

УДК 616.24-002.5-085.28:615.035

*Л.Д.Тодоріко, І.В.Єременчук***ОСОБЛИВОСТІ ЕПІДЕМІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ**Кафедра фізіотрії та пульмонології (зав. – д.мед.н. Л.Д.Тодоріко)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. В оглядовій статті проаналізовано особливості епідемії туберкульозу на сучасному етапі.

Ключові слова: вперше діагностований туберкульоз, мультирезистентність мікобактерій туберкульозу, хіміорезистентність.

Однією із загроз для здоров'я людства серед інфекційних хвороб у сучасний період є туберкульоз (ТБ). ТБ на сьогодні – це актуальна медико-соціальна проблема не тільки в Україні, а й у всьому світі [3, 8]. За оцінками ВООЗ у період між 2000 і 2020 роками майже 1 млрд. людей буде інфіковано, 200 мільйонів захворіє і 35 млн. помре, якщо контроль над епідемією не буде посилений. В Україні продовжує зберігатися стан епідемії туберкульозу, який продовжує становити серйозну медико-соціальну та народно-господарську проблему. Зараз відомо, що третина населення земної кулі інфікована штамми *M. tuberculosis* [5, 9]. Вважається, що один хворий може інфікувати 10-15 здорових осіб, а в місцях великого скупчення населення ця цифра може бути значно більшою.

В останні роки лікування хворих на туберкульоз значно ускладнилося внаслідок відсутності нових ефективних антимікробних препаратів, зростання частки хіміорезистентних штамів збудника туберкульозу, поєднання туберкульозу та ВІЛ/СНІДу [3, 10].

На сьогодні питання боротьби з туберкульозом є одним з пріоритетів державної політики у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку [14, 17]. Це підтверджено Указами Президента України від 30 листопада 2005 року «Про вдосконалення державного управління у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та туберкульозу в Україні» та від 14 лютого 2006 року «Про рішення Ради національної безпеки та оборони від 18 січня 2006 року «Про заходи щодо підвищення ефективності боротьби з небезпечними інфекційними хворобами». Законом України у 2007 році «Про затвердження загальнодержавної програми протидії захворюванню на туберкульоз у 2007-2011 роках», ухваленому Верховною Радою 8 лютого 2007 року, вперше програма боротьби з туберкульозом прийнята як закон.

За останні 10 років захворюваність на туберкульоз в Україні зросла в 1,6 раза, а смертність – в 1,3 раза [16]. Захворюваність населення України на активний туберкульоз за 12 місяців 2009 року порівняно з аналогічним періодом 2008 року становила 77,8 та 72,7 на 1000 тис. населення (-6,6 %), по Чернівецькій області відповідно 48,5 та 49,6 (+2,1 %).

Абсолютна кількість вперше виявлених дорослих хворих на туберкульоз у Чернівецькій області у 2008-2009 році складала: всі форми туберкульозу – 48,5 і 49,5 на 100 тис. населення; туберкульоз органів дихання – 44,7 і 45,4 на 100 тис.; бактеріальний туберкульоз – 20,1 і 17,2 на 100 тис. Поширеність захворювання на туберкульоз за 2008-2009 роки становила: всі форми активного туберкульозу від-

повідно – 156,6 та 152,3 на 100 тис.; туберкульоз органів дихання – 134,2 та 131,6 на 100 тис.; бактеріальний туберкульоз – 46,4 та 45,9 на 100 тис. Позалеженевий туберкульоз становив у 2008-2009 роках – 7,1 та 7,3 на 100 тис. населення.

Контингент хворих на всі форми активного туберкульозу за 12 місяців 2009 року порівняно з 2008 роком в Україні становив 192,2 і 182,9 на 100 тис. (-4,8 %); по Чернівецькій області відповідно – 156,6 та 152,3 (-2,7 %). Захворюваність дорослого населення віком 18 років і старше становила 94,6 на 100 тис. дорослого населення. Захворюваність на бактеріальні та деструктивні форми туберкульозу, які є основним джерелом інфікування дітей та підлітків, складала – 31,5 та 30,6. Смертність від туберкульозу по Чернівецькій області за 2008-2009 роки становила 15,5 та 12,7 на 100 тис. населення (-18,1 %). По Україні відповідно: 22,4 та 18,2 на 100 тис. населення (-18,8 %). Захворюваність дітей-підлітків віком 15-17 років включно на активний туберкульоз за 12 місяців 2009 року порівняно з аналогічним періодом 2008 року по Чернівецькій області становила – 10,0 та 28,6 на 100 тис. населення (+2,9 раза) по Україні відповідно – 31,3 та 31,2 (-0,3 %).

Однією з особливостей сучасного ТБ є значна кількість деструктивних форм серед вперше виявлених хворих, масивне бактеріовиділення, збільшення поширеності мультирезистентних мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів, що призводить до зниження якості лікування і, як наслідок, збільшення показника смертності [20, 21].

Наявність резистентних форм штамів *M. tuberculosis* знижує клінічну і бактеріологічну ефективність лікування хворих на туберкульоз, подовжує терміни перебування пацієнтів у стаціонарі й значно підвищує фінансові витрати на лікування [22, 24].

У структурі загальної епідемії ТБ варто виділяти епідемію хіміорезистентного туберкульозу [26]. Хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) – це форма ТБ, за якої пацієнт виділяє МБТ, резистентні до одного або більшої кількості протитуберкульозних препаратів, що підтверджено лабораторним методом у тесті медикаментозної чутливості (ТМЧ). У хворих на туберкульоз легень хіміорезистентність досягає 81 %, при позалеженевому туберкульозі – 69 %. Окремі дослідники встановили, що в кожній із 35 країн із різних куточків світу виявлені випадки хіміорезистентного туберкульозу, що дозволило визнати проблему резистентності міжнародною [7]. Основна причина погіршення епідеміологічної ситуації полягає в зміні біологіч-

них властивостей бактерій із розвитком полі- та мультирезистентності штамів *M. tuberculosis* до антимікобактеріальних препаратів [21].

Серед лікарсько-стійких штамів відзначається збільшення частоти полірезистентності – до 60 % і вище. Полірезистентність до протитуберкульозних препаратів – найбільш складна форма лікарської стійкості, що відома на теперішній час. Саме тому полірезистентний туберкульоз викликає найбільше занепокоєння в багатьох країнах світу. За даними ВООЗ [4], 50 % пацієнтів із полірезистентними формами туберкульозу без лікування помирають протягом 5 років, 25 % – одужують, а у 25 % випадків процес переходить у хронічну форму, і такі особи є джерелом інфікування для оточення.

Характерно, що стійкість *M. tuberculosis* під час позалегового туберкульозу зростає інтенсивніше саме за рахунок збільшення числа полірезистентних штамів. При цьому, за даними ряду авторів [8, 20], виявився високий ступінь диференційованої залежності лікарської стійкості від соціального стану і характеру шкідливих звичок осіб, що виділяють бактерії. Найбільш загрозливим контингентом щодо формування вторинної лікарської стійкості є хворі на туберкульоз без певних занять (85,1 %), а також ті, що страждають на наркоманію (100 %) та алкоголізм (75,8 %). Щодо первинної лікарської стійкості найбільш вразливою групою населення є особи без певного місця проживання (52,3 %) і пенсіонери (41,7 %) [6, 30].

У хворих із вперше встановленим діагнозом стандартне лікування за схемами, рекомендованими ВООЗ (протягом 6 або 8 міс.), виключає ризик невдачі лікування через первинну резистентність збудника.

Однією з теорій щодо виникнення стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів є саме лікування, оскільки співвідношення популяцій чутливих і стійких форм мікобактерій становить 90 % (чутливих) і 10 % (стійких), але в процесі лікування, при підборі неправильної схеми хіміотерапії, значна кількість чутливих мікобактерій гине, внаслідок чого порушується співвідношення в мікробній популяції і відсоток стійких мікобактерій перевищує чутливих [28].

Існує декілька видів резистентності МБТ до антимікобактеріальних препаратів. Поділ ґрунтується залежно від їх стійкості до певного хіміопрепарату [13, 30].

Монорезистентність – це резистентність мікобактерій туберкульозу до будь-якого одного препарату першого ряду.

Полірезистентність – це резистентність мікобактерій туберкульозу більше ніж до одного протитуберкульозного препарату I ряду, за винятком одночасно до ізоніазиду та рифампіцину.

Мультирезистентність – це резистентність мікобактерій туберкульозу до ізоніазиду і рифампіцину або до ізоніазиду й рифампіцину та будь-якого одного чи декількох інших протитуберкульозних препаратів (H+R, H+R+E, H+R+S, H+R+E+S). Можна виділити такі найважливіші ознаки мультирезистентного туберкульозу: це туберкульоз, спричинений штамом *M. tuberculosis* зі стійкістю до ізоніазиду та рифампіцину, тобто до найсильніших,

найдоступніших і найефективніших протитуберкульозних препаратів [12, 18, 29]. Це результат неадекватної, неповної чи помилкової терапії, тобто можна з упевненістю сказати, що поява хіміорезистентного туберкульозу – справа рук людини.

