

В.М. Мельник, І.О. Новожилова, В.Г. Матусевич

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського
Національної академії медичних наук України», Київ

Хіміорезистентний туберкульоз: стан проблеми в Україні

Дані літератури, що характеризують проблему хіміорезистентного туберкульозу (ХРТ) в Україні, свідчать, з одного боку, про постійне зростання його поширеності, а з другого — про недостовірність показників. Лише налагодження моніторингу за ХРТ дасть змогу розробити єдину стратегію контролю за цією недугою. Найважливішим компонентом у контролі за ХРТ є належна організація лікування таких хворих.

Ключові слова: хіміорезистентний туберкульоз, антимікобактеріальні препарати, організація лікування.

Як відомо, наприкінці минулого століття епідемічна ситуація з туберкульозу в багатьох країнах світу, особливо у найбідніших, вийшла з-під контролю і тому було оголошено про епідемію цієї хвороби. В Україні епідемія туберкульозу офіційно зареєстрована у 1995 р.; донині відмічають високий рівень основних епідеміологічних показників. Розрізняють триєдину епідемію туберкульозу, тобто таку, що містить три складові загальної епідемії:

I — епідемія типового туберкульозу, який відмічали в доантибактеріальну еру, тобто такого, що добре піддається антимікобактеріальній терапії (АМБТ), — 70,0–90,0% пацієнтів у структурі захворюваності туберкульозом у різних країнах;

II — епідемія хіміорезистентного туберкульозу (ХРТ). Тут насамперед йдеться про первинну резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) до АМБТ — 7,0–25,0% хворих;

III — епідемія туберкульозу у поєднанні з ВІЛ-інфекцією та СНІДом, тобто ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу — близько 5,0–10,0% хворих (Фещенко Ю.І. та співавт., 2010).

В Україні частота первинної хіміорезистентності становить 7,0–20,0% випадків у різних регіонах, а вторинної — досягає 75,0%. Туберкульоз із мультирезистентністю¹ відмічають майже у 9,0% хворих із уперше діагностованим туберкульозом. ХРТ є дуже поганою прогностичною ознакою щодо взяття під контроль епідемії туберкульозу (Фещенко Ю.І. та співавт., 2010).

Характеризуючи стан проблеми з ХРТ в Україні, необхідно зазначити, що показники його поширеності підвищилися. Лікування ХРТ дуже складне, тривале (≥2 років), досить затратне (іноді в 100 разів дорожче за терапію чутливого до ліків туберкульозу) і часто супроводжується токсичними побічними явищами (Фещенко Ю.І., Мельник В.М., 2007).

Найважливішою проблемою в Україні є підвищення захворюваності на туберкульоз із множинною резистентністю (МРТБ).

¹ Мультирезистентність МБТ — резистентність як мінімум до комбінації найактивніших протитуберкульозних препаратів: ізоніазиду та рифампіцину.

Медикаментозно-стійкий туберкульоз розвивається в тих випадках, коли лікування перерване чи не завершено з різних причин: або пацієнти, відчувши себе краще, припиняють АМБТ, або лікар призначає неправильний режим лікування, певну роль в цьому відіграє дефіцит протитуберкульозних препаратів (ПТП) у деяких адміністративних територіях, у тому числі через неправильно розраховану потребу в них (Фещенко Ю.І., Мельник В.М., 2009).

За даними І.М. Горбатюка та співавторів (2007), в Україні відзначається висока частота первинної (23,0–25,0%) та вторинної (55,0–56,0%) резистентності МБТ до ПТП I ряду, що відповідно у 2,0 та 1,5 раза перевищує середні показники, оприлюднені Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). У нашій країні також надзвичайно висока частота вторинної мультирезистентності (45,0–46,0%), яка в 3,6 раза перевищує середній показник ВООЗ. У зв'язку з надзвичайно вагомою проблемністю ХРТ виникають питання певних організаційних підходів до лікування таких хворих, пов'язані з умовами їх перебування у спеціалізованих протитуберкульозних лікувальних закладах (ПТЗ). Автори вважають, що найкращою формою надання спеціалізованої допомоги відповідним категоріям хворих було б створення в обласних ПТЗ відділень для хворих на ХРТ. Однак створення та функціонування подібного відділення пов'язано з багатьма організаційними, фінансовими та соціальними проблемами. Відділення для лікування ХРТ не повинно створюватися та існувати формально. Таке відділення передусім повинно відповідати основній вимозі — попередження розповсюдженості ХРТ серед інших хворих, що потребує розподілу всіх контингентів ПТЗ принаймні на два потоки. Перший потік має бути створений для осіб зі збереженою чутливістю МБТ до АМБТ, другий — для пацієнтів із ХРТ. У разі відсутності можливості розподілу контингентів на такі потоки створення спеціалізованого відділення не має сенсу.

