

СТРАТЕГІЯ ПРОФІЛАКТИКИ, ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Ю.І. Фещенко, В.М. Петренко, С.О. Черенько, Г.І. Барбова

Інститут фізіатрії і пульмонології, Київ

Резюме. Представлено комплекс заходів з організації протитуберкульозної допомоги дорослим хворим на мультирезистентний туберкульоз легень, який передбачає контроль за епідеміологічною ситуацією щодо туберкульозу на усіх етапах профілактики, діагностики, лікування.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз легень, профілактика, діагностика, лікування.

СТРАТЕГІЯ ПРОФИЛАКТИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Ю.И. Фещенко, В.М. Петренко, С.А. Черенько, А.И. Барбова

Резюме. Представлен комплекс мероприятий по организации противотуберкулезной помощи взрослым больным с мультирезистентным туберкулезом легких, который предусматривает контроль над эпидемиологической ситуацией по туберкулезу на всех этапах профилактики, диагностики, лечения.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, профилактика, диагностика, лечение.

Адреса для листування:

STRATEGY OF PROPHYLAXIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT PATIENTS WITH MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

Yu. I. Feschenko, V. M. Petrenko, S.O. Cherenko, G.I. Barbova

Summary. The article contains the complex of measures on organization antituberculosis care for adult with multidrug resistant lung tuberculosis and provides control on all steps of tuberculosis prophylaxis, diagnostics and treatment.

Key word: multidrug resistant tuberculosis, prophylaxis, diagnostics, treatment.

*Черенько Світлана Олександрівна
03680, Київ, узвіз Протасів Яр, 7
Інститут фізіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України*

Мультирезистентний туберкульоз як особливу форму цього захворювання почали виділяти з 90-х років ХХ сторіччя, коли в усьому світі відбулося підвищення частоти резистентності *Micobacterium tuberculosis* (МБТ) до основних протитуберкульозних препаратів (ізоніазиду та рифампіцину) і значне зниження ефективності хіміотерапії при застосуванні існуючих методик лікування хворих з вперше діагностованим туберкульозом. Лікування хворих, які виділяють мультирезистентні МБТ, характеризується значною тривалістю, потребує включення в режим хіміотерапії протитуберкульозних препаратів II ряду та антибіотиків широкого спектра дії, активних у відношенні до МБТ, та коштує у 100 разів дорожче, ніж хворих із чутливим збудником [9, 11].

За даними ВООЗ, частота будь-якої первинної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду (до 1 препарату та більше) становить у середньому 10,4%, а одночасно до 4 – 0,2%. У всіх країнах, окрім Кенії, визначають первинну мультирезистентність МБТ. Частота її складає в середньому 1,4%. Частота будь-якої вторинної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду значно вища і складає в середньому 36%, одночасно до 4 препаратів – 4,4%, мультирезистентності – 13,0% (діапазон: від 0% у Кенії до 54% – у Латвії) [9, 11]. В Україні відзна-

чається висока частота будь-якої первинної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду – 23–25%, що вдвічі перевищує середній показник ВООЗ. Є дані про випадки первинної мультирезистентності – 1,4–2% [1]. Будь-яка вторинна резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду становить 55–56%, що перевищує середній показник ВООЗ в 1,5 разу. Частота будь-якої вторинної мультирезистентності в Україні надзвичайно висока – 45–46%, що у 3,6 разу перевищує середній показник ВООЗ та свідчить про надзвичайну актуальність проблеми хіміорезистентного туберкульозу в Україні [1, 3].

Поширеність резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів відображує якість хіміотерапії хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень. Первинна резистентність МБТ – показник неякісного лікування хворих на туберкульоз в минулому, вторинна – на даний момент [3].

На жаль, дані про поширеність первинної і вторинної резистентності МБТ в Україні надають не лабораторії мікробіології (у них відсутня інформація про попереднє лікування хворих), а окремі дослідники по регіонам країни (від району до області). Ці дані значною мірою відрізняються (діапазон первинної мультирезистентності коли-

вається від 0 до 10%), що обумовлено такими методичними помилками:

1. Поширеність первинної та вторинної резистентності МБТ дослідники визначають ретроспективно за даними історій хвороби. Це має значні обмеження щодо точності інформації (відсутність в історії хвороби в повному об'ємі даних про попереднє лікування хворого, нерозбірливість почерку, відсутність історії хвороби в архіві, неухважність дослідника тощо).
2. Термінологічні помилки (неправильне розуміння термінів «первинна» та «вторинна» резистентність МБТ).
3. Методичні помилки під час проведення тесту на визначення чутливості МБТ [9].
4. Дослідження резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів проводять на нестандартних середовищах.
5. Не впроваджена в практику роботи протитуберкульозних закладів стандартна міжнародна форма звіту про результати тесту визначення чутливості МБТ [8].

Останній пункт є найбільш частою причиною значних коливань частоти резистентності МБТ, оскільки більшість дослідників враховують також резистентність до препаратів II ряду, яка не має епідеміологічного і клінічного значення через те, що ці препарати не застосовують для лікування хворих із вперше діагнованим туберкульозом. Тобто первинна резистентність МБТ до канаміцину або етіонаміду не може негативно впливати на результати лікування таких хворих, оскільки в режим хіміотерапії включають тільки препарати I ряду, під дією яких відбувається повна загибель мікробної популяції (у тому числі резистентних до канаміцину або етіонаміду штамів).

