна дія у відношенні захворювання на туберкульоз. Забезпечити достатню імуногенність, не збільшуючи реактогенність живої вакцини (реакцію на вакцину з боку організму), досить складно. Збільшення кількості живих бактерій штаму *Mycobacterium bovis* у вакцинальній дозі підвищує імуногенність вакцини і одночасно кількість післявакцинальних ускладнень, у тому числі випадків розвитку активного туберкульозу, викликаного вакцинальним штамом *Mycobacterium bovis*. Тому актуальним є розробка нової вакцини, яка б забезпечувала адекватну імунну (Т-клітинну) відповідь, що необхідно для довготривалого й ефективного захисту від туберкульозу. Серед цих нових розробок заслуговує на увагу вакцина з посиленними антигенними властивостями або вакцина з додатковими антигенами, які мають стимулюючу дію на Т-клітини імунної системи. Обидві вакцини на тваринних моделях більш ефективні, ніж БЦЖ. Випробовується також вакцина, яка містить ДНК мікобактерій. В даний час ці вакцини підготовлені для клінічних випробувань.

Незважаючи на те, що БЦЖ далека від ідеалу вакцини, в країнах з високим тягарем туберкульозу, який перевищує епідемічний бар'єр (50 випадків на 100 тис. населення), навіть в країнах, де поширена ВІЛ-інфекція, всі діти грудного віку мають отримати одну

дозу вакцини БЦЖ. Побічні реакції від вакцини, навіть у ВІЛ-інфікованих немовлят без клінічних проявів ВІЛ-інфекції, зустрічаються вкрай рідко. В країнах із низьким тягарем туберкульозу вакцинацію БЦЖ можна обмежити в групах ризику. Отже, незважаючи на недоліки, вакцинація БЦЖ в більшості економічних країн являється життєзберігаючим та важливим елементом стандартних заходів боротьби із туберкульозом. В Україні проводиться 3-х разове щеплення вакциною БЦЖ при народженні та 2 ревакцинації в 7 та 14 років. Про якість внутрішньошкірних щеплень БЦЖ свідчать формування шкірних знаків на місці введення вакцини, за наявності та розміром яких визначають ефективність вакцинації та оцінюють розвиток післявакцинального імунітету.

На сьогодні ВООЗ проголошує, що вакцинація усіх здорових новонароджених в країнах із високим тягарем туберкульозу є обов'язковою. Користь від вакцинації БЦЖ дітей, що народжені від матерів, із невідомим ВІЛ-статусом, перевищує ризик розвитку захворювання внаслідок інфікування вакцинальним штамом. Ці діти повинні бути вакцинованими. Ризик розвитку захворювання внаслідок інфікування вакцинальним штамом перевищує користь від вакцинації у дітей, в яких підтверджена ВІЛ-інфекція. Ці діти не повинні бути вакцинованими.

Вторинна профілактика туберкульозу полягає у застосуванні профілактичних курсів протитуберкульозного лікування з використанням ізоніазиду протягом 6 місяців або ізоніазиду у сполученні з етамбутолом або піразинамідом протягом 3-х місяців у інфікованих осіб з високим ризиком захворювання на туберкульоз. Зважаючи на поширеність медикаментозної резистентності і для попередження її розвитку на сьогодні контингенти для проведення вторинної профілактики туберкульозу обмежені лише:

- дітей та підлітків;
- дорослих, які були у близькому контакті з хворими на заразну форму туберкульозу: ВІЛ-інфіковані особи;
- хворі на ревматичні захворювання. Яким призначають інгібітори фактору некрозу пухлин.

У пацієнтів, які перехворіли на туберкульоз протирецидивні курси не застосовують через їх неефективність.

Координація ефективних дій боротьби з туберкульозом, які передбачають насамперед сучасну діагностику, лікування та профілактику, повинна проводитись при постійній співпраці між країнами для створення єдиного руху проти туберкульозу та за підвищення здоров'я усіх членів суспільства. Боротьба з туберкульозом є глобальним суспільним благом і потребує глобальних дій. Епідемія туберкульозу не буде подолана, якщо ми не об'єднаємо наші ресурси, найкращі методи та практику, а також інструменти усередині країни та за її межами.