Значну кількість резистентних форм туберкульозу відмічають у хворих із рецидивами (Петренко В.М. та співавт., 2009). У 1996–2000 рр. за рекомендаціями ВООЗ відбувся перехід на стандартний режим

лікування хворих із рецидивами туберкульозу (призначення у перші 2 міс лікування 5 препаратів, на 3-й міс — 4, із наступним застосуванням у підтримувальну фазу 3 препаратів протягом 5 міс). Незважаючи на підсилення режиму хіміотерапії, ефективність лікування в цей період суттєво знизилася порівняно з періодом 1984–1990 рр., коли застосовували ≤4 препарати. Частота припинення бактеріовиділення знизилася до 76,6–84,7% проти 94,2%, а частота загоєння каверн — до 63,0%–73,0% проти 82,2%. Зниження ефективності лікування пояснюється підвищенням частоти резистентних форм МБТ у даного контингенту (56,7% проти 21,1%), при домінуванні мульти- та полірезистентних форм. У 2001–2008 рр. частка резистентних форм у хворих із рецидивами туберкульозу досягла 92,9% (у тому числі у 81,5% визначали мультирезистентність), для їх лікування стали застосовувати 5–6 препаратів I–II ряду на початку основного курсу хіміотерапії.

Вивчивши ситуацію в Україні щодо туберкульозу із розширеною медикаментозною резистентністю², В.М. Петренко та співавтори (2007) дійшли наступних висновків:

1. Україна не має офіційних даних про частоту медикаментозної резистентності через відсутність єдиної стандартної звітності, технічні труднощі визначення резистентності МБТ, неналежну організацію вирішення цієї проблеми.

2. В Україні серед хворих на вперше діагностований туберкульоз частота резистентності МБТ коливається в межах 18,9–29,3%, мультирезистентності — 4,9–17,1%. У раніше неефективно лікованих хворих частка виділених резистентних форм МБТ становить 63,7–72,5%, мультирезистентних — 45,1–59,0%.

3. У хворих на МРТБ, які перебували на лікуванні у клініках Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (НІФП),

²Розширена медикаментозна резистентність — резистентність МБТ одночасно до ізоніазиду, рифампіцину та до двох груп протитуберкульозних препаратів II ряду: аміноглікозидів та фторхінолонів.

розширену резистентність МБТ визначали в 5,2% випадків.

4. Ефективність лікування хворих із розширеною резистентністю МБТ до АМБТ на момент завершення основного курсу невисока: вилікування — у 23,5%, смерть від туберкульозу — у 23,5%, невдача лікування — у 11,8%, перерви лікування — у 41,1%. При цьому 23,5% хворих переривають лікування після припинення бактеріовиділення.

5. У хворих на туберкульоз із розширеною хіміорезистентністю основною причиною низької ефективності лікування є погана прихильність до АМБТ.

У публікаціях, які присвячені діагностиці ХРТ, характеризуються методи бактеріологічної діагностики медикаментозної стійкості збудника туберкульозу до АМБТ (Журило О.А. та співавт., 2006; 2009), аналізуються розповсюдженість та структура лікарської стійкості МБТ в окремо взятих установах, наприклад в НІФП (Фещенко Ю.І. і соавт. 2003а; Журило О.А. та співавт., 2005), або в деяких адміністративних територіях України, у тому числі у Києві (Журило О.А. та співавт., 2002; Журило О.А. та співавт., 2004), в Одеській (Асмолов О.К. та співавт., 2005), Львівській (Ткач О.А., 2004), Луганській областях (Фомичова Н.І. і соавт., 2001). У всіх без винятку вищезазначених публікаціях відмічається тенденція як до збільшення загальної кількості резистентних штамів МБТ, так і до підвищення частки мультирезистентних та полірезистентних форм, у тому числі МБТ, стійких до 4–7 АМБТ (в основному до ізоніазиду, рифампіцину та їх комбінацій, а також до препаратів II ряду).