Методичні помилки відзначають на всіх етапах проведення тесту на визначення чутливості МБТ — від приготування поживного середовища до оцінки результатів дослідження. Навіть за умови незначного відхилення від методики проведення тесту можуть виникати проблеми, пов'язані із застосованими матеріалами і препаратами, які можуть призводити до гіпердіагностики резистентності МБТ. Якщо під час приготування середовища Левенштейна–Йенсена додавати водонерозчинний крохмаль, то він частково випадає у вигляді осаду і «тягне» за собою протитуберкульозний препарат, до якого визначають чутливість. Якщо використовувати не субстанції протитуберкульозних препаратів, а таблетовані форми, в яких, крім діючої речовини, міститься наповнювач, концентрація препарату в середовищі буде нижчою, ніж потрібно.

Оскільки поширеність резистентності МБТ є показником якості контролю епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу, точність цієї інформації має велике значення. Для забезпечення достовірності показників частоти первинної і вторинної резистентності МБТ в Україні необхідно запровадити наступні заходи:

1. Суворо дотримуватись методики проведення тесту на визначення чутливості МБТ, яка детально викладена в «Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції», затвердженій Наказом МОЗ України № 45 від 06 лютого 2002 р.
2. Дані про частоту медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів повинні надходити тільки від мікробіологічних лабораторій за наявності інформації про попереднє лікування кожного хворого [8]. Цю інформацію необхідно наводити в направленні патологічного матеріалу на мікробіологічне дослідження (див. зразок 1).
3. Дотримуватись міжнародної фтизіатричної термінології (див. далі) [9].
4. Результати тесту на визначення чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів слід надавати за стандартною формою (див. зразок 2).

ТЕРМІНОЛОГІЯ

У фтизіатричній практиці слід використовувати такі терміни.

Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу (drug resistance of *Micobacterium tuberculosis*) — резистентність МБТ до одного протитуберкульозного препарату або більше.

Первинна резистентність (primary resistance) — резистентність МБТ, яка виявлена у вперше діагнованих хворих, яким ніколи не призначали протитуберкульозні препарати.

Початкова резистентність (initial resistance) — резистентність МБТ, яка виявлена у вперше діагнованих хворих, яких лікували протитуберкульозними препаратами не більш ніж 4 тиж, або у хворих за відсутності даних про попереднє лікування.

Вторинна або набута резистентність (secondary/acquired resistance) — резистентність МБТ, яка виявлена у хворих, яким призначали протитуберкульозні препарати протягом більше ніж 4 тиж.

Монорезистентність (monoresistance) — резистентність МБТ до 1 з 5 препаратів I ряду (ізоніазиду, стрептоміцину, рифампіцину, етамбутолу, піразинаміду).

Полірезистентність (polyresistance) — резистентність МБТ до 2 протитуберкульозних препаратів I ряду та більше.

Мультирезистентність (multidrug resistance) — різновид полірезистентності — резистентність до комбінації ізоніазид + рифампіцин (обов'язково) ± будь-якої кількості інших препаратів.

Будь-яка резистентність (any resistance) резистентність МБТ до 1 протитуберкульозного препарату та більше.

Хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) (drug resistant tuberculosis — DRTB) — туберкульоз, при якому виділяють МБТ, що резистентні до 1 протитуберкульозного препарату або більше.

Мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) (multidrug resistant tuberculosis — MDRTB) — туберку-

льоз, при якому виділяють МБТ, що резистентні як мінімум до комбінації найактивніших протитуберкульозних препаратів — ізоніазид + рифампіцин.

Раніше неефективно ліковані хворі (failure of retreatment) — хворі на туберкульоз, які виділяють МБТ після 5 міс та більше повторного курсу хіміотерапії (повторний 8-місячний курс хіміотерапії — 2HRSEZ1HREZ5HRE призначають вперше діагностованим пацієнтам, які продовжують виділяти МБТ після 3 міс основного курсу хіміотерапії, або особам із рецидивом захворювання).

Хронічний туберкульоз (chronic case) — туберкульоз у хворого 1, 2-ї чи 3-ї категорії, що триває й після неефективного повторного лікування за схемою для хворих 2-ї категорії і в середньому виникає через 2 роки від початку хіміотерапії.

УНІФІКОВАНІ НАЗВИ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ

Уніфіковані назви протитуберкульозних препаратів українською та англійською мовами, їхні скорочення, які прийняті в Україні та за кордоном, наведені в табл. 1.

КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ, У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

Вилікування — припинення бактеріовиділення, загоєння каверни, зникнення вогнищевих та інфільтративних змін (або їх ущільнення) у пацієнтів, які завершили повний курс антимікобактеріальної терапії (у тому числі після хірургічного лікування).

Припинення бактеріовиділення — припинення бактеріовиділення, що підтверджено не менше як двократним дослідженням з використанням методу мікроскопії та посіву, але деструкція (каверна) не загоїлася.

Клініко-рентгенологічна стабілізація — зникнення або значне зменшення клінічних проявів хвороби (лишається незначний кашель з помірним виділенням мокротиння), нормалізація показників периферичної крові, майже повне розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін у легенях (понад 70%), регресія каверн (зменшення розмірів, витончення їхніх стінок, загоєння частини каверн). Наявність бактеріовиділення.

