

VADEMECUM

ТЕРАПІЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ: МИНУЛЕ, ТЕПЕРІШНЄ І МАЙБУТНЄ

Скорочений виклад

M. D. Iseman
Tuberculosis therapy: past, present and future
Eur Respir J 2002; 20: Suppl. 36, 87s-94s

Основними терапевтичними віхами терапії туберкульозу (ТБ) є: розробка ефективних медикаментозних засобів (стрептоміцину і парааміносаліцилової кислоти) в 1944 році; відкриття дієвості “потрійної терапії” (одночасне застосування стрептоміцину, парааміносаліцилової кислоти та ізоніазиду) в 1952 році, яка гарантує виліковування; з’ясування в 70-х роках, що ізоніазид та рифампіцин дають змогу скоротити тривалість лікування від 18-ти до 9-ти місяців; спостереження у 80-х роках, що додавання піразинаміду до цих препаратів забезпечує одужання навіть за 6 місяців.

Щоб подолати невіддатливість пацієнтів до лікування, були запроваджені інтермітуючі режими терапії, — двічі чи тричі на тиждень.

Важко обговорювати терапію ТБ, її сучасні та майбутні аспекти без перегляду історії лікування цього захворювання. Накопичення наукових знань є процесом, який безперервно розвивається. Знання того, як дійшли до нинішнього рівня знань, є дуже важливими, щоб зрозуміти, який прогрес може відбутись у майбутньому.

Минуле

Тисячолітні намагання лікувати “сухоти” великою мірою були історіями, сповненими трагізму та краху. Різні трав’яні “варива”, дієтичні втручання та рекомендації щодо кліматичних умов належали до “м’яких” засобів лікування, які пропонували хворим. Проте методи кровопускання і очищення, імовірно, збільшували кількість і прискорювали смертельні наслідки захворювання.

На зламі XIX–XX століть Джордж Бернард Шоу вустами одного з персонажів його п’єси “Дилема лікаря” описав медикаментозне лікування ТБ в Англії як “величезну комерційну систему шарлатанства та отруювання”. Проте з відкриттям сульфаніламідів та пеніциліну у 30-х роках справді ефективна антимікробна терапія стала реальністю. Окрилений результатами спостережень, що ґрунтові мікроби здатні запобігати росту інших видів бактерій на їх території, Selman Waksman* провів у Нью-Джерсі наукові дослідження, які в 1944 році привели до відкриття стрептоміцину (СМ). У цьому ж році Jorgen Lehman, працюючи у Швеції, синтезував сіль парааміносаліцилової кислоти (ПАСК). Знайшовши швидке застосування у практиці, ці два засоби довели чітко визначену активність проти клінічного ТБ.

* З. Ваксман — лауреат Нобелівської премії в галузі біології 1952 року, виходець з України. Народився у Прилуках Вінницької області, навчався в гімназії в Одесі, а згодом емігрував з батьками до США. (Прим. ред.)

Через недостатню кількість СМ Британська рада з медичних досліджень (БРМД) провела одне з перших рандомізованих клінічних досліджень щодо порівняння ефективності ПАСК і СМ, застосованих окремо, з комбінацією цих двох засобів. Результати дослідження, опубліковані в 1950 році, засвідчили, що комбінація препаратів була ефективнішою як у досягненні вилікування, так і в запобіганні розвитку медикаментозної резистентності. Ці результати значною мірою визначили майбутні дослідження з лікування ТБ (табл. 1).

Таблиця 1.
Основні віхи в історії лікування туберкульозу

Дата	Ключові події
1944	Винайшли СМ і ПАСК
1948	Рандомізоване дослідження, СМ проти ПАСК проти СМ/ПАСК
1952	Потрійна терапія, ізоніазид/СМ/ПАСК, 24 місяці
60-і роки	ЕМБ заміняє ПАСК, 18 місяців
70-і роки	РИФ доданий до ГНК/ЕМБ/СМ, 9 місяців
80-і роки	ПЗА доданий до ГНК/РИФ, 6 місяців

СМ: стрептоміцин; ПАСК: сіль парааміносаліцилової кислоти; РИФ: рифампіцин; ЕМБ: етамбутол; ГНК: гідразид ізонікотинової кислоти; ПЗА: піразинамід.