Дослідження, в яких вивчали ефективність лікування пацієнтів із ХРТ, також проводили в окремих лікувальних установах, зокрема в НІФП (Фещенко Ю.І. і соавт., 2000; Петренко В.М. та співавт., 2005; Фещенко Ю.І. та співавт., 2010), в одному із районних диспансерів м. Києва та НІФП (Фещенко Ю.І. та співавт., 2002). Автори однієї із робіт, у якій представлені безпосередні та віддалені результати лікування хворих із вперше діагностованим деструктивним МРТБ (Петренко В.М. та співавт., 2005), роблять важливий висновок, що хворим із неефективним лікуванням після закінчення основного курсу хіміотерапії властивий несприятливий прогноз — помирає від туберкульозу у подальшому 48,0% пацієнтів, проте за умови продовження хіміотерапії понад 24 міс можливо отримати додатковий позитивний результат у 21,6% хворих.

Серед опублікованих робіт знайдено лише декілька, що містять пропозиції щодо організації надання протитуберкульозної допомоги хворим на МРТ легень (Фещенко Ю.І. та співавт., 2003b; Горбатюк І.М. та співавт., 2007), однак ці питання в них викладені лише частково.

Важливим документом для фізичатричної служби є Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз», який затверджено наказом МОЗ України

від 21.12.2012 р. № 1091 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі». У вступі до протоколу відмічається, що сучасний розвиток медицини передбачає постійне удосконалення заходів щодо діагностики, лікування та профілактики захворювань з урахуванням вимог доказової медицини. Система стандартизації медичної допомоги орієнтована на розробку медико-технологічних документів, які допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних та помилкових втручань. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги (УКПМД) «Туберкульоз» за своєю формою, структурою та методичними підходами щодо використання вимог доказової медицини створено відповідно до наказу МОЗ України від 03.11.2009 р. № 795/75 «Про затвердження Уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (частина друга)». УКПМД розроблений на основі клінічної настанови «Туберкульоз. Адаптована клінічна настанова, що базується на доказах».

В УКПМД зосереджено увагу на основних етапах надання медичної допомоги пацієнтам з туберкульозом, а саме: туберкульоз зі збереженою чутливістю МБТ до хіміотерапії; ХРТ, у тому числі мультирезистентний туберкульоз. Використання такого підходу до лікування пацієнтів із туберкульозом рекомендується клінічними настановами National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE (Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Clinical guideline 117, 2011); ВООЗ (WHO Treatment of tuberculosis: guidelines (4th ed.), 2009; WHO Rapid advice: treatment of tuberculosis in children, 2010; WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2008; WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update; WHO Policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders, 2012; WHO Policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders (Annexes for webposting and CD-Rom distribution with the policy guidelines), 2012; WHO Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes (4th ed.), 2010; WHO Guidance on couples HIV testing and counselling, including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples, 2012; Joint United Nations Programme on HIV and AIDS (UNAIDS)/WHO Policy statement on HIV testing, 2004; WHO/UNAIDS. Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities, 2007). Протокол призначений для лікарів загальної практики — сімейної медицини, лікарів-терапевтів та педіатрів дільничних, лікарів-фізичатрів, лікарів — дитячих фізичатрів, лікарів медицини невідкладних

станів, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні медичної допомоги хворим на туберкульоз.

І хоча у вищезазначеному документі розглядаються деякі організаційні питання щодо надання медичної допомоги хворим на туберкульоз, у тому числі ХРТ, однак він є Уніфікованим клінічним протоколом, а документ, що безпосередньо і системно висвітлював би організацію допомоги хворим на ХРТ у широкому розумінні цього поняття, на сьогодні відсутній.