В результаті підвищення політичного сприяння боротьбі з туберкульозом був розроблений план поширення стратегії «Зупинити туберкульоз» для того, щоб зупинити поширення туберкульозу в Європейському регіоні. Держави-члени Європейського регіону ВООЗ підтримали цей план на сесії Європейського регіонального комітету ВООЗ. Європейський план є своєрідним зразком та керівництвом для мобілізації та координації людських та фінансових ресурсів, необхідних для поширення належного контролю над туберкульозом і боротьби з ним в Регіоні, для того щоб досягти глобальних цілей ВООЗ по боротьбі з туберкульозом.

Прогноз щодо туберкульозу в світі та в Україні

Експерти ВООЗ прогнозують, якщо епідемію туберкульозу не взяти під контроль, то до 2020 року кількість інфікованих мікобактеріями туберкульозу досягне 2 млрд., з яких 150 млн. занедужають і 36 млн. помруть. За їх даними, в найближчі роки ситуація з туберкульозу знову може погіршитися, бо «розгул» мультирезистентної мікобактерії нині практично не можна обмежити.

Експерти ВООЗ припускають, що щорічний приріст хіміорезистентного туберкульозу становитиме 300 тис. нових випадків, у 80 % випадків можлива стійкість до трьох із п'яти антимікобактеріальних препаратів I ряду. Найчастіше це – стрептоміцин, ізоніазид і рифампіцин.

За прогнозами ВООЗ, з 2011 до 2015 року в світі більше 2 млн. нових випадків туберкульозної інфекції виявляться полірезистентними.

Якщо не взяти під контроль епідемію ВІЛ/СНІДу, то це теж сприятиме погіршенню ситуації з туберкульозу, оскільки майже у 15 % ВІЛ-інфікованих розвивається туберкульоз і більше 25 % з них помирає.

До того ж, до 2050 року близько 40 млн. курців можуть померти від туберкульозу, бо ризик їх захворіти в 2,0 рази більший, аніж у некурців.

Причому більшість випадків захворювання на туберкульоз буде у країнах Африки, Середземномор'я й Азії.

За даними російських фахівців, у найближчі 15 років загальна кількість хворих на туберкульоз в Росії може зрости з 91687 (у 2010 році) до 1 млн. чоловік. А якщо в країні буде реалізована програма боротьби з бідністю і якщо на одного члена родини дохід буде становити не менше не менше 250 євро на місяць при збереженні темпів інфляції на рівні 8 – 9 % за рік, то тоді загальна кількість хворих на туберкульоз скоротиться до 250 – 300 тис. чоловік за рік і захворюваність буде становити не більше 40 випадків на 100 тис. населення й не більше 400–500 випадків у пенітенціарних закладах.

Водночас ВООЗ в рамках партнерства “Зупинити туберкульоз” та Цілей тисячоліття, до яких приєдналася Україна, ставлять завдання: “До 2015 року скоротити захворюваність і смертність від туберкульозу наполовину порівняно з 1990 роком”. Це означає, що в Україні захворюваність слід знизити до 15,9, а смертність – до 4,4 на 100 тис. населення. Це дуже складне завдання. 10-річний прогноз ситуації в Україні свідчить:

а) при соціально-економічних умовах в Україні гірших, аніж сьогодні, та неприборкані епідемії ВІЛ-інфекції та росту хіміорезистентного туберкульозу, захворюваність на туберкульоз через 10 років може збільшитися в 2 – 2,5 рази, а смертність – в 2,5 – 3,0 рази;

б) при соціально-економічних умовах в країні таких же як сьогодні захворюваність і смертність від туберкульозу може стабілізуватися з повільною хвилеподібною тенденцією до зменшення – захворюваності – на $(2,7 \pm 0,5)$ %, смертності – на $(1,5 \pm 0,5)$ % щороку;

в) при соціально-економічних умовах в Україні кращих, аніж сьогодні, і/або приборканні епідемії ВІЛ-інфекції та контролю за хіміорезистентним туберкульозом, захворюваність може зменшуватися на 3,0 – 5,0 % щороку, а смертність може зменшуватися на 5,0 – 7,0 % щороку.

Заходи щодо поліпшення контролю за туберкульозом в Україні

У світі відомі чотири системи контролю за туберкульозом (додаток 9).

1. Планова радянська система.
2. ДОТС-стратегія, яка в Україні адаптована.
3. ДОТС-плюс-стратегія.
4. Стоп ТБ стратегія.