Науково-дослідницька робота Gerhard Domagk, яка привела до відкриття сульфаніламідів у 30-х роках, завершилася виявленням протитуберкульозної активності гідразиду ізонікотинової кислоти (ГНК)** в 1952 році.

Додавання ізоніазиду (ІНЗ) до ПАСК і СМ (“потрійна терапія”) дало змогу забезпечити вилікування для 90–95% пацієнтів. На жаль, досягнення цієї мети вимагало безперервної терапії протягом 24 місяців. Це пов’язано з довшою тривалістю життєздатності бацили у тканинах навіть після отримання негативного результату щодо наявності культури в харкотинні. Мабуть, найважливішим наслідком, який отримали із застосування потрійної терапії, було встановлення того, що лікування одночасно трьома засобами ефективно запобігало розвитку медикаментозної резистентності бацил.

Заміна ПАСК етамбутолом (ЕМБ) у 60-х роках була корисною з двох причин. По-перше, ЕМБ суттєво ліпше переносився, ніж ПАСК. По-друге, він дав змогу скоротити тривалість лікування до 18 місяців.

Наступним великим прогресом у терапії ТБ було запровадження рифампіцину (РИФ). Препарат РИФ, похідний від грибка *Streptomyces mediterranei*, був вивчений у ранніх клінічних дослідженнях БРМД у Східній Африці та Гонконгу, і засвідчено, що практична комбінація ІНЗ, СМ, ЕМБ, та РИФ забезпечує вилікування в більше 95% випадків ТБ лише за 8–9 місяців. Виняткова активність РИФ, яка сприяла такому скороченню терміну лікування, зумовлена виразною здатністю рифаміцину вбивати мікобактерії, для яких властивий спорадичний метаболізм; цю здатність названо “стерилізуючим ефектом” препарату.

Ще один поступ — з’ясування того, що включення в медикаментозний режим піразинаміду (ПЗА) дало змогу скоротити тривалість лікування, необхідну для до-

** Синонімами ГНК є ізоніазид, тубазид, римифон, нікозид. Найпоширенішим є ізоніазид. (Прим. ред.)

сягнення вилікування. Було доведено, що ПЗА прискорював час отримання негативного результату щодо росту культури і забезпечував вилікування в більше 95% випадків за 6 місяців при комбінації ПЗА з ІНЗ та РИФ. Припускають, що особлива роль ПЗА полягає в активності проти туберкульозної бацили в кислотних умовах, які є в уламках стінок легеневої порожнини. Це відповідає результатам спостережень, які свідчать, що ПЗА проявляє всі свої корисні ефекти упродовж перших двох місяців терапії.

Теперішнє

Незважаючи на прогресивне скорочення від 24 до 6 місяців тривалості терапії, необхідної для одужання, невіддатливість пацієнтів до лікування чи самовільне його припинення залишаються суттєвими перешкодами для ефективної терапії. Для подолання цих факторів широко схвалена система DOT (*directly observed therapy*) — безпосередньо контролювана терапія. Для полегшення такого нагляду (контролю) запроваджено інтермітуючі режими терапії (рідше ніж щоденне застосування препаратів), які стали дуже важливими. Численні дослідження засвідчили, що 6-місячні режими терапії із застосуванням препаратів упродовж усього терміну тричі на тиждень чи прийом препаратів двічі на тиждень після 2-тижневої ввідної фази із щоденним застосуванням є такою ж мірою ефективними, як і щоденні режими терапії.

Такі режими дали змогу США збільшити пропорцію пацієнтів, які отримували лікування згідно з програмою DOT, з 4% у 1990 році до приблизно 70% у 2000 році. З поширенням застосування DOT кількість випадків ТБ в США з 1993 року донині постійно зменшується (рис. 1). Справді, зменшення числа випадків ТБ у США в період між 1995 та 2000 роками в середньому становило 7,8% на рік. Це стало найшвидшим зниженням кількості випадків захворювання за будь-який 5-річний період після 1953 року — початку ери сучасної хіміотерапії.