Висновки

Усі вітчизняні дослідники одноставно відмічають постійне підвищення медикаментозної стійкості МБТ в Україні. Особливо небезпечно зростання множинної та розширеної медикаментозної резистентності МБТ. Дехто з дослідників наголошує, що Україна не має достовірних статистичних даних щодо частоти медикаментозної резистентності МБТ. Для виправлення цієї ситуації видано наказ МОЗ України від 02.09.2009 р. № 657 «Про затвердження форм первинної облікової документації і форм звітності з туберкульозу та інструкції щодо їх заповнення», до яких вперше включена документація щодо ХРТ. Однак це лише перший крок для налагодження моніторингу за ХРТ. Для досягнення максимально об'єктивного уявлення щодо ситуації з ХРТ в межах всієї України необхідно провести аналіз одержаних даних в динаміці, удосконалити як їх облік, так і методику оцінювання. Це дасть змогу розробити єдину стратегію контролю за ХРТ, яка охопить усі етапи: виявлення, лікування, моніторинг та профілактику.

Найважливішим компонентом у стратегії контролю за ХРТ є належна організація лікування хворих цього профілю. Ці питання в літературі майже не висвітлюються. Зустрічаються поодинокі публікації, що окреслюють проблемні питання щодо організації лікування хворих на ХРТ, однак лише в окремих статтях містяться деякі пропозиції щодо їх часткового вирішення. Розробка комплексу організаційних заходів щодо контролю за ХРТ назріла, по-перше, у зв'язку зі зростанням його поширеності, у тому числі найбільш обтяжливих форм (із множинною та розширеною медикаментозною резистентністю). По-друге, необхідність розробки заходів щодо організації лікування хворих на ХРТ пов'язана із необхідністю організації відділень для лікування пацієнтів із ХРТ (з урахуванням усіх вимог інфекційного контролю) та створення лікарень типу «хоспіс» (відділень, палат для паліативної терапії осіб із туберкульозом), а також із практичною реалізацією наказу 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».

Однією зі складових організації лікування хворих на ХРТ є забезпеченість протитуберкульозних установ достатньою кількістю всіх необхідних препаратів для проведення АМБТ. Для проведення тенде-

руз їх закупівлі слід попередньо визначити реальну потребу у ПТП для лікування та хіміопрофілактики для всіх категорій та диспансерних груп. Якщо для лікування хворих зі збереженою чутливістю МБТ до основних ПТП це зроби неважко, то для хворих із хіміорезистентністю МБТ визначити таку потребу, особливо у ПТП II ряду та резервних, без налагодженого моніторингу за хіміорезистентністю в окремих адміністративних територіях та в Україні у цілому неможливо. Визначення поширеності та спектра медикаментозної стійкості МБТ в Україні дасть змогу удосконалити методику розрахунку потреби у ПТП, що особливо важливо для хворих на ХРТ, які переведені на індивідуальний режим лікування.

УКПМД «Туберкульоз» є важливим документом, логічним продовженням якого міг би стати стратегічний план організаційних заходів контролю за ХРТ.

Список використаної літератури

Асмолов О.К., Николаєвський В.В., Кресюн В.Й. та ін. (2005) Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу в Одеській області України та фактори ризику розповсюдження резистентного туберкульозу: дані проспективного дворічного дослідження. Укр. пульмонол. журн., 2: 9–15.

Горбатюк І.М., Зайков С.В., Цвігун С.М., Гончар Н.М. (2007) Проблеми організаційного забезпечення лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Укр. пульмонол. журн., 4: 21–23.

Журило О.А., Барбова А.І., Клименко М.К. та ін. (2004) Ретроспективне дослідження первинної медикаментозної резистентності *M. tuberculosis* у вперше виявлених хворих на туберкульоз легень по м. Києву за 2002–2003 рр. Укр. пульмонол. журн., 3: 8–10.

Журило О.А., Барбова А.І., Клименко М.К. та ін. (2006) Діагностична ефективність рутинних методів мікробіологічної діагностики туберкульозу. Укр. пульмонол. журн., 2: 40–41.

Журило О.А., Барбова А.І., Миронченко С.В. та ін. (2009) Сучасні методи бактеріологічної діагностики туберкульозу і визначення медикаментозної стійкості збудника до антимікобактеріальних препаратів. Укр. пульмонол. журнал., 1: 8–12.

Журило О.А., Барбова А.І., Трофімова П.С. та ін. (2005) Частота та профіль первинної медикаментозної стійкості штамів мікобактерій туберкульозу, виділених від хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень в 2003–2005 рр. Укр. хіміотерапевт. журн., 3–4 (21): 21–23.

Журило О.А., Турченко Л.В., Клименко М.К. та ін. (2002) Ситуація з мультирезистентного та полірезистентного туберкульозу в м. Києві. Укр. пульмонол. журнал., 3: 36–39.