Стоп ТБ стратегія є найповнішою і найефективнішою. Її слід адаптувати до українських національних умов і впроваджувати. Однак, оскільки всі заходи Стоп ТБ стратегії одночасно неможливо реалізувати через брак коштів, матеріальних і кадрових ресурсів, то ми вважаємо за доцільне впроваджувати заходи поетапно.

А. Що стосується медичних заходів, то вони ґрунтуються на заходах адаптованої Стоп ТБ стратегії:

На 1-му етапі слід забезпечити раціональне лікування всіх хворих на туберкульоз, бо лікування є найкращим заходом профілактики туберкульозу, оскільки вже через 3–4 тижні лікування хворий, хоч і виділяє мікобактерії туберкульозу, але вони настільки ослаблені, що не здатні заразити здорових. Насамперед слід:

- налагодити систему безперервного забезпечення хворих антимікобактеріальними препаратами I та II ряду гарантованої якості;
- забезпечити контрольоване лікування усіх хворих на належному рівні у стаціонарах і амбулаторно при соціальній підтримці хворих;
- дооснастити мережу бактеріологічних лабораторій необхідним обладнанням, живильними середовищами, кадрами;
- проводити імунопрофілактику й хіміопрофілактику туберкульозу згідно чинних стандартів;
- організувати навчання фахівців стандартам діагностики, лікування, профілактики й моніторингу туберкульозу.

На 2-му етапі слід забезпечити максимальне виявлення хворих у групах ризику та у загальній медичній мережі:

- забезпечити інфекційний контроль у протитуберкульозних закладах, організувати відділення для хіміорезистентного туберкульозу;
- створити національний і регіональні комп'ютерні реєстри хворих і забезпечити моніторинг протитуберкульозних заходів;
- проводити санітарно-освітню роботу серед населення щодо симптомів туберкульозу, заходів профілактики, дотримання правил особистої гігієни;
- проводити навчання лікарів загальної медичної мережі щодо виявлення туберкульозу легень і позалегеневої локалізації, проведення контрольованого лікування у II фазі продовження;

На 3-му етапі слід:

- провести паспортизацію протитуберкульозних закладів, зокрема зробити аналіз та інвентаризацію всієї інфраструктури протитуберкульозної служби та провести її реорганізацію і реструктуризацію;
- переглянути структуру протитуберкульозних санаторіїв, деякі з них перепрофілювати для соціально-дезадаптованих хворих на туберкульоз, на базі інших – створити хоспіси, решту санаторіїв та ліжок перепрофілювати для хворих на активний туберкульоз і проведення в них основного курсу антимікобактеріальної терапії;
- планово зміцнювати матеріально-технічну базу і кадровий потенціал протитуберкульозної служби;
- впроваджувати всі решту заходи Стоп ТБ стратегії.

Б. Що стосується соціально-економічних заходів:

- постійно поліпшувати соціально-економічний розвиток суспільства, поліпшувати добробут та освіченість нашого народу;
- провести комплекс загальнодержавних заходів для стабілізації та приборкання епідемії ВІЛ-інфекції, мульти- й розширенорезистентного туберкульозу.

Індикатори поліпшення контролю за туберкульозом та викорінення його

Поліпшення контролю за туберкульозом і невідпинне поліпшення епідемічних показників з цієї недуги можливе за досягнення таких показників:

- а) якщо серед прогнозованих нових випадків туберкульозу у 70 % буде виявлене бактеріовиділення;
- б) якщо буде виліковано 85 % бактеріовиділювачів;
- в) якщо до 2015 року основні епідемічні показники (захворюваність, поширеність, смертність) будуть зменшені на 50 % порівняно з 1990 роком;
- г) туберкульоз вважатиметься викоріненим (знищеним), якщо показник поширеності туберкульозу складатиме менше 1 випадку на 1 мільйон населення на рік (ці цілі ВООЗ ставить до 2050 року).

Це бажання, на наш погляд, втрачає реальність через невідпинне зростання епідемії ВІЛ/СНІДу та хіміорезистентного туберкульозу. Це два основних гальма, які заважають взяти епідемію туберкульозу під контроль.

