

© Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич, В. О. Юхимець, І. О. Новожилова,  
М. І. Линник, А. М. Приходько (24 лютого 2011). Сучасні наукові дослідження і стратегії у фтизіатрії  
[Електронний ресурс]. URL <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2011/feschenko2011.pdf>

До Всесвітнього і Всеукраїнського дня боротьби  
з туберкульозом – 24 березня 2011 р.

Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич, В. О. Юхимець, І. О. Новожилова,  
М. І. Линник, А. М. Приходько

## СУЧАСНІ НАУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ І СТРАТЕГІЇ У ФТИЗІАТРІЇ

Державна установа “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології  
імені Ф. Г. Яновського АМН України”

Щорічно за ініціативою ВООЗ в усьому світі 24 березня проводиться Всесвітній день боротьби з туберкульозом. День Туберкульозу розглядається як крок до мобілізації всієї громадськості, у тому числі уряду та політичних діячів, щодо інтенсифікації зусиль із метою знищення туберкульозу. Кожен рік ВООЗ організує кампанію за різними девізами. Епідемія туберкульозу в нашій державі за критеріями ВООЗ оголошена з 1995 року. За ініціативи Фондації «Громадський рух «Українці проти туберкульозу», Указом Президента України від 22 березня 2002 року день 24 березня також був проголошений щорічним Всеукраїнським днем боротьби із захворюванням на туберкульоз.

Неабияке значення в боротьбі з туберкульозом відіграли наукові дослідження і розробки світових науковців. Про це йтиметься в цій статті.

У 90-х роках минулого століття в країнах Східної Європи й колишнього СРСР сталися значні політичні, соціальні й економічні зміни, які негативно вплинули на систему охорони здоров'я, і спричинили тенденцію до збільшення захворюваності на туберкульоз, і смертності від нього. Подібні епідеміологічні зрушення щодо туберкульозу спостерігалися майже на всіх континентах Землі. Це стало поштовхом до інтенсифікації наукових досліджень щодо туберкульозу.

*І. Організація фтизіатричної допомоги і нові стратегії в боротьбі з туберкульозом.*

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

У країнах соціалістичного табору була розбудована планова диспансерна стратегія боротьби з туберкульозом, яка полягала в створенні потужної мережі

протитуберкульозних диспансерів і туберкульозних санаторіїв зі значною кількістю стаціонарних ліжок для хворих на туберкульоз, значно збільшувалася кількість фтизіатрів.

Ця система полягала:

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

- профілактичні заходи включали значну кількість ревакцинацій БЦЖ, хіміопротифілактику, протирецидивне лікування, санітарну й соціальну профілактику тощо;

- лікування проводилося індивідуально упродовж 1 року із широким застосуванням фтизіохірургічних методів;

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

Ця система й досі у світі вважається найефективнішою, але найкоштовнішою і не рентабельною. Західні капіталістичні країни боротьбу з туберкульозом переклали на загальну медичну мережу, спеціалізовані протитуберкульозні центри були лише на 3-му рівні надання медичної допомоги. Вони в основному проводили ті ж протитуберкульозні заходи, але відмовилися від суцільних скринінгів для виявлення туберкульозу, профілактичні заходи включали щеплення і одну ревакцинацію в 7-років, хіміопротифілактику. Диспансеризації і санаторного лікування, як правило, не було. Жодних заходів не проводилося у вогнищах туберкульозної інфекції. Головний акцент було зроблено на контрольоване лікування.

Ця система теж виявилася ефективною, але дешевшою й рентабельною.

На початку 90-х років минулого століття туберкульоз став однією з найбільш забутих загроз здоров'ю, у багатьох країнах світу епідемія туберкульозу вийшла з-під контролю. І в квітні 1993 року ВООЗ проголосила туберкульоз глобальною небезпекою.

На всіх континентах світу спостерігається погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу. У країнах Центральної та Західної Європи захворюваність на туберкульоз була найменшою, у країнах Африки, Азії та колишнього соціалістичного табору – найбільшою.

В Україні захворюваність на всі форми туберкульозу з 1965 року до 1990 року зменшилася з 115,4 до 31,9 на 100 тис. населення, потім до 1993 року вона підвищилася на 20,0 % порівняно з 1990 роком. У 1995 році в Україні була проголошена епідемія туберкульозу, яка прогресувала до 2005 року, а з 2006 року намітилася стабілізація і поліпшення епідеміологічних показників.

За оцінками ВООЗ, причинами повернення туберкульозу були:

- ігнорування хвороби урядами країн, із-за чого системи боротьби з туберкульозом деградували, а в багатьох частинах світу щезли;
- погані програми боротьби з туберкульозом, які сприяли виникненню стійкості мікобактерій туберкульозу (МБТ) до хіміопрепаратів;
- розпад соціалістичного табору й економічна криза в цих країнах;
- поширення ВІЛ-інфекції привело до вибухоподібного росту випадків ВІЛ/СНІД асоційованого туберкульозу.

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

У країнах колишнього соціалістичного табору виявився найнижчий національний дохід, багато безробітних, низька зарплата, велика кількість населення не забезпечена прожитковим мінімумом, здійснювався неправильний розподіл фінансових асигнувань, відсутні запасні частини до медичного обладнання й апаратури, не вистачало грошей на втримання лікарень, не вистачало кадрового потенціалу у фтизіатрії, виявилася низька кваліфікація медичного персоналу, існуючі методи лікування туберкульозу виявилися недостатньо ефективні.

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

На початку 90-х років ВООЗ запропонувала найдешевшу стратегію-мінімум у боротьбі з туберкульозом – ДОТС-стратегію, яка включала 5 найефективніших заходів:

- постійна підтримка програми боротьби з туберкульозом із боку уряду й регіональних органів управління охороною здоров'я;
- виявлення випадків захворювання туберкульозом за допомогою мікроскопічного дослідження мокротиння всіх хворих, що звернулися в медичну установу з підозрою на туберкульоз;

- проведення стандартного режиму лікування від 6 до 8 місяців у всіх хворих із позитивним мазком мокротиння під безпосереднім спостереженням медичних працівників.

- регулярне, безупинне забезпечення всіма необхідними протитуберкульозними препаратами;

- стандартна система реєстрації й звітності для проведення оцінки як результатів проведеного лікування, так і програми боротьби з туберкульозом у цілому.

Що стосується хіміорезистентного туберкульозу в тих країнах, які освоїли ДОТС-стратегію, ВООЗ пропонувала впроваджувати ДОТС-плюс-стратегію. Її суть така ж, як і ДОТС-стратегії, але існувала вона стосовно хіміорезистентного туберкульозу.

Незабаром виявилось, що цього недостатньо, щоб взяти під контроль ситуацію з туберкульозу і нині ВООЗ рекомендує країнам реалізовувати Стоп ТБ стратегію. Її шість складових такі:

- якісне розширення й посилення ДОТС-стратегії;
- боротьба з ВІЛ-асоційованим туберкульозом, множинно-лікарсько-стійким (МЛС) туберкульозом та іншими викликами;
- сприяння зміцненню систем охорони здоров'я;
- залучення всіх постачальників медичних послуг до боротьби з туберкульозом;
- розширення можливостей хворих на туберкульоз і суспільства;
- підтримка й розвиток наукових досліджень.

На думку експертів ВООЗ, Стоп ТБ стратегія дозволить:

- розширити доступ до якісного діагностування та лікування пацієнтів, хворих на туберкульоз;
- зменшити страждання людей і соціально-економічне навантаження, пов'язане з туберкульозом;
- захистити людей, які складають групу ризику, від туберкульозу, ВІЛ-асоційованого та туберкульозу стійкого до антимікобактеріальних препаратів;
- підтримати розвиток нових методів, забезпечити можливість їх вчасного й ефективного застосування.

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

Партнерство Стоп ТБ поставило завдання до 2005 року, як мінімум, у 70,0 % хворих діагностувати бактеріальний (інфекційний) туберкульоз (згідно зі стратегією ДОТС) івилікувати 85,0 % випадків. До 2015 року глобальну поширеність туберкульозу

(показник поширеності й смертності) слід знизити на 50,0 % порівняно з 1990 роком (в тому числі випадки захворювання на туберкульоз із ВІЛ-інфекцією). Кількість людей, померлих від туберкульозу, в 2015 році у світі має бути менша 1 мільйону, у тому числі випадки захворювання на туберкульоз із ВІЛ-інфекцією. До 2050 року глобальний показник захворюваності на туберкульоз має бути менший 1 випадку на мільйон на рік (критерій знищення туберкульозу, прийнятий у США).

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

*II. Профілактика туберкульозу* в більшості країн світу включає щеплення і ревакцинацію БЦЖ, хіміопрофілактику. Санітарну профілактику застосовується в країнах СНД.

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

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

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

ВООЗ допускає проведення ревакцинації без попередньої проби Манту. У Польщі й 6- 7-річним дітям проводять ревакцинацію БЦЖ без попередньої туберкулінодіагностики й не відзначили ніяких ускладнень, але в ефективності ревакцинації немає впевненості. Тому нині вчені працюють над створенням нової, більш

ефективної вакцини БЦЖ. На сьогодні розробляються кілька нових вакцин, наприклад, з використанням рекомбінованого білка мікобактерій туберкульозу. Перша рекомбінантна вакцина проти туберкульозу rBCG30 отримала вже клінічні випробування в США, починаючи з 2004 року, під егідою Національного інституту алергії та інфекційних захворювань (NIAID). Дослідження 2005 року показали, що цю вакцину дають разом із традиційною хіміотерапією (хіміопрофілактикою). Вона прискорює зникнення бактерій.

Дуже перспективною є протитуберкульозна генетично модифікована вакцина MVA85A, яка зараз знаходиться на стадії випробувань у Південній Африці групою на чолі з ученими Оксфордського університету.

У Великобританія розпочалася апробація нової ДНК-вакцини проти туберкульозу; ця вакцина використовує не шкідливий вірус для доставки гена мікобактерії туберкульозу в організм.

Розробляються також нові:

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

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

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

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

Хіміопрофілактика визнана ефективним і дійовим методом, якщо вона здійснюється контрольовано, і без пропусків у прийомі хіміопрепаратів. Профілактична хіміотерапія повинна здійснюватися за суворими показаннями. Вважають, що в одному з 10 випадків хіміопрофілактика не потрібна. З іншого боку, не слід забувати про епідемічні показання до хіміопрофілактики.

Одним із недоліків застосування ізоніазиду для профілактичної хіміотерапії є те, що він нерідко спричиняє медикаментозний гепатит. У Балтіморі (1972 рік) відзначено, що смертність від туберкульозу, пов'язаного з лікуванням ізоніазидом, була вищою, ніж смертність від не лікованого туберкульозу.

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

У всякому разі, хіміопрофілактика туберкульозу повинна здійснюватися диференційовано й бути контрольованою. Безконтрольна хіміопрофілактика завдає більше шкоди, ніж її відсутність, бо поповнює контингенти хворих із лікарською стійкістю до мікобактерій туберкульозу.

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

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

*III. Виявлення туберкульозу* в країнах колишнього СРСР здійснювалося з допомогою суцільної туберкулінодіагностики дітей і підлітків та рентгенфлюорографічного обстеження дорослих осіб. Проте і в цих країнах переважна більшість хворих виявляється за звертанням, як і в західних країнах, де зазначена стратегія суцільного скринінгу не прийнята.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Відомо, що коли розвивається туберкульоз, то спершу він бактеріонегативний, а пізніше виявляється бактеріовиділення. Причому, туберкульоз розвивається дуже швидко: оптимальний термін – 7 – 8 тижнів. Через те в проміжках між проведеною флюорографією



1 раз у 2 роки або 1 раз у 3 роки, або 1 раз на рік, може розвинутися туберкульоз, який буде виявлений пасивно.

У Канаді був проведений такий експеримент. Населенню певного регіону проводили суцільну флюорографію через кожні 6 – 7 місяців. Незважаючи на те, уже через 2 – 3 міс. після флюорографії до медпрацівників зверталися хворі з уперше виявленим туберкульозом. Тому дуже раннє виявлення туберкульозу практично неможливе. Навіть, якщо дуже рано виявити хворого на туберкульоз, коли в нього ще немає бактеріовиділення, то більшість таких хворих не хочуть лікуватися, бо вважають себе здоровими. А лікарі в подібних випадках не можуть точно встановити діагноз і схиляються до найрізноманітніших нозологій, окрім туберкульозу. Урешті-решт, коли з'являється бурхливе бактеріовиділення, аж тоді діагноз набирає достовірності, і починається активне лікування хворого. Таким чином, уважають, що від того, що не проводиться масова флюорографія чи туберкулінодіагностика, не збільшується кількість джерел інфекції, а збільшуються джерела інфекції при неправильному лікуванні, при переході туберкульозу в гіперхронічний процес і збереженні бактеріовиділення.

Росіяни рекомендують мультиспіральну комп'ютерну томографію у діагностичному процесі туберкульозу і диференційної діагностики його з іншою патологією.

*Туберкульоз у мігрантів.* У світі в багатьох регіонах постійно йдуть війни, є біженці, мігранти. При переїзді осіб, інфікованих мікобактеріями туберкульозу, в інші країни через 2 – 3 роки в багатьох із них розвивається туберкульоз. У мігрантів туберкульоз розвивається в 10,0 разів частіше, ніж у місцевій популяції. Через те, наприклад, у Швеції, мігранти контролюються на туберкульоз на кордоні. У Швейцарії, наприклад, з 1991 року є обов'язковий скринінг на туберкульоз усіх осіб до прибуття їх у країну і т.д.

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

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

Окрім застосування ВАСТЕС і полімеразно-ланцюгової реакції застосовуються їх модифікації, або нові методи.

Альтернативним методом діагностики туберкульозу є визначення мікобактеріальної ДНК у сечі методом полімеразно-ланцюгової реакції. Для діагностики туберкульозу застосовують екстракцію ДНК із мікобактерій туберкульозу. З 1999 р. у США створений банк сироватки крові та сечі з 11 регіонів світу для подальшої розробки тестів для діагностики.

У всіх хворих на туберкульоз, особливо у ВІЛ-інфікованих, рекомендована ідентифікація *M.bovis*, що важливо в період епідемії.

Сьогодні у світі є значні досягнення щодо молекулярно-генетичної та мікробіологічної діагностики туберкульозу. Широкого розповсюдження набуває метод ідентифікації 16S rRNA гену мікобактерій туберкульозу та олігонуклеотидна пряма типізація збудників. Крім того, рекомендують удосконалений метод dot-ELISA для швидкої діагностики туберкульозу. Із цією метою рекомендують також імунохроматографічний метод визначення мікобактерій туберкульозу (RICA). Його чутливість складає 97,9 %, специфічність – 99,0 % .

Дослідники Монреальського медичного центру виділили ген NRAMP1, який управляє швидкістю розвитку і перебігом туберкульозу.

*IV. Лікування хворих на туберкульоз* – це основа основ програми ВООЗ із туберкульозу, усіх національних програм, бо немає ефективної боротьби з туберкульозом, якщо немає потрібного, ефективного лікування хворих. При поганому лікуванні кількість джерел інфекції збільшується в 2 рази, тому лікування – це викорінення джерел інфекції. При ранньому діагностуванні туберкульозу і рано розпочатому лікуванні кількість хворих на туберкульоз зменшується на 80,0 % (ВООЗ).

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

На початку 90-х років лікування хворих на туберкульоз було різним у різних країнах. У Бомбеї (Індія), наприклад, застосовувалося 75 різних методів лікування хворих на туберкульозу. Тоді країни колишнього СРСР та інші застосовували коштовні, але мало або неефективні схеми лікування. І це здійснювалося на тлі нестачі протитуберкульозних ліків.

Доведено, що наслідки лікування значно погіршуються при неправильному виборі хіміопрепаратів або перерві в лікуванні; особливо у хворих на вперше діагностований

туберкульоз. За цей період у багатьох таких хворих формується резистентність мікобактерій туберкульозу до хіміопрепаратів.

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

Для поліпшення ефективності лікування хворих на туберкульоз експерти ВООЗ розробили стандарти лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз різної складності, рецидив туберкульозу, хронічний та хіміioresистентний туберкульоз, ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз. Україна, як і більшість інших країн світу, адаптували ці стандарти до національних умов, і тепер у всьому світі проводиться приблизно однакове стандартизоване лікування хворих на туберкульоз.

Не зважаючи на це, і в сучасних підходах до лікування туберкульозу виявлено декілька тенденцій, обумовлених сучасними особливостями перебігу цієї недуги (в тому числі зростання імунодефіцитних станів, ВІЛ-інфекція, гостропрогресуючий, поширений туберкульоз), впровадженням стандартних режимів хіміотерапії за категоріями хворих (у тому числі тривала поліхіміотерапія), значною питомою вагою первинної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів, збільшенням ускладнень під час лікування (вторинна хіміioresистентність МБТ, непереносимість специфічної терапії, побічна дія протитуберкульозних препаратів на різні системи та органи тощо). Серед основних тенденцій можна відмітити таку, як розробка методів своєчасної діагностики медикаментозних уражень різних органів, пов'язаної з довготривалою специфічною терапією, та пошук нових або повернення до вже відомих допоміжних методів лікування хворих на туберкульоз із метою корекції зрушень із боку імунної системи, гомеостазу, метаболічних порушень, білково-енергетичної недостатності та інші.

Установлено підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз легень із лікарською стійкістю мікобактерій за допомогою корекції гомеостазу на підставі еферентної терапії. В якості методу еферентної терапії для лікування лікарської непереносимості та ендотоксикозу у хворих на деструктивний туберкульоз легень застосовували лікувальний плазмаферез. Застосування малооб'ємного плазмаферезу сприяло швидкому та тривалому відновленню функції печінки, що дозволяло не переривати протитуберкульозну терапію та визначало в цілому сприятливий прогноз лікування пацієнтів.

При розвитку токсико-алергічних реакцій на протитуберкульозні препарати в процесі лікування хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень із лікарською стійкістю МБТ застосування еферентних методів детоксикації приводило до отримання корегуючого ефекту, дозволяло скорочувати в 2,0 рази тривалість відміни антимікобактеріальних препаратів та опосередковано сприяло зменшенню масивності бактеріовиділення та розсмоктуванню інфільтративних змін у легенях.

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

У хворих на туберкульоз легень із супутньою патологією корекція метаболічних зрушень шляхом призначення спеціалізованої суміші для перорального застосування «Нутрієн-фтизіо» (ЗАО «Компанія Нутрітек», Росія) сприяло ефективному лікуванню. Включення поліоксидонія до превентивного лікування туберкульозу довело більш високу ефективність комплексної превентивної терапії та скорочення строків використання протитуберкульозних препаратів для профілактики туберкульозу, що дуже важливо з урахуванням можливості проявів побічних ефектів при довготривалому застосуванні протитуберкульозного лікування.

Вивчена клініко-імунологічна ефективність імунотерапевтичного препарату афінолейкіну (АФЛ) при лікуванні туберкульозу легень у підлітків. При обстеженні пацієнтів із переважно інфільтративним туберкульозом легень рандомізованих основної групи та групи порівняння доведена добра клінічна переносимість препарату та ознаки більш ефективного розсмоктування інфільтративних змін в основній групі. При імунологічному дослідженні в пацієнтів, які одержували АФЛ, встановлено збільшення рівня специфічної антиген-індукованої продукції інтерферона-гамма (ИФН-г) у зразках цільної крові *in vitro*; при імунофенотипуванні – збільшення відсотка циркулюючих гамма-дельта Т-лімфоцитів та зменшення частки субпопуляції ИФН- г– продукуючих гамма-дельта Т-лімфоцитів, у тому числі антигеніндукованих *in vitro*. Припускається, що АФЛ збільшує міграцію ефекторних гамма-дельта клітин у вогнища туберкульозного запалення.

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

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

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

- застосування озонотерапії в комплексі з іншими методами лікування, особливо у хворих, які виділяють лікарсько-стійкі штами МБТ;

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

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

Найважливішу причину рецидивів вважають у відсутності контролю за лікуванням.

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

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

Перші повідомлення появилися від японських учених, які заявляють, що винайдений ними препарат із робочою назвою OPC-67683, ефективний при лікарсько-стійкому туберкульозі в мишей. Вчені Університету Strathclyde розробили пробну версію нового покоління антимікобактеріального препарату. Розроблений спосіб фаготерапії

туберкульозу із застосуванням літичного мікобактеріофагу D29, ліпосомальна форму якого вводять ендолімфатично.

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

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

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

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

Серед інших препаратів, які вивчаються та вже застосовуються при лікуванні резистентного туберкульозу слід відмітити наступні: кларитроміцин, азитроміцин (сумамед). Також вивчаються такі препарат, як телитромицин (похідне еритроміцину), амоксицилін із клавулановою кислотою (амоксиклав), карбапеніми (імпен, тіenam),

метронідазол та деякі нітромацетили. Проводиться апробація нового орального антимікобактеріального препарату рифалазила в поєднанні з ізоніазидом, тестується безпечність та бактерицидна активність препарату KRM-1648 (рифалацил) у дорослих бактеріовиділювачів. Багато експериментів сьогодні сконцентровані на вивченні активності адгезивних молекул, способів передачі генетичної інформації, молекулярних механізмах розвитку лікарської стійкості.

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