Кількість випадків ТБ між 1984–1992 роками збільшилася через вплив ВІЛ-інфекції, імміграцію та погіршення інфраструктури громадського здоров'я, особливо в міських зонах. Упродовж 90-х років значний внесок зроблено в розвиток програм DOTS — безпосередньо контролювану терапію короткими курсами. До 2000 року понад 70% усіх потенційно заразних пацієнтів були на терапії згідно з програмами DOT. Незважаючи на подальший вплив ВІЛ-інфекції та імміграції, кількість випадків ТБ неухильно зменшувалася.

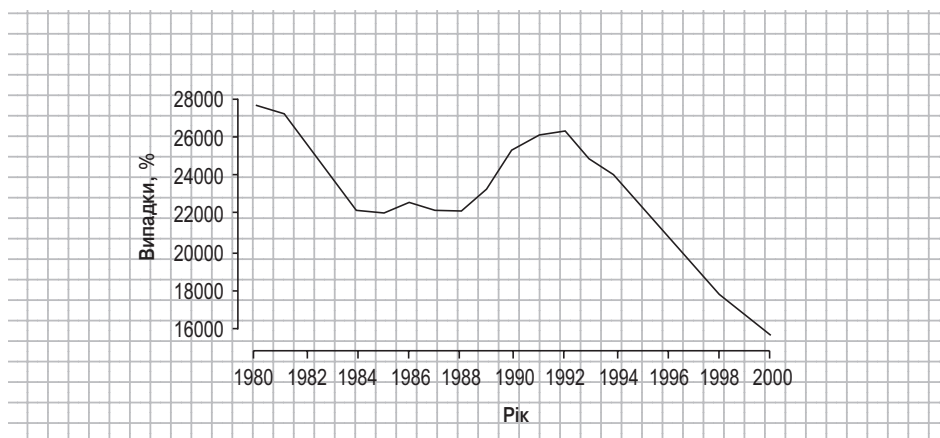


Рис. 1. Кількість випадків туберкульозу (ТБ) у США між 1980 та 2000 роками.

У світовому масштабі програма DOT була схвалена Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) у модифікованій моделі, яка названа "DOTS" — безпосередньо контрольована терапія стандартизованими короткими курсами (1994). Визнаючи, що безпосередньо контрольована терапія для повного періоду лікування може бути нездійсненною, ВООЗ оригінально обумовила, що програма DOTS повинна охоплювати такі п'ять елементів: 1) державне зобов'язання щодо ефективного лікування; 2) гарантоване постачання медикаментів; 3) діагностика шляхом мікроскопії харкотиння; 4) повний когортний аналіз пацієнтів, прийнятих на лікування; 5) безпосередньо контрольоване лікування, особливо протягом перших 2-х місяців. Більшість програм у країнах, що розвиваються, не використовують інтермітуючі режими, оскільки немає можливості проконтролювати всі дози. Вони швидше покладаються на щоденне самостійне застосування препаратів, вважаючи, що завдяки вживанню різних підтримуючих заходів, пацієнт прийматиме адекватні дози препаратів.

Найсуперечливішим елементом моделі DOTS є використання мікроскопії харкотиння, а не культури, для діагностики. Два важливих недоліки мікроскопії полягають у її нечутливості та неспроможності ідентифікувати медикаментозно стійкі штами мікобактерій. Мікроскопія у країнах, що розвиваються, як правило, виконується з використанням неконцентрованого харкотиння, застосовуючи забарвлення за методикою Ziehl-Neelsen. На жаль, цей метод виявляє пацієнтів лише з дуже поширеними, як правило, деструктивними формами легеневого захворювання. Тому, незважаючи на те що виявляють ТБ з поширеним ураженням легень, який найчастіше може передаватися іншим, приблизно половина пацієнтів з активним легеневим ТБ не може бути виявлена шляхом такого підходу, і ці нерозпізнані пацієнти будуть продовжувати поширювати ТБ аж до смерті чи встановлення діагнозу.

