Департамент здравоохранения города Москвы
Московский научно-практический центр
борьбы с туберкулезом

СКРИНИНГ И МОНИТОРИНГ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Москва – 2019

ПРАВИТЕЛЬСТВО ГОРОДА МОСКВЫ

ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы

_____ Е.М. Богородская

«___» _____ 2018 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке Департамента здравоохранения города Москвы

«24» _____ 2018 г.

СКРИНИНГ И МОНИТОРИНГ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Методические рекомендации № 133

Москва – 2018 г.

УДК 616.24-005.2-07(470.55)
ББК 55.4(51.12)

Учреждения-разработчики:
ГБУЗ г. Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ)
ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы» (МКНЦ ДЗМ)
ГБУЗ г. Москвы «Московский городской научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» (МНПЦ дерматовенерологии и косметологии)

Составители:
Борисов С.Е., доктор мед. наук, профессор, заместитель директора МНПЦ борьбы с туберкулезом по научно-клинической работе
Слогоцкая Л.В., доктор мед. наук, руководитель клинического отдела МНПЦ борьбы с туберкулезом
Лукина Г.В., доктор мед. наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела ревматологии МКНЦ
Гунтупова Л.Д., кандидат мед. наук, заведующая отделением легочного туберкулеза Клинико-диагностического центра МНПЦ борьбы с туберкулезом
Фомина Т.А., врач-фтизиатр Клинико-диагностического центра МНПЦ борьбы с туберкулезом
Фролова К.С., врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения Клиники № 1 МНПЦ борьбы с туберкулезом
Львов А.Н., доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела клинической дерматовенерологии и косметологии МНПЦ дерматовенерологии и косметологии

Рецензенты:
Насонов Е.Л., доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «НИИ ревматологии им В. А. Насоновой», главный внештатный специалист ревматолог Минздрава России, Президент Ассоциации ревматологов России
Халиф И.Л., доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России
Баткаев Э.А., доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической микологии и дерматовенерологии ФПК МР Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки Российской Федерации

Предназначено:
Методические рекомендации адресованы врачам фтизиатрам, ревматологам, гастроэнтерологам и колопроктологам, дерматологам

В методических рекомендациях описаны основные принципы обеспечения фтизиатрической безопасности лечения генно-инженерными биологическими препаратами с иммуносупрессивным действием и приведены алгоритмы действий по снижению риска развития туберкулеза.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

©Коллектив авторов, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

		Стр.
	Нормативные ссылки.....	4
	Определения.....	5
	Список сокращений.....	6
	Введение…….	7
1.	Генно-инженерные биологические препараты с иммуносупрессивным действием и риск развития туберкулеза на фоне их приема ..….....	8
2.	Основные принципы снижения риска заболевания туберкулезом при терапии генно-инженерными биологическими препаратами с иммуносупрессивным действием ……...	11
3.	Скрининг (первичное обследование) больных, имеющих показания к лечению генно-инженерными биологическими препаратами с иммуносупрессивным действием …….....	13
4.	Обследование больных, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами с иммуносупрессивным действием с целью мониторинга туберкулезной инфекции ……	21
5.	Превентивное лечение противотуберкулезными препаратами ……...	23
	Заключение.....	28
	Список использованных источников.....	30

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза» (утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22 октября 2013 г. № 60, зарегистрированы в Минюсте России 6 мая 2014 г. № 32182).

Приказ Минздравсоцразвития России № 855 от 29 октября 2009 г. «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109» (дополнить приложение № 4 «Инструкция по применению туберкулиновых проб» приложением № 2 «Рекомендации по применению аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (раствора для внутрикожного введения)».

Приказ Департамента здравоохранения города Москвы № 584 от 27 июня 2012 г. «О дальнейшем внедрении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (раствор для внутрикожного введения) в государственных учреждениях города Москвы» (пункты 4.2 и 4.3).

Приказ Департамента здравоохранения города Москвы № 308 от 17 апреля 2015 г. «О применении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы при обследовании групп риска по туберкулезу».

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Генно-инженерные биологические препараты – производимые генно-модифицированными организмами рекомбинантные белки, основой терапевтического действия которых является блокирование эффекторных сигналов на разных уровнях.

Иммунодиагностика туберкулеза – совокупность диагностических тестов, позволяющих обнаружить реакцию иммунной системы на наличие микобактерий туберкулеза в организме.

Иммуносупрессия – угнетение иммунитета, обусловленное выпадением одного или нескольких компонентов иммунного ответа или тесно взаимодействующих с ним неспецифических факторов. Это приводит к ослаблению сопротивляемости организма по отношению к различным инфекционным и неинфекционным заболеваниям.

Латентная туберкулезная инфекция – это состояние, при котором имеется стойкий иммунный ответ на антигены микобактерий туберкулеза, при отсутствии локальных форм (клинических проявлений) заболевания.

Превентивное противотуберкулезное лечение – лечение противотуберкулезными препаратами пациентов, у которых выявлена латентная туберкулезная инфекция.

Противотуберкулезная химиопрофилактика – назначение противотуберкулезных препаратов лицам из групп риска заболевания туберкулезом вне зависимости от факта наличия признаков латентного или активного туберкулеза.

Туберкулез – инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза и характеризующееся образованием специфических эпителиоидноклеточных казеифицирующихся гранулем в различных органах и тканях и полиморфной клинической картиной.

Туберкулинодиагностика – совокупность диагностических тестов для определения специфической сенсибилизации организма к микобактериям туберкулеза с использованием туберкулина - препарата, полученного из культуральных фильтратов или тел микобактерий.

,

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза

АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза

АТР – антиген туберкулезный рекомбинантный

БЦЖ – наименование противотуберкулезной вакцины; от французского наименования заглавных букв «бациллы Кальмета (Calmette) и Герена (Guerin)»

ГИБП - генно-инженерные биологические препараты

ГИНК – гидразид изоникотиновой кислоты (группа противотуберкулезных препаратов)

ИЛ – интерлейкин

ИФН – интерферон

КТ – компьютерная томография

ЛТИ - латентная туберкулезная инфекция

МБТ – микобактерии туберкулеза

ПАСК – парааминосалициловая кислота (противотуберкулезный препарат)

ТЕ – туберкулиновая единица

ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания, в основе патогенеза которых лежит хроническое аутоиммунное воспаление, относятся к числу распространенных и тяжелых форм патологии человека. Они могут быстро приводить к инвалидности, а нередко и к уменьшению продолжительности жизни пациентов, что обусловлено как тяжестью самого заболевания, так и нежелательными эффектами медикаментозного лечения. К этим заболеваниям относятся ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, кожный псориаз, болезнь Крона, язвенный колит и другие.

В настоящее время накоплен достаточно обширный опыт использования мощных средств воздействия на иммунное воспаление – глюкокортикоидов, цитотоксических препаратов, а в последние годы – и генно-инженерных биологических препаратов, обладающих селективным действием на определенные механизмы развития хронического воспаления.

Применение этих препаратов, как в режиме монотерапии, так и в различных сочетаниях, способно обеспечить надежную ремиссию заболеваний, предотвратить стойкую утрату трудоспособности и значительно повысить качество жизни больных. В то же время, чем эффективнее и длительнее иммуносупрессивное действие лекарственных препаратов, тем больше опасность снижения устойчивости организма больного к различным инфекциям, среди которых важное место принадлежит туберкулезу.

Опасность развития туберкулеза на фоне биологической терапии находится в прямой связи с распространением в популяции туберкулезной инфекции, поэтому проблема снижения риска развития активного туберкулеза у получающих подобное лечение больных в России особенно актуальна. Это обусловлено тем, что, несмотря на стабилизацию основных эпидемиологических показателей туберкулеза в последние годы, туберкулез в России остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний.

Для успешного внедрения в России методов биологической терапии заболеваний, в основе патогенеза которых лежит хроническое аутоиммунное воспаление, необходимо создание системы мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза у данной группы больных. Учитывая расширение показаний к применению генно-инженерных биологических препаратов, появление все новых препаратов данного класса и значительный рост числа больных, получающих их в течение длительного времени (в перспективе – пожизненно), следует говорить о формировании новой группы высокого риска развития туберкулеза. Пациенты, получающие генно-инженерные биологические препараты нуждаются не только в

скрининге туберкулеза перед началом лечения, но и в регулярном обследовании в дальнейшем, направленном на предотвращение развития активного туберкулеза и мониторинг латентной туберкулезной инфекции.

Решение этой задачи требует объединения усилий фтизиатров, ревматологов, гастроэнтерологов и колопроктологов, дерматовенерологов, опыт которых нашел отражение в данных рекомендациях.

1. ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ С ИММУНОСУПРЕССИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ И РИСК РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ФОНЕ ИХ ПРИЕМА

1.1. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) представляют собой производимые генно-модифицированными организмами рекомбинантные белки, основой терапевтического действия которых является блокирование эффекторных сигналов на разных уровнях, в том числе и на уровне системы цитокинов. Значительную часть этих препаратов составляют моноклональные антитела к провоспалительным цитокинам, их рецепторам или иммунокомпетентным клеткам. Их главным преимуществом является селективность блокирования ключевых патологических звеньев каскада воспалительных реакций.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) данного типа включены в международную Анатомо-терапевтическо-химическую классификацию (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*) под кодом «L - противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы», раздел «L04A - иммунодепрессанты», за исключением ритуксимаба, который первоначально был включен в группу противоопухолевых препаратов – моноклональных антител (L01XC).

1.2. В настоящее время в России зарегистрированы препараты, относящиеся к четырем основным классам этих лекарственных средств:

- **Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α)**: моноклональные антитела против ФНО-α – инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб, а также растворимый рецептор ФНО-α - этанерцепт. Блокируя действие ФНО-α, который представляет собой провоспалительный цитокин с многообразным биологическим действием, они активно тормозят развитие аутоиммунных и воспалительных процессов и применяются при ряде воспалительных ревматических заболеваний (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, ювенильный идиопатический артрит), неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, псориазе (включая псориатический артрит).

- **Анти-В-клеточный препарат**: ритуксимаб, химерное моноклональное антитело против антигена CD20 на поверхности В-лимфоцитов, которые играют важную роль в развитии иммунных реакций, в том числе направленных против тканей собственного организма человека. В России применяется для лечения неходжкиновских лимфом с 1997 г., а в 2006 г. зарегистрирован для применения при ревматоидном артрите.
- **Иингибитор рецептора интерлейкина-6**: тоцилизумаб - гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6), за счет блокады которого оказывает выраженное противовоспалительное действие. Применяется при ревматоидном артрите.
- **Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов**: абатацепт - рекомбинантный человеческий белок, состоящий из тормозящей иммунные реакции молекулы CTLA-4, соединенной с модифицированным Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1. Является селективным модулятором Т-клеточной активации. Показания: ревматоидный артрит у взрослых и ювенильный идиопатический артрит у детей от 6 лет и старше.
- Моноклональные антитела (полностью человеческие) к ИЛ-12 и ИЛ-23: **устекинумаб.** ИЛ-12 и ИЛ-23 секретируются активированными антиген-презентирующими клетками, в частности макрофагами и дендритными клетками. Участвуют в иммунных реакциях, способствуя активации NK-клеток (естественные киллеры) и дифференциации и активации $CD4^+$-Т-клеток. Устекинумаб блокирует воздействие ИЛ-12 и ИЛ-23 на активацию иммунных клеток, в частности вызываемую этими цитокинами внутриклеточную передачу сигнала и секрецию цитокинов. Таким образом, считается, что устекинумаб прерывает каскад реакций передачи сигнала и секреции цитокинов, которые играют ключевую роль в развитии **псориаза**.

1.3. Генно-инженерные биологические препараты, обладающие иммуносупрессивным действием, эффективно воздействуют на различные звенья иммунной системы, патогенетически обусловливающие многие заболевания. Однако подавляемые ими иммунные реакции обеспечивают в норме противоинфекционный и противоопухолевый иммунитет. Поэтому повышение на фоне приема ГИБП риска развития тяжелых инфекций, в частности туберкулеза, является неотъемлемым следствием их терапевтического воздействия.

Повышению риска развития тяжелых инфекций способствуют исходно существующие при всех аутоиммунных заболеваниях нарушения резистентности, а также длительный прием больными обладающих иммуносупрессивным действием препаратов – в первую очередь глюкокортикостероидов и цитостатиков.

В связи с этим тщательная оценка клинической ситуации с точки зрения предотвращения развития на фоне лечения ГИБП активного туберкулеза является непременным условием обеспечения безопасности лечения при расширении доступа к высокоэффективному лечению ГИБП.

1.4. Лечение ГИБП с иммуносупрессивным действием является существенным фактором, повышающим риск развития туберкулеза, как в результате экзогенного (первичного или повторного) инфицирования МБТ, так и вследствие оживления эндогенной инфекции.

Вследствие различного механизма действия степень угнетения противотуберкулезного иммунитета и, следовательно, степень риска развития туберкулеза, при лечении различными ГИБП неодинакова. Однако прямых сравнительных исследований риска развития инфекций при приёме различных ГИБП не проводили, а различия в частоте развития туберкулёза между отдельными препаратами, выявленные в клинической практике, могут быть обусловлены наличием сопутствующих заболеваний, базисной иммуносупрессивной терапией, а также – особенностями эпидемической ситуации по туберкулёзу в той или иной стране.

1.4.1. В наибольшей степени риск развития туберкулеза повышается при лечении **ингибиторами ФНО-α.** Это связано с тем, что ФНО-α является ключевым медиатором гранулематозного воспаления, обеспечивающего контроль туберкулезной инфекции в организме человека: усиливает фагоцитоз макрофагов, способствует внутриклеточной ликвидации жизнеспособных МБТ, эффективно взаимодействуя с интерфероном-γ, отвечает за процесс формирования гранулем и поддержания их целостности. При дефиците ФНО-α нарушается формирование гранулем, что приводит к недостаточному ограничению очагов инфекции, а при нейтрализации активности ФНО-α после формирования гранулем нарушается их структурная целостность. По данным регистров различных стран, риск развития туберкулеза повышается на фоне терапии ингибиторами ФНО-α в десятки раз, в зависимости от клинической ситуации и назначаемого препарата.

1.4.2. **Ритуксимаб** инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Препарат долгое время считался практически безопасным в отношении развития туберкулеза, однако по мере расширения его применения появляются сообщения о развитии туберкулеза у больных, получавших ритуксимаб по поводу ревматологических заболеваний и опухолей. Это вполне объяснимо, поскольку устранение на длительный срок В-клеток не может не сказаться на устойчивости организма к инфекционным процессам, особенно при широком распространении среди населения

латентной туберкулезной инфекции и/или при наличии в популяции достаточно значительного числа источников инфекции - больных туберкулезом легких с бактериовыделением.

1.4.3. **Абатацепт**, как селективный модулятор активации Т-клеток (он предназначен для блокирования взаимодействия CD28 и CD80/86 на поверхности Т-клеток), также не может не влиять на состояние клеточного иммунного ответа, определяющего резистентность организма человека к туберкулезу. Описаны случаи развития туберкулеза на фоне лечения этим препаратом, но степень этого риска пока не получила однозначной оценки.

1.4.4. **Тоцилизумаб** оказывает противовоспалительное действие за счет блокады рецепторов интерлейкина-6, который участвует также и в формировании гранулем. Считается, что, вследствие отсутствия достаточного опыта применения препарата в реальной клинической практике, данных для оценки риска развития туберкулеза на фоне лечения тоцилизумабом недостаточно.

1.4.5. Наиболее тяжелыми побочными явлениями **устекинумаба** были злокачественные новообразования и серьезные инфекции. Сведений об опасности развития туберкулеза в инструкции производителя нет.

1.5. Полностью предотвратить развитие туберкулеза на фоне лечения обладающими иммуносупрессивным действием ГИБП в принципе невозможно, поскольку оно напрямую связано с механизмом действия этих препаратов. Поэтому неотъемлемой частью национальной программы применения ГИБП должны быть мероприятия по снижению риска развития туберкулеза. Их содержание и объем зависят от конкретных условий применения ГИБП и эпидемической ситуации по туберкулезу, что требует решения ряда вопросов клинического и организационного характера.

Поскольку опасность развития туберкулеза на фоне терапии ГИБП находится в прямой связи с числом больных-бактериовыделителей в популяции и распространенностью латентной туберкулезной инфекции, проблема снижения риска развития активного туберкулеза у получающих ГИБП больных в России является весьма актуальной и требует разрешения на федеральном уровне.

2. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ СНИЖЕНИЯЕ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИ ТЕРАПИИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ С ИММУНОСУПРЕССИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

2.1. Мероприятия по контролю инфекционных осложнений, включая развитие активного туберкулеза, являются обязательным условием эффективной и безопасной терапии ГИБП. Руководства по скринингу и

мониторингу туберкулезной инфекции на фоне лечения иммуносупрессивными ГИБП на национальном уровне уже приняты в США и ряде стран Европы. Они содержат рекомендации по обследованию больных на наличие активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции, перечень факторов риска ее перехода в клинически манифестированное заболевание, критерии назначения и схемы проведения превентивной противотуберкулезной терапии.

Однако, во-первых, все эти руководства касаются только больных, которым планируют или проводят лечение ингибиторами ФНО-α, а во-вторых – достаточно существенно различаются между собой по рекомендуемым принципам оценки риска развития активного туберкулеза, методикам диагностики латентной туберкулезной инфекции, содержанию и длительности превентивного противотуберкулезного лечения и срокам возможного начала приема ГИБП. Эти различия обусловлены как особенностями эпидемиологической ситуации по туберкулезу в каждой из стран, так и отсутствием единого подхода к методам диагностики, мониторинга состояния и лечения латентной туберкулезной инфекции.

Следует указать, что все существующие рекомендации имеют уровни доказательности (*level of evidence*) не выше категории C (неконтролируемые и/или нерандомизированные клинические исследования или обсервационные исследования) и по большей части относятся к категории D (согласованное мнение экспертов и/или клинический опыт).

2.2. Для повышения безопасности лечения ГИБП и расширения доступа пациентов к этому высокоэффективному лечению тяжелых инвалидизирующих заболеваний необходимо внедрение в масштабах всей страны комплекса мероприятий по снижению риска развития туберкулеза на фоне лечения иммуносупрессивными ГИБП.

2.3. Исходя из того, что случаи развития туберкулеза описаны на фоне лечения всеми обладающими иммуносупрессивным действием ГИБП, и принимая во внимание более высокий уровень распространения туберкулеза в России, чем в США и странах Европы, представляется необходимым проведение скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции перед назначением и в ходе лечения всеми зарегистрированными в России ГИБП.

Известные из международного опыта различия в степени риска развития туберкулеза при применении того или иного ГИБП следует учитывать при решении конкретных клинических проблем, в основном – при решении вопроса о необходимости превентивной противотуберкулезной терапии.

2.4. С учетом международного и отечественного опыта и исходя из сложившихся российских эпидемиологических условий и существующей нормативной базы, основными принципами снижения риска заболевания туберкулезом у данной группы пациентов должны стать:

- обязательное обследование больных на наличие активного туберкулеза, следов перенесенного туберкулеза или латентной туберкулезной инфекции перед началом терапии ГИБП;
- проведение пациентам с неактивным туберкулезом или латентной туберкулезной инфекцией перед лечением ГИБП превентивной противотуберкулезной терапии, объем которой зависит от наличия и характера посттуберкулезных изменений, а также дополнительных факторов риска эпидемиологического (контакт с больными туберкулезом), медицинского (сопутствующие заболевания, возраст) и социального характера;
- регулярное (не реже 1 раза в 6 месяцев) проведение исследований в ходе терапии ГИБП для исключения развития активного туберкулеза и мониторинга латентной туберкулезной инфекции при помощи тестов *in vivo* и *in vitro* с применением специфических для *M.tuberculosis* антигенов, указывающих на наличие активно метаболизирующей популяции микобактерий туберкулеза.

3. СКРИНИНГ (ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ) БОЛЬНЫХ, ИМЕЮЩИХ ПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ С ИММУНОСУПРЕССИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

3.1. Обследование на туберкулез является обязательным компонентом обследования каждого больного, которому предполагается проведение лечения с использованием ГИБП.

3.2. В результате скринингового обследования должны быть даны ответы на следующие вопросы:

- Имеет ли у больного место активный туберкулез органов дыхания или какой-либо внелегочной локализации?
- Имеются ли у больного неактивные изменения после перенесенного активного туберкулеза, излеченного спонтанно или в результате лечебных мероприятий?
- Имеет ли место у больного латентная туберкулезная инфекция?

3.3. Для обоснованного ответа на эти вопросы необходимо проведение комплексного обследования, обязательно включающего клиническое,

рентгенологическое и микробиологическое исследование мокроты или иного патологического материала, если таковой имеется.

3.3.1. Клиническое исследование больных, которым планируют назначение ГИБП, должно быть направлено на выявление характерных для активного заболевания жалоб и симптомов, а также биологических, медицинских, поведенческих и социальных факторов, повышающих риск заболевания туберкулезом. При клиническом исследовании должен быть тщательно собран анамнез жизни и заболевания, выявлены и детализированы жалобы, проведен осмотр больного и физикальное исследование.

При сборе анамнеза должны быть в обязательном порядке установлено наличие или отсутствие в прошлом у больного активного туберкулеза любой локализации или прохождение им обследования в противотуберкулезных учреждениях, наличие контакта с больными любыми формами туберкулеза (дома, на работе, в кругу друзей и знакомых; в прошлом или в настоящее время), наличие туберкулеза в семье и у кровных родственников. При контакте с больным-бактериовыделителем следует уточнить лекарственную чувствительность выделяемых им МБТ.

Риск заболевания туберкулезом повышается при наличии сопутствующих основному заболеваний (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и 12-типерстной кишки, ВИЧ-инфекция, алкоголизм, наркомании и токсикомании, пневмокониозы), хронических стрессовых ситуаций, злоупотреблении алкоголем, неблагоприятных условиях труда и быта. Наличие всех этих дополнительных факторов риска должно быть тщательно проверено, поскольку их наличие может послужить основанием для выбора более активной тактики превентивного этиотропного лечения.

При расспросе больного должны быть выявлены и детализированы жалобы как интоксикационного характера, указывающие на наличие активного воспаления, так и связанные с поражением туберкулезом того или иного органа и системы.

Необходимо также детально зафиксировать содержание и длительность предшествующего лечения, в первую очередь – курсов системной глюкокортикостероидной терапии, цитостатиков и иных препаратов с иммуносупрессивным действием. С одной стороны, это – серьезный фактор риска развития туберкулеза и его течения с необычными клинико-рентгенологическими проявлениями, а с другой - применение иммуносупрессоров способно существенно повлиять на иммунную реактивность организма, в частности - привести к туберкулиновой анергии или гипоергии.

Особые трудности представляет диагностика внелегочного туберкулеза, поэтому пациенты с подозрительными жалобами и/или анамнестическими указаниями на перенесенный внелегочный туберкулез должны быть направлены для дальнейшего обследования и вынесения заключения о наличии или отсутствии активного процесса в противотуберкулезное учреждение, где есть возможность проведения технически сложных лучевых и инструментальных исследований.

3.3.2 Рентгенологическое исследование.

Флюорографическое исследование пациентов при скрининге на туберкулез перед назначением ГИБП нецелесообразно, и необходимо проводить как минимум *рентгенографическое исследование* органов грудной клетки в двух проекциях. Проведение *компьютерной томографии* (КТ) грудной клетки, необходимо в тех случаях, когда необходимо особо надежно документировать исходное состояние паренхимы легких, внутригрудных лимфатических узлов, плевры, бронхиального дерева и средостения.

Обязательными показаниями к КТ являются любые выявленные при рентгенографии изменения органов дыхания, анамнестические указания на перенесенный ранее туберкулез органов дыхания или обследование у фтизиатра по поводу виража туберкулиновой пробы или ее нарастающего или гиперергического результата, а также – впервые выявленные положительные проба с Диаскинтестом или проба на высвобождение ИФН-γ, либо гиперергическая проба Манту с 2 ТЕ.

При выявлении ограниченных участков затемнения легочной ткани, инфильтратов, округлых образований, полостных образований, диссеминированных процессов в легких, очагов невысокой и средней плотности, увеличения в размерах внутригрудных лимфатических узлов, жидкости в плевральной полости необходимо исключение активного туберкулеза и больной должен быть срочно направлен в противотуберкулезный диспансер.

Предположения о перенесенном ранее туберкулезе должны возникнуть при обнаружении четко очерченных очагов (т.н. «плотных»), а также – в сочетании с очагами – участков фиброза и/или утолщения плевральных листков, плевральных наслоений, кальцинатов в легочной ткани и внутригрудных лимфатических узлах. Во всех этих случаях необходимо проведение консультации фтизиатра.

По принятой в России терминологии *остаточные посттуберкулезные изменения* - плотные кальцинированные очаги и фокусы различной величины, фиброзно-рубцовые и цирротические изменения (в том числе с остаточными санированными полостями), плевральные наслоения, послеоперационные

изменения в легких, плевре и других органах и тканях, функциональные отклонения, определяемые после констатации клинического излечения. Малые остаточные изменения - единичные (до трех), мелкие (до 1 см), плотные и обызвествленные очаги, ограниченный фиброз (в пределах двух сегментов). К большим остаточным изменениям относят все более выраженные изменения.

Рентгенологическая документация должна тщательно сохраняться, поскольку может появиться необходимость ее повторного пересмотра при контрольных обследованиях на фоне дальнейшего лечения.

3.3.3. Микробиологическое исследование с целью обнаружения возбудителя туберкулеза должно быть проведено при наличии у больного мокроты, при дизурии и/или наличии изменений в моче (в первую очередь – микро- или макрогематурии) или при получении иного диагностического материала (экссудаты, ликвор, гной, отделяемое свищей, менструальная кровь, материалы пунктатов и иных биопсий различных органов, операционный материал). На первом этапе должна быть проведена трехкратная микроскопия диагностического материала с использованием окраски по Цилю-Нельсену (в клинико-диагностической лаборатории) или люминесцентной микроскопии (в противотуберкулезных учреждениях) и с направлением материала на посев. Обнаружение в диагностическом материале МБТ указывает на наличие у больного активного туберкулезного процесса, однако при их отсутствии исключить туберкулез нельзя.

3.4. Для решения вопроса о латентной туберкулезной инфекции требуется проведение исследований для выявления специфического клеточного иммунного ответа на антигены МБТ: традиционной туберкулинодиагностики (проба Манту с 2 ТЕ), проб на высвобождение ИФН-γ *in vitro*[1], кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскинтест®).

3.4.1. Проба Манту с 2 ТЕ определяет специфическую сенсибилизацию организма к МБТ с помощью очищенного туберкулина и должна производиться в соответствии с действующими инструкциями[2].

Пробу Манту с 2ТЕ проводит по назначению врача специально обученная в противотуберкулезном диспансере медицинская сестра,

---

[1] В России в настоящее время зарегистрированы несколько коммерческих наборов реактивов для проведения такого исследования – QuantiFERON©-TB Gold, QuantiFERON©-TB Gold+, T-SPOT®.*TB*.

[2] Приказ Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Приложение № 4 «Инструкция по применению туберкулиновых проб».

имеющая ежегодно подтверждаемый допуск к проведению туберкулинодиагностики.

Результат пробы Манту через 72 часа оценивает врач или специально обученная медсестра. Прозрачной линейкой фабричного изготовления измеряют поперечный (по отношению к оси предплечья) размер инфильтрата (папулы) в миллиметрах. При отсутствии инфильтрата измеряют гиперемию.

Реакция считается:

- *отрицательной* при полном отсутствии инфильтрата (папулы) или гиперемии или при наличии только уколочной реакции (0-1мм);
- *сомнительной* при инфильтрате размером 2-4 мм или только гиперемии любого размера без инфильтрата;
- *положительной* при наличии инфильтрата диаметром 5 мм и более.

Слабоположительными считаются реакции с размером инфильтрата 5-9 мм в диаметре, средней интенсивности - 10-14 мм, выраженными - 15-16 мм у детей и подростков и 15-20 мм у взрослых. Гиперергическими у детей и подростков считаются реакции с диаметром инфильтрата 17 мм и более, у взрослых - 21 мм и более, а также везикуло-некротические реакции, независимо от размера инфильтрата, с лимфангиитом или без него.

Усиливающейся реакцией на туберкулин считают увеличение инфильтрата на 6 мм и более по сравнению с предыдущей реакцией.

Положительные и гиперергические результаты пробы Манту с 2 ТЕ связывают с наличием туберкулезной инфекции в следующих случаях:

– впервые положительная проба, не связанная с вакцинацией БЦЖ в течение последних двух лет;
– гиперергическая проба;
– нарастающая проба;
– отсутствие угасания пробы через пять и более лет после вакцинации БЦЖ.

3.4.2. Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о недостаточной специфичности и чувствительности пробы Манту, но она продолжает использоваться в международных ревматологических регистрах как стандартный метод для выявления специфического клеточного иммунного ответа на антигены МБТ и, следовательно, оценки вероятности наличия латентной туберкулезной инфекции. В связи с этим в настоящее время проба Манту с внутрикожным введением 2 ТЕ перед назначением лечения ГИБП должна быть проведена каждому пациенту

3.4.3. При трактовке результатов пробы Манту следует учитывать возможность ее угнетения вследствие естественного течения хронических воспалительных заболеваний, так и вследствие проводимой

иммуносупрессивной терапии, что, по мнению некоторых источников, делает ее неэффективной. Следует также указать, что положительные или гиперергические результаты пробы Манту с 2 ТЕ у взрослых не ведут к каким-либо последствиям - превентивное противотуберкулезное лечение или диспансерное наблюдение за такими лицами в существующих инструкциях не предусмотрено.

3.4.4. Вследствие указанных в пункте 3.4.3. обстоятельств, необходимо расширенное применение методов оценки специфического клеточного иммунного ответа на МБТ, основанных на использовании их высокоспецифичных антигенов, кодируемых в регионе RD1 генома МБТ.

3.4.4.1. Антигены, кодируемые в регионе RD1 генома МБТ использованы при разработке диагностических тестов, основанных на высвобождении Т-лимфоцитами *in vitro* ИФН-γ (в зарубежной литературе часто используется сокращение IGRA - *Interferon-gamma release assay*). В настоящее время существует два коммерческих диагностических теста, основанных на данной технологии. Один из них, *QuantiFERON®-TB Gold*, использует твердофазный иммуносорбентный анализ для измерения антиген-специфичной продукции ИФН-γ циркулирующими Т-клетками в цельной крови (под влиянием антигенов *ESAT-6, CFP-10* и *TB7.7)*. Другой тест, *T-SPOT®.TB*, с помощью техники *Elispot*, определяет количество мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих ИФН-γ.

Наиболее важным свойством данных тестов с точки зрения скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции является их свойство отражать с высокой достоверностью наличие в организме пациента активно метаболизирующей популяции МБТ, поколько используемые антигены секретируются микобактериями, в противоположность туберкулину, который представляет собой продукт, полученный при дезинтеграции МБТ, и не отражает столь четко наличия размножающихся МБТ.

Поэтому, по данным ряда авторов, пробы на высвобождение ИФН-γ имеют гораздо более высокое прогностическое значение: лица с положительными результатами заболевают в течение двух последующих лет значительно чаще, чем туберкулиноположительные. Это является аргументом для первоочередного проведения у лиц с положительными результатами этих проб превентивного противотуберкулезного лечения.

3.4.4.2. В России разработан препарат Диаскинтест®, представляющий собой комплекс рекомбинантных белков *CFP-1*0 и *ESAT-6*, продуцируемых *Echerichia coli BL21(DE3)/pCFP-ESAT*, и предназначенный для внутрикожного применения.

Внутрикожная проба с Диаскинтестом® внедрена в широкую клиническую практику Приказом Минздравсоцразвития России № 855 от 29 октября 2009 г. «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109», которым введено приложение № 2 к Инструкции по применению туберкулиновых проб (приложение №4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»

В данном документе, в частности, указано, что «пробу применяют в противотуберкулёзных учреждениях… Для раннего выявления туберкулёза пробу проводят лицам, относящимся к группам высокого риска по заболеванию туберкулёзом с учётом эпидемиологических, медицинских и социальных факторов риска. Факторами высокого риска являются: 1) эпидемиологические (контакт с больным туберкулёзом); 2) медико-биологические: длительный приём (более месяца) цитостатических, глюкокортикоидных препаратов… В данном приказе также регламентировано, что лица старше 18 лет с сомнительными и положительными реакциями на Диаскинтестом® должны наблюдаться по «0» группе диспансерного учёта, и им должен быть проведен весь необходимый комплекс диагностических и лечебных мероприятий.

Техника проведения внутрикожной пробы с Диаскинтестом® аналогична технике пробы Манту: 0,1 мл препарата вводят внутрикожно в область внутренней поверхности средней трети предплечья.

Учет результатов реакции:

- отрицательная – полное отсутствие инфильтрата и гиперемии или «уколочная реакция»;
- сомнительная – гиперемия (любого размера без инфильтрата);
- положительная – инфильтрат (папула) любого размера.

Опубликованные данные[3] свидетельствуют о высокой безопасности, специфичности, чувствительности кожной пробы с Диаскинтестом® как при диагностике активного туберкулеза различных органов, так и для оценки риска наличия у пациентов латентной туберкулезной инфекции и, что особеннно важно, наличия в организме пациента размножающейся популяции микобактерий.

Не выявлено проявлений неспецифической аллергии на препарат, равно как и сенсибилизации и/или бустер-эффекта при повторных пробах.

---

[3] Кожная проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®» - новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. Акад. РАН и РАМН М.А.Пальцева. 2-е изд.- М.: Изд-во Шико, 2011. – 256 с.

3.4.5. Соотношения результатов пробы Манту с 2 ТЕ, пробы с Диаскинтестом® и теста *QuantiFERON®-TB Gold.*

Московским городским научно-практическим центром борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения г. Москвы совместно с НИИ ревматологии РАМН проведено исследование по формированию групп высокого риска развития туберкулёза - больных, принимающих ингибиторы ФНО-α (более 800 человек). Согласие результатов между пробой с Диаскинтестом® и тестом *QuantiFERON®-TB Gold* оказалось хорошим (к = 0,62), а взаимосвязь достоверной по точному критерию Фишера (p = 0,037).

Выбор между пробой с Диаскинтестом® или QuantiFERON-TB Gold должен проводится с учетом их доступности и наличия противопоказаний. Преимуществом Диаскинтеста является его утверждение Приказом Минздравсоцразвития России № 855 от 29 октября 2009 г. «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109» как метода обследования взрослых пациентов. В соответствии с этим приказом, пациенты с впервые выявленными сомнительными или положительными пробами подлежат полному клинико-рентгенологическому обследованию в противотуберкулезном диспансере и, при отсутствии признаков локального туберкулеза, нуждаются в наблюдении у фтизиатра по «0» группе диспансерного учета с проведением, по показаниям, лечебно-профилактических мероприятий.

3.5. Оценка результатов и определение необходимых действий после комплексного скринингового обследования на туберкулез.

3.5.1. Оценка результатов скринингового обследования производит фтизиатр, который должен дать заключение о наличии или отсутствии активного туберкулеза, посттуберкулезных изменений, оценить вероятность наличия у пациента латентной инфекции и определить целесообразность проведения химиопрофилактики или превентивного лечения.

- При подозрениях на активный туберкулез любой локализации обследование должно быть продолжено в противотуберкулезном учреждении, с применением расширенного микробиологического и лучевого и дополнительных методов исследования (иммунологических и молекулярно-биологических, эндоскопических, а при необходимости - и хирургических).
- При наличии признаков перенесенного ранее туберкулеза любой локализации или только латентной инфекции должен быть оценен риск развития активного туберкулеза и принято решение о проведении превентивного этиотропного лечения туберкулеза. Для обоснованного решения последнего вопроса необходима оценка всех имеющихся факторов риска заболевания туберкулезом у каждого пациента. При этом следует четко

осознавать, что само лечение ГИБП, в первую очередь ингибиторами ФНО-α, является фактором, существенно повышающим риск заболевания туберкулезом.

- При наличии подозрительных на внелегочный туберкулез жалоб необходимо обследование больного в противотуберкулезном учреждении, располагающем возможностями для проведения специализированного обследования для исключения или подтверждения предположений о туберкулезе различных внелегочных локализаций.

3.5.2. По результатам скрининга пациенты могут быть разделены на группы:

- больные с активным туберкулезом любой локализации;
- больные с неактивным туберкулезом (посттуберкулезными изменениями);
- больные без признаков существующего или перенесенного ранее активного туберкулеза (с большей или меньшей степенью вероятности наличия латентной инфекции).

3.5.2.1. *Активный туберкулез любой локализации* является противопоказанием к назначению ГИБП. Вопрос о лечении ГИБП может быть повторно рассмотрен только после завершения полноценного курса комплексного лечения туберкулеза в соответствии с действующими методическими документами.

3.5.2.2. Наличие *посттуберкулезных изменений органов дыхания и/или иных органов*, а также указания об установлении в прошлом диагноза активного туберкулеза являются факторами, повышающими риск заболевания туберкулезом (рецидива туберкулеза). Ни один из используемых в настоящее время режимов этиотропного лечения больных туберкулезом не обеспечивает стерилизацию организма человека от возбудителя туберкулеза. Поэтому ни сам факт проведения в прошлом противотуберкулезного лечения, ни его адекватность не являются поводом для их игнорирования при назначении значительно снижающих резистентность к туберкулезу медикаментов. При этом не имеет значения ни отсутствие клинической симптоматики, ни характер иммунологических проб (поскольку в момент обследования популяция активно метаболизирующих микобактерий может и не быть значительной). В связи с этим целесообразно назначение больным с тьаберкулезом в анамнезе превентивного лечения, однако его объем и длительность должны варьировать в зависимости от наличия и числа дополнительных факторов риска эпидемиологического (контакт с больными туберкулезом), медицинского (сопутствующие заболевания, возраст, положительные и гиперергические результаты пробы Манту с 2 ТЕ, проб на

высвобождение ИФН-γ, пробы с рекомбинантным туберкулезным антигеном) и социального характера.

Необходимо помнить, что даже в этом случае у больных будет иметь место сочетание двух существенных факторов, предрасполагающих к развитию активного туберкулеза.

3.5.2.3. При полном отсутствии как посттуберкулезных изменений в органах дыхания, так и указаний на возможный внелегочный туберкулез необходимо оценить вероятность наличия у больного *латентной туберкулезной инфекции*, что повышает риск развития активного туберкулеза на фоне лечения ГИБП. При этом следует учитывать как результат пробы Манту с 2 ТЕ, так и проб на высвобождение ИФН-γ и/или пробы с рекомбинантным туберкулезным антигеном (Диаскинтест®).

При положительном результате пробы Манту с 2 ТЕ целесообразно проведение проб на высвобождение ИФН-γ и/или пробы с рекомбинантным туберкулезным антигеном (Диаскинтест®). При их положительном результате проведение превентивного лечения противотуберкулезными препаратами представляется необходимым, поскольку в этом случае можно говорить о наличии в организме пациента активно метаболизирующей популяции МБТ и прием существующих противотуберкулезных препаратов будет оправдан. Объем и длительность превентивного лечения должны варьировать в зависимости от наличия и числа дополнительных факторов риска эпидемиологического (контакт с больными туберкулезом), медицинского (сопутствующие заболевания, возраст) и социального характера.

При отрицательной пробе Манту и отсутствии контактов можно говорить о малом риске латентной туберкулезной инфекции и ограничиваться в отношении данных больных стандартным наблюдением.

Начало лечения ингибиторами ФНО-α допустимо не ранее, чем через 4 недели превентивного противотуберкулезного лечения, прочие ГИБП можно назначать одновременно.

Вопрос о выборе того или иного ГИБП в зависимости от риска развития туберкулеза в настоящее время может быть решен только эмпирически, поскольку прямых сопоставлений не проводили, а имеющиеся данные разноречивы из-за различий в популяции больных и эпидемической ситуации по туберкулезу в странах и регионах.

4. **ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ С ИММУНОСУПРЕССИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ С ЦЕЛЬЮ МОНИТОРИНГА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ**

4.1. В связи с достаточно высокой вероятностью контакта больных, получающих ГИБП, с источниками туберкулезной инфекции, невозможно ограничиться, по примеру большинства стран Европы, только скринингом перед началом приема ГИБП. На фоне лечения ГИБП больные должны регулярно проходить обследования, в ходе которых должно быть исключено развитие активного туберкулеза и оценена динамика состояния латентной туберкулезной инфекции.

Наблюдение за больными со стороны фтизиатра следует продолжать еще в течение 6 месяцев после завершения терапии ГИБП.

4.2. Перед началом лечения ГИБП с больным должна быть проведена беседа, в ходе которой его следует информировать о том, что лечение данными препаратами в силу характера их действия способно снизить способность организма бороться с инфекциями, а также повысить склонность к развитию инфекций или ухудшить течение уже имеющихся инфекций. Больной должен получить четкие инструкции о том, что в случае появления у него во время или после лечения ГИБП признаков и/или симптомов инфекции (повышение температуры тела, общая слабость, кашель или гриппоподобные симптомы) или симптомов, позволяющих заподозрить туберкулез (длительно сохраняющийся кашель, снижение массы тела, субфебрильвая температура), следует немедленно сообщить об этом врачу.

4.3. Обследование на туберкулез больных, получающих ГИБП, следует проводить в плановом порядке не реже 1 раза в 6 месяцев для исключения развития активного туберкулеза.

4.3.1. В общем случае контрольное обследование должно включать клиническое обследование и проведение туберкулиновой пробы. У больных с выявленными при предыдущих (скрининговых или контрольных) обследованиях изменениями в легочной ткани должно быть проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки (по меньшей мере – рентгенографии в двух проекциях).

4.3.2. При появлении клинической симптоматики – интоксикационных, респираторных либо подозрительных на развитие активного внелегочного туберкулеза различных локализаций жалоб – внеочередное обследование на туберкулез должно быть проведено безотлагательно.

В случае появления *респираторной симптоматики* (кашель, отделение мокроты, кровохаркание или кровотечение, боли в груди, одышка) или интоксикационного синдрома (повышение температуры тела, потливость, слабость, снижение массы тела) необходимо проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки (при возможности КТ) и микробиологического исследования мокроты с последующей консультацией фтизиатра.

При появлении *интоксикационного синдрома*, но отсутствии респираторных жалоб необходимо исключить возможность внелегочного туберкулеза, для чего следует тщательно выяснить наличие жалоб, способных вызвать подозрение на туберкулез различных локализаций.

В случае подтверждения активного туберкулеза следует немедленно прекратить лечение ГИБП и назначить режим противотуберкулезного лечения в соответствии с существующими стандартами.

Отмененное из-за развития активного туберкулеза лечение ГИБП может быть возобновлено по специальному заключению фтизиатра и только после эффективного завершении курса полноценного комплексного лечения туберкулеза в соответствии с действующими методическими документами.

4.3.3. При появлении у больных с ранее отрицательной туберкулиновой пробой положительной или гиперергической пробы, либо при нарастании результатов ранее положительной пробы у больных, прошедших превентивное лечение, необходимо проведение клинического, рентгенологического и лабораторного исследования с целью исключения активного туберкулеза.

После исключения у этих больных активного туберкулеза необходимо проведение проб на высвобождение ИФН-γ и/или пробы с рекомбинантным туберкулезным антигеном (Диаскинтестом®), выявляющих наличие в организме пациента популяции активно метаболизирующих МБТ.

Положительный результат проб на высвобождение ИФН-γ и/или пробы с Диаскинтестом® со значительной степенью вероятности указывает на высокий риск перехода латентной инфекции в клинически манифестированное заболевание и требует прекращения терапии ГИБТ и назначения профилактического курса противотуберкулезной терапии (см. раздел 5). Терапия ГИБП может быть возобновлена через 8 недель после начала противотуберкулезной терапии. Как альтернатива может рассматриваться переход на лечение менее опасными в отношении развития активного туберкулеза ГИБП

При отрицательных результатах проб на высвобождение ИФН-γ и/или пробы с Диаскинтестом® терапия ГИБП может быть продолжена.

5. ПРЕВЕНТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

5.1. Общие принципы превентивного лечения противотуберкулезными препаратами.

5.1.1. Назначение пациентам этиотропного противотуберкулезного лечения при отсутствии признаков активного туберкулезного процесса любой локализации в настоящее время осуществляют в виде химиопрофилактики либо в виде превентивного лечения.

Химиопрофилактика – назначение противотуберкулезных препаратов лицам из групп риска заболевания туберкулезом вне зависимости от факта наличия признаков латентного или активного туберкулеза. Она рассматривалась как метод первичной профилактики туберкулеза и заключалась в применении противотуберкулезных препаратов группы ГИНК в течение трех месяцев. После внедрения химиопрофилактики в клиническую практику в середине XX века было доказано уменьшение заболеваемости туберкулезом в группах риска в 5-7 раз по сравнению с контрольной группой, а также более благоприятное течение туберкулеза у заболевших.

В условиях изменившейся эпидемиологической ситуации по туберкулезу, появления лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам и других факторов, влияющих на развитие туберкулеза, разработанная в прошлом веке химиопрофилактика туберкулеза оказалась недостаточно эффективной. Поэтому в современных условиях при назначении противотуберкулезных препаратов с профилактической целью необходим дифференцированный подход с использованием различных режимов лечения.

Для обозначения подобного подхода к противотуберкулезному лечению пациентов, у которых выявлена латентная туберкулезная инфекция, применим термин ***превентивное лечение.*** Это метод профилактики туберкулеза, который заключается в лечении противотуберкулезными препаратами в течение 3-6 месяцев, режим которого определяют в зависимости от характера чувствительности к туберкулину и от наличия факторов риска заболевания туберкулезом.

5.1.2. *Целью* превентивного лечения противотуберкулезными препаратами является предотвращение развития активного туберкулеза у лиц с латентной туберкулезной инфекцией и у лиц, перенесших туберкулез и клинически излечившихся в ходе комплексного лечения или спонтанно.

Основным *критерием эффективности* превентивного лечения противотуберкулезными препаратами является отсутствие случаев развития активного туберкулеза у лиц, прошедших курс превентивного лечения.

5.1.3. *Режим превентивного лечения* – комбинация и дозы противотуберкулезных препаратов, длительность их приема, сроки и содержание контрольных обследований, а также организационные формы проведения лечения. Важным условием превентивного лечения является обеспечение регулярного приема противотуберкулезных препаратов, что требует постоянного сотрудничества пациента и медицинского персонала, формирования ответственного отношения к лечению со стороны больного и его близких. Режим представляет схему лечения определенной группы пациентов с учетом наличия факторов риска заболевания туберкулезом эпидемиологического (контакт с больными туберкулезом), медицинского (сопутствующие заболевания, возраст, наличие положительных и гиперергических результатов туберкулиновых проб) и социального характера. В пределах режима возможна индивидуализация лечебной тактики с учетом фармакокинетики применяемых препаратов и их взаимодействия, переносимости препаратