



03.06.2007

Генри Мазур (Henry Masur)

<http://www.medscape.com/hiv>

Перевод: Дмитрий Дончук, *СПИД Фонд "Восток-Запад"*

Введение

В ходе 45-ой ежегодной междисциплинарной конференции по антимикробной химиотерапии (ИСААС 2005) более 80 сообщений были посвящены патогенезу, диагностике, лечению и профилактике туберкулеза. Такое внимание ученых к проблеме особенно важно ввиду огромного влияния эпидемии туберкулеза на здоровье населения планеты - более 8,8 млн. новых случаев и 1,8 млн. смертей ежегодно - в особенности в развивающихся странах и среди социально неблагополучных популяций.

Диагностика туберкулеза (ТБ)

В нескольких докладах описывалось применение диагностических систем для определения гамма-интерферона, производимого клетками человека в ответ на воздействие специфического антигена. Эти исследования оказались особенно своевременными ввиду того, что во время конференции Центр по контролю заболеваемости (CDC) выпустил руководство по использованию диагностической системы *QuantiFERON-**ТВ **Gold* (далее QF), недавно одобренный FDA в качестве средства для диагностики инфекции, вызываемой *M. **tuberculosis*.[1]. Выпуск этого руководства представляет собой значительный шаг вперед в поиске объективного и удобного средства, позволяющего определить вероятность как инфицированности пациента *M. **tuberculosis*, так и наличия активного туберкулёзного процесса, и позволяющего избежать проблем, связанных с использованием кожного туберкулинового теста (PPD, реакция Манту). Хотя PPD является признанным и ценным инструментом диагностики тубинфицирования, его применение ограничено некоторыми недостатками, такими как субъективная оценка размера папулы, перекрестные реакции с другими микобактериальными инфекциями, возможность усиления реакции при последующем тестировании, необходимость в двух визитах пациента.

Процедура тестирования с помощью *QuantiFERON-** ТВ **Gold* осуществляется путём забора 5 мл цельной гепаринизированной крови, которая затем обрабатывается в течение 12 часов, и последующей инкубации образца с двумя синтетическими антигенами *M. **tuberculosis*, неспецифическим митогеном (полиметагглютинин) в течение 18 - 24 часов. Количество гамма-интерферона определяется с помощью иммуноферментного анализа (ИФА); результат оценивается по критериям, перечисленным во вложенном руководстве, и интерпретируется как позитивный, негативный или промежуточный.

Имеющиеся данные говорят о высоких чувствительности и специфичности теста, что подтверждено в нескольких исследованиях, ссылки на которые можно найти в выпущенном CDC руководстве. Инфекция *M. **tuberculosis *и* M. **bovis *приводит к позитивной реакции; ограниченное количество других микобактерий, таких как *M. **kansasii, **M. **marinum, *и* **M. **szulgai*, может также быть причиной позитивного результата теста. Иммунизация БЦЖ не приводит к

позитивному результату, что является очевидным преимуществом теста в сравнении с PPD. CDC рекомендует применять тест в тех же случаях и по тем же показаниям, что и PPD; позитивный результат тестирования должен иметь такие же клинические и эпидемиологические последствия, как и позитивный результат PPD. Также CDC рекомендует использовать результаты теста только в сочетании с клиническими данными при принятии решения о химиопрофилактике или лечении туберкулёза у пациента.

При применении PPD отмечается значительно большее, чем при применении QF, количество позитивных реакций, что, скорее всего, связано с большей чувствительностью и (или) меньшей специфичностью PPD.

Данных по использованию QF в диагностике туберкулёзной инфекции у детей и иммунокомпromетированных пациентов немного.

Заменит ли QuantiFERON-TB Gold кожный туберкулиновый тест?

Пациенты с нарушениями иммунитета.

Вонг (Wang) и соавторы[3], Новый Орлеан, сравнивали применение QF и PPD в диагностике ТБ у ВИЧ-позитивных пациентов. Были обследованы 147 пациентов, и исследователи немедленно столкнулись с хорошо известной проблемой, связанной с постановкой кожного теста, - 36% пациентов не пришли на повторный визит для оценки кожной реакции! Результаты оказались неожиданными - из 15 пациентов, оказавшихся позитивными в QF, только у одного результат PPD был также положительным, хотя исследователи ожидали большее количество позитивных результатов в PPD, нежели чем в QF. Авторы исследования отметили, что они оказались не в состоянии объективно оценить чувствительность QF в его применении у ВИЧ-положительных участников исследования: действительно ли тубинфицированы 14 пациентов с дискордантными (т.е. позитивными результатами QF при негативном PPD) результатами? Возможно, необходимо провести исследование с большим количеством участников и более длительным периодом наблюдения, чтобы сделать вывод о том, насколько объективны результаты при тестировании QF у ВИЧ+ пациентов. Если бы результаты QF в этом исследовании легли в основу принятия клинических решений, то химиопрофилактику изониазидом получили бы намного больше людей, чем если бы клиницисты основывались на результате PPD. Таким образом, необходимо получить больше данных, прежде чем клиницист сможет использовать QF в своей практике, делают вывод Вонг и коллеги.