Неспроможність визначити медикаментозну резистентність є іншим недоліком методу мікроскопії. У моделі DOTS роблять висновок про медикаментозну резистентність при відсутності відповіді на лікування, як правило після 6-и місяців терапії. Наслідком цього підходу є три очевидні проблеми: 1) прогресуюче ураження легень, навіть смерть, внаслідок неконтрольованого захворювання; 2) триваюча трансмісія мікробів, які надзвичайно важко піддаються лікуванню; 3) ймовірність посилення медикаментозної стійкості, наприклад, пацієнт починає терапію ІНЗ- і РИФ-резистентного захворювання і під час лікування розвивається набута стійкість до ПЗА і/чи ЕМБ. Автор цієї статті вважає, що дуже важливо впроваджувати визначення чутливості до медикаментів у менш розвинутих регіонах світу.

У двох недавніх міжнародних дослідженнях, спонсорованих ВООЗ та Міжнародним об'єднанням проти туберкульозу та легневих захворювань, проаналізовано епідеміологію медикаментозної резистентності. Ці дослідження задокументували широке коливання та різні типи медикаментозної резистентності в усьому світі. З'ясовано, що найчастіше трапляється резистентність до ІНЗ та СМ, оскільки ці два засоби застосовували найширше у всі роки. Клінічно найбільш суттєвим є вид, якому властива стійкість до обох препаратів — ІНЗ та РИФ, так званий "мультирезистентний ТБ" (МР-ТБ).

Аналізуючи значення різних типів медикаментозної резистентності, Mitchison і Nunn у БРМД перші розпізнали загрозовість раннього розвитку МР-ТБ. Справді, у численних дослідженнях БРМД з'ясовано, що резистентність лише до одного ІНЗ має малий вплив на наслідки терапії. Таким чином, стає очевидним, що антибіотики, похідні рифаміцину, є наріжним каменем сучасної терапії короткими курсами і майбутні стратегії повинні зосереджуватися на збереженні чутливості до цих засобів.

Майбутнє

Оскільки ми хочемо заглянути в майбутнє лікування ТБ, наступний розділ буде присвячений проблемам, зазначеним у табл. 2.

Таблиця 2.
Майбутні аспекти терапії туберкульозу

Чи можна скоротити тривалість хіміотерапії, яка забезпечуєвилікування?
Чи можна збільшити періодичність терапії (тривалість часу між прийомом доз препаратів)?
Чи розробляються нові препарати?
Яка оптимальна терапія ТБ в осіб зі СНІДом?
Чи можна хіміотерапію доповнити імуномодуляцією для скорочення тривалості лікування чи подолання медикаментозної резистентності?

Коротше лікування?

Рисунок 2 репрезентує метааналіз клінічних досліджень лікування, які охоплюють режими терапії різної тривалості. “Плечем” сигмоїдної кривої є період між 4,5 та 6 місяцями терапії. Припускаючи, що відповідність виконання режиму терапії становить 95%+ успішність лікування, необхідно обговорити ті заходи, які можна вжити для “переміщення кривої тривалості лікування вліво”. Концептуально цього

