

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ТА ПАТЕНТНО-
ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ**

**ОРГАНІЗАЦІЯ ВИЯВЛЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ**

(методичні рекомендації)

Київ – 2014

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ТА ПАТЕНТНО-
ЛЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ

«УЗГОДЖЕНО»

Начальник лікувально-
організаційного управління
НАМН України
член-кореспондент НАМН України,
професор

В. В. Лазоришинець

“ ___ ” _____ 2014 р.

«УЗГОДЖЕНО»

Директор
Департаменту реформ та розвитку медичної
допомоги МОЗ України

М. К. Хобзей

“ ___ ” _____ 2014 р.

ОРГАНІЗАЦІЯ ВИЯВЛЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ
ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

(методичні рекомендації)

Заклад-розробник:

Державна установа “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України” (НІФП НАМН)

Укладачі:

Мельник Василь Михайлович – завідувач відділом епідеміологічних та організаційних проблем фтизіопульмонології НІФП НАМН, д-р мед. наук, професор, (044) 273–32–84;

Матусевич Валентина Георгіївна – старший науковий співробітник НІФП НАМН, канд. мед. наук, (044) 275–41–22;

Новожилова Ірина Олексіївна – старший науковий співробітник НІФП НАМН, канд. мед. наук, (044) 275–41– 22;

Юхимець Володимир Олексійович – д-р мед. наук, вчений секретар НІФП НАМН, (044) 275–55–44;

Линник Микола Іванович – науковий співробітник НІФП НАМН, канд. мед. наук, (044) 275–41–22;

Антоненко Лариса Федорівна – старший науковий співробітник НІФП НАМН, (044) 275–41–22;

Ареф’єва Людмила Вікторівна – старший науковий співробітник НІФП НАМН, (044) 275–40–11;

Бушура Ірина Валеріївна – мол. наук. співроб. НІФП НАМН, (044)275–41–22;

Приходько Алла Миколаївна. – наук. співроб. НІФП НАМН, (044)275–40–11.

Рецензенти:

Кужко М. М. – завідувач відділенням фтизіопульмонології НІФП НАМН, д-р мед. наук, професор;

М’ясніков В. Г. – професор кафедри фтизіатрії та пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, д-р мед. наук, професор

Голова профільної проблемної комісії МОЗ та НАМН України – академік НАМН України, д-р мед. наук, професор Ю. І. Фещенко

Голова експертної комісії – д-р мед. наук, професор В. М. Мельник

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- АМБП – антимікобактеріальні препарати;
АМБТ – антимікобактеріальна терапія;
ВАСТЕС – автоматизована система для мікробіологічної діагностики туберкульозу;
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини;
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
г – грам;
ДОТ – (DOT – directly observed therapy) – лікування (терапія) під безпосереднім спостереженням;
ДОТ-кабінети – кабінети для лікування (терапії) хворих під безпосереднім спостереженням;
ДОТС – (з англ. DOTS – directly observed treatment, short course) – лікування під безпосереднім спостереженням, коротким курсом;
КСБ – кислотостійкі бактерії;
ЛПЗ – лікувально-профілактичні заклади;
МБТ – мікобактерії туберкульозу;
міс. – місяць;
МЛС-ТБ – множинно лікарсько стійкий туберкульоз;
МР ТБ – мультирезистентний туберкульоз;
МСТБЛЗ – міжнародний союз боротьби з туберкульозом та легеневиими захворюваннями;
ПТП – протитуберкульозні препарати;
РРТБ – туберкульоз із розширеною резистентністю;
СНІД – синдром набутого імунодефіциту;
ТБ – туберкульоз;
ТМЧ – тест медикаментозної чутливості;
ХР ТБ – хіміорезистентний туберкульоз;
ХТ – хіміотерапія.

ЗМІСТ

ВСТУП	6
1 ФАКТОРИ, ЯКІ СПРИЯЮТЬ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ДО АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ	6
2 ОРГАНІЗАЦІЯ ВИЯВЛЕННЯ ТА ДІАГНОСТИКИ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ	8
3 ПРИЧИНИ НЕЕФЕКТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ	12
4 ОРГАНІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ	14
5 ОРГАНІЗАЦІЯ ХІМІОПРОФІЛАКТИКИ ОСІБ, ЯКІ БУЛИ У КОНТАКТІ З ХВОРИМИ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ	18
РЕЗЮМЕ	19
РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА	20

ВСТУП

Безперервне зростання поширеності туберкульозу (ТБ) з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) і туберкульозу із розширеною резистентністю (РРТБ) в епоху інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) являє собою серйозну загрозу для ефективної боротьби з ТБ. Лікарсько-стійкий ТБ і ВІЛ-інфекція, будучи смертельно небезпечною поєднаною патологією, є серйозним викликом для ефективної протитуберкульозної роботи. Проблему туберкульозу можна вирішити в умовах епідемії тільки за наявності інших сучасних нових підходів, причому докорінно відмінних від тих, які використовуються сьогодні, а успішно контролювати ситуацію з туберкульозу можна лише в контексті програмно-цільового методу фінансування протитуберкульозних заходів.