Таблиця 1

Назви протитуберкульозних препаратів українською та англійською мовами, їхні скорочення, які прийняті в Україні та за кордоном [1, 5, 9, 12]

Проти-туберкульозний препарат	№	Назва препаратів		Символи препаратів, які використовують в Україні	Символи препаратів, які використовують за кордоном
		українська	англійська		
I ряду	1	Ізоніазид	Isoniazid	H	H, INH
	2	Рифампіцин	Rifampicin	R	R, RIF, REP
	3	Стрептоміцин	Streptomycin	S	S, SM, STR
	4	Етамбутол	Ethambutol	E	E, ETB, EMB, ETA
	5	Піразинамід	Pyrazinamid	Z	Z, PZA, PZM
II ряду	6	Амікацин	Amikacin	A	Am, AM
	7	Канаміцин	Kanamycin	K	K, KM
	8	Етіонамід	Ethionamid	Et	ETH
	9	Протіонамід	Prothionamid	Pt	PTH
	10	Циклосерин	Cycloserine	C	Cyc, Cs
	11	Офлоксацин	Ofloxacin	Of	Ofl
	12	Ципрофлоксацин	Ciprofloxacin	Cf	Cip
	13	Капреоміцин	Capreomycin	Sp	Cap
	14	Натрієва сіль пара-аміно-саліцилової кислоти	Natrii paraamino-salicylic acid	ПАСК	PAS
	Інші	15	Рифабутин	Rifabutine	Rb
16		Кларитроміцин	Clarithromycini	Cl	CLM
17		Амоксицилін/ клавуланова кислота	Amoxicillin/ clavulanic acid	Am	ACA
18		Клофазимін	Clofazimini	Clo	Clo
19		Флориміцин*	Florimycin	F	—
20		Фтивазид*	Phthivazidum	Ph	—
21		Флуренізид*	Flurenizid	Fl	—
22		Тіоацетазон	Thioacetazone	T	T

* Препарат за кордоном не застосовують.

Прогресування захворювання — поширення туберкульозного процесу в легенях у разі неефективного лікування — поява нових фокусів інфільтрації та ділянок розпаду легеневої тканини, вогнищ дисемінації, збільшення розмірів каверн та потовщення їхніх стінок.

Летальний кінець — смерть хворого з будь-якої причини протягом основного курсу антимікобактеріальної терапії або після неефективного лікування. Якщо смерть хворого настає після констатаціївилікування від туберкульозу, то її не пов'язують із туберкульозом.

ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МБТ

Резистентність і мультирезистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів виникає в процесі людської діяльності внаслідок:

- порушення режиму хіміотерапії (кількості протитуберкульозних препаратів, їхніх доз та тривалості застосування);
- недостатньої забезпеченості протитуберкульозними препаратами;
- порушення правил прийому препаратів хворими на туберкульоз.

Основні причини, які призводять до селекції резистентних штамів МБТ [4, 9]:

- невиконання фтизіатрами рекомендацій щодо призначення науково обґрунтованих режимів протитуберкульозної терапії при лікуванні хворих 1-ї категорії із вперше діагностованим туберкульозом легень: застосування в інтенсивній фазі лікування менше 4 препаратів є грубою помилкою;
- застосування занижених добових доз протитуберкульозних препаратів;
- часті та великі перерви в лікуванні з різних причин (недисциплінованість хворих, погана переносимість протитуберкульозних препаратів, відсутність протитуберкульозних препаратів у необхідній кількості);
- незабезпеченість контролю за прийомом протитуберкульозних препаратів.

Вторинна резистентність МБТ завжди є показником неправильного лікування туберкульозу, при якому в режимі хіміотерапії застосовують менше 3 протитуберкульозних препаратів. Первинна резистентність МБТ — це наслідок неякісного лікування в минулому, через що розвинулася вторинна медикаментозна резистентність. Резистентні МБТ стали джерелом інфекції і спричиняють розвиток захворювання на туберкульоз у здорових осіб.

Профілактика резистентності МБТ полягає у запобіганні селекції резистентних штамів шляхом призначення достатньої кількості протитуберкульозних препаратів згідно з вимогами до лікування хворих 1-ї, 2-ї, 3-ї категорії.

Тобто **основний принцип хіміотерапії туберкульозу, що забезпечує профілактику медикаментозної резистентності**, — це призначення хворим 1-ї категорії

із вперше діагностованим туберкульозом в інтенсивну фазу лікування не менше 4 протитуберкульозних препаратів 1 ряду, а пацієнтам 2-ї категорії із рецидивом захворювання — не менше 5 препаратів.

ДІАГНОСТИКА РЕЗИСТЕНТНОСТІ МБТ ДО ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ

Мікробіологічна діагностика. При культуральному дослідженні матеріалу рясність росту колоній МБТ слід оцінювати відповідною кількістю плюсів (табл. 2).

На сьогодні існує 3 способи визначення резистентності МБТ на середовищі Левенштейна–Йенсена: **метод абсолютних концентрацій** (мінімальні інгібуючі концентрації), **визначення співвідношення резистентності і метод пропорцій** [6].

Методи абсолютних концентрацій і визначення співвідношення резистентності потребують точної стандартизації культури МБТ, і тому їх результати менш відтворні.