Додатки

Додаток 1 – Світові показники всіх форм туберкульозу, включаючи ТБ / ВІЛ / СНІД (дані ВООЗ)

На 100 тис. нас. по роках	1990	1995	2000	2005	2008	2009	2010
Всього:							
Смертність	25	24	22	19	17	16	15
Поширеність	263	256	250	214	190	183	178
Захворюваність	144	141	141	139	133	130	128
Африка:							
Смертність	35	34	36	34	31	30	30
Поширеність	331	325	358	367	342	332	332
Захворюваність	215	235	279	302	286	279	276
Америка:							
Смертність	7,5	5,2	3,8	3,0	2,7	2,3	2,2
Поширеність	92	70	56	45	40	37	36
Захворюваність	58	49	41	35	31	30	29
Східний Середземноморський регіон							
Смертність	31	30	29	22	17	16	16
Поширеність	266	258	248	206	177	175	173
Захворюваність	120	121	117	113	110	110	109
Європа:							
Смертність	13	11	8,6	8,2	6,9	6,5	6,8
Поширеність	92	83	77	69	65	64	63
Захворюваність	54	54	56	52	49	48	47
Південно-східна Азія:							
Смертність	44	44	42	36	31	29	27
Поширеність	457	462	456	359	307	291	278
Захворюваність	214	215	215	210	201	197	193
Західний Тихоокеанський регіон:							
Смертність	20	16	12	9,8	7,9	7,7	7,5
Поширеність	249	228	201	170	150	143	139
Захворюваність	157	136	119	105	98	95	93

Додаток 2 – Показники щодо всіх форм туберкульозу, включаючи ТБ/ВІЛ/СНІД, в Європі, Україні та сусідніх з нею країн (дані ВООЗ)

На 100 тис. нас. по роках	1990	1995	2000	2005	2008	2009	2010
Європа:							
Смертність	13	11	8,6	8,2	6,9	6,5	6,8
Поширеність	92	83	77	69	65	64	63
Захворюваність	54	54	56	52	49	48	47
Україна:							
Смертність	8,8	15,0	22,3	25,3	22,3	18,2	16,6
Поширеність	190,0	193,1	248,5	219,1	192,1	182,7	171,8
Захворюваність	31,8	41,6	60,1	84,1	77,8	72,7	68,4
Російська Федерація:							
Смертність	46	34	22	23	19	17	18
Поширеність	220	185	174	144	137	136	136
Захворюваність	107	107	122	107	107	106	106
Білорусія:							
Смертність	22	17	8,5	11	11	11	11
Поширеність	154	134	94	102	101	101	98
Захворюваність	80	81	74	72	72	71	70
Польща:							
Смертність	4,4	4,3	2,9	2,3	2,3	2,1	2
Поширеність	62	61	41	31	28	29	29
Захворюваність	49	48	33	25	23	23	23
Угорщина:							
Смертність	3,5	4,3	3,5	1,9	1,2	1,2	1,3
Поширеність	50	62	43	25	21	19	19
Захворюваність	40	48	35	21	16	15	15
Словаччина:							
Смертність	1,9	2	1	0,9	0,8	0,7	0,6
Поширеність	39	44	28	21	13	11	9,6
Захворюваність	32	34	22	15	12	9,7	8
Молдова:							
Смертність	23	17	21	21	19	19	23
Поширеність	224	191	229	226	251	267	277
Захворюваність	114	114	136	164	175	178	182
Болгарія:							
Смертність	7,7	2,8	4,2	3,6	3,1	4	4,2
Поширеність	76	51	52	58	54	54	54
Захворюваність	46	46	46	46	43	41	40
Румунія:							
Смертність	13	9	9,8	8,2	7,6	7,1	7
Поширеність	261	215	242	237	191	177	159
Захворюваність	143	143	167	164	134	125	116

Додаток 3 – Захворюваність і смертність від туберкульозу в Україні

Роки	Захворюваність	Смертність
1950	243,7	немає даних
1951	225,7	немає даних
1952	232,9	немає даних
1953	232,4	немає даних
1954	230,2	немає даних
1955	219,7	немає даних
1956	197,3	56,2
1957	193,6	52,2
1958	190,5	45,2
1959	170,1	43,9
1960	162,3	37,5
1961	155,8	34,4
1962	145,8	35,2
1963	131,7	32,1
1964	122,4	27,7
1965	114,4	26,8
1966	105,3	25,3
1967	92,6	24,6
1968	88,1	23
1969	82,4	21,6
1970	76,7	20
1971	72,1	18,9
1972	67,1	17,6
1973	65,1	15,5
1974	62,7	13,4
1975	58,0	13,7
1976	53,1	12,6
1977	51,6	12,1
1978	47,7	11,2
1979	47,1	11,7
1980	45,8	10,9
1981	44,7	10
1982	43,1	9,8
1983	42,2	9,9
1984	41,9	10,5
1985	41,3	10,3
1986	39,3	8,5
1987	38,2	8,7
1988	35,6	8,6
1989	34,5	8,4