Зазначені рекомендації щодо організації виявлення та лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз засновані на наукових дослідженнях, нормативно-правових документах та рекомендаціях ВООЗ. У цих методичних рекомендаціях представлені нові дані щодо сучасних підходів до організації попередження хіміорезистентного туберкульозу (ХР ТБ) та контролю за цією недугою згідно з адаптованими нами рекомендаціями ВООЗ та надбань світової фтизіатрії. Методичні рекомендації пропонуються для організаторів охорони здоров'я, працівників протитуберкульозних диспансерів та загальної медичної мережі.

1 ФАКТОРИ, ЯКІ СПРИЯЮТЬ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ДО АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Існує два основних види стійкості збудників туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів:

- придбана або вторинна стійкість до антимікобактеріальних препаратів виникає в процесі антимікобактеріальної терапії, найчастіше при недотриманні стандартних режимів лікування: наприклад, при лікуванні хворих-бактеріовиділювачів одним сильнодіючим препаратом ("монотерапія"), або при призначенні антимікобактеріальних препаратів хворому з прихованою стійкістю мікобактерій туберкульозу майже до всіх препаратів, за винятком одного, який призначено хворому (цей феномен називають "ефективна монотерапія"); або при перериванні хворим антимікобактеріальної терапії тощо;

- первинна стійкість до антимікобактеріальних препаратів зустрічається тоді, коли у пацієнта розвивається туберкульоз і коли він інфікувався мікобактеріями вже стійкими до антимікобактеріальних препаратів.

Мікроорганізми, які стійкі мінімум до двох найбільш важливих медикаментів, як ізоніазид і рифампіцин, називаються "мультирезистентними".

Комбінована лікарська стійкість – це наявність у пацієнтів стійкості до більш, ніж одного антимікобактеріального препарату, за винятком мультирезистентності.

Туберкульоз з розширеною резистентністю (РРТБ) характеризується лікарською стійкістю МБТ мінімум до H та R плюс ще до будь-якого фторхінолону та будь-якого ін'єкційного препарату II ряду (канаміцин, амікацин, капреоміцин);

Спектр лікарської стійкості – це характеристика МБТ за стійкістю до кожного із антимікобактеріальних препаратів першого ряду та/або другого ряду.

З метою попередження розвитку резистентних мікобактерій ТБ важливо знати причини, які приводять до їх виникнення. Найважливішими є 6 груп причин:

- неналежне використання антимікобактеріальних препаратів: недотримання стандартів лікування, як щодо кількості, так і щодо дозування антимікобактеріальних препаратів, а також щодо неналежної тривалості їх застосування та переривів у лікуванні;

- відсутність якісних антимікобактеріальних препаратів та несистематичне забезпечення хворих антимікобактеріальними препаратами гарантованої якості: це може призводити до того, що пацієнти отримують неоптимальні концентрації антимікобактеріальних препаратів і тим самим створюються умови для розвитку лікарської стійкості МБТ. Через нерегулярні тендерні закупівлі антимікобактеріальних препаратів з державного бюджету виникає поганий доступ до них і пацієнти або переривають лікування, або не завершують основний курс лікування, чи змушені звертатися до альтернативних варіантів лікування, включаючи неякісні ліки та лікування у народних цілителів і т.п.;

- неефективні профілактика туберкульозу та боротьба з ним, насамперед, імунопрофілактика та хіміопрфілактика, а також недостатнє проведення інших протитуберкульозних заходів, які не стримують ні ТБ взагалі, ні ко-інфекцію: ТБ/ВІЛ/СНІД, в т.ч. з хіміорезистентністю;

- відсутність інфекційного контролю у протитуберкульозних закладах, де лікуються хворі на туберкульоз, тому госпіталізовані пацієнти стають одним з основних резервуарів поширення стійких МБТ і госпітального зараження ними, як інших хворих, так і медичних працівників;

- тваринництво також може бути джерелом хіміорезистентності мікобактерій туберкульозу, якщо для стимулювання росту і профілактики хвороб використовують субтерапевтичні дози антибіотиків з антимікобактеріальною дією (препарати II ряду), що може призводити до появи стійких мікобактерій туберкульозу, які можуть передаватися людям;

- слабкі системи епіднадзора за туберкульозом взагалі, в т.ч. хіміорезистентним: це стосується нерегулярного збору інформації про лікарську стійкість; слабкої лабораторної бази, яка нездатна точно ідентифікувати стійкі мікобактерії туберкульозу; відсутності лабораторного реєстру та реєстру хворих на туберкульоз.

Слід зазначити, що у розробці нових підходів для боротьби з лікарською стійкістю спостерігається занепад. Існуючі антимікобактеріальні препарати втрачають свою ефективність. Наукові розробки нових діагностичних засобів для виявлення стійких мікроорганізмів, нових антимікобактеріальних препаратів для лікування хворих та хіміопротекції туберкульозу і вакцин для профілактики та боротьби з туберкульозом проводяться в недостатніх масштабах.

