

© видання для лікаря-практика



# Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія

*Общие вопросы гиперчувствительности  
к местным анестетикам*

*Ситуація щодо туберкульозу в Україні  
та перспективи подолання недуги*

*Інтерстиційні захворювання легень.  
Діагностична дилема в умовах  
епідемії туберкульозу*

*Уніфікований клінічний протокол екстреної,  
первинної, вторинної (спеціалізованої)  
та третинної (високоспеціалізованої)  
медичної допомоги «Медикаментозна  
алергія, включаючи анафілаксію»  
(Продовження)*

# Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія

## ЗМІСТ

Лекція	Общие вопросы гиперчувствительности к местным анестетикам <i>И.П. Кайдашев</i> ..... 5
Актуальна тема	Ситуація щодо туберкульозу в Україні та перспективи подолання недуги <i>Л.Д. Тодоріко</i> ..... 10
	Інтерстиційні захворювання легень. Діагностична дилема в умовах епідемії туберкульозу <i>О.К. Яковенко, Т.А. Яковенко</i> ..... 14
Погляд фахівця	Ефективність антилейкотрієнових препаратів під час базової терапії бронхіальної астми у дітей <i>В.Б. Сем'яничук</i> ..... 17
Клінічні випадки	Ревматоїдоподібні ураження у хворих з дефіцитом антитілоутворення <i>О.А. Ошляньська, В.В. Крат, О.В. Захарчук та ін.</i> ..... 21
Рекомендації	Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит» ..... 25
	Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію» ..... 38
Точка зору	Книга архієпископа Луки «Дух, душа и тело»: взгляд из XXI столетия <i>А.Б. Бизунков</i> ..... 48
Зарубіжний досвід	Применение гипертонического солевого раствора 7% с гиалуроновой кислотой 0,1% у младенцев с бронхиолитом легкой и умеренной степени тяжести <i>Raffaella Nenna, Paola Papoff, Corrado Moretti et al.</i> ..... 54
	Сравнение реологических свойств водных суспензий кортикостероидов в форме назальных спреев <i>S.A. Sharpe, V. Sandweiss, J. Tuazon et al.</i> ..... 58



Д.м.н., професор  
Л.Д. Тодоріко

**Л.Д. Тодоріко**, д.м.н., професор,  
зав. кафедри фтизіатрії та пульмонології  
ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

## Ситуація щодо туберкульозу в Україні та перспективи подолання недуги

**Н**ова стратегія ВООЗ «Подолати туберкульоз» (End TB) передбачає амбітні цілі повного викорінення туберкульозу (ТБ) у світі до 2035 р. [11, 29]. Візія цієї стратегії: нуль смертей, випадків захворювання, страждань і витрат, пов'язаних з ТБ, тобто досягнення кінцевої мети – повного подолання ТБ у світі. Стратегія, запропонована ВООЗ, охоплює три компоненти: інтегровану, що повністю орієнтована на пацієнта з ТБ, сильну політичну підтримку, інтенсифікацію досліджень та інновації. По суті, запропонована стратегія базується на наступних складових:

- керівництво та відповідальність з боку держави;
- моніторинг та оцінка протитуберкульозних заходів;
- тісна співпраця з громадськими організаціями та місцевими громадами;
- захист та дотримання прав людини, етичних норм та справедливості;
- адаптація стратегії та цільових показників на рівні країн за глобальної співпраці.

Позитивні зрушення у контролі за епідемічною ситуацією щодо ТБ, яких досягнуто за останні 5 років, тенденція до вірогідного зниження основних епідеміологічних показників чутливої туберкульозної інфекції не створюють на сьогодні платформу для оптимізму [15, 18, 28]. Соціально-економічна ситуація в Україні, зростання питомої ваги випадків ТБ за участі медикаментозно-стійких штамів мікобактерій туберкульозу (МБТ), зокрема поширення мультирезистентного ТБ та ТБ із розширеною резистентністю (МРТБ та РРТБ), і збільшення випадків коморбідності

ВІЛ/ТБ є тими чинниками, що становлять серйозну проблему і є викликом для фтизіатричної та медичної служби загалом [1, 5]. Питання протидії ТБ в Україні є одним з пріоритетних напрямів державної політики у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку та предметом міжнародних зобов'язань. У 2014 р. Україна вперше увійшла до п'яти країн світу з найвищим тягарем МРТБ [8, 11].