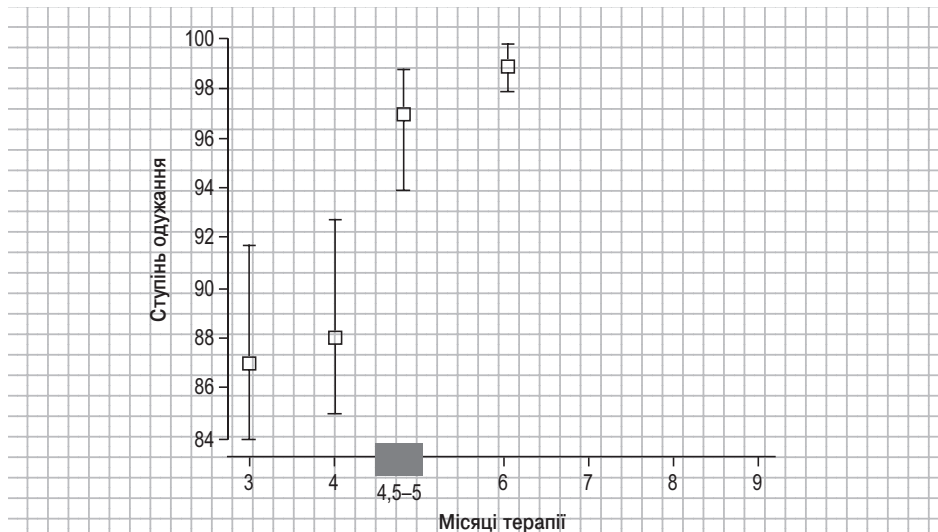


Рис. 2. Метааналітична репрезентація ступенів успішності лікування при застосуванні протитуберкульозних режимів терапії (звіти досліджень з усього світу) різної тривалості і складу (American College of Chest Physicians, 1995). У 9-місячні режими терапії були включені ізоніазид (ІНЗ) та рифампіцин (РИФ), як правило, разом з стрептоміцином (СМ) і/чи етамбутолом (ЕМБ), але не піразинамідом (ПЗА). Усі коротші режими терапії включали ІНЗ, РИФ, ПЗА і СМ чи ЕМБ. Дослідження виконані згідно з “умовами дослідження”, включаючи безпосередньо контрольовану терапію. Тому вони віддзеркалюють максимальні можливості режимів терапії.

можна досягти шляхом посилення або ранньої бактерицидної активності, або пізнього стерилізуючого ефекту режиму терапії (убивання бацил в ослабленому стані метаболізму, так що після завершеного лікування не розвиваються рецидиви захворювання). З'ясовано, що рання загибель мікобактерій зумовлена насамперед ІНЗ, РИФ та ПЗА. Незважаючи на те що ІНЗ мав найвираженішу ранню бактерицидну активність як окремо застосований засіб у дослідженні БРМД (1980), його "драматичний" убивчий ефект, який проявляється в перший тиждень, не є, очевидно, настільки суттєвим у терапії, яка приводить до одужання. Тому акценти зсуваються на рифапіцини та ПЗА, і увагу зосереджують на нових сполуках, які можуть посилити або ранню бактерицидну активність, або стерилізуючу фазу.

РИФ є стандартним рифаміцином. Як правило, його призначають дорослим щоденно або за інтермітуючою схемою в дозі 600 мг (чи 450 мг для тих, у кого маса < 50 кг). Для досягнення ліпших результатів збільшувати дозу РИФ у щоденній терапії не бажано: у проведеному в США клінічному дослідженні застосування 750 мг РИФ щоденно не мало більшого ефекту, ніж застосування 600 мг. При використанні інтермітуючих режимів підвищення дози понад 600 мг зумовило посилення токсичності. До інших рифаміцинів, які нині застосовують у практиці, належать рифабутин та рифапентин. Ці обидва засоби мають суттєво довший період півжиття, ніж РИФ, проте їх фармакокінетичні властивості та токсичність значно відрізняються. У клінічних дослідженнях засвідчено, що рифабутин не має переваг перед РИФ. Коли дозу рифабутину збільшили до 450 мг (стандартна доза 300 мг), то засвідчено посилення токсичності, зокрема прояви нейтропенії та тромбоцитопенії.

Тринадцятигодинний період півжиття рифапентину є суттєво довшим, ніж період півжиття РИФ, який становить 2,5–3 год. Крім цього, максимальна сироваткова концентрація для рифапентину є вищою, ніж для РИФ (у межах 20 мкг/мл проти 8–12 мкг/мл), а максимальна інгібіторна концентрація для рифапентину є нижчою, ніж для РИФ (0,015–0,6 проти 0,06–0,25 мкг/мл). Усі ці параметри означають, що рифапентин може мати терапевтичні переваги над РИФ. Проте рифаміцин активний тільки у вільному стані, а 95% рифапентину зв'язується білками, тоді як цей показник для РИФ становить 80%.

Тому подальші клінічні дослідження мають враховувати довгий період півжиття рифапентину і можливість його застосування один раз на тиждень. Проте автор цієї статті вважає, що необхідно провести дослідження з метою визначення, чи застосування рифапентину в початковій фазі зможе прискорити ранню загибель мікобактерій більше, ніж РИФ, таким чином даючи можливість скоротити тривалість режимів терапії.

Крім цього, увага фокусується не лише на таких засобах, як рифаміцин, який є, головним чином, ефективним в убиванні організмів із звичайним метаболізмом, а й на сполуках, які активні проти туберкульозної бацили в період нерозмноження, "напівдрімотному" стані.

Збільшення періодичності?

Для полегшення запровадження системи DOT досліджено схеми лікування із застосуванням рифапентину один раз на тиждень. У Гонконгу, Південній Африці/США та США/Канаді проведено три основні дослідження із використанням дещо відмінних протоколів. В усіх клінічних дослідженнях проаналізовано 4-місячне лікування із застосуванням один раз на тиждень рифапентину та ІНЗ, яке порівнювали із застосуванням двічі чи тричі на тиждень РИФ та ІНЗ. В усіх трьох дослідженнях ефективність РИФ була дещо вищою, ніж рифапентину. Проте в пацієнтів з Центру контролю над захворюванням і профілактики, у яких отримано негативний

результат щодо культури в харкотинні після двох місяців терапії, наслідки були зрівняними. Інтерпретація результатів досліджень автором цієї статті наводить на думку, що режими терапії із застосуванням рифапентину один раз на тиждень можна посилити шляхом збільшення його дози, додавання до лікування додаткових засобів, таких як потужні фторхінолони, чи поліпшення доставки ІНЗ.

Альтернативний підхід буде полягати в застосуванні рифапентину упродовж усього періоду лікування, включаючи прийом двічі на тиждень при продовженні фази лікування. Автор цієї статті вважає, що тривалий високий рівень експозиції до рифаміцину, який буде вивільнятися з рифапентину при застосуванні двічі на тиждень, дасть змогу скоротити тривалість терапії, яка необхідна для забезпечення 95% успішного лікування, до 4–4,5 місяців.

Рифалазил (KRM-1648) є новітнім рифаміцином, який має надзвичайно довгий період півжиття, можливо, пов'язаний з його здатністю накопичуватися всередині макрофагів. Активність рифалазилу засвідчено на моделях мишей. Це може мати значення в лікуванні активного захворювання чи латентної інфекції. Проте ще не скоро будуть проведені дослідження рифалазилу в людей.

Нові препарати?

Наступні запитання треба задати, коли йде мова про нові препарати. Чи вони можуть замінити препарати, до яких виникла резистентність? Чи поліпшують вони виконання стандартних режимів терапії при медикаментозночутливому захворюванні?

Фторхінолони (ФХН) є засобами, які подають найбільші надії в цих обох напрямках. Високоактивні популяції *Mycobacterium tuberculosis* є чутливими до ФХН *in vitro*, і засвідчено, що різні ФХН є активними на моделях мишей. Найпотужнішими сучасними препаратами ФХН у порядку зниження їх активності *in vitro* є моксифлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин та ципрофлоксацин. Накопичений у процесі захворювання людей досвід підтверджує користь ципрофлоксацину, офлоксацину та левофлоксацину проти ТБ, включаючи мультирезистентні форми. Справді, дані з Гонконгу та Туреччини свідчать, що результат лікування МР-ТБ був суттєво ліпшим при чутливості до ФХН, встановленій *in vitro*.