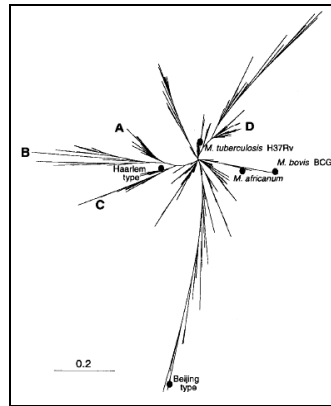
Роки	Захворюваність	Смертність
1990	31,8	8,8
1991	32,1	9,3
1992	34,8	10
1993	38,2	11,1
1994	39,7	11,7
1995	41,6	15,0
1996	45,8	16,1
1997	49,1	17,1
1998	55,2	15,6
1999	54,3	19,9
2000	60,1	22,3
2001	75,1	22,6
2002	83,3	20,4
2003	85,1	21,8
2004	80,9	22,6
2005	84,1	25,3
2006	83,2	22,3
2007	79,8	22,4
2008	77,8	22,3
2009	72,7	18,2
2010	68,4	16,6
2011	67,2	15,2

Додаток 4 – Контингент хворих на активний туберкульоз у поєднанні з хворобою, зумовленою вірусом імунодефіциту людини (СНІД) в Україні

Україна	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
абс	2344	3227	3884	4588	5531	6041	6903	7196
на 100 тис	4,9	6,9	8,3	9,9	12,0	13,1	15,1	15,8
Смертність	н/д	1392	1606	1827	2269	2539	2749	2765
на 100 т	н/д	3,0	3,4	3,9	4,9	5,5	6,0	6,1

Додаток 5 – Матеріально-технічна база та кадровий потенціал протитуберкульозної служби України

Показники	1990	2010	2011	Δ
Тубдиспансерів	185	112	109	76 (41,09 %)
Ліжок тубдиспансерах у	35800	24385	23500	12300 (34,36 %)
Тубсанаторіїв	136	91	91	45 (33,09 %)
Ліжок тубсанаторіях у	23975	12573	12328	11647 (48,58 %)
Всіх ліжок	59775	35112	28307	31468 (52,65 %)
Фтизіатрів	3624	2795	2748	876 (24,17 %)

Додаток 6 – Філогенетичне дерево родин та підвидів *M. tuberculosis complex*Рис. 1 – Філогенетичне дерево родин та підвидів *M. tuberculosis complex*

Додаток 7 – Вид *M. tuberculosis* в мокротинні хворого на туберкульоз легень при мікроскопії

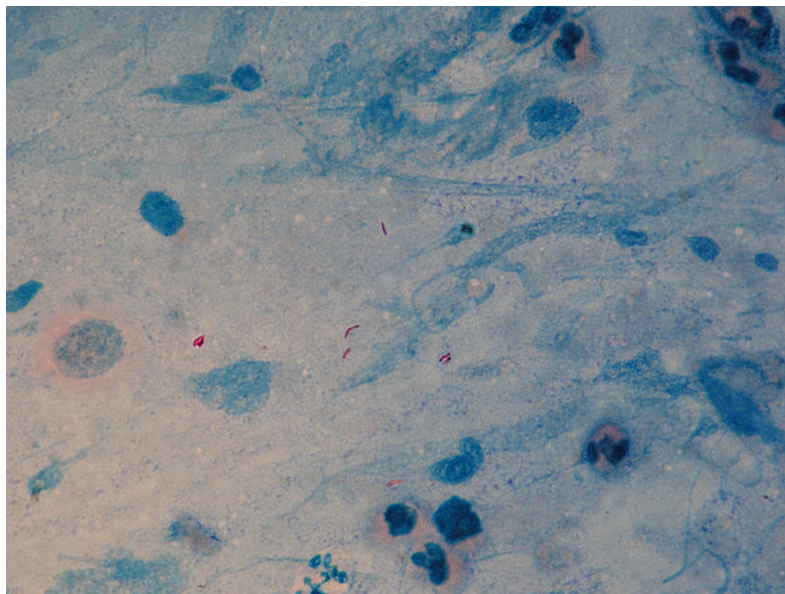


Рис. 2 – *M. tuberculosis* в мокротинні хворого на туберкульоз легень.
(Забарвлення за Ціль-Нільсеном, збільшення: x 1000)