Петренко В.М., Черенько С.О., Бялик Й.Б. та ін. (2009) Еволюція й ефективність антимікобактеріальної терапії хворих із рецидивами туберкульозу легень. Укр. пульмонол. журнал., 3: 14–19.

Петренко В.М., Черенько С.О., Литвиненко Н.А. та ін. (2007) Туберкульоз із розширеною резистентністю до протитуберкульозних препаратів: ситуація в Україні. Укр. пульмонол. журнал., 3: 35–39.

Петренко В.М., Черенько С.О., Тарасенко О.Р. та ін. (2005) Безпосередні та віддалені результати лікування хворих їх вперше діагностованим деструктивним мультирезистентним туберкульозом легень. Укр. хіміотерапевт. журн., 3–4: 4–8.

Ткач О.А. (2004) Чутливість мікобактерій туберкульозу до сучасних антимікобактеріальних препаратів у хворих на деструктивний туберкульоз легень. Укр. пульмонол. журнал., 4: 38–41.

Фещенко Ю.І., Мельник В.М. (2007) Контроль за туберкульозом в умовах Адаптованої ДОТС-стратегії. Медицина, Київ, 480 с.

Фещенко Ю.І., Мельник В.М. (2009) Організація лікування хворих на туберкульоз. Здоров'я, Київ, 487 с.

Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турченко Л.В., Лірник С.В. (2010) Туберкульоз: організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смертністю. Здоров'я, Київ, 447 с.

Фещенко Ю.І., Петренко В.М., Черенько С.О. (2000) Ефективність хіміотерапії больних полірезистентним туберкульозом легких. Укр. хіміотерапевт. журн., 1: 9.

Фещенко Ю.І., Петренко В.М., Черенько С.О. та ін. (2002) Епідеміологія, діагностика та лікування хіміорезистентного туберкульозу органів дихання. Укр. пульмонол. журн., 4: 5–12.

Фещенко Ю.І., Петренко В.М., Черенько С.А., Барбова А.І. (2003а) Распространенность и структура лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* у больных, находившихся на стационарном лечении и пульмонологии в 2000–2002 гг. Укр. хіміотерапевт. журн., 3–4: 3–6.

Фещенко Ю.І., Петренко В.М., Черенько С.О., Барбова Г.І. (2003b) Стратегія профілактики, діагностики і лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Укр. хіміотерапевт. журн., 2: 10–20.

Фещенко Ю.І., Черенько С.О., Бялик Й.Б. та ін. (2010) Ефективність стаціонарного лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії. Укр. хіміотерапевт. журн., 2: 33–37.

Фомичова Н.И., Большак Л.В., Полякова В.Г. (2001) Характеристика первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и ее влияние на эффективность лечения больных. Укр. пульмонол. журнал., 3: 42.

Химиорезистентный туберкулез: состояние проблемы в Украине

В.М. Мельник, И.А. Новожилова, В.Г. Матусевич

Резюме. Данные литературы, которые характеризуют проблему химиорезистентного туберкулеза (ХРТ) в Украине, свидетельствуют, с одной стороны, о постоянном росте его распространенности, а, с другой стороны — о недостоверности показателей. Только налаживание мониторинга ХРТ даст возможность разработать единую стратегию контроля за этим заболеванием. Важнейшим компонентом в контроле за ХРТ является соответствующая организация лечения таких больных.

Ключевые слова: химиорезистентный туберкулез, антимикобактериальные препараты, организация лечения.

Chemoresistant tuberculosis: state of the problem in Ukraine

V.M. Melnyk, I.O. Novozhilova, V.G. Matusевич

Summary. The literature data that characterize the problem of chemoresistance tuberculosis (CRT) in Ukraine, shows, on the one hand, a steady increase in its prevalence, and, on the other hand, the unreliability of indicators. Only the establishment of CRT monitoring will provide an opportunity to develop a unified strategy to control the disease. The most important component in the control of CRT is an appropriate organization of the treatment of such patients.

Key words: chemoresistant tuberculosis, antimycobacterial drugs, organization of treatment.

Адреса для листування:

Мельник Василь Михайлович
03680, Київ, вул. М. Амосова, 10
ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»,
відділ епідеміологічних та організаційних проблем фізичної пульмонології

Одержано 09.09.2013