



В.І. Петренко
Головний редактор

До міжнародного дня боротьби з туберкульозом: «Охопити три мільйони: виявити, лікувати, вилікувати туберкульоз»

У 2015 р. завершується один із термінів поставленої ООН Цілі тисячоліття 6¹ стосовно зменшення захворюваності на туберкульоз та смертності від нього, і вже сьогодні нам потрібно оцінювати реальні здобутки та прогалини для подальшого удосконалення нашої діяльності. У кінці минулого року ВООЗ опублікувала Звіт по боротьбі з туберкульозом у світі за 2013 рік², до якого ввела у додатку розділ «Зворотний відлік до 2015 року»³, де детально проаналізувала перспективу щодо поставлених цілей. Аналіз цих даних свідчить, що, попри істотне зниження порівняно з 1990 роком показників захворюваності та смертності від туберкульозу (смертність знизилася на 45 %), у 2012 р. у світі вони все ще надто високі (8,6 млн нових випадків та 1,3 млн смертей), що змушує замислитися над запобіжними заходами. Адже з шести регіонів ВООЗ лише у двох (Північна та Південна Америки і Західний тихоокеанський регіон) вже досягнуто поставленої мети, а в інших двох (Африка та Європа), за прогнозами, так і не вдасться виконати намічені цілі до 2015 р.

Отже, варто зрозуміти, що заважає звільнити світ від туберкульозу. Основною проблемою, за оцінкою ВООЗ, залишається недостатнє виявлення хворих: третина з дев'яти мільйонів хворих на туберкульоз не отримують належної допомоги, що й стало основою для цьогорічного гасла Міжнародного дня боротьби з туберкульозом — «Охопити три мільйони: виявити, лікувати, вилікувати туберкульоз»⁴. Експерти пов'язують ці пропущені системами охорони здоров'я випадки з двома причинами, а саме: недосконалою діагностикою та можливою «недореєстрацією».

Україна вже зробила певні кроки щодо вдосконалення виявлення хворих на туберкульоз, адже за останні роки наші можливості в цьому напрямі значно розширилися. Діагностику нових випадків із використанням молекулярних методів (Xpert[®] MTB/RIF) на сьогодні широко застосовують в усьому світі, і в Україні зокрема. Крім відомих діагностичних методик⁵, ми можемо чекати найближчим часом на нові впровадження. Так, на сьогодні понад 50 компаній працюють над розробкою діагностичних тестів — молекулярних⁶, культуральних⁷ та інших. Це здебільшого експрес-методики для одночасного виявлення

¹ Цілями тисячоліття передбачено зменшення вдвічі порівняно з рівнем 1990 року показників захворюваності та смертності від туберкульозу. The Global Plan to Stop TB, 2011—2015. Geneva, World Health Organization, 2010. http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/TB_GlobalPlanToStopTB2011-2015.pdf.

² Global Tuberculosis Control. WHO report 2013. — Geneva: WHO, 2013. — 306 p. http://www.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1.

³ Supplement to the Global Tuberculosis Control. WHO report 2013. — Geneva: WHO, 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91542/1/WHO_HTM_TB_2013.13_eng.pdf?ua=1.

⁴ http://www.stoptb.org/events/world_tb_day/2014.

⁵ Москаленко В.Ф., Петренко В.І. Досягнення та перспективи розвитку фтизіатрії // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2013. — № 1 (12). — С. 5—13.

⁶ Alere Q (Alere, США), B-SMART (LabCorp, США), Gendrive MTB/RIF ID (Epistem, Великобританія), LATE-PCR (Brandeis University, США), GeneXpert XDR cartridge (Cepheid, США), TruArray MDR-TB (Akkoni, США), INFINITIMTB Assay (AutoGenomics, США).

⁷ BNP Middlebrook (NanoLogix, США), MDR-XDR TB Color Test (FIND, Швейцарія, Imperial College, Великобританія), TREK Sensititre MYCOTB MIC plate (Trek Diagnostic Systems/Thermo Fisher Scientific, США).

резистентності до кількох препаратів. Цікаве й перспективне у моніторингу ефективності лікування хворих виявлення рибосомальної РНК-бактерії, адже вона є тільки у живих мікроорганізмах, і її вміст значно вищий, ніж ДНК, фрагменти якої зазвичай досліджують.

Важлива не лише діагностика всіх випадків туберкульозу, а й ефективне лікування їх. За даними Звіту ВООЗ, Європейський регіон, хоча й має високі рівні виявлення туберкульозу, але показує досить низькі показники ефективності лікування — 72 %⁸ (в Україні — 67 %) та високу частоту резистентності. Із 27 країн з високим рівнем МРТБ 15 належать до Європейського регіону, серед них і Україна, яка посідає 9-те місце за абсолютною кількістю виявлених випадків МРТБ у світі (після Індії, Китаю, Росії, Філіппін, Пакистану, Казахстану, Південної Африки та Індонезії). Причому ВООЗ бере під сумнів вірогідність заявленого 100 % виявлення МРТБ. Правдивість цих показників буде встановлено після закінчення епідеміологічного дослідження хіміорезистентного туберкульозу, що стартувало в Україні 1 листопада 2013 року.

І хоча загалом виявлення туберкульозу в Україні перебуває на високому рівні (83 %), незадовільною залишається ситуація з показником смертності від туберкульозу в країні, адже її, за прогнозами, так і не вдасться до 2015 року наблизити до цільової позначки (50 % рівня 1990 р.).