2 ОРГАНІЗАЦІЯ ВИЯВЛЕННЯ ТА ДІАГНОСТИКИ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Щоб виявити хворого на хіміорезистентний туберкульоз насамперед треба налагодити систему виявлення всіх хворих на активні форми туберкульозу згідно з чинними нормативно-правовими документами, а серед цих хворих слід виявляти туберкульоз, спричинений резистентними мікобактеріями.

Слід розрізняти терміни "виявлення" і "діагностику" туберкульозу. Виявлення хворих на туберкульоз – це організаційний і епідемічний захід, спрямований на відбір людей, у яких можливий туберкульоз, тобто це скринінг щодо туберкульозу. До методів виявлення відносять:

а) пасивний (або "за звертанням", коли ініціатива є з боку пацієнтів); тут відбір (скринінг) проводить населення при наявності у людини симптомів захворювання або при наявності в неї бажання обстежитися профілактично; необхідною умовою тут має бути добра поінформованість населення щодо туберкульозу;

б) активний, через проведення масових профілактичних оглядів, коли ініціатива походить з боку медичної служби.

Діагностика туберкульозу – це клінічний захід, спрямований для встановлення або спростування діагнозу туберкульозу у осіб, які "активно" чи "пасивно" відібрані з

підозрою на туберкульоз. Як у виявленні хворих, так і у діагностиці туберкульозу завжди присутня складова їх організації.

Отже, виявлення хворих на туберкульоз, в т.ч. хіміорезистентний туберкульоз, слід здійснювати за таким алгоритмом:

- при зверненні хворого в будь-які лікувально-профілактичні заклади (ЛПЗ) з приводу різної патології бажано направити хворого на рентгенофлюорографію грудної клітки, якщо її не проводили протягом останніх 12 місяців. Це зумовлено тим, що, за нашими даними, 80,0 % хворих, які відвідують лікувально-профілактичні заклади, особливо з хронічною соматичною патологією, можуть бути віднесені до групи ризику щодо туберкульозу. Через те всім стаціонарним хворим слід також провести рентгенофлюорографію грудної клітки, якщо її не проводили протягом останніх 12 місяців;

- оцінка симптомів захворювання:

1) якщо на прийомі у лікаря хворий повідомляє про симптоми, схожі на туберкульоз легень (кашель упродовж 2–3 тижнів і більше, зниження маси тіла, слабкість, втомлюваність, субфебрилітет або лихоманка, потіння вночі, біль в грудній клітці, погіршення апетиту, задишка, а тим більше – кровохаркання), то такого хворого слід направити на рентгенофлюорографію грудної клітки незалежно від того, коли її проводили востаннє;

2) якщо симптоми, схожі на туберкульоз легень, поєднуються із певними ознаками залежно від ураженого органу, то тим більше такому хворому слід зробити рентгенофлюорографію грудної клітки незалежно від того, коли її проводили востаннє;

- організатори охорони здоров'я загальної медичної мережі на своїй ділянці повинні сформувати групи ризику, яким слід проводити скринінгову рентгенофлюорографію грудної клітки щонайменше 1 раз на рік, а деяким категоріям – двічі на рік. Аналогічно формують групи ризику серед дітей і проводять їм туберкулінодіагностику. Усім туберкулін-позитивним проводять рентгенофлюорографію грудної клітки незалежно від того, коли її проводили востаннє;

- якщо на рентгенофлюорографії грудної клітки виявлені будь-які патологічні зміни (це рентген-позитивні особи), то всім їм призначають триразову мікроскопію мазка харкотиння на кислотостійкі бактерії (КСБ);

- усім мазок позитивним пацієнтам (КСБ+) проводять посів харкотиння, тобто культуральне дослідження; при підозрі на позалегенеувий туберкульоз проводять посів відповідно з норичь, менструального вмісту, сечі, ліквору тощо;

- якщо при культуральному дослідженні харкотиння чи іншого патологічного вмісту виявлені мікобактерії туберкульозу, то проводять тест на чутливість мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів. І таким способом виявляють хіміорезистентний туберкульоз, частіше первинно-резистентний туберкульоз.

Щодо пацієнтів, які отримують антимікобактеріальну терапію з приводу туберкульозу, то резистентність запідозрюють у наступних випадках:

- якщо наприкінці 2 або 3 міс. стандартизованої антимікобактеріальної терапії за 1-ю категорією визначають позитивний мазок;
- якщо у хворого 1 категорії на початку 5 міс. антимікобактеріальної терапії або пізніше визначають позитивний мазок мокротиння, то діагностують невдачу лікування;
- якщо невдачу лікування (див. п. 2) діагностують у разі проведення нестандартизованої, хаотичної антимікобактеріальної терапії;
- якщо у хворого 2 категорії наприкінці повторного курсу антимікобактеріальної терапії або пізніше визначають позитивний мазок мокротиння, то діагностують невдачу повторного курсу лікування та хронічний туберкульоз;
- якщо у пацієнта рецидив туберкульозу і йому призначають лікування за 2 категорією, особливо коли рецидив має ознаки прогресування або масивне бактеріовиділення, то тут можна запідозрити резистентність;
- якщо хворий перервав лікування і повернувся із загостренням або прогресуванням, то можна запідозрити резистентність;
- якщо хворий мав близький контакт з хворим на хіміорезистентний туберкульоз, в т.ч. у місцях позбавлення волі;
- якщо хворий з будь-яких причин отримував неадекватне попереднє лікування;
- якщо у хворого з мальабсорбцією або діареєю призначали стандартні дози антимікобактеріальних препаратів, оскільки внаслідок поганого їх всмоктування могли бути низькі бактеріостатичні рівні препаратів в крові;
- якщо у хворого на ВІЛ/СНІД прогресує туберкульоз.

Усім зазначеним хворим проводять:

- а) мазок харкотиння або іншого патологічного матеріалу;
- б) культуральне дослідження харкотиння чи іншого патологічного вмісту;
- в) при виявленні мікобактерій туберкульозу проводять тест на чутливість мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів. І таким способом виявляють хіміорезистентний туберкульоз, частіше вторинно-резистентний туберкульоз.

До отримання результату тесту медикаментозної чутливості або відсутності росту МБТ, призначають емпіричний режим хіміотерапії, який базується на результатах тесту медикаментозної чутливості особи, від якої відбулося інфікування або за стандартним режимом хіміотерапії для 4-ї категорії, який використовують у даному регіоні.

Отже, стратегія виявлення хворих на хіміорезистентний туберкульоз може варіювати від тестування всіх хворих на туберкульоз до обстеження тільки вибіркового груп пацієнтів. Виявлення будь-яким з цих варіантів хворих на хіміорезистентний туберкульоз потрібно для ідентифікації резистентності (моно-, полі-, мульти-, розширена резистентність) і для призначення цим хворим адекватної антимікобактеріальної терапії. Своєчасна ідентифікація хіміорезистентності й негайний початок лікування цих хворих попереджають поширення резистентної туберкульозної інфекції серед оточуючих, призупинення подальшого наростання ступеня лікарської стійкості й прогресування процесу в легенях. Для цього ми повинні отримати достовірні відомості про характер лікарської чутливості у нових хворих, у повторно лікованих пацієнтів та серед груп ризику щодо хіміорезистентного туберкульозу. Відсутність такої інформації або її неповнота істотно ускладнюють розробку ефективного плану дій щодо виявлення хворих на хіміорезистентний туберкульоз або можуть унеможливити виявлення хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

Для раціонального планування виявлення хворих на ХР ТБ і забезпечення їх АМБП в адміністративній території треба знати, яка усереднена резистентність серед різних груп хворих на туберкульоз. Тоді можна буде визначити кількість пацієнтів, яких необхідно включити в програму лікування. Підсумовуючи, можна навести три найбільші групи хворих з найбільшою ймовірністю хіміорезистентності, яким варто призначати схеми лікування за 4-ю категорією:

а) неефективно ліковані хворі за 2-ю категорією (хронічні форми туберкульозу), особливо, коли не здійснювалося контрольоване лікування, або воно було погане чи сумнівне;

б) тісний контакт з хворими, що страждають на хіміорезистентний туберкульоз, особливо на мульти- чи туберкульоз з розширеною резистентністю;

в) неефективне лікування хворих за 1-ю категорією.

Поширеність хіміорезистентного туберкульозу у трьох зазначених групах може бути досить різною. Тому краще проводити хворим цих груп посіви й тестування на лікарську чутливість мікобактерій туберкульозу до АМБП, особливо до ізоніазиду й рифампіцину. Проблемою є виявлення резистентності у хворих дітей, оскільки вони

часто не можуть виділяти достатню кількість мокротиння. В цих випадках одержання промивних вод шлунка може дати необхідну інформацію щодо бактеріовиділення та резистентності.

Окрім зазначених методів діагностики туберкульозу у хворих з резистентністю мікобактерій до антимікобактеріальних препаратів, окрім рентгенологічної діагностики, проведення мікроскопії мазка, посіву мокротиння і визначення чутливості мікобактерій туберкульозу до АМБП, за показаннями диференційовано можуть застосовуватися й інші лабораторні та інструментальні методи дослідження, що передбачено наказом МОЗ України від 21.12.2012 № 1091 про затвердження «Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (УКПМД) «Туберкульоз», який є стандартом лікування хворих різних категорій в усіх закладах країни. Згідно цього наказу № 1091 визначено такими, що втратили чинність:

- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24 травня 2006 року № 318 «Про затвердження протоколу по впровадженню DOTC-стратегії в Україні»;

- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 09 червня 2006 року № 384 «Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз»;

- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 09 червня 2006 року № 385 «Про затвердження Інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз»;

- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22 жовтня 2008 року № 600 «Про затвердження стандарту надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз».

3 ПРИЧИНИ НЕЕФЕКТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

У тих адміністративних територіях, де протитуберкульозні заходи, насамперед організація лікування, виявлення і діагностики та профілактики туберкульозу взагалі, проводяться недостатньо, не в повному обсязі, хаотично, недостатньо фінансуються тощо, там гірша ефективність попередження хіміорезистентного туберкульозу і гірша ефективність його лікування – тобтовилікування нових хворих та хворих на рецидив не досягає 85,0 %. А це означає, що ми не впливаємо на розрив епідемічного ланцюга і не досягаємо суттєвого позитивного впливу на епідемічний процес щодо туберкульозу взагалі й хіміорезистентного туберкульозу зокрема.

Погіршення стану інфраструктури протитуберкульозної служби, зокрема зменшення кількості протитуберкульозних диспансерів, ліжок в них; невпинне

скорочення туберкульозних санаторіїв та ліжок в них, де хворі могли б проходити основний курс антимікобактеріальної терапії або медико-соціальну реабілітацію, погіршення ситуації з кадровим потенціалом є найважливішими організаційними причинами неефективного амбулаторного та стаціонарного лікування хворих на туберкульоз. Крім того, важливими причинами є недостатня чисельність фтизіатричних кабінетів і ДОТ-кабінетів і незабезпеченість їх медичними працівниками, небажання лікарів загальної медичної мережі проводити контрольоване амбулаторне лікування, відсутність соціальної підтримки хворих через брак коштів, пасивність працівників Червоного Хреста у проведенні контрольованого амбулаторного лікування хворих на туберкульоз.

На ефективність лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз значно впливає недовиявлення цих хворих, звідси невчасне призначення антимікобактеріальних препаратів, до яких збереглася чутливість мікобактерій туберкульозу й, відповідно, суттєве погіршення ефективності лікування цих пацієнтів. Вагомий вклад у недовиявлення хворих на хіміорезистентний туберкульоз внесла незабезпеченість лабораторної мережі кадровим потенціалом, лабораторним обладнанням, субстанціями та стандартами технологій проведення тесту на чутливість мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів.

Встановлено, що приблизно 1/5 частина фтизіатрів України критично ставиться до затверджених протоколів лікування хворих на туберкульоз, в т.ч. хіміорезистентний туберкульоз, і часто-густо вони призначають своє нестандартне лікування, наприклад, хворим на вперше діагностований хіміочутливий туберкульоз з різних причин необгрунтовано можуть призначатися один-два або більше антимікобактеріальних препаратів II ряду, часто ін'єкційні, інколи в нестандартних дозах або дробово протягом всієї доби, а не всю добову дозу однократно.

Отже, неефективність організації амбулаторного і стаціонарного лікування хворих пов'язана із призначенням неправильного режиму лікування; неправильним веденням історії попереднього лікування антимікобактеріальними препаратами; не врахуванням стійкості до антимікобактеріальних препаратів при попередньому лікуванні; недостатнім безпосереднім наглядом за прийомом препаратів (тобто неконтрольоване лікування); відсутністю достатнього моніторингу в процесі лікування зі зміщенням термінів обстеження. Все це суттєво збільшує кількість неефективного лікування та летальних випадків.

4 ОРГАНІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

Організуючи лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз, насамперед слід організувати для них окремі відділення. Положення про відділення хіміорезистентного туберкульозу, затверджене наказом МОЗ України від 19.11.2009 р. № 846 "Про організацію надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз та на заразну форму туберкульозу, щодо яких судом ухвалено рішення про обов'язкову госпіталізацію", зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 10.12.2009 р. за № 1191/17207.

Неприпустимо, щоб хворі на хіміорезистентний туберкульоз знаходилися у палатах разом з пацієнтами на вперше діагностований чи рецидивний туберкульоз чи у будь-яких інших відділеннях, де лікуються хворі на туберкульоз, спричинений мікобактеріями туберкульозу, що чутливі до антимікобактеріальних препаратів. Як тільки у зазначеному відділенні виявлено, що хворий почав виділяти мікобактерії туберкульозу, резистентні до будь-яких антимікобактеріальних препаратів, то такого хворого негайно переводять у відділення для хіміорезистентного туберкульозу. У палаті, в якій знаходився цей хворий проводять дезінфекцію, включаючи ліжка і меблі, які там знаходяться; палату провітрюють і кварцують ультрафіолетовими випромінювачами; хворим, що знаходилися у контакті з цим хворим міняють постільну і натільну білизну. Всіх таких хворих позачергово обстежують на наявність резистентності мікобактерій туберкульозу, проводять необхідну корекцію лікування, виходячи із профілю резистентності хворого, якого перевели у відділення для хіміорезистентного туберкульозу.

Якщо на даному етапі у протитуберкульозному диспансері неможливо організувати відділення для хворих на хіміорезистентний туберкульоз, то як тимчасовий захід слід у відділенні для хворих на хронічний туберкульоз необхідно виділити кілька палат для хворих на хіміорезистентний туберкульоз і відокремити їх від загального коридору, бажано, щоб для них був окремий вхід і вихід (ще краще, якщо це буде окремий корпус протитуберкульозного диспансеру).

На сонячній площадці, яка добре провітрюється, слід організувати місце для збирання мокротиння і призначити для збирання мокротиння процедурну медичну сестру. Неприпустимо, щоб хворі здавали мокротиння в палаті, коридорі, туалеті чи лабораторії.

На базі протитуберкульозного стаціонару або санаторію організують відділення паліативної допомоги для хворих туберкульоз або хоспіс з метою

забезпечення цілодобового кваліфікованого догляду, надання медичної, соціальної, духовної та психологічної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз, які потребують цієї допомоги, а також психологічної та соціальної підтримки родичів на період хвороби чи втрати ними рідного.

У всіх відділеннях для хворих на туберкульоз, в т.ч. хіміорезистентний, а також у хоспісі, в обов'язковому порядку слід дотримуватися інфекційного контролю згідно наказу МОЗ України від 18.08.2010 р. № 684 "Про затвердження Стандарту інфекційного контролю за туберкульозом в лікувально-профілактичних закладах, місцях довгострокового перебування людей та проживання хворих на туберкульоз", зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 10 вересня 2010 р. за № 803/18098. Інфекційний контроль щонайменше повинен включати такі компоненти: відповідні організаційні заходи; адміністративний контроль; контроль за станом повітря не тільки палат, де знаходяться хворі, але й усіх приміщень відповідного відділення; індивідуальний захист органів дихання медичних працівників та хворих, а також дотримання особистої гігієни під час респіраторних актів хворих.

Якщо у певних протитуберкульозних диспансерах неможливо досягти усіх компонентів інфекційного контролю через брак коштів для нього, то на даному етапі слід організувати щонайменше часте провітрювання палат та інших приміщень відділення, кварцування їх ультрафіолетовими випромінювачами, а також забезпечити індивідуальний захист органів дихання - використання респіраторів медичними працівниками та іншими особами, які спілкуються з хворими на заразні форми туберкульозу; хворі на заразні форми туберкульозу при контакті з медичними працівниками, членами сім'ї та іншими особами зобов'язані використовувати хірургічні маски (марлеві/одноразові); хворих треба навчати, що під час кашлю та чхання вони повинні закривати рот та ніс одноразовими серветками (хустинками і навіть шматками тканини), які повинні знезаражуватися. Якщо на даний час у хворого немає серветок, то він повинен знати і прикрити рот та ніс передпліччям або рукою під час кашлю або чхання, а потім ці частини тіла одразу помити водою. Мокротиння слід спльовувати в одноразові контейнери, а якщо їх немає на даний час, то у скляну плявальницю. Хворі без бактеріовиділення теж повинні носити хірургічні маски.

Лікування хворих на всі форми туберкульозу проводиться за існуючими стандартами— наказ МОЗ України від 11.2009 № 846 «Про організацію надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз та на заразну форму туберкульозу, щодо яких судом ухвалено рішення про обов'язкову госпіталізацію» та наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1091 «Уніфікований клінічний протокол медичної

допомоги (УКПМД) «Туберкульоз». Для успішної реалізації зазначених наказів МОЗ України необхідні щонайменше такі умови:

- вчасна організація тендерних закупівель і безперебійного постачання для кожного зареєстрованого хворого на туберкульоз антимікобактеріальних препаратів I та II ряду у достатній кількості. Неприпустимо закуповувати значну кількість коштовних препаратів однієї фармакологічної групи, між якими можлива перехресна стійкість. Розпочинаючи лікування хворого, для нього слід виділити необхідну кількість антимікобактеріальних препаратів на весь курс лікування;

- з епідеміологічних міркувань і з метою забезпечення кращого контролю за лікуванням усі епідемічно небезпечні хворі-бактеріовиділювачі, в т.ч. й на хіміорезистентний туберкульоз, у інтенсивній фазі повинні лікуватися у стаціонарі. Цю фазу лікування можна проводити і у санаторії, але для цього слід провести перепрофілювання, реорганізацію і реструктуризацію санаторної мережі для хворих на туберкульоз. Хворі без бактеріовиділення, або у яких воно припинилося ще у інтенсивній фазі можуть лікуватися у денному стаціонарі чи вдома, але для цього їм слід створити умови і забезпечити контрольоване лікування. Щоб хворим з хіміочутливим туберкульозом лікарі не призначали не показані антимікобактеріальні препарати II ряду, то у кожному протитуберкульозному диспансері слід запровадити правило, що надання дозволу на призначення препаратів II ряду можливе за рішенням консилиуму обласних (Кримського республіканського, Київського та Севастопольського міських) протитуберкульозних диспансерів, в яких функціонують лабораторії з діагностики туберкульозу III рівня. Під час фази продовження асоціальні хворі, одинаки чи безхатченки, якщо їм неможливо забезпечити контрольоване лікування амбулаторно, то вони можуть продовжувати лікування у стаціонарі чи санаторії за соціальними показаннями. Іншим хворим під час фази продовження слід організувати лікування амбулаторно на рівні району (у поліклініці, у ДОТ-кабінеті, на фельдшерсько-акушерському пункті, у сільській дільничній амбулаторії чи лікарні, у пункті первинної медичної допомоги чи сімейної медицини, у амбулаторії загальної практики сімейної медицини тощо);

- протягом всього курсу антимікобактеріальної терапії, як стаціонарно, так і амбулаторно, повинно бути організоване контрольоване лікування, тобто вживання ліків під безпосереднім контролем медичного працівника або волонтера, або, у крайньому випадку, під контролем одного із членів сім'ї. Для кращої мотивації хворих до лікування слід забезпечити соціальну підтримку амбулаторних хворих продуктивними чи гігієнічними наборами. Якщо на це не вистачає коштів, то можна

забезпечити їх проїзними квитками. Хворих на туберкульоз і наркоманію можна залучити до амбулаторного лікування, проводячи їм метадонотерапію і т.п. Слід ширше використовувати метод інтермітуючої терапії – прийом добової дози антимікобактеріальних препаратів – 3, рідше 2 рази в тиждень, зрідка 4 дні поспіль із триденною перервою. На початкових етапах амбулаторного лікування за показниками можна призначити й щоденний одноразовий їх прийом. У випадку видачі антимікобактеріальних препаратів додому, що є небажаним, медична сестра при відвідуванні хворого робить підрахунок кількості препаратів, що залишилися. При відвідуванні хворим медичної установи в цих випадках доцільне лабораторне визначення вмісту препаратів групи ГІНК у сечі. Якщо хворі, які потребують амбулаторного лікування, живуть у сільській місцевості недалеко від медичних установ (амбулаторій, лікарень, ФАПів), то вони повинні відвідувати процедурний кабінет і в присутності медсестри приймати препарати в добовій дозі, або ж патронажна сестра сільської дільничної лікарні, санітарний фельдшер, працівник ФАПу приносить препарати додому хворому. Якщо ж відстань до медичних установ 2 км і більше при поганому транспортному сполученні, доводиться, хоч не бажано, видавати хворому препарати відразу на 7 днів, але не більше 10 днів. Хворим цієї категорії варто проводити лабораторний контроль за прийомом хіміопрепаратів;

- у показаних випадках слід проводити хірургічне лікування хворого. Для його своєчасного проведення у процесі лікування хворому слід організувати консультацію фтизіохірурга – щонайменше після інтенсивної фази, на 5 місяць лікування і при неефективному лікуванні, а хворих на хіміорезистентний туберкульоз – після інтенсивної фази, а надалі щокварталу, щоб вчасно провести хірургічне лікування;

- у процесі антимікобактеріальної терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз повинні бути організовані моніторинг і контроль за ефективністю лікування у кожній його фазі, зовнішній та внутрішній контроль за правильністю призначення препаратів та за контрольованістю лікування, ефективністю лікування за когортним аналізом;

- хворим з розширеною і тотальною хіміорезистентністю у разі уможливлення призначення ефективних антимікобактеріальних препаратів I та II ряду призначають паліативне лікування, а якщо хворі потребують цілодобового додаткового догляду, надання медичної, соціальної, духовної та психологічної допомоги, то за їх згодою лікування і догляд повинні бути проведені у палаті для паліативного лікування або хоспісі;

- лікування хворих на туберкульоз у ВІЛ-інфікованих, в т.ч. хворих на хіміорезистентний туберкульоз, лікують за тими ж принципами, що і ВІЛ-негативних осіб, а саме стандартизоване, безперервне, суворо контрольоване застосування антимікобактеріальних препаратів на різних етапах (стаціонар, денний стаціонар, санаторій, амбулаторно або вдома) залежно від показань.

5 ОРГАНІЗАЦІЯ ХІМІОПРОФІЛАКТИКИ ОСІБ, ЯКІ БУЛИ У КОНТАКТІ З ХВОРИМИ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

Для запобігання туберкульозу у осіб, які контактували з хворими на хіміорезистентний туберкульоз (контактним), зокрема дітям, які інфіковані мікобактеріями туберкульозу, з гіперергічними реакціями на туберкулін та з віражем туберкулінових проб, деяким контингентам групи ризику щодо захворювання на туберкульоз та ВІЛ-інфікованим, показана хіміопротифілактика тривалістю до 6 міс.

Аналіз резистентності мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів у джерел туберкульозної інфекції показує, що найчастіше частіше вона реєструється до стрептоміцину (82,0 %), ізоніазиду (74,0 %) і рифампіцину (43,0 %). Звісно, що традиційна хіміопротифілактика одним антимікобактеріальним препаратом ізоніазидом чи поєднання ізоніазиду з іншими антимікобактеріальними препаратами, до яких у джерела інфекції була резистентність, не показана, бо вона може бути неефективною. Усім контактним з хворим на хіміорезистентний туберкульоз та інфікованим від цих джерел резистентної інфекції – дорослим, дітям і підліткам, які проживають у вогнищах хіміорезистентного туберкульозу, де має місце полі- чи мультирезистентність, хіміопротифілактика повинна проводитися не ізоніазидом, а антимікобактеріальними препаратами, до яких чутливість мікобактерій туберкульозу збережена у джерела інфекції. Хіміопротифілактика повинна бути поєднаною і обов'язково контрольованою у всіх осіб, які отримують хіміопротифілактику та проводитися амбулаторно чи в денному стаціонарі чи на вдома, оскільки у стаціонарах для таких осіб, які ще не хворі, є небезпека зараження іншими резистентними штамми мікобактерій туберкульозу.

Ефективність проведеної хіміопротифілактики оцінюють за результатами контрольної туберкулінової проби Манту (стабілізація або зниження чутливості до туберкуліну), рентгенологічного дослідження (відсутність активних специфічних змін) та за клінічними даними (відсутність інтоксикації, нормалізація лабораторних даних).

РЕЗЮМЕ

Методичні рекомендації присвячені актуальній проблемі – поліпшенню організації виявлення та лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз, а також хіміопрофілактики цього захворювання. Новизна рекомендацій полягає у тому, що при їх розробці були враховані всі прийняті за останні роки нормативні документи та рекомендації ВООЗ щодо організації та стандартизації процесу виявлення та лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Нові дані свідчать про те, що проблему туберкульозу, в т. ч. хіміорезистентного, можна вирішити в сучасних умовах стабілізації епідемії туберкульозу і прогресування епідемії хіміорезистентного туберкульозу та ко-інфекції: ВІЛ/СНІД, туберкульоз, тільки за наявності дещо інших нових підходів, причому докорінно відмінних від тих, що використовуються сьогодні в Україні на тлі недостатнього фінансування протитуберкульозних заходів. Успішно контролювати туберкульоз, в т. ч. хіміорезистентний, можливо лише в контексті Національної протитуберкульозної програми.

У цих методичних рекомендаціях представлені нові комплексні сучасні підходи до організації виявлення, лікування і попередження розвитку хіміорезистентного туберкульозу. Дотримання викладених принципів та підходів дозволить протитуберкульозним установам різного рівня здійснювати необхідні заходи для виявлення хворих на хіміорезистентний туберкульоз, використання стандартів лікування хворих, правильного призначення препаратів, попередження розвитку хіміорезистентності до препаратів, та хіміопрофілактики контактів з хворими на хіміорезистентний туберкульоз.

Проведене нами моделювання, зазначених у рекомендаціях комплексу пропозицій, показало, що забезпечення безперервності та адекватності лікування за рахунок наявності всіх необхідних для цього антимікобактеріальних препаратів у повному обсязі згідно стандартів та рекомендацій ВООЗ та застосування, викладених у рекомендаціях організаційних підходів, дозволить підвищити ефективність виявлення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на $(15,0 \pm 3,8) \%$, поліпшити ефективність лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз на $(8,2 \pm 2,1) \%$ та попередити розвиток хіміорезистентності у хворих на туберкульоз, спричинений чутливими до антимікобактеріальних препаратів мікобактеріями туберкульозу, – на $(13,0 \pm 1,3) \%$, що в подальшому дозволить знизити кількість хворих на хіміорезистентний туберкульоз на $(3,3 \pm 0,7) \%$ щороку.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Про затвердження Змін до Стандарту надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз [Текст] : наказ МОЗ України від 14 лютого 2012 року № 108. – Київ, 2012. – 3 с.
2. Про внесення змін до Методики розрахунку потреби в протитуберкульозних препаратах [Текст] : наказ МОЗ України № 252 від 10.04.2012 р. – Київ, 2012. – 15 с.
3. Про затвердження Методики розрахунку потреби в протитуберкульозних препаратах [Текст] : наказ МОЗ України № 742/19480 від 22.06.2011 р. – Київ, 2011. – 11 с.
4. Про затвердження Стандарту інфекційного контролю за туберкульозом в лікувально-профілактичних закладах, місцях довгострокового перебування людей та проживання хворих на туберкульоз [Текст] : наказ МОЗ України від 18.08.2010 № 684. – Київ, 2010. – 3 с.
5. Про організацію надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз та на заразну форму туберкульозу, щодо яких судом ухвалено рішення про обов'язкову госпіталізацію [Текст] : наказ МОЗ України від 19.11.2009 року № 846. – Київ, 2009. – 3 с.
6. Сучасні наукові дослідження і стратегії у фтизіатрії [Електронний ресурс] / Ю. І. Фещенко [та інш.] – Режим доступу :
URL <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2011/feschenko2011.pdf>
7. Сучасні тенденції вивчення проблем туберкульозу : до дня науки присвячується [Електронний ресурс] / Ю. І. Фещенко [та інш.] – Режим доступу : URL <http://ifp.pulm/doc/staff/naukday2013.pdf>
8. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз [Текст] : наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1091 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі» – Київ, 2012. – 166 с.
9. Фещенко, Ю. І. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник // Київ : Здоров'я, 2013. – 704 с.
10. Фещенко, Ю. І. Організація лікування хворих на туберкульоз [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник . – Київ : Здоров'я, 2009. – 488 с.
11. Фещенко, Ю. І. Організація протитуберкульозної допомоги населенню [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник – Київ : Здоров'я, 2012. – 656 с.