Метод пропорцій, при якому використовують єдиний стандарт бактеріальної каламутності, а саме 1 McF, в трьох контрольних розведеннях, стає все більш популярним у клінічних мікробіологічних лабораторіях як найбільш об'єктивний метод серед культуральних. Перевагами методу пропорцій є:

- точне титрування первинної бактеріальної суспензії у кількості 1McF;
- використання 3 контрольних пробірок з різним відсотком вихідної бактеріальної популяції (100%, 10% та 1%);

Таблиця 2

Оцінка результатів культурального дослідження матеріалу на МБТ

Кількість колоній, що вирости	Оцінка результату	Характеристика бактеріовиділення
1–19	Позитивний	Незначне бактеріовиділення — поодинокі колонії. При бактеріоскопії матеріалу МБТ, як правило, не виявляють
20–99	1+	Помірне бактеріовиділення. При бактеріоскопії клінічного матеріалу виявляють поодинокі МБТ в кожному полі зору або поодинокі МБТ у препараті, але не менше 5
100–199	2+	Масивне бактеріовиділення. При бактеріоскопії клінічного матеріалу виявляють 10 МБТ і більше у кожному полі зору.
200–500 (майже суцільний ріст)	3+	
Більше 500 (суцільний ріст)	4+	
Проріст банальною мікрофлорою	Оцінка неможлива. Посів повторити	

— завдяки постійному візуальному контролю за ростом та розподілом бактеріальної популяції у контрольних пробірках, підрахунку кількості колоній, що вирости, можна точно врахувати результати дослідження;

— можливість оцінити бактеріальну популяцію МБТ за ступенем її резистентності, оскільки для цього використовують різні концентрації протитуберкульозних препаратів (табл. 3).

Чутливими до антибактеріальних препаратів вважаються ті МБТ, до яких препарат у концентрації, що досягається у вогнищі інфекції, виявляє бактерицидну або бактериостатичну дію. Чутливість МБТ до антибактеріальних препаратів корелює з мінімальною концентрацією препарату, що затримує (інгібує) ріст МБТ у поживному середовищі. **МБТ вважаються резистентними, якщо у поживному середовищі, яке містить протитуберкульозний препарат, визначають ріст понад 20 колоній.**

Концентрації препаратів, які затримують ріст МБТ в поживному середовищі, визначають дослідним шляхом. Мінімальну концентрацію антибактеріальних препаратів у поживному середовищі Левенштейна–Йенсена, яка затримує ріст МБТ, називають **критерієм чутливості** (або **резистентності**). Концентрації препаратів, які затримують ріст 100% штамів МБТ, називають критичними.

МБТ розрізняються за ступенем резистентності, тому при визначенні резистентності доцільно використовувати різні концентрації протитуберкульозних препаратів, які затримують ріст МБТ. Якщо ізоніазид в концентрації 0,1 мкг/мл не затримує ріст МБТ, але в концентрації 1 мкг/мл

затримує, це свідчить про невисокий ступінь медикаментозної резистентності.

В Україні згідно з «Інструкцією з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції», затвердженою Наказом МОЗ України № 45 від 06 лютого 2002 р., для визначення резистентності МБТ використовують метод абсолютних концентрацій або метод пропорцій. **Методу пропорцій слід надавати перевагу як більш точному та інформативному.** В більшості випадків результат тесту для визначення медикаментозної чутливості МБТ можна отримати через 6–8 тиж після першого посіву матеріалу на щільне середовище.

Попередню **клінічну діагностику резистентності МБТ** можливо проводити за клінічними ознаками і даними попереднього лікування:

1. Попереднє лікування. У випадках нефективного лікування при повторному курсі хіміотерапії хворі, як правило, виділяють МБТ, які резистентні як мінімум до одного або двох основних бактерицидних препаратів (ізоніазиду і/або рифампіцину). У разі призначення лікування таким хворим слід застосовувати не менше 2 препаратів, які вони ніколи не отримували (наприклад, замінити S на K або A, приєднати Et або Q). Остаточну корекцію лікування необхідно проводити після отримання даних про чутливість МБТ до протитуберкульозних препаратів.

2. Характер туберкульозного процесу. При деструктивному занедбаному процесі у вперше діагностованих нелікованих хворих існує висока вірогідність розвитку резистентності МБТ через велику їх чисельність. При деструктивному туберкульозі в 1 мл мокротиння міститься $>10^7$ мікроорганізмів, при недеструктивному — $<10^6$. В каверні розміром 2 см міститься 10^7 – 10^9 мікроорганізмів. Серед мікробної популяції, яка нараховує 10^7 – 10^9 мікроорганізмів, виявляють від 10 до 1000 мутантів, резистентних до H, від 10 до 1000 — резистентних до E, від 1 до 10 — резистентних до R. Серед мікробної популяції, яка нараховує 10^{14} мікроорганізмів, виявляють від 1 до 10 мутантів, резистентних одночасно до H і R. Тобто при деструктивному занедбаному процесі, коли популяція МБТ неухильно збільшується, можна передбачити розвиток їх резистентності до H, S, E, R, що потребує призначення хворим у режимі хіміотерапії не менше 5 протитуберкульозних препаратів.

3. Результати лікування через 1–2 міс. При застосуванні стандартного режиму хіміотерапії HRS(E)Z у вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень позитивної клінічної динаміки слід очікувати через 2 тиж, рентгенологічної — через 1 міс, бактеріологічної — через 1,5–2 міс.

Якщо через 4 тиж клінічний стан хворого з деструктивним процесом не поліпшується, не-

Таблиця 3
Концентрації протитуберкульозних препаратів в середовищі Левенштейна–Йенсена, які використовують при проведенні тесту на визначення чутливості МБТ

Препарат	Концентрації протитуберкульозних препаратів у поживному середовищі, мкг/мл	
	Метод пропорцій	Метод абсолютних концентрацій
Стрептоміцин	4; 8	5, 10*
Ізоніазид	0,1; 0,2; 1	0,2*; 1
Етіонамід (протіонамід)	20; 40	30
Етамбутол	1; 2; 3	2*; 5
Рифампіцин	20; 40	40
Канаміцин	–	30
Піразинамід	1; 2; 4	–
Фторхінолони	4	4*; 10

* Критичні концентрації протитуберкульозних препаратів.