Актуальність проблеми призводить до того, що в Україні, як і в усьому світі, відбувається інтенсивний процес стандартизації діагностики та лікування ТБ, у тому числі й позалеженої локалізації, запроваджуються результати доказової медицини та стандарти лікування через імплементацію уніфікованих протоколів і, зокрема, наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз», у практичну діяльність лікарів, у тому числі загальної практики та сімейної медицини [6, 11].

Слід відзначити, що, за результатами аналізу комісії ВООЗ [22, 29], у всіх регіонах України забезпечений доступ до сучасних методів діагностики ТБ шляхом впровадження посівів біологічного матеріалу на рідких середовищах з визначенням чутливості до препаратів 1-го та 2-го ряду; впроваджені молекулярно-генетичні методи швидкої діагностики ТБ, що дало змогу прискорити виявлення хворих з рифампіцин-резистентними формами ТБ з 1,5–2 міс до 3–5 діб, а інтервал до початку лікування хворих



на МРТБ з моменту діагностики скоротився з 2–3 тиж до 5–7 днів. Реорганізація лабораторної мережі з діагностики ТБ, запровадження системи якості лабораторних досліджень дозволило покращити виявлення підтверджених випадків ТБ у 2014 р. до 53,7% (2010 р. – 48%).

Впровадження електронного реєстру хворих на ТБ дало змогу удосконалити систему управління інформацією з контролю за ТБ (відповідність електронних та паперових звітних даних щодо загальної кількості випадків ТБ у 2014 р. становила 98%). На думку експертів ВООЗ, це є прикладом одного з найуспішніших впроваджень комплексних інформаційних систем на територіях Європейського регіону.

**2 жовтня 2015 р. ВООЗ оприлюднила Глобальний звіт з ТБ за попередній рік [11, 29]. За аналізом звіту констатовано факт, який викликає значну тривогу, – ТБ випередив СНІД як найбільш смертоносне інфекційне захворювання у світі: у 2014 р. від ТБ померли 1,5 млн осіб, тоді як від СНІДу – 1,2 млн.**

За даними ВООЗ, оціночний рівень захворюваності на ТБ у нашій країні у 2014 р. становив 96 на 100 тис. населення. Варто підкреслити, що, згідно зі звітом ВООЗ, в Україні розрахункова поширеність і захворюваність на ТБ з 2007 р. знижується у середньому на 4,4 та 3,3%. Однак поточні показники поширеності ТБ у 3 рази перевищують цільові завдання партнерства «Зупинити ТБ», які визначені на рівні 36 випадків на 100 тис. населення. За даними звіту ВООЗ, за останні 5 років спостерігається тенденція до зниження захворюваності на ТБ у вікових групах «14–24» та «25–34». Зазначене підтверджує тенденцію до зниження тягаря ТБ в Україні.

Слід підкреслити, що серед пацієнтів з вперше діагностованим ТБ (ВДТБ) близько 70% становлять представники соціально незахищених верств населення: 58,3% – безробітні особи працездатного віку; 12,5% – люди пенсійного віку; 2,4% – особи без постійного місця проживання [4]. Серед уперше зареєстрованих хворих на чутливий ТБ 12,1% склали хворі, які зловживають алкоголем, та 7,5% – споживачі ін'єкційних наркотиків, що свідчить про необхідність подальшого розвитку в країні програм соціальної підтримки пацієнтів за активної участі інститутів громадянського суспільства.

Сучасний аналіз проблеми ТБ показав, що у 2013 р. у світі було зареєстровано 136 412 випадків МРТБ і РРТБ, дві третини з яких – у чотирьох країнах: Індії, Росії, ПАР та Україні. Зокрема, в Україні у 2013 р. було зареєстровано 10 585 випадків МРТБ та 1 006 – РРТБ. У 2012 р. перший показник становив 7 615. Найбільш значуще підвищення кількості зареєстрованих випадків МРТБ у 2013 р. порівняно з 2012 р. відбулося в Індії, Україні та Узбекистані. Однак аналіз за 2014 р. виявив зменшення кількості випадків МРТБ до 7 735 та РРТБ – до 657. ВООЗ наполягає на негайному з'ясуванні причин такого різкого зниження виявлення хіміорезистентного ТБ, адже малоймовірно, що це зумовлено суто епідеміологічними умовами [11, 29].

Слід зазначити, що в Європі цільові орієнтири зі скорочення захворюваності на ТБ та його поширеності будуть досягнуті. Водночас, мало шансів скоротити вдвічі смертність внаслідок ТБ. В Україні головні показники щодо ТБ далекі від цільових. Зокрема, чверть усіх зареєстрованих хворих мають МРТБ, незважаючи на відносно невелику їх частку серед загальної кількості населення. За перше півріччя 2015 р. в Україні захворюваність на чутливий ТБ майже вдвічі менша, ніж за аналогічний період попереднього року. Утім, за 9 міс 2015 р. зареєстрована така сама кількість хворих на МРТБ, як за весь 2014 р. Аналогічна ситуація з коморбідністю ТБ/ВІЛ [1, 8, 9]. Ефективність лікування нових випадків ТБ з бактеріовиділенням, які були зареєстровані у 2013 р., становила 67,6%, а в когорті ТБ/ВІЛ ефективність була ще нижчою і становила 53% [19].

Особливу небезпеку становить несвоєчасне звернення хворих за медичною допомогою, пізнє виявлення ТБ та поєднаних форм ВІЛ/ТБ, що обумовлює високий рівень смертності від ТБ та є результатом відсутності комплексного підходу до поєднання профілактичних і лікувальних програм на державному та регіональному рівнях в єдину дієву систему протидії [13, 20]. В умовах соціально-економічної кризи, яка поглиблюється через військовий конфлікт на Сході країни, прогнозується погіршення епідемічної ситуації з ТБ, що не може не викликати тривогу та потребуватиме проведення додаткових організаційних заходів та фінансових витрат.

За даними дослідження хіміорезистентного ТБ в Україні, яке проводила ВООЗ, 22% хворих з ВДТБ (6-те місце після Білорусії, Казахстану, Киргизстану, Молдови та Узбекистану) і 56% хворих (5-те місце) з рецидивами виділяють мультирезистентні МБТ. Третина хворих на МРТБ мають РРТБ [23, 26]. Тільки у 34% хворих на МРТБ в Україні в когорті лікування 2012 р. воно було ефективним (середньосвітовий показник – 48%, окремі країни досягають результату 75–80%) [25].

Поширення ВІЛ-інфекції внесло радикальну зміну в епідемію ТБ у багатьох країнах світу, у тому числі в Україні [3, 21, 24, 27]. Найбільш розповсюдженим СНІД-індикаторним захворюванням в Україні, як і раніше, лишається ТБ. За статистичними даними, у 2014 р. ТБ виявлено в 4 849 (49,3%) з 9 844 нових випадків СНІДу та в 14 688 (44,1%) серед 33 279 хворих на СНІД, які перебувають на обліку служби СНІДу, станом на 01.01.2015 р. Основною причиною смерті хворих на СНІД також є ТБ-інфекція. Так, у 2014 р. частка летальних випадків, зумовлених поєднаною інфекцією ТБ/ВІЛ, серед загальної кількості померлих від СНІДу становила 63,7% (у 2013 р. – 62,7%). За статистичними даними, з 5 014 осіб, які потребували антиретровірусної терапії (АРТ) та померли у 2014 р., 2 316 осіб отримували АРТ на момент смерті – 46,2% порівняно з 38,0% у 2013 р. З них у 833 (36,0%) пацієнтів АРТ тривала 12 міс і більше.

Статистичний аналіз показав, що у 2014 р. частка осіб з ВДТБ серед нових випадків СНІДу залишалась високою та мала тенденцію до збільшення – 74,4% проти 71,1% у 2013 р. Такий стан потребує активного проведення скринінгу на ТБ ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які знаходяться у полі зору медичних працівників,

що сприятиме ранньому виявленню ТБ, своєчасному призначенню лікування, зменшенню смертності від ТБ/ВІЛ та ефективній профілактиці поширення ТБ в загальній популяції [3, 14]. Незважаючи на значний приріст кількості пацієнтів, які отримують АРТ – з 3 056 осіб у 2005 р. до 6 405 осіб у 2014 р., – темпи розширення програми АРТ відстають від темпів збільшення кількості осіб, які потребують лікування. Рівень охоплення АРТ хворих на ко-інфекцію у 2014 р. становив 65% від усіх хворих, що проходили лікування. Реалізація комплексної політики протидії ТБ/ВІЛ в Україні дала змогу досягти охоплення добровільним консультуванням та тестуванням на ВІЛ 95% хворих на ТБ [7, 17].

У Європейському регіоні ВООЗ значно знизилася ефективність лікування ТБ/ВІЛ (47% в когорті 2013 р. у порівнянні з 57% у 2012 р.). Це пояснюється виключно низькою ефективністю лікування ко-інфекції саме в Україні – 44% (середньосвітовий показник становить 71%).

**За даними ВООЗ, Україна посідає 2-ге місце в Європі за тягарем коморбідності ТБ/ВІЛ та є однією з 4 країн, у яких охоплення хворих на ВІЛ/ТБ профілактикою ко-тримоксазолом становить менше 50%. В Україні цей показник становить 44%. Інші країни цієї четвірки – Кот-д'Івуар, Конго, Індонезія [1, 17].**

Доведено, що ризик розвитку ТБ значно зростає уже в перший рік після сероконверсії до ВІЛ. Причому, ТБ може розвинути на будь-якій стадії, при будь-якому числі CD4+-лімфоцитів, на відміну від інших опортуністичних інфекцій. Так, понад 50% випадків ТБ легенів виникають у пацієнтів з числом лімфоцитів CD4+ > 200 кл./мкл.

Викликають занепокоєння темпи приросту подвійної інфекції ТБ/цукровий діабет (ЦД) [14]. Так, останні дослідження показують, що від 16 до 46% пацієнтів з ТБ мають також ЦД, хоча багато хто з цих осіб навіть не здогадується про це. Установлено, що ЦД послаблює імунну систему і потроєє ризик захворіти на ТБ-інфекцію. Слід зазначити, що на ЦД страждають 387 млн осіб, і 77% цих випадків зареєстровані у країнах з низьким і середнім рівнем доходу, де поширений і ТБ. За прогнозами ВООЗ, до 2035 р. з ЦД житимуть вже майже 592 млн людей. Отже, зважаючи на те, що, за оціночними даними, щороку в світі на ТБ захворюють 9 млн осіб, подвійне захворювання ТБ/ЦД загрожує перетворитися на головну проблему громадського здоров'я.

Ефективне лікування ТБ є одним з найважливіших протиепідемічних заходів у боротьбі за подолання цієї недуги. ВООЗ ухвалені офіційні рекомендації щодо застосування нових препаратів, які мають активну антимікобактеріальну дію: бедаквіліну і деламаніду. Цього року Україна долучилася до дослідження STAND (Shortening Treatment by Advancing Novel Drugs), яке сплановане як III фаза клінічних випробувань першого режиму, однакового для лікування чутливого та хіміорезистентного ТБ. Дослідження проводиться згідно з положеннями Гельсінської декларації принципів належної клінічної практики, прийнятими на міжнародній конференції з гармонізації (ICH-GCP), та згідно з чинним законодавством України. Режим лікування полягає у призначенні

трикомпонентної схеми лікування, яка складається з нового препарату – *претоманіду*, раніше відомого як *РА-824*, та двох препаратів, які вже зараз широко застосовують для лікування ТБ, – моксифлоксацину та піразинаміду. Лікування триває *4міс* у випадку чутливого ТБ і *6міс* у випадку МРТБ [2, 16].

Комбінація претоманіду, моксифлоксацину і піразинаміду забезпечує бактерицидну дію щодо всіх форм МБТ у будь-якій фазі їх метаболічної активності, у тому числі щодо тих, що розташовані позаклітинно і активно розмножуються; тих, що знаходяться внутрішньоклітинно (у кислому середовищі макрофагів); персистувальних форм, що не розмножуються. При застосуванні такої схеми лікування покращується комплаєнтність, оскільки на прийом застосовується 5 таблеток для чутливого і 5–6 – для резистентного ТБ (замість 11–12 при стандартних схемах).

Клінічні випробування нових схем лікування завершаться до 2020 р., і на підставі проведених досліджень ВООЗ рекомендуватиме нові схеми лікування, які дадуть змогу суттєво скоротити тривалість лікування та підвищити кількість вилікованих пацієнтів. Очікується, що в разі успішності цієї програми лікування окрім скорочення режиму у хворих зі збереженою чутливістю до моксифлоксацину, піразинаміду і претоманіду зникне необхідність застосування ін'єкцій, а вартість лікування хворих на МРТБ зменшиться на 90%. Утім, віддалена перспектива розробки нових схем лікування не дуже оптимістична: наразі в світі немає нових ліків-кандидатів на широке використання у клініці – жодна сполука не проходить першу фазу клінічних випробувань.

**Пошук нових методів удосконалення існуючих програм терапії є одним з пріоритетів у боротьбі з ТБ.**

Поєднання стандартної хіміотерапії з патогенетичним лікуванням, удосконалення наявних схем етіотропної терапії відкривають нові можливості для підвищення ефективності (результативності) лікування хворих на ТБ. Під час вибору патогенетичних засобів у хворих на ТБ частіше керуються вибором препаратів, які здатні усувати ті чи ті порушення внаслідок патологічних змін, зумовлених патоморфозом захворювання, або змін, що виникають під час лікування.

Останніми роками суттєво зростає поширеність поліморбідної соматичної патології у фтизіатричній практиці. Це створює певні труднощі при призначенні лікування, потребує строго індивідуального підходу у виборі препаратів з урахуванням ймовірностей розвитку побічних ефектів та несприятливих взаємодій з іншими лікарськими препаратами. Так, супутні захворювання органів травлення зустрічаються у 6–38% хворих на ТБ легень і є важливою проблемою фтизіатрії, оскільки така коморбідність змінює перебіг захворювання, прогноз, ефективність лікування і змушує вносити суттєві корективи до програми стандартної хіміотерапії та інших методів комплексного лікування хворих на ТБ. У хворих на ТБ самостійні захворювання печінки діагностують у 1% випадків, 36–54% становить неспецифічний реактивний гепатит, 16–28% – медикаментозний гепатит, 3–8% – специфічний ТБ-гепатит, 2% – алкогольний гепатит.

Результати окремих досліджень [10, 12] демонструють, що **факторами ризику токсичного ураження печінки при прийомі протитуберкульозних препаратів у хворих з хіміорезистентністю є:**

- вік старше 60 років;
- концентрація альбуміну в сироватці крові < 35 г/л;
- жіноча стать;
- збільшення показників білірубіну та раніше діагностовані хронічні захворювання печінки;
- позитивний тест на HBsAg;
- використання значної кількості препаратів відповідно до стандарту, у тому числі із залученням піразинаміду;
- зловживання алкоголем.

Серед хворих на хіміорезистентний ТБ легень у 62,5% випадків була виявлена патологія травної системи (підтверджена гастродуоденофіброскопією). Установлено, що серед такої коморбідності гастродуоденіт зустрічається у 50% хворих на хіміорезистентний ТБ легень, виразкова хвороба – 35%, гастрит – 15% випадків.

Перспективний підхід до лікування хіміорезистентного ТБ – це розробка і застосування препаратів для парентерального введення на основі стандартних препаратів. Такий підхід забезпечує 100% біодоступність препаратів та 100% контрольованість лікування, сприяє зниженню токсичності з потенціюванням дії первинного препарату, що забезпечує підвищення ефективності, скорочення термінів та вартості лікування. Важливим питанням підвищення ефективності лікування є удосконалення програми патогенетичної терапії, що сприяє кращій реалізації програми стандартної хіміотерапії.

Таким чином, у сучасних соціально-економічних умовах при недостатньому фінансуванні фтизіатричної служби слід визнати, що:

- ТБ є однією з найактуальніших соціально-політичних (у першу чергу) та медичних (лише у другу чергу) проблем сучасного суспільства у світовому вимірі;
- індикатор соціального благополуччя країни – сприятливий підхід до проблеми з боку влади щодо ситуації із захворюваністю на ТБ;
- МРТБ – основна перешкода для ефективної реалізації Національної протитуберкульозної програми і одна з головних причин невдач у лікуванні ТБ-інфекції;
- активне впровадження клінічного протоколу та дотримання режимів хіміотерапії – запорука зменшення поширення МРТБ;
- удосконалення стандартної хіміотерапії та її поєднання з патогенетичною (з урахуванням наявної поліморбідності, зокрема уражень травної

системи) дасть змогу покращити ефективність та якість антимікобактеріальної хіміотерапії;

- ефективне лікування ТБ є одним з найважливіших протиепідемічних заходів у боротьбі за подолання цієї недуги.

**Пріоритетними завданнями відповідно до завдань тисячоліття у галузі подолання ТБ є:**

- стимулювання пошуку та впровадження нових, а також удосконалення існуючих методів і технологій діагностики, лікування та профілактики ТБ, у тому числі шляхом підвищення міжнародного співробітництва;
- продовження дослідження поширеності супутньої патології у хворих на ТБ з вивченням впливу, зокрема виявлених змін з боку травної системи, на ефективність лікування ТБ, у тому числі хіміорезистентного;
- вивчення особливостей перебігу ТБ та неспецифічних захворювань легень у ВІЛ-позитивних осіб та хворих на СНІД, звертаючи особливу увагу на організацію раннього виявлення та своєчасного лікування хворих на ці поєднані недуги;
- приділення особливої уваги зменшенню тягара занедбаних, тяжких, поширених та ускладнених форм ТБ як найбільш епідеміологічно небезпечних;
- продовження епідеміологічних досліджень з ТБ з прогнозуванням динаміки розвитку з метою удосконалення організаційних аспектів щодо лікування і профілактики;
- впровадження клінічних протоколів щодо проведення раціональної антимікобактеріальної терапії у фтизіатрії та антимікробної – у пульмонології, у тому числі пацієнтів з поєднаною та супутньою патологією з урахуванням ускладнень;
- сприяння впровадженню в роботу протитуберкульозної служби інноваційних діагностичних методів;
- організація проведення профілактичної роботи серед осіб, що належать до сформованих груп ризику щодо ТБ, у тому числі внутрішньо переміщених осіб та мігрантів;
- забезпечення своєчасного і якісного проведення профілактичних заходів з виявлення ТБ серед груп ризику в загально-лікарняній мережі, спеціалізованих закладах надання допомоги ВІЛ-інфікованим, у службі зайнятості, у державних структурах з надання соціально-побутової допомоги, у кримінально-виконавчій системі;
- надання оперативної інформації лікарям загальної мережі про сучасні наукові досягнення щодо виявлення, діагностики та лікування ТБ.

*Список літератури – у редакції*