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

Хіміорезистентність може бути первинною або вторинною [4]. Первинна резистентність – це резистентність МБТ, яка виявлена у вперше діагностованих пацієнтів, які ніколи не лікувались антимікобактеріальними препаратами. Початкова резистентність – це резистентність, яка виявлена у вперше діагностованих осіб, які лікувались антимікобактеріальними препаратами не більше 4 тижнів. Вторинна або набута резистентність – це резистентність, яка виявлена в осіб, які лікувались антимікобактеріальними препаратами більше 4 тижнів.

Результатом розвитку хіміорезистентності може бути безуспішне лікування, невдача повторного курсу лікування, хронізація туберкульозу і летальний наслідок. Безуспішним лікування вважається тоді, коли лікування хворого завершено, але бактеріовиділення не припиняється або каверна не загоюється, тобто одужання в диференційовані терміни спостереження не настало [23]. Таким воно є і тоді, коли під час антимікобактеріальної терапії відновлюється бактеріовиділення або процес загострюється чи прогресує. Таке явище називали ще загостренням туберкульозу.

Визначення "невдача повторного курсу лікування" за схемами, що рекомендовані ВООЗ, припускає, що хворий продовжує виділяти з мокротинням мікобактерії туберкульозу після лікування під контролем медичного працівника протягом 5 міс. або після припинення повного 8-місячного курсу лікування під безпосереднім наглядом. Терміном "хронічний випадок" позначають такий випадок туберкульозу, коли повний курс лікування під безпосереднім наглядом виявився неефективним [13].

Перед фтизіатрами постають питання не тільки про наявність узагалі резистентного до лікарських препаратів туберкульозу, а й про рівень його поширення. Епідемія хіміорезистентного туберкульозу – це штучна епідемія, невідома п'ять десятиліть тому. За даними 1999 р., хіміорезистентний туберкульоз виявлено на території більше ніж 100 країн світу [28], тобто він є дуже поширеним. Хворі на хіміорезистентний туберкульоз не можуть бути вилікувані тільки короткостроковим курсом хіміотерапії медикаментозними засобами першого ряду, для їх лікування потрібні препарати другого ряду. Стійкість до протитуберкульозних препаратів спричинюють неякісність і неефективність лікування, рецидиви з подальшою передачею стійкого і полірезистентного туберкульозу. Широке поширення останнього призвело б до загрози втрати контролю за туберкульозом у країнах, які розвиваються [19].

Сприяє постійному інфікуванню населення, у тому числі хіміорезистентними штамом МБТ, зростання кількості несвоєчасно виявлених і занедбаних

форм, які вимагають тривалих термінів лікування та призводять до стійкої втрати працездатності, нераціональне проведення хіміотерапії, незабезпеченість хворого антимікобактеріальними препаратами в процесі лікування, хибне лікування тощо [5, 6].

Найчастіше селекцію мікобактерій із лікарською резистентністю спричинюють призначення неправильних і нераціональних схем лікування хворих на туберкульоз легень (наприклад, застосування тільки двох або трьох препаратів у початковій фазі лікування осіб з уперше встановленим діагнозом бацилярної форми легеневого туберкульозу з початковою резистентністю до ізоніазиду); додавання тільки одного препарату в разі неважкого лікування і додаткове призначення ще одного лише тоді, коли у хворого спостерігається рецидив після завершення хіміотерапії [4].

Установлено, що в 9,9 % вперше виявлених хворих відзначалася резистентність до протитуберкульозних препаратів: до ізоніазиду – у 7,3 %; стрептоміцину – у 6,5 %; рифампіцину – в 1,8 %; етамбутолу – в 1 %. За даними літератури [12, 27], інфекційне захворювання, викликане стійкими штамми, проходить значно тяжче, ніж зумовлене чутливими штамми, а смертність становить 22 %, а серед імунодефіцитних хворих на туберкульоз – 50 %. Значно збільшується тривалість і вартість лікування. Незадовільними є й результати лікування таких осіб [8, 15].

За даними ВООЗ, загроза захворювання на туберкульоз нависла над 1/3 населення земної кулі. Ситуація ускладнюється ще й поширенням ВІЛ-інфекції, що часто супроводжується туберкульозом, викликаним резистентними мікобактеріями. При цьому, якщо частота виявлення первинної лікарської стійкості штамів *M. tuberculosis* серед хворих з імунодефіцитом така ж, як і серед ВІЛ-негативних осіб (у СІЛА – 7-8 %), то набута (вторинна) стійкість реєструється значно частіше: 69 % носіїв ВІЛ-інфекції, хворих на туберкульоз, виділяють стійкі штамми мікобактерій [14, 26, 28].