обхідно провести рентгенологічне дослідження. Якщо позитивна рентгенологічна динаміка відсутня або відзначається погіршення, необхідно запідозрити резистентність МБТ і провести корекцію лікування. При безуспішному лікуванні до режиму хіміотерапії слід включити не менше 2 нових препаратів з метою запобігання селекції резистентних штамів.

Остаточну корекцію лікування проводять після отримання даних тесту для визначення чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів на твердому поживному середовищі Левенштейна–Йенсена.

СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Особливості лікування:

1. Призначення індивідуалізованих режимів залежно від профілю резистентності МБТ із застосуванням протитуберкульозних препаратів II ряду та антибактеріальних препаратів широкого спектра дії.

2. Тривалість хіміотерапії має складати 12–24 міс, оскільки короткострокові режими (6–7 міс) для цих хворих непридатні через невикористання двох бактерицидно діючих препаратів — ізоніазиду і рифампіцину.

Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз як і туберкульоз з чутливими МБТ передбачає 2 етапи — **інтенсивний і підтримувальний**.

Інтенсивний етап лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

На цьому етапі лікування слід використовувати 4–5 протитуберкульозних препаратів, до яких чутливі МБТ, протягом 6–8 міс: 6 міс — у разі припинення бактеріовиділення через 2–4 міс і досягнення через 6 міс клініко-рентгенологічної стабілізації процесу, 8 міс — у разі припинення бактеріовиділення через 4–6 міс і досягнення через 8 міс клініко-рентгенологічної стабілізації процесу.

Препарати та їхні дози, які використовують для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, наведені в табл. 4. Режими хіміо-

Таблиця 4
Дози й можливі побічні реакції препаратів, які застосовують для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз [4, 5, 9, 11]

Препарат	Маса тіла пацієнта, кг	Добова доза, г	Побічні реакції	
			Поширені	Не часті
Піразинамід	<50 ≥50	1,5 2	Нудота, анорексія, гіперемія шкіри	Гепатит, артралгія, блювання
Етамбутол		1,2–1,6	-	Ретробульбарний неврит, арталгія
Амікацин, канаміцин		1	Ототоксичність	Нефротоксичність
Капреоміцин*		3 рази на тиждень по 0,75	Нефротоксичність	Ниркова недостатність
Офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин		0,6–0,8 0,75–1,5 0,5–1	Диспепсичні реакції, безсоння	Гепатит, тремор, збудження, головний біль
Етіонамід, протіонамід	≥50 ≥50	0,5–0,75 0,75–1	Диспепсичні реакції, депресія	Гепатит, периферичний поліневрит
Циклосерин*	<50 ≥50	0,5–0,75 0,75–1	Погіршення пам'яті, головний біль, дратівливість	Судоми
Пара-аміносалицилова кислота**	<50 ≥50	8–10 10–12	Диспепсичні реакції	Гепатит
Рифабутин***		0,3	Медикаментозна лихоманка	Диспепсичні реакції, гепатит, нейтропенія, увеїт
Амоксицилін/клавуланова кислота		1,5–3	Алергічні реакції	Диспепсичні реакції
Кларитроміцин		0,5	Диспепсичні реакції	
Клофазимін *		0,1–0,2	Диспепсичні реакції	

* В Україні відсутні;

** На етапі реєстрації в Україні;

*** ВООЗ не рекомендує рифабутин до застосування у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень через повну перехресну резистентність з рифампіцином [10]. Рекомендується до застосування у хворих, раніше неефективно лікованих, у яких зберігалась чутливість МБТ до рифампіцину або при визначенні у них невисокого ступеня резистентності до рифампіцину — ріст понад 20 колоній МБТ у поживному середовищі Левенштейна–Йенсена, яке містить рифампіцин у концентраціях 5–10 мкг/мл, і його відсутність при концентраціях 20–40 мкг/мл.

Таблиця 5
Режими хіміотерапії для лікування хворих на
мультирезистентний туберкульоз легень препаратами,
які зареєстровані в Україні*

Медикаментозна резистентність МБТ	Режим хіміотерапії	
	Інтенсивний етап	Підтримувальний етап
HR, HRS	6–8QKEtEZ	6–8QEEt ₃ Z ₃ або 6–8 EEtZ
HRSE	8QKEtZ	4–8QEtZ
HRSEt	8QKEZ	4–8QEZ
HRSK	8QEEtZ	4–8QEEt ₃ Z ₃
HRSKE	2QAmEtZ 2QCIEtZ 4QEtZ	4–8QEtZ
HRSKEt	2QAmEZ 2QCIEZ 4QEZ	4–8QEZ
HRSKEtE	4QAmCIZ 4QCIZ	4–8QZ

E — етамбутол: 1,6 г щоденно (1,2 г при масі тіла менше 50 кг) або 2 г (30 мг/кг) 1 раз на добу через день (E₃);
Z — піразинамід 2 г щоденно (1,5 г при масі тіла менше 50 кг) або 2,5 г (35 мг/кг) 1 раз на добу через день (Z₃);
Et — етіонамід 0,5 г щоденно або 0,5 г 2 рази через день (Et₃);
Q — фторхінолони: Сір – ципрофлоксацин (0,5 г 2 рази на добу) або Ofl – офлоксацин (0,4 г 2 рази на добу), або левофлоксацин – Lev (0,5 г 2 рази на добу);
Cl — кларитроміцин 0,5 г 1 раз на добу;
Am — амоксицилін/клавуланова кислота 0,625 г 2 рази на добу.

