

В. М. Мельник, А. М. Приходько, Л. В. Ареф'єва
ІСТОРІЯ ВИНИКНЕННЯ І РОЗВИТКУ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

*Діючи на мікроорганізми,
не слід забувати, що вони мають також свої інтереси.*
Іван Павлов

Як відомо, туберкульоз легень, інфекційну природу якого довів ще у 1882 р. Роберт Кох, залишається одним з найжорстокіших недугів нашого часу. Сьогодні у світі нараховується 50–60 мільйонів хворих на туберкульоз, щороку захворює 7–10 мільйонів, помирає 3 мільйони осіб. Один хворий може інфікувати за рік 10–15 осіб.

Від часу проголошення в Україні епідемії туберкульозу у 1995 році минуло майже 17 років, та попри всі намагання її подолати, кількість жертв цієї хвороби продовжує збільшуватися. Епідемія туберкульозу в Україні має дві особливості: по-перше, спостерігається взаємозалежність швидкості розповсюдження туберкульозу від епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу та поширення наркоманії, друга — високий рівень хіміорезистентних форм: первинної — до 30 % та вторинної — до 75 % у різних регіонах.

Окремі дослідники встановили, що в усіх країнах світу виявляють випадки хіміорезистентного туберкульозу, що стало підставою для визнання проблеми резистентності міжнародною. За даними ВООЗ, у світі близько 50 млн. людей інфіковано резистентними до протитуберкульозних препаратів штамми мікобактерій туберкульозу. Щороку збільшується кількість нових випадків ТБ з первинною медикаментозною стійкістю [1].

Туберкульоз також є серйозною проблемою для Західної Європи. Так, наприклад, в Лондоні (Англія) реєструються найвищі рівні ТБ серед столиць західноєвропейських держав: майже 3500 випадків щорічно, що становить приріст приблизно на 30 % протягом останніх 10 років. За період з 2005 до 2009 рр. захворюваність мультилікарською стійким туберкульозом (МЛС-ТБ) в Лондоні подвоїлася і нині складає близько 2 % від усіх випадків [2].

Україна посідає друге місце в Європі за темпами зростання мультирезистентного туберкульозу (після Росії) та четверте місце в світі за його поширеністю у вперше виявлених хворих. Із 100 хворих на туберкульоз — 15 мають стійку форму. Серед усіх нових випадків цей показник коливається від 5 % у західних областях до 15 % у східних [3].

Хіміорезистентний туберкульоз як особливу форму туберкульозу почали виділяти з 90-х років ХХ ст., коли в усьому світі відбулося зростання частоти медикаментозної резистентності збудника туберкульозу до найактивніших протитуберкульозних препаратів (ізоніазиду й рифампіцину) і значне зниження результатів лікування, зростання смертності від туберкульозу при застосуванні існуючих методів лікування. При резистентності збудни-

ка туберкульозу до протитуберкульозних препаратів І ряду виліковують за допомогою протитуберкульозних препаратів ІІ ряду тільки 50 % хворих, 10 % помирають, у 40 % хворих туберкульоз набуває хронічного перебігу. Середня тривалість життя хворих на хронічний туберкульоз 2–5 років. При чутливості збудника туберкульозу до протитуберкульозних препаратів виліковують 95 % хворих [4].

Встановлено, що у різних географічних територіях України близько 10–30 % вперше виявлених хворих на туберкульоз заражаються мікобактеріями туберкульозу (МБТ) стійкими до антимікобактеріальних препаратів. Окрім цього, в процесі лікування у 60,0–75,0 % пацієнтів розвивається вторинна стійкість МБТ до антимікобактеріальних препаратів [5].

До 2002 року первинна хіміорезистентність становила 22–25 %, вторинна — 55–56 %, що перевищувало середній показник ВООЗ у 1,5 раза [6].

В 90 роках у хворих із хіміорезистентним туберкульозом стійкість мікобактерій до різних протитуберкульозних препаратів (ПТП) розподілялася наступним чином: до стрептоміцину становила 32,3 %, рифампіцину — 31,5 %, ізоніазиду і етамбутолу — 9,1 %, ізоніазиду і етіонаміду — 12,7 %, ізоніазиду і канаміцину — 10,7 %, канаміцину і етіонаміду — 3,6 %, канаміцину і етамбутолу та етамбутолу і етіонаміду по 3,1 % [7].

Загальновідомо, що всі існуючі бактерії та віруси протистять дії лікарських препаратів. Теорія адаптації припускає зміни властивостей мікроорганізму, що адекватні змінам навколишнього середовища. Відповідно до цієї теорії, розвиток лікарської стійкості МБТ вважають проявом однієї з форм мінливості бактеріальної клітини під впливом хіміопрепаратів. Тобто виникнення стійкості МБТ до протитуберкульозних препаратів зумовлено самим лікуванням, оскільки співвідношення популяцій чутливих і стійких форм МБТ становить 90 % та 10 % відповідно, але в процесі лікування, у разі підбору неправильної схеми хіміотерапії значна кількість чутливих МБТ гине, внаслідок чого порушується співвідношення в мікробній популяції і кількість стійких МБТ перевищує таку чутливих [1].

Відкриття і застосування антибіотиків кардинально вплинуло на життя людської спільноти. Здавалось, що найстрашніші інфекційні хвороби були взяті під контроль, але тут постала проблема резистентності збудників інфекційних захворювань. Зростання резистентності мікроорганізмів викликає серйозні побоювання, причину яких пояснив американський генетик і біохімік, лауреат Нобелівської премії Джозуа Ледерберг: "Сам по собі феномен резистентності мікроорганізмів до анти-

біотиків подиву не викликає і далеко не новий. Проте зараз резистентність викликає все більше побоювань, оскільки вона накопичується і швидкість її зростання збільшується, а засобів боротьби з нею все менше і вони втрачають свою ефективність" [8].

Ще у 1928 р. британським бактеріологом Александером Флемінгом був виділений пеніцилін — перший в історії антибіотик та відкритий лізоцим (антибактеріальний фермент, що виробляє людський організм). А у 1932 р. в Каліфорнійському університеті в Берклі професор З. Ваксман почав науковий пошук, вивчаючи групу мікробів-актиноміцетів. В лабораторії Ваксмана були протестовані біля тисячі мікробних культур на антибактеріальну активність. З них виділені 20 нових агентів, які були здатні придушувати діяльність хвороботворних бактерій [9]. В 1941 році магістром з групи Ваксмана Б. Вудруффом був виділений актиноміцин. Це активний антибіотик для боротьби із широким спектром бактерій, однак він виявився токсичним для живого організму. І лише в 1943 р. під керівництвом З. Ваксмана його учень А. Шац виділив із грибка речовину — стрептоміцин, який за спектром протимікробної активності перевершував існуючий на той час пеніцилін та знищував бактерії, стійкі до пеніциліну, не даючи при цьому побічних ефектів [10]. У 1952 р. Зельман Ваксман був нагороджений Нобелівською премією з фізіології й медицини "За відкриття стрептоміцину, першого антибіотика, ефективно-го при лікуванні туберкульозу".

Слід сказати, що саме у лабораторії Ваксмана у 1943 р., з'явилися перші спогоди про резистентність бактерій до пеніциліну, а резистентність до стрептоміцину була описана вже у 1947 році.

Упродовж кількох десятиліть саме комбінація пеніцилін + стрептоміцин практично безальтернативно застосовувалася при лікуванні більшості інфекційних і запальних захворювань: пневмоній, холери, черевного тифу й ін. Вражаючі результати були відзначені у лікуванні туберкульозного менінгіту та інших видів туберкульозу. Стрептоміцин і до цього часу залишається на "службі" у фтизіатрів.

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

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

У 1954 р. був розроблений піразинамід, у 1955 р. — циклосерин, у 1962 р. — етамбутол, пізніше, в 1965 р. Н. Маггі із співавт. був синтезований рифампіцин. На початку 70-х років ХХ ст. почалося широке застосування цих антимікобактеріальних препаратів.

Таким чином, впровадження в 1950-х, 1960-х, 1970-х рр. таких протитуберкульозних препаратів, як ізоніазид, аміноглікозиди, віоміцин, капреоміцин, піразинамід,

етіонамід, циклосерин, етамбутол й рифампіцин, дало можливість проведення ефективного й контрольованого лікування туберкульозу.

В Україні для лікування туберкульозу ізоніазид, піразинамід, стрептоміцин, канаміцин, капреоміцин, протіонамід, циклосерин і ПАСК застосовуються з 60-х років ХХ століття, рифампіцин і етамбутол — з 80-х років і тільки фторхінолони (нові антимікобактеріальні препарати) — з 90-х років ХХ століття.

У процесі застосування антимікобактеріальних препаратів у хворих на туберкульоз їх розподілили на основні, або I ряду (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол і стрептоміцин), й резервні, або II ряду — канаміцин (амікацин), капреоміцин, протіонамід, циклосерин, ПАСК, препарати групи фторхінолонів (лемефлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, лемефлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) та інші.

Вважалося, що хворим на вперше діагностований туберкульоз в першу чергу треба призначати препарати I ряду. Проте фтизіатри застосовували хибну тактику у призначенні антимікобактеріальних препаратів у погоні за кращою ефективністю і скороченням термінів лікування, зокрема з появою кожного нового антимікобактеріального препарату його почали застосовувати або на рівні, або взамін препаратів I ряду, причому неконтрольовано, з переривами і часто в малих дозах. Це викликало розвиток резистентності мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів. Нині вже описані випадки резистентності у одного хворого до всіх відомих антимікобактеріальних препаратів, тобто тотальна хіміорезистентність мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів.

Природно, що за більш ніж 30 — 50-літній період застосування антимікобактеріальних препаратів з'явилися лікарсько-стійкі штами мікобактерій туберкульозу, які циркулюють у популяції людей. Вони створюють умови нагромадження контингентів хворих на туберкульоз легенів, які виділяють лікарсько-стійкі мікобактерії туберкульозу, що призводить до високого рівня ризику первинного зараження і високої частоти захворювання на туберкульоз здорових людей з розвитком туберкульозу, вже викликаного лікарсько-стійкими штамми мікобактерій туберкульозу, у тому числі й з мульти- та широко-резистентним туберкульозом.

Стандартні режими хіміотерапії для лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз були створені після досліджень G. Canetti, N. Rist, J. Grosset в 60-х роках ХХ ст. Тоді ж було показано, що у великій лікарсько-чутливій мікобактеріальній популяції, що активно розмножується, завжди є невелика кількість лікарсько-стійких спонтанних мутантів (до 5 %), тобто резистентних до тих чи інших препаратів — рифампіцину, ізоніазиду, етамбутолу, стрептоміцину, канаміцину, ПАСК, піразинаміду, протіонаміду (етіонаміду), капреоміцину, циклосерину чи інших антимікобактеріальних препаратів, які застосовуються у даного хворого. Виходячи з того, що в каверні чи вогнищах туберкульозу в органі є мільярди чутливих до антимікобактеріальних препаратів мікобактерій туберкульозу, то у них є і стійкі до антимікобактеріальних препаратів мікобактерії туберкульозу [11].

Для того, щоб придушити розмноження лікарсько-стійких мутантів, необхідне призначення одночасно не менш чотирьох основних антимікобактеріальних препаратів, або препаратів, до яких залишилася чутливість мікобактерій. З цією метою у 1994 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) запропонувала стратегію DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course), у перекладі — лікування коротким курсом під прямим спостереженням, або контрольоване лікування коротким курсом.

Таким чином, проблема хіміорезистентності мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів з'явилася зразу після втілення в клінічну практику того чи іншого препарату через неправильне його застосування (низькі дози, неконтрольоване лікування, перериви в лікуванні та ін.). Через те вважається, що хіміорезистентність є рукотворною проблемою лікарів та пацієнтів.

Крім медичних, існують ще й соціальні причини зростання резистентності збудників до антибіотиків: неграмотність суспільства щодо застосування антибіотиків, широке їх впровадження в сільському господарстві, зокрема використання антибіотиків як стимуляторів росту та харчових добавок у фермерських господарствах, глобальна міграція людей (а також і птахів), а з ними і резистентних бактерій.

Але основною проблемою нашої країни є низька прихильність хворих до лікування, що призводить до низьких показників його ефективності: перериви лікування майже у половини хворих, низьких показників вилікування та високих — смертності. Крім того, Україна не має офіційних даних про частоту медикаментозної резистентності через відсутність єдиної стандартної звітності, технічні труднощі визначення резистентності МБТ (відсутність стандартних середовищ), неналежну організацію вирішення цієї проблеми [12].

Як, вважають експерти ВООЗ, зараз за розрахунковими даними у нових країнах ЄС не менше 35 тис. хворих на туберкульоз, лікування яких існуючими препаратами неможливе. Скільки людей інфіковано лікарсько-стійкими туберкульозними бацилами, на думку експертів, точно невідомо. Поширення мультирезистентних штамів мікобактерій небезпечно тим, що туберкульоз переходить в категорію невиліковних захворювань, якщо, звичайно, вчені не будуть йти в ногу з проблемою, синтезуючи нові протитуберкульозні засоби. Але на створення та впровадження вдалого інноваційного препарату підуть десятки років — останній ефективний засіб людство отримало ще у 1965 році [13].

Щорічний приріст хіміорезистентного туберкульозу становить 300 тис. нових випадків, у 80 % випадків вияв-

ляється стійкість до трьох із чотирьох протитуберкульозних препаратів, які використовуються. Найчастіше це — стрептоміцин, ізоніазид і рифампіцин. Поширеність мультирезистентних форм туберкульозу коливається від 0 % в деяких країнах Західної Європи до 57 % в Казахстані, складаючи в середньому 10 % у світі. У країнах колишнього СРСР, де ВООЗ проводила дослідження, поширеність мультирезистентних форм становить 30 %. Основна причина масштабного поширення резистентних бацил полягає в тому, що в умовах економічної кризи були порушені стандарти лікування, коли замість чотирьох препаратів застосовували один або два, що і призвело до появи генерації стійких мікобактерій [13].

ЛІТЕРАТУРА

1. Тодоріко, Л. Д. Особливості епідемії та патогенезу хіміорезистентного туберкульозу на сучасному етапі [Текст] / Л. Д. Тодоріко // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. — 2011. — № 4. — С. 38–41.
2. *Европейские государства-члены демонстрируют новую решимость в борьбе с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза* [Електронний ресурс] / 61-а сесія Європейського регіонального комітету ВООЗ, Лондон-Баку, 14 вересня 2011 р. — Режим доступу : <http://www.euro.who.int/ru/what-we-publish/information-for-the-media/sections/latest-press-releases/european-member-states-show-new-resolve-in-tackling-multidrug-resistant-tb>.
3. *За рівнем захворюваності на туберкульоз Україна сьома в Європі* [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://provodyn.com/news_2011-11-16/12659-za-rivnem-zahvoryuvanosti-na-tuberkuloz-ukrayina-soma-v-ievropi.html
4. Черенько, С. О. Проблема хіміорезистентного туберкульозу [Електронний ресурс] / С. О. Черенько. — Режим доступу : <http://www.ifp.kiev.ua/doc/people/tubrezist.htm>.
5. Фещенко, Ю. І. Основи клінічної фтизіатрії [Текст] : керівництво для лікарів в 2-х томах / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, І. Г. Льницький. — Київ-Львів : Атлас, 2007. — 1168 с.
6. Петренко, В. І. Фтизіатрія [Текст] : підручник / В. І. Петренко, В. Ф. Москаленко, Ю. І. Фещенко. — Вінниця : Нова книга, 2006. — 504с.
7. Фещенко, Ю. І. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. — Київ : Здоров'я, 2002. — 904 с.
8. Богун, Л. В. Врач, микроб, антибиотик [Текст] / Л. В. Богун // Новости медицины и фармации. Антимикробная терапия (тематический номер). — 2007. — № 223.
9. Митрука, Б. М. Применение газовой хроматографии в микробиологии и медицине [Текст] / Б. М. Митрука. — Москва : Медицина, 1978. — 608 с.
10. Грицак, Е. Н. Популярная история медицины [Текст] / Е. Н. Грицак. — Москва : Вече, 2003. — 494 с.
11. Фещенко, Ю. І. Хіміорезистентний туберкульоз [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, А. В. Коблянська. — Київ : Здоров'я, 2003. — 136 с.
12. Петренко, В. М. Туберкульоз із розширеною резистентністю до протитуберкульозних препаратів : ситуація в Україні [Текст] / В. М. Петренко [та ін] // Укр. пульмонолог. журн. — 2007. — № 3. — с. 35 — 39.
13. Гордиенко, С. М. Туберкулез. Оценка ситуации [Текст] / С. М. Гордиенко // Здоров'я України. — 2004. — № 107.