На думку цілого ряду дослідників, через різноманіття чинників (демографічні чинники, соціально-економічні тенденції, недостатня увага проблемі боротьби з туберкульозом у багатьох країнах і, до того ж, епідемія ВІЛ-інфекції) значно зростає кількість хворих з абактеріальними формами туберкульозу легень, причому багато з цих випадків не буде діагностовано й залишиться без лікування [1, 5, 13]. Навіть при лікуванні хворих на туберкульоз нераціональний вибір лікарських засобів і слабкий контроль за прийомом хворими ліків призведуть до збільшення кількості людей, що виділяють резистентні туберкульозні бактерії.

На сьогодні розробка способів лікування осіб із підозрою на мультирезистентний туберкульоз легень є дуже актуальною, тому що кількість таких хворих невпинно зростає, що значно поширює вогнище небезпечної інфекції [2, 15, 32]. Хворим із груп ризику мультирезистентного туберкульозу призначається лікування за DOTC плюс програмою, яка передбачає застосування препаратів II ряду ще до отримання тестів чутливості МБТ до протитуберкульозних пре-

паратів – стандартний режим лікування [10, 24]. Згідно з Наказом МОЗ України від 09.06.2006 року № 384, в Україні для лікування осіб із підозрою мультирезистентного туберкульозу легень із невідомою чутливістю МБТ до протитуберкульозних препаратів, запропоновано наступний стандартний режим лікування: етамбутол + піразинамід + канаміцин + фторхінолон + етіонамід [11, 31].

Таким чином, сучасний стан контролю за туберкульозом має суттєві недоліки. По-перше, швидкі темпи зростання кількості хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз та стійких до протитуберкульозних ліків (мультирезистентні) форм туберкульозу. По-друге, незадовільне матеріально-технічне забезпечення протитуберкульозних закладів. По-третє, недостатнє забезпечення кадрами лабораторій з діагностики туберкульозу та закладів фізіотричної служби.

Література

1. Діагностична ефективність рутинних методів мікробіологічної діагностики туберкульозу / О.А. Журило, А.І. Барбова, М.Т. Клименко [та ін.] // Укр. пульмонолог. ж. – 2006. – № 2. – С. 40-41.
2. Егоров А.М. Достижение фундаментальных наук и новые подходы к химиотерапии туберкулеза / А.М. Егоров // Пробл. туберкулеза. – 2000. – № 5. – С. 11-15.
3. Епідеміологія, діагностика та лікування хіміорезистентного туберкульозу органів дихання / Ю.І.Фещенко, В.М.Петренко, С.О.Черенько [та ін.] // Укр. пульмонолог. ж. – 2002. – № 4. – С. 5-12.
4. Клініко-бактеріологічна характеристика хворих на туберкульоз легень з хіміорезистентними формами збудника / О.В. Павленко, І.О. Новожилова, Н.П. Шваєнко [та ін.] // Укр. пульмонолог. ж. – 2002. – № 4. – С. 31-33.
5. Костик О. Організаційно-мікробіологічні аспекти проблеми мультирезистентного туберкульозу на сучасному етапі / О. Костик, М. Пурська, Л. Ільницька // Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця. – 2008. – № 2. – С. 108-109.
6. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза впервые выявленных больных туберкулёзом легких / Т.А. Худушина, Е.П. Волошина, Н.В. Адамович [та ін.] // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. – 2005. – № 12. – С. 37.
7. Мельник В.М. Проблеми стандартизації епідеміологічного контролю за резистентністю до антимікобактеріальних препаратів в Україні та шляхи їх вирішення / В.М. Мельник // Укр. хіміотерапевт. ж. – 1999. – № 3. – С. 8-11.
8. Мельник В.М. Социальные и медицинские проблемы туберкулёза в Украине / В.М. Мельник, В.В. Волошина // Пробл. туберкулеза и болезней лёгких. – 2004. – № 2. – С. 22-24.
9. Мишин В.Ю. Контролируемая химиотерапия туберкулёза органов дыхания в современных условиях. Проблема лекарственной устойчивости / В.Ю. Мишин, И.Э. Степанян // Рус. мед. ж. – 2000. – Т. 8, № 12. – С. 496-500.
10. Мишин В.Ю. Химиотерапия туберкулёза легких / В.Ю. Мишин // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 5-13.