терапії залежно від профілю медикаментозної резистентності представлені в табл. 5.

Інтенсивний етап триває до припинення бактеріовиділення, але не довше 6–8 міс, після яких припинення бактеріовиділення маловірогідне. Продовження інтенсивного етапу до 10–12 міс можливе тільки у разі позитивної бактеріологічної динаміки, яку слід визначати щомісячно з ймовірним позитивним успіхом у відношенні припинення бактеріовиділення: рясний ріст (понад 100 колоній), помірний (20–100 колоній), поодинокі колонії (від 1 до 19 колоній).

Якщо бактеріовиділення припинилось і досягнута клініко-рентгенологічна стабілізація захворювання, слід переходити до підтримувального етапу лікування.

Якщо бактеріовиділення не припинилось, але досягнута клініко-рентгенологічна стабілізація захворювання, хворого слід направляти на хірургічне лікування або проводити довічне лікування

за наявності протипоказань до хірургічних втручань.

Якщо в Україні будуть зареєстровані ПАСК, капреоміцин, циклосерин, то їх можна буде включати в режими замість амоксицилін/клавуланової кислоти, кларитроміцину або піразинаміду чи призначати додатково при резистентності МБТ до 5–6 протитуберкульозних препаратів, щоб забезпечити основний принцип хіміотерапії — застосувати не менше 3 протитуберкульозних препаратів, до яких чутливі МБТ.

Підтримувальний етап лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

Протягом 6–8 міс призначають 3 препарати, до яких чутливі МБТ: 6 міс — у разі припинення бактеріовиділення через 2–4 міс від початку лікування, 8 міс — у разі припинення бактеріовиділення через 4–6 міс від початку лікування. Режими хіміотерапії, які застосовують на підтримувальному етапі, наведені в табл. 5.

Результати проведеного нами лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз із застосуванням вищенаведених режимів хіміотерапії представлені в табл. 6.

Загальна тривалість лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень:

- бактеріовиділення припинилось через 2–4 міс від початку лікування — 12 міс;
- бактеріовиділення припинилось через 4–6 міс від початку лікування — 16 міс;
- бактеріовиділення припинилось через 6–8 міс від початку лікування — 18 міс;
- бактеріовиділення припинилось через 8–12 міс від початку лікування або у хворих після хірургічного втручання — 20–24 міс.

Хірургічне лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

Слід розглядати можливість хірургічного втручання у всіх хворих на мультирезистентний туберкульоз легень, які залишаються бактеріовиділювачами після 6–8 міс лікування.

Показання до хірургічного лікування:

- наявність однієї або декількох незагоєних каверн в одній легені, які є джерелом виділення мультирезистентних МБТ;
- двобічний деструктивний процес у верхніх частках легені.

Протипоказання до хірургічного лікування:

- відсутність клініко-рентгенологічного покращання;
- ознаки прогресування хвороби (поява нових вогнищ, потовщення стінок каверн, відновлення клінічних проявів хвороби, погіршення показників периферичної крові);
- легенево-серцева недостатність.

Проведення хірургічного втручання можливе лише за умови досягнення **клініко-рентгенологічної стабілізації туберкульозного процесу:**

- зникнення або значне зменшення клінічних проявів хвороби (помірний кашель з виділенням невеликої кількості мокротиння);

Результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

Профіль резистентності МБТ	Всього проліковано хворих	Кількість хворих (%)					
		Вилікування	Припинення бактеріовиділення	Клініко-рентгенологічна стабілізація	Часткове клініко-рентгенологічне покращання	Прогресування	Летальність
HR, HRS	58	51,7	20,7	10,3	15,5	1,8	0
HRSE(Et)	33	45,5	15,1	9,1	27,3	0	3,0
HRSK	25	28,0	0	20,0	40,0	12,0	0
HRSKE(Et)	19	26,3	15,8	15,8	26,3	15,8	0
HRSKETE	16	12,5	18,8	18,8	43,6	0	6,3
ВСЬОГО	151	39,0	14,7	13,2	27,8	4,0	1,3

- нормалізація або значне поліпшення показників периферичної крові (помірно підвищений рівень ШОЕ);
- повне розсмоктування та ущільнення вогнищевої дисемінації, інфільтрації;
- регресія каверн (зменшення розмірів, витончення стінок).

Усі ці показники досягаються тільки після 6–8 міс лікування із застосуванням індивідуалізованих режимів хіміотерапії.

Після хірургічного втручання у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень лікування слід продовжувати протягом 12 міс.

Довічне лікування хворих на хронічний мультирезистентний туберкульоз легень

У хворих на хронічний мультирезистентний туберкульоз легень з постійним виділенням МБТ відбувається швидка ампліфікація (поширення) резистентності до протитуберкульозних препаратів II ряду (у середньому через 5 міс).

Тому протитуберкульозні препарати II ряду і антибіотики широкого спектра дії слід застосовувати під час прогресування або загострення захворювання.

При лікуванні хворих із хронічними формами туберкульозу слід враховувати результати повторного курсу хіміотерапії:

- клініко-рентгенологічна стабілізація;
- прогресування туберкульозу;
- часткове клініко-рентгенологічне покращання.

При досягненні клініко-рентгенологічної стабілізації туберкульозу після повторного курсу хіміотерапії за наявності протипоказань до хірургічного лікування пацієнтів слід лікувати тільки під час загострень захворювання з проведенням 2-етапної хіміотерапії, яка наведена вище.

При прогресуванні туберкульозу при повторному курсі хіміотерапії хворих слід лікувати у режимі інтенсивного етапу хіміотерапії, що наведений вище.

У хворих з частковим клініко-рентгенологічним покращанням після повторного курсу хіміотерапії (симптоми захворювання зберігаються, у легенях визначають обмежені казеозні, інфільтративні, вогнищеві зміни) застосовувати 3 протитуберкульозні препарати, до яких наявна чутливість. Не слід призначати фторхінолони та антибіотики широкого спектра дії (амоксцилін/клавуланову кислоту, кларитроміцин) для збереження резерву для лікування таких осіб під час прогресування захворювання.

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Фармакоеконімічні розрахунки — це економічний аналіз вартості і результатів медичних заходів (лікувальних, діагностичних або профілактичних) для визначення доцільності їхнього подальшого застосування. Одним із найважливіших методів фармакоеконімічних розрахунків є встановлення вартості—ефективності (вартості з урахуванням ефективності, тобто вартості показника ефективності лікування). Протитуберкульозні препарати II ряду та резервні засоби коштують набагато дорожче та мають меншу активність у порівнянні з протитуберкульозними препаратами I ряду, тому розрахунок вартості—ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз залежно від профілю резистентності МБТ є важливим показником ефективності лікування. В табл. 7 наведена абсолютна вартість режимів хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень та вартість—ефективність лікування, яку розраховували на відсоток припинення бактеріовиділення.

Абсолютна вартість режиму хіміотерапії — це вартість препаратів, які входять у режим хіміотерапії. Вартість—ефективність режиму хіміотера-

Абсолютна вартість і вартість–ефективність режимів хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

Профіль резистентності МБТ	Режим	Припинення бактеріовиділення при застосуванні даного режиму (%)	Вартість (грн.)	Вартість–ефективність (грн./%)
HR, HRS	6QKEtEz6QEIEz	74	5692	77
HRSE	6QKEtZ6QEIZ	55	5332	97
HRSEt	6QKEZ6QEZ	52	5142	99
HRSK	6QEEtZ6QEZ	34	5422	160
HRSKE	2QAmEtZ4QCIEtZ8QEIZ	30	6908	230
HRSKEt	2QAmEZ4QCIEZ8QEZ	32	6364	198
HRSKEtE	4QAmCIZ8QCIZ	30	6952	231
Відсутня	2HRSZ6HRZ	95	518	5,5

пії — це вартість лікування, яка розрахована шляхом поділення абсолютної вартості режиму хіміотерапії на показник ефективності лікування туберкульозу, а саме відсоток припинення бактеріовиділення.

$$\text{Вартість–ефективність} = \frac{\text{Абсолютна вартість лікування (грн.)}}{\text{Припинення бактеріовиділення (\%)}}$$

Абсолютна вартість режиму хіміотерапії відображає кількість коштів, які витрачені на протитуберкульозні препарати, необхідні для повного курсу лікування.

Вартість–ефективність режиму хіміотерапії відображає доцільність застосування того чи іншого режиму хіміотерапії. Якщо встановлено доцільність застосування 3 режимів хіміотерапії, то обирати слід той режим, який має найнижче значення вартості–ефективності, тобто є найекономічнішим та найефективнішим.

Лікування хворих на туберкульоз легень з мультирезистентними МБТ в 11–20 разів дорожче, ніж при використанні режимів у хворих із збереженою чутливістю МБТ до протитуберкульозних препаратів — абсолютна вартість режимів хіміотерапії хворих із мультирезистентними МБТ у середньому складає 5657 грн. Абсолютна вартість режимів лікування та вартість–ефективність підвищуються із збільшенням кількості препаратів, до яких визначається резистентність. Вартість–ефективність режимів хіміотерапії при підвищенні медикаментозної резистентності з 3 до 6 препаратів зростає у 3 рази, що свідчить про низьку ефективність лікування цих хворих.

Абсолютна вартість і вартість–ефективність режимів хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень наведені в табл. 7.

ВИСНОВКИ

Профілактика хіміорезистентного туберкульозу є пріоритетним завданням у контролі епідеміологічної ситуації з туберкульозу і полягає у забезпеченні адекватних режимів хіміотерапії у вперше виявлених хворих та контрольованості

прийому протитуберкульозних препаратів. Результати щорічних епідеміологічних досліджень хіміорезистентності МБТ є контролем якості лікування вперше виявлених хворих.

Своєчасну діагностику резистентності МБТ проводять шляхом визначення їх чутливості до протитуберкульозних препаратів на твердому поживному середовищі Левенштейна–Йенсена за методом абсолютних концентрацій та/або пропорцій. Перевагу слід надавати методу пропорцій як більш точному та інформативному. Слід проводити попередню клінічну діагностику резистентності МБТ за даними анамнезу та результатами лікування.

Хіміотерапія мультирезистентного туберкульозу поділяється на 2 етапи: інтенсивний (4–5 препаратів на день) і підтримувальний (3–2 препарати на день). При резистентності МБТ до бактеріцидних (основних) протитуберкульозних препаратів тривалість основного курсу лікування повинна складати не менше 12 міс. Інтенсивний етап триває до припинення бактеріовиділення, але не довше ніж 6–8 міс, після яких припинення бактеріовиділення є маловірогідним. Інтенсивний етап продовжують до 10 міс у разі позитивної бактеріологічної динаміки.

В режими хіміотерапії не слід включати препарати, до яких визначається резистентність МБТ. Необхідно застосовувати не менше 3 протитуберкульозних препаратів, до яких збережена чутливість МБТ.

При корекції хіміотерапії у разі визначення резистентності МБТ або при неефективному лікуванні доцільно призначати не менше 2 препаратів, які хворий не отримував, або до яких визначається чутливість.

Мульти- і полірезистентність МБТ за відсутності терапевтичного ефекту протягом 6–8 міс при лікуванні резервними препаратами є показанням до хірургічного втручання. Після хірургічного втручання у хворих на мультирезистентний туберкульоз лікування має тривати не менше 12 міс.

Хворим, які лишаються бактеріовиділювачами через 6–8 міс лікування, і у яких є протипоказання до хірургічного лікування, проводять довічну хіміотерапію.

Лікування хворих на туберкульоз легень з мультирезистентними МБТ в 11–20 разів дорожче, ніж у разі проведення режимів у хворих із збереженою чутливістю МБТ до протитуберкульозних препаратів, — абсолютна вартість режимів хіміотерапії хворих із мультирезистентними МБТ у середньому складає 5657 грн.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Фещенко Ю.І., Петренко В.М., Черенько С.О., Журило О.А., Барбова А.І., Іванкова О.В.* (2002) Епідеміологія, діагностика та лікування хіміорезистентного туберкульозу органів дихання. Укр. пульмонол. журн., 4: 5–12.
2. *Duncan K.* (2002) Progress in drug development and what's still needed. In: Abstracts of the 4-th World Congress on tuberculosis. Washington, DC, USA, p. 23.
3. *Espinal M.A.* (2002) Global situation of MDR-TB. In: Abstracts of the 4-th World Congress on tuberculosis. Washington, DC, USA, p. 3.
4. *Hutchison D.C.S., Drobniewski F.A., Milburn H.J.* (2003) Management of multiple drug-resistant tuberculosis. *Respir. Medicine*, 97: 65–70.
5. *Lodenkemper R., Sagebiel D., Brendel A.* (2002) Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 20(Suppl. 36): 66–67.
6. *Perkins M.D.* (2002) Progress and pitfalls in TB diagnostics development. In: Abstracts of the 4-th World Congress on tuberculosis, Washington, DC, USA, p. 24–25.
7. *Sbarbaro J.A.* (2001) Treatment and eradication of multidrug resistant tuberculosis. *Chest*, 120(8): 536–539.
8. Recommendation of World Health Organization and International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases Work Group (2000) Standardisation of antituberculosis drug resistance surveillance in Europe. *Eur. Respir. J.*, 16: 364–371.
9. WHO/IUATLD (1997) Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Geneva, 217 p.
10. *John Crofton* (Ed.) (1997) Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 49 p.
11. *Dye C., Espinal M.A., Watt C.J., Mbiaga C., Williams B.G.* (2002) Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 185(4): 1197–1202.
12. *Yew W.W.* (2001) Management of multi drug-resistant tuberculosis: chemotherapy and beyond. *Clin. Pulm. Med.*, 8(5): 265–272.

Міністерство охорони здоров'я України	Форма № 200/О
Найменування закладу _____	
НАПРАВЛЕННЯ НА АНАЛІЗ	
_____ 200 ____ р.	
(дата направлення)	
В лабораторію (необхідне підкреслити): бактеріологічну, клініко-діагностичну	
Прізвище, ім'я, по батькові хворого _____	Вік _____
Відділення _____	
Історія хвороби № _____ Медична карта № _____	
Клінічний діагноз: _____	
Досліджуваний матеріал _____	
Мета дослідження (необхідне підкреслити): визначення МБТ, неспецифічної флори	
Вид дослідження (необхідне підкреслити): бактеріоскопічне, культуральне.	
Чи отримував хворий протитуберкульозні препарати до даного дослідження (необхідне підкреслити): так, ні	
Як що так, вказати якими і протягом якого часу:	
S _____	
H _____	
R _____	
E _____	
Et _____	
K _____	
Q _____	
П. І. Б. лікаря _____	
(підпис)	

Зразок 1. Форма направлення матеріалу в мікробіологічну лабораторію

Звіт

про результати тесту на визначення медикаментозної чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів

Профіль медикаментозної резистентності	Кількість пацієнтів, у яких був проведений тест на визначення медикаментозної чутливості			
	Ніколи не ліковані або ліковані <1 міс	Раніше ліковані (≥1 міс)	Відомості про лікування відсутні	Усього
Всього обстежено				
I. Будь-яка резистентність:				
до H				
до R				
до S				
до E				
Всього				
II. Монорезистентність:				
до H				
до R				
до S				
до E				
Всього				
III. Мультирезистентність:				
H + R				
H + R + S				
H + R + E				
H + R + S + E				
Всього				
IV. Полірезистентність (без урахування мультирезистентності):				
H + E				
H + S				
R + E + S				
R + E				
R + S				
R + E + S				
E + S				
Всього				

Зразок 2. Форма звіту про результати тесту на визначення медикаментозної чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів [8]