Незважаючи на те що недавні дослідження свідчать про особливу активність моксифлоксацину, ще не визначено переносимості та безпечності третьої генерації ФХН, таких як моксифлоксацин, протягом тривалого періоду застосування, як це відомо щодо офлоксацину та левофлоксацину. Встановлено також неприйнятну токсичність таких препаратів, як темафлоксацин, тровафлоксацин, спарфлоксацин та грепафлоксацин, і цим не можна легковажити. Проте вони заслуговують на ретельне дослідження в обох напрямках: як засоби для посилення стандартної терапії і як основні препарати для мультирезистентних форм ТБ.

Оксазолідинони — новітня група антимікробних засобів. Один з препаратів цього сімейства, лінезолід, був запроваджений у клінічну практику, насамперед для лікування медикаментознорезистентних грампозитивних кокових інфекцій. Грунтуючись на дослідженнях *in vitro* та встановленій протитуберкульозній активності в мишей, автор цієї статті та інші дослідники застосовували лінезолід у лікуванні поширених форм полірезистентного ТБ (зі стійкістю до ІНЗ, РИФ та багатьох інших препаратів першої лінії); було засвідчено його деяку безсумнівну ефективність. Проте корисність лінезоліду скомпрометована його токсичністю (гематологічні порушення та важкі периферичні неврити) і надзвичайною дорожнечою. Ще один препарат сімейства оксазолідинонів, позначений як PNU 10048, очевидно, має вищу активність, ніж лінезолід, проти *M. tuberculosis* з максимальною інгібуючою концентрацією в межах 0,03–0,5 мг/мл. Проте плани щодо його клінічного розвитку нечіткі.

До сполук, які мають потенційну активність проти бацил, що перебувають поза станом розмноження, належать похідні метронідазолу та інгібітори ізоцитрату ліази. З'ясовано, що нітроїмідазопірани активні щодо статичних популяцій *M. tuberculosis* і бацил у стані розмноження. Метронідазол сам по собі має обмежену активність проти бацил, які перебувають поза станом розмноження (статичні), проте його аналоги можуть бути активнішими. Недавні дослідження туберкульозної бацили, яка перебуває в “напівдрімотному” стані в легеневій тканині, ідентифікували важливість гліюксилатного шунту, особливо того, що залучає ензимний шлях ізоцитрату ліази. Метою наукових досліджень є розробка засобів, які здатні розірвати цю систему, виходячи з передумови, що це могло би суттєво поліпшити “стерилізацію”.

Інші новітні препарати з потенційною користю проти ТБ нещодавно узагальнено в огляді Agrawal та співавторів (*Curr Opin Pulm Med 2001; 7: 142–147*). До багатообіцяючих засобів належать тіолактоміцини, які мають аналогічну активність, хоча і трохи менш потужні, ніж ІНЗ. Крім того, аналоги піразинаміду чи морфазинаміду, які можуть бути активнішими, ніж ці засоби, і можуть не мати перехресної резистентності з ПЗА, описані науковим консорціумом.

Оптимальна терапія туберкульозу в осіб з синдромом набутого імунодефіциту (СНІД)

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) суттєво вплинув на поширення епідемії ТБ у країнах Африки на південь від Сахари, серед певних груп населення Південно-Східної Азії, Латинської Америки, Індійського субконтиненту, Росії та у великих містах.

Більшість авторів вважає, що режими терапії, які ефективні серед не-ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ТБ, є порівняно ефективними і при синдромі набутого імунодефіциту. Проте в цій ділянці є проблеми. Декілька повідомлень свідчать, що частота рецидивів вища при наявності СНІДу, хоч і незначно; оскільки особи зі СНІДом живуть довше завдяки антиретровірусній терапії та профілактиці опортуністичних інфекцій, і цілком імовірно, що вони будуть жити достатньо довго і зможуть мати більше рецидивів. До того ж РИФ, головна опора сучасної терапії ТБ, має такі глибокі фармакологічні впливи (через індукцію печінкового цитохрому Р-450), які несумісні з сучасними антиретровірусними режимами. Рифабутин, який не має аналогічного впливу на систему цитохрому, застосовують як альтернативу. Проте його застосування не позбавлене ускладнень через взаємодію з іншими препаратами. Рифапентин займає середню позицію між РИФ та рифабутином щодо впливу на систему цитохрому. Однак його застосування в осіб зі СНІДом небажане через розвиток монорезистентності до рифаміцину в невеликій кількості пацієнтів у дослідженні Центру контролю над захворюванням (США).

Інші проблеми, які набирають загрозливих розмірів у цій ділянці, охоплюють можливу мальабсорбцію протитуберкульозних препаратів і вплив на “перебудову” імунної системи чи парадоксальне пізнє погіршення перебігу ТБ, коли антиретровірусна терапія відновлює імунологічно опосередковане запалення.

Імуномодуляція

У п'єсі Шоу “Дилема лікаря” той же герой, який паплюжив медикаментозну терапію, рекомендував, що люди повинні “стимулювати фагоцити. Медикаменти — це ілюзія”. Очевидно, під впливом свого друга, лауреата Нобелівської премії, імунолога Sir Thomas Almroth-Wright, Шоу передбачав “заклопотаність” учених ХХ століття створенням вакцини для профілактики чи лікування ТБ.

Бацили Calmete і Guerin (БЦЖ), живу вакцину — дериват ослаблених форм *M. bovis* (дуже тісна спорідненість з *M. tuberculosis*), отримали приблизно 5 мільяр-

дів людей після її впровадження в 1930 році. Хоча ця вакцина привела до зменшення захворювання, особливо позалегенового ТБ, у молодих людей з первинною формою інфекції, вона мала недостатній вплив на зменшення туберкульозу легень у дорослому віці. Тому трансмісія інфекції і смертельні наслідки особливо “лютують” у країнах, що розвиваються, незважаючи на величезні програми з БЦЖ-вакцинації.

Очевидно, користь від БЦЖ зумовлена зменшенням дисемінації туберкульозу завдяки прискореному імунному захисту.

Нині проводиться важлива робота, спрямована на розробку вакцини, яка була б ефективнішою чи тривалішою за впливом, ніж БЦЖ.

Конкретна зацікавленість є також у розробці імуномодуючого засобу, “вакцини” чи чогось іншого, що зможе допомогти контролювати активне захворювання. Ця концепція випливає з положення, що частина патогенезу ТБ — порушена імунна відповідь людини. Коли розпочинається туберкульозне захворювання і далі прогресує в організмі, відбувається зміна Т-хелперної відповіді — від захисної Т-хелперної 1 типу до Т-хелперної 2 типу, яка є менш ефективною і супроводжується більшим пошкодженням тканин. У цьому напрямі вивчали вакцини, похідні від *M. vaccae*, сапрофітних, швидкоростучих мікобактерій, і отримали досить суперечливі результати.

До інших засобів, які досліджували або продовжують вивчати, належать γ -інтерферон, α -інтерферон, іміквімод, інтерлейкін-12, гранулоцитомакрофагальний колонієстимулюючий фактор, левамизол і трасферний фактор.

Висновки

Хоча звичайний випадок медикаментозно-чутливого ТБ можна вилікувати за 6 місяців застосування відносно нетоксичного, економного режиму терапії, необхідно створювати новітні методології, щоб ТБ можна було контролювати у майбутньому.

Малоймовірно, щоб режими терапії із застосуванням препаратів, які наявні нині і будуть у найближчому майбутньому, дадуть змогу скоротити тривалість лікування до < 4 місяців. Для скорочення термінів лікування нижче цього рівня потрібно мати нові препарати, які були б активними проти “напівдрімаючих” мікробів, які спорадично розмножуються і залишилися після початкових бактерицидних ефектів терапії, або імуномодулятор, який значною мірою посилював би клітинний імунітет хворого.

На жаль, незважаючи на величезний тягар туберкульозу, немає добрих економічних стимулів для фармацевтичної індустрії, щоб інвестувати в розробку цих новітніх методів лікування.

Підготувала *Ольга Толох*