11. Молекулярні механізми устойчивости к рифампицину и изониазиду клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* / В.М. Степаншина, С.А. Парферцев, Г.Н. Мітрофанова [та ін.] // Пробл. туберкульоза. – 2000. – № 1. – С. 32-36.
12. Новожилова И.А. Значимость определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза для успешного лечения туберкулёза лёгких (дискуссия) / И.А. Новожилова // Пробл. туберкулёза и болезней лёгких. – 2004. – № 4. – С. 29.
13. Новожилова И.О. Моніторинг медикаментозної стійкості збудника туберкульозу за 1996-2000 роки / І.О. Новожилова, О.В. Павленко // Укр. пульмонол. ж. – 2002. – № 3. – С. 40-42.
14. Петренко В.М. Антибактеріальна терапія хворих на туберкульоз легень з мультирезистентними мікобактеріями туберкульозу / В.М. Петренко, С.О. Черенько, Л.В. Кучугура-Кучуренко // Укр. хіміотерапевт. ж. – 2001. – № 1. – С. 41-45.
15. Пурська М.Б. Динаміка мультирезистентності мікобактерій туберкульозу в період епідемії / М.Б. Пурська // Практ. мед. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 137-141.
16. Скотникова О.И. Характеристика чувствительности микобактерий *Mycobacterium tuberculosis* к рифампицину и изониазиду под средством определения мутации в генах *rpoB*, *katG*, *inhA*, *oxyR*, *kasA*, различными молекулярно-биологическими методами / О.И. Скотникова // Пробл. туберкулёза и болезней лёгких. – 2005. – № 8. – С. 42-46.
17. Соколова Г. Современные режимы химиотерапии туберкулёза / Г. Соколова // Врач. – 2001. – № 2. – С. 15-19.
18. Хейфец Л.Б. Микробиологические аспекты выявления больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью (обзор) / Л.Б.Хейфец // Пробл. туберкулёза и болезней лёгких. – 2004. – №5. – С.3-6.
19. Ходашова М.Л. Отдалённые результаты лечения лекарственно устойчивого туберкулёза у социально адаптированных больных / М.Л. Ходашова, М.В. Юдицкий, О.В. Семенова // Пробл. туберкулёза и болезней лёгких. – 2004. – № 3. – С. 26-28.
20. Черенько С.О. Переносимість хіміотерапії у хворих на туберкульоз легень з мультирезистентними мікобактеріями туберкульозу / С.О.Черенько // Укр. пульмонол. ж. – 2001. – № 1. – С. 26-28.
21. Черенько С.О. Тривалість хіміотерапії хворих на туберкульоз легень з мультирезистентними мікобактеріями туберкульозу / С.О. Черенько // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 5. – С. 127-130.
22. Шаповалов В.П. Ефективність хіміотерапії у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень при фазовому застосуванні засобів патогенетичного лікування (клініко-рентгенологічні паралелі) / В.П. Шаповалов // Бук. мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 95-98.
23. Bleed D. Dynamics and control of the global tuberculosis epidemic / D. Bleed, C. Dye, M. Raviglione // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2000. – № 6 (3). – P. 174-9.
24. Davies P.D. Tuberculosis: the global epidemic / P.D. Davies // J. Indian. Med Assoc. – 2000. – Mar. Vol. 98(3). – P. 100-102.
25. Lodencemper R. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis / R. Lodencemper, D. Sagebiel, A. Bredel // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 20. – Suppl. 36. – P. 66-67.
26. Rusch-Gerdes S. Epidemiology of resistant tuberculosis in Europe / S. Rusch-Gerdes // Infection. – 1999. – Suppl. 2. – P. 17-8.
27. Standart short – course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis. Treatment outcomes in 6 countries / M.A. Espinal, S.J. Kim, P.G. Soares [et al.] // JAMA. – 2000. – Vol. 283, № 19. – P. 2537-2545.
28. Yew W.W. Management of multiple drug-resistant tuberculosis: chemotherapy and beyond / W.W. Yem // Clin. Pulm. Med. – 2001. – Vol. 8, № 5. – P. 265-272.

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИИ ТУБЕРКУЛЕЗА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л.Д.Тодорико, И.В.Еременчук

Резюме. В статье проанализированы особенности эпидемии туберкулёза на современном этапе.

Ключевые слова: впервые диагностированный туберкулёз, мультирезистентность микобактерий туберкулёза, химиорезистентность.

SPESIFIC CHARACTERISTICS OF TUBERCULOSIS EPIDEMIC AT THE PRESENT STAGE (LITERATURE REVIEW)

L.D.Todoriko, I.V.Yeremenchuk

Abstract. The paper has analyzed the specific characteristics of TB epidemic at the present stage.

Key words: newly diagnosed tuberculosis, multiresistance tuberculous mycobacteria, chemoresistance.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. С.В.Коваленко

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 4 (56). – P.171-174

Надійшла до редакції 6.08.2010 року