Бетина Лундгрэн (Bettina Lundgren) и коллеги, Копенгаген [4] применяли QuantiFERON test у 599 ВИЧ-положительных пациентов. У 4,8% участвовавших в исследовании пациентов результат QF был позитивным, и 87% из давших позитивный результат обследованных имели 1 или больше факторов риска инфицирования *M. tuberculosis*. В этом исследовании не осуществлялось тестирование PPD. Исследователи сообщили о неудовлетворительной реакции с митогеном только в 3,6% случаев. Также была обнаружена связь между количеством CD4+ Т-лимфоцитов и выраженностью реакции с митогеном. Результаты исследования дают определённое представление о возможностях использования QF, однако не предоставляют убедительных данных о чувствительности и специфичности метода.

Иммунологически компетентные пациенты.

Соборг (Soborg) и коллеги [5], также из Копенгагена, использовали QF для скрининга на туберкулёз 148 сотрудников инфекционных отделений больниц. В то время как 33% обследованных показали положительный результат PPD, только 2% были также положительны в QF. Интересно, что из 105 вакцинированных БЦЖ у 39% была положительная реакция PPD, в то время как из 28 невакцинированных - у 7%.

Авторы делают вывод о полезности применения QF для диагностики инфицирования *M tuberculosis*, и для дифференцирования инфекций нетуберкулёзными микобактериями и реакциями, связанными с иммунизацией БЦЖ. Однако, следует заметить, что исследование не приводит неоспоримых данных о корректности сделанных выводов.

Как и в вышеприведенных исследованиях, результатом принятия клинических решений на основе применения QF вместо классического PPD стало бы значительно большее количество пациентов, получающих изониазид в качестве химиопрофилактики туберкулёза. Служит ли применение QF принятию более, или, наоборот, менее верного клинического решения - всё ещё предстоит выяснить.

В другом исследовании изучалось применение QF у довольно интересной группы пациентов - получавших лечение интравезикулярной БЦЖ. Сильверманн (Silverman) и коллеги [6] из Канады обнаружили, что PPD оказался позитивным у 21% здоровых посетителей их клиники. Количество позитивных PPD было значительно выше среди получивших интравезикулярную БЦЖ здоровых волонтеров. Однако, при использовании QF оказалось, что доля позитивных результатов оказалась одинаковой в двух группах. Авторы отмечают, что использование QF особенно полезно для проведения дифференциации между позитивным результатом PPD в результате инфекции, и <ложно> - позитивной реакцией PPD в результате вакцинации БЦЖ. Однако, как отмечалось выше, необходимо получить более убедительные данные, подтверждающие то, что связанные с высокой специфичностью QF преимущества, преобладают над недостатком этого метода - не такой высокой, как у PPD, чувствительностью. Иными словами, имеют ли <дискордантные> пациенты (т.е. показывающие отличающиеся результаты в PPD и QF) более высокий риск развития активного туберкулёза?

Лечение туберкулёза

С 1967 года, когда рифампицин стал основным средством лечения туберкулёза, схема первого ряда не претерпевала существенных изменений. Очевидно, что лечить туберкулёз стало бы легче, если бы в распоряжении врача были бы более эффективные препараты, которые можно было бы назначать на непродолжительное время. Также очевидно, что во многих странах мира уровень устойчивости микобактерий к применяемым лекарствам поразительно высок. Например, как сообщили финские исследователи [7], в Мурманске (Россия) 114 (26%) из 439 образцов оказались устойчивы как минимум к двум препаратам - изониазиду и рифампицину. Фактически, 93 образца (82% от всех мультirezистентных) были устойчивы ко всем 4 препаратам первой линии.

Новые препараты.

Эрик Нормбергер (Eric Nuermberger) из университета Джона Хопкинса сделал обзор четырёх классов новых препаратов, исследования которых недавно начались [8].

Эти четыре класса - метоксифторхинолоны (например, моксифлоксацин), нитроимидазопираны (PA -824), диарилхинолины (R207910) и пиролл-дериваты (LL-3858). Все перечисленные агенты являются бактерицидами и эффективны в отношении медленно размножающихся микроорганизмов. Наличие этих препаратов в распоряжении клинициста позволило бы значительно повысить эффективность и сократить сроки лечения, а также расширило бы возможности терапии туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью.

Билл Бурманн (Bill Burman) и коллеги [9] сообщили о многоцентровом, рандомизированном исследовании с участием 287 пациентов, осуществлённом в Африке (62% пациентов) и Северной Америке (38%). В исследовании сравнивали моксифлоксацин и этамбутол. Все пациенты принимали изониазид, рифампицин и пиперазид плюс исследуемый препарат или препарат сравнения (двойное слепое исследование). Лечение назначалось ежедневно в течение первых двух недель, затем 3 или 5 раз в неделю. 22% пациентов были ВИЧ-положительными, у 75% - деструктивные формы туберкулёза органов дыхания. Негативизация культуры через два месяца достигнута у сравнимого процента пациентов (69% у получавших моксифлоксацин и 70% - этамбутол), однако среди получавших моксифлоксацин негативизация культуры происходила быстрее (медиана - 42 дня), чем во второй группе (56 дней). Обе схемы хорошо переносились пациентами, тошнота отмечалась у 20% пациентов, получавших моксифлоксацин и у 10% получавших этамбутол.

Исследование показало, что спустя два месяца терапии, в сравнении с этамбутолом, моксифлоксацин эффективен и безопасен при использовании в качестве компонента комбинированной терапии у пациентов, не получавших ранее лечения по поводу туберкулёза, что предоставляет дополнительную информацию о возможности использования моксифлоксацина как средства лечения туберкулёза.

В другом рандомизированном, включавшем 216 пациентов, исследовании Лейнхардт (Lienhardt) и коллеги [10] сравнивали эффективность в терапии туберкулёза этамбутола, моксифлоксацина, гатифлоксацина и офлоксацина в качестве четвёртого составляющего схемы, состоявшей из рифампицина, изониазида и пиперазида. Пациенты обследовались 10 раз после завершения двух месяцев интенсивной фазы терапии. Результаты культуральных и бактериоскопических исследований показали, что гатифлоксацин и моксифлоксацин (но не офлоксацин) ассоциировались с более быстрой, чем при приёме этамбутола, элиминацией микобактерий. Результаты исследования предоставляют дополнительные данные об эффективности некоторых фторхинолонов в терапии туберкулёза, и оставляют надежду на возможное в недалёком будущем сокращение длительности лечения.

Заключение

За последнее десятилетие многие международные организации, правительства, фонды и фармацевтические компании пересмотрели своё отношение к проблеме создания новых лекарств для лечения туберкулёза и диагностических средств. Доклады на конференции ICAAC 2005 продемонстрировали определённые результаты этих инвестиций и надежду на то, новые лечебные и диагностические подходы будут способны значительно улучшить перспективы больных туберкулезом.

Источники

1. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, et al. Guidelines for using the

- QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep.* 2005;Dec 16;54(RR-15):49-55.
2. Pai M, Rieley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:761-776.
 3. Wang S, Broyles S, Eloby-Childress S, et al. Comparison of QuantiFERON-TB (QFT) test with tuberculin skin test (TST) for detecting latent tuberculosis infection (LTBI) in HIV-infected individuals. Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2005; Washington, DC. Abstract H-1495
 4. Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, et al. *M. tuberculosis* Specific screening for latent tuberculosis among HIV positive. Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2005; Washington, DC. Abstract H-1494.
 5. Soborg B, Andersen AB, Kofoed K, et al. Screening for tuberculosis infection among health care workers employed at infectious disease wards. Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2005; Washington, DC. Abstract K 1109.
 6. Silverman MS, Reynolds D, Kavsak P, et al Utility of an interferon-gamma based assay in the assessment of patients exposed to tuberculosis in an ambulatory hematology-oncology clinic. Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2005; Washington, DC. Abstract D-1687.
 7. Soini H, Marjamaki M, Endourova L, et al. Drug resistance surveillance of tuberculosis in Murmansk, Russia. Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2005; Washington, DC. Abstract C2-1443.
 8. Nuermberger E. New chemotherapeutic strategies for tuberculosis. Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2005; Washington, DC. Abstract 380.
 9. Burman WJ, Johnson J, Goldberg S, et al. Moxifloxacin vs. ethambutol in multidrug treatment of pulmonary tuberculosis - final results of a randomized double-blind trial. Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2005; Washington, DC. Abstract LB-31.
 10. Lienhardt C, Rustomjee R, Allen J, et al. Comparison of 2 months sterilizing activities of several quinolone-containing regimens: preliminary results of a Phase II trial in South Africa. Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2005; Washington, DC. Abstract LB2-13.