Додаток 8 – Вид *M. tuberculosis* в мокротинні хворого на туберкульоз легень при мікроскопії та аураміновому забарвленні

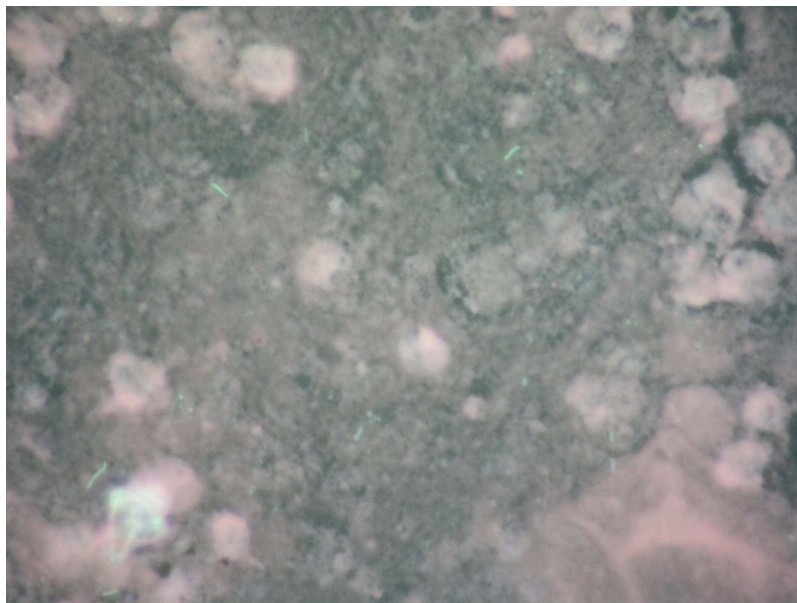


Рис. 3 – *M. tuberculosis* (зелене світіння) в мокротинні хворого на туберкульоз легень. Забарвлення аураміновим методом, збільшення: x 1000

Додаток 9 – Характеристика систем контролю за туберкульозом

Планова радянська система

Планова радянська система, що створена М.О.Семашко (1874 – 1949), декларує:

- формування системи протитуберкульозних закладів (туберкульозні кабінети, протитуберкульозні диспансери із стаціонарами та без стаціонарів, туберкульозні санаторії);
- виявлення хворих на туберкульоз, в основному активне (щорічна масова скринінгова туберкулінодіагностика серед дітей до 14 років; скринінгова флюорографія серед населення віком з 15 років кожні два роки, а серед декретованих контингентів щороку), а також, як виняток, пасивне (за зверненням) та мікроскопія мазка;
- складну, деталізовану клінічну класифікацію туберкульозу;
- діагностику туберкульозу із застосуванням комплексу різних коштовних методів (бактеріологічних, рентгенологічних, ендоскопічних, імунологічних тощо);
- трьохетапне індивідуальне лікування хворих на туберкульоз (стаціонар, санаторій та амбулаторне долікування) тривалістю 9 – 12 міс. із застосуванням антимікобактеріальних препаратів і патогенетичних середників, а також хірургічних методів лікування;
- профілактику туберкульозу, що включає: імунізацію вакциною БЦЖ до 30-річного віку, яка за останні роки змінилася триразовою вакцинацією (5-й день життя, 7-та та 14-річний вік); хіміопрфілактику, санітарну та соціальну профілактику;
- диспансеризацію хворих на туберкульоз та здорових, що одужали від туберкульозу, усіх контактних, інфікованих дітей.

ДОТС-стратегія

Донині ДОТС-стратегія була однією з найефективніших програм контролю за поширенням туберкульозу. ДОТС-стратегія, яка розроблена ВООЗ у 1994 р., включає 5 компонентів:

1. Постійна підтримка програми боротьби з туберкульозом з боку уряду і регіональних органів управління охороною здоров'я.
2. Виявлення випадків захворювання на туберкульоз за допомогою мікроскопічного дослідження харкотиння 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 харкотиння під безпосереднім спостереженням медичних працівників.
4. Регулярне, безупинне забезпечення всіма необхідними протитуберкульозними препаратами гарантованої якості.
5. Стандартна система реєстрації і звітності для проведення оцінки як результатів проведеного лікування, так і програми боротьби з туберкульозом у цілому.

Адапована ДОТС-стратегія

Адапована ДОТС-стратегія в Україні затверджена наказом МОЗ України від 15.11.2005 р. № 610 «Про впровадження в Україні Адапованої ДОТС-стратегії». Ним затверджена така Концепція Адапованої ДОТС-стратегії:

- I. Політичну та фінансову підтримку програми боротьби з туберкульозом забезпечувати на рівні Уряду та адміністративних територій країни.
- II. Виявлення хворих на активні форми туберкульозу здійснювати:
 - за зверненням в лікувально-профілактичні заклади (ЛПЗ) за методом мікроскопії

мазка та рентгенофлюорографії;

- шляхом проведення туберкулінодіагностики серед груп ризику у дітей;
- шляхом проведення скринінгової флюорографії або мікроскопії мазка серед груп ризику у дорослих.

III. Діагностику туберкульозу здійснювати шляхом:

- проведення мікроскопії мазка;
- посіву харкотиння і визначення чутливості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів;
- рентгенологічної діагностики;
- використання інших лабораторних та інструментальних методів дослідження (за показанням).

IV. Лікування хворих на туберкульоз забезпечувати шляхом:

- проведення стандартизованого контрольованого короткострокового режиму антимікобактеріальної терапії хворим 1, 2, 3 категорій під безпосереднім контролем медичного працівника;
- призначення п'ятикомпонентного стандартизованого контрольованого режиму антимікобактеріальної терапії хворим на тяжкі форми туберкульозу;
- проведення стандартизованого п'яти-, шестикомпонентного режиму антимікобактеріальної терапії хворим на мультирезистентний туберкульоз до отримання тесту лікарської чутливості, а у подальшому призначення індивідуальних схем лікування;
- призначення хірургічного лікування туберкульозу за показанням;
- здійснення контролю за ефективністю лікування за когортним аналізом;
- проведення лікування в інтенсивній фазі переважно у стаціонарі, у фазі продовження – переважно амбулаторно під контролем медичного працівника;
- надання дозволу на призначення препаратів II ряду за рішенням консилиуму обласних (Кримського республіканського, Київського та Севастопольського міських) протитуберкульозних диспансерів, в яких функціонують лабораторії з діагностики туберкульозу III рівня;
- здійснення паліативного лікування хворим з розширеною медикаментозною резистентністю у разі неможливості призначення чотирьох антимікобактеріальних препаратів I та II ряду.

V. Забезпечення протитуберкульозних закладів антимікобактеріальними препаратами проводити шляхом закупівлі препаратів I та II ряду за рахунок Державного бюджету України та залучення позабюджетних коштів.

VI. Моніторинг за туберкульозом здійснювати шляхом:

- створення національного та регіонального комп'ютерного реєстру хворих на туберкульоз;
- створення системи моніторингу ефективності програми боротьби з туберкульозом;
- здійснення моніторингу діагностичних та лікувальних заходів;
- затвердження та впровадження рекомендованих ВООЗ обліково-звітних статистичних форм.

VII. Профілактику туберкульозу проводити шляхом:

- призначення хіміопрофілактики контактним, інфікованим мікобактеріями туберкульозу дітям, особам, які віднесені до контингентів групи ризику щодо захворювання на туберкульоз та ВІЛ-інфікованим;

- вакцинації та ревакцинації вакциною БЦЖ.

VIII. Заходи щодо запобігання поширенню ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу (поєднання туберкульозу та ВІЛ-інфекції) здійснювати шляхом координації національних програм з туберкульозу та ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Стоп ТБ стратегія.

6 компонентів Стоп ТБ стратегії:

1. Покращення якості ДОТС-стратегії:

- Політична підтримка зі збільшенням та розширенням фінансування.
- Діагностування захворювання за допомогою бактеріологічних досліджень.
- Стандартизований режим лікування, нагляд і підтримка пацієнта.
- Ефективна система поставок препаратів гарантованої якості.
- Система контролю і оцінка впливу на ситуацію з туберкульозом.

2. Вирішення особливих задач щодо ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу, туберкульозу з множинною медикаментозною стійкістю та інших спеціальних проблем.

- Спільні дії у боротьбі із ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом.
- Профілактика і контроль туберкульозу, резистентного до антимікобактеріальних препаратів, в тому числі застосування ДОТС-плюс стратегії.

● Прийняття заходів щодо груп ризику та особливих ситуацій.

3. Посилення системи охорони здоров'я.

- Активна участь у державних і глобальних проектах.
- Введення нових методів боротьби із туберкульозом, що посилюють систему охорони здоров'я.

● Адаптування нововведень з інших сфер для посилення боротьби із туберкульозом.

● Практичний підхід до боротьби із легеневиими захворюваннями – покращання медичної допомоги пацієнтам, хворим на туберкульоз, та іншим пацієнтам, хворим на респіраторні захворювання.

4. Залучення всіх медичних закладів до боротьби з туберкульозом.

- Державні й приватні медичні заклади.
- Міжнародні стандарти, що регулюють надання медичної допомоги пацієнтам, хворим на туберкульоз.

5. Надання підтримки пацієнтам і залучення громадськості.

- Залучення громадськості до проблеми туберкульозу.
- Пропаганда, комунікація та соціальна мобілізація.

6. Проведення досліджень та заохочення до їх проведення.

- Оперативні дослідження в межах програм.
- Співпраця у питаннях розробки нових методів діагностування, нових препаратів і вакцин.

Перелік скорочень

АЗПСМ	Амбулаторія загальної практики-сімейної медицини
АРТ	Антиретровірусна терапія
ВДТБ	Хворі з вперше діагностованим випадком туберкульозу (новий випадок)
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ДОТ	Безпосередній нагляд медичних працівників за прийомом протитуберкульозних препаратів
Заклад ПМД	Заклад первинної медичної допомоги
ЗЗТБ	Залишкові зміни туберкульозу
ЗП-СМ	Загальна практика-сімейна медицина
ЗП-СЛ	Лікар загальної практики – сімейний лікар
ІТБ	Інший випадок туберкульозу
ІФ	Інтенсивна фаза
КН	Клінічна настанова
КСБ	Кислотостійкі бактерії
КТ	Комп'ютерна томографія
ЛПП	Лікування після перерви
ЛТІ	Латентна туберкульозна інфекція
МБТ	Мікобактерія туберкульозу
МР ТБ (MDR)	Мультирезистентний туберкульоз
НЛТБ	Невдача лікування випадку туберкульозу
ОКХТ	Основний курс хіміотерапії
ПЗТБ	Позалегеневий туберкульоз
ПМД	Первинна медична допомога
ПТП	Протитуберкульозні препарати
ПФ	Підтримуюча фаза
РМР ТБ	Ризик мультирезистентного туберкульозу
РРТБ	Туберкульоз із розширеною резистентністю
РТБ	Рецидив туберкульозу
СНІД	Синдром набутого імунодефіциту людини
ТБ	Туберкульоз
ТБЛ	Туберкульоз легень
ТМЧ	Тест медикаментозної чутливості
ТО	Туберкулінова одиниця

УЗД	Ультразвукове дослідження
ФАП	Фельшерсько-акушерський пункт
ХДР	Розширена медикаментозна резистентність
ХП	Хіміопрофілактика
ХРТБ	Хіміорезистентний туберкульоз
ХТ	Хіміотерапія
ЦЛКК	Центральна лікарська консультативна комісія
ЦНС	Центральна нервова система
Am	Амікацин
Amx/Clv	Амоксицилін/клавуланова кислота
Cfx	Ципрофлоксацин
Cfz	Клофазимін
Clr	Кларитроміцин
Cm	Капреоміцин
Cs	Циклосерин
E	Етамбутол
Et	Етіонамід
Gfx	Гатіфлоксацин
H	Ізоніазид
Km	Канаміцин
Lfx	Левофлоксацин
Lzd	Лінезолід
Mfx	Моксифлоксацин
Ofx	Офлоксацин
PAS (або ПАСК)	Парааміносаліцилова кислота
Pt	Протіонамід
Q	Препарати групи фторхінолонів
R	Рифампіцин
Rfb	Рифабутин
S	Стрептоміцин
Th	Тіоацетазон
Trz	Теризидон
Z	Піразинамід