ВООЗ наголошує, що все загрозливішою стає проблема мультирезистентного туберкульозу: у 2012 р. у світі було майже 450 тис. таких хворих. Водночас 3/4 випадків МРТБ не діагностовано, а велику частину (16 тис.) — не ліковано, при тому що й ефективність лікування таких хворих критично низька. Власне, в Україні, за даними ВООЗ (когортне дослідження зареєстрованих у 2010 р. хворих), ефективність лікування МРТБ становить лише 29 % (!). А хворі з хіміорезистентним туберкульозом, яким призначено паліативне лікування без чітко врегульованого й достатнього соціального та медичного супроводу, взагалі залишаються поза увагою, чим можуть зумовлювати неконтрольоване поширення збудника.

Саме тому основні сподівання покладають на підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ, адже минулий рік був плідним стосовно нових розробок. Тепер в арсеналі фтизіатрів є вже затверджений тимчасовими рекомендаціями ВООЗ препарат «Бедакхілін»⁹, а ще 10 препаратів та 4 нових режими, що проходять клінічне випробування у другій та третій фазах, залишаються й надалі перспективними.

Серед потенційних неспецифічних методів лікування також з'явилися принципово нові напрацювання. Привертають увагу результати дослідження ефективності застосування аутогенних стромальних клітин кісткового мозку як ад'ювантної терапії МРТБ. Автори описують повневилікування протягом 18 міс у 16 із 30 хворих з МРТБ, яким додатково до основного лікування вводили до 10 млн власних мезенхімальних стромальних клітин, узятих із кісткового мозку та вирощених *in vitro*, порівняно з 5 із 30 хворих, які отримували лише стандартну антимікобактеріальну терапію. Попри обмеження доказовості першої фази дослідження через малий об'єм основної та контрольної груп, висловлена авторами теорія щодо «трансформації хронічного запалення у продуктивну імунну відповідь» за рахунок відновлення ушкодження легеневої тканини гемопоетичними клітинами кісткового мозку потребує подальшого дослідження¹⁰.

Стали відомими також попередні результати дослідження ефективності вакцин. Виявлено, що додаткове введення вакцини MVA85A індукує тривалішу і сильнішу Т-лімфоцитарну відповідь після БЦЖ-вакцинації, однак очікуване

⁸ За встановленими Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я у 1991 році індикаторними показниками, виявлення туберкульозу на рівні сягає не менше 70 %, а ефективне лікування — щонайменше 85 % випадків.

⁹ The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf.

¹⁰ Skrahin A., Ahmed R.K., Ferrara G. et al. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial // *Lancet Respiratory Medicine*.— 2014.— Vol. 2.— P. 98—107.

підсилення протитуберкульозного імунітету не підтвердилося, що може бути пов'язане, як зазначають автори¹¹, з тим, що такого впливу недостатньо для очікуваного бустер-ефекту. Але, попри перші розчарування, зберігається віра в інші 11 вакцин-кандидатів, які перебувають на другій фазі клінічного випробування, адже шляхом вакцинації очікується досягнення значного впливу на показники захворюваності. Як свідчать дані епідеміологічних досліджень¹², при 60 % ефективності (зниження на 60 % частки осіб, в яких після інфікування/реінфікування розвивається захворювання) вакцинація немовлят сприятиме значному (на 80 %) зниженню захворюваності до 2050 р., а вакцинація дорослих та підлітків сприятиме зменшенню кількості нових випадків туберкульозу на 30–50 млн протягом наступних 25 років.

Та вчені працюють не лише над розробкою вакцин, а й над шляхами їх введення: експериментальні дослідження на мишах виявили вищу ефективність вакцинації у запобіганні туберкульозу легеневої локалізації у разі внутрішньолегеневого шляху введення вакцини¹³.

Але, окрім запланованих розробок, які мають поліпшити боротьбу з туберкульозом, світ невпинно продовжує нагромаджувати знання про патогенез самої хвороби. На сьогодні до переліку генів головного комплексу гістосумісності, поліморфізм яких пов'язаний зі сприйнятливістю до захворювання, додався ген CD1A (rs411089)¹⁴.

Отже, потреба у проведенні фундаментальних досліджень для лішого розуміння взаємодії мікро- та макроорганізму залишається актуальною, у зв'язку з чим подаємо на сторінках цього випуску журналу, поміж інших досліджень та оглядів, аналіз сучасних даних щодо генетичних передумов резистентності мікобактерій.

¹¹ Tameris M., Geldenhuys H., Luabeya A.K., Smit E., Hughes J.E. et al. The candidate TB vaccine, MVA85A, induces highly durable Th1 responses // PLoS ONE.— 2014.— Vol. 9, iss. 2.— 12 p.

¹² Abu-Raddad L.J. et al. Epidemiological benefits of more-effective tuberculosis vaccines, drugs, and diagnosis // Proceedings of the National Academy of Science.— 2009.— Vol. 106, N 33.— P. 13980—13985.

¹³ Aguilo N., Toledo A.M., Lopez-Roman E.M. et al. Pulmonary BCG vaccination confers dose-dependent superior protection that subcutaneous vaccination // Clinical and Vaccine Immunology.— 2014, Feb. 5.

¹⁴ Seshadri C., Thuong N.T., Yen N.T. et al. A polymorphism in human CD1A is associated with susceptibility to tuberculosis // Genes and Immunity.— 2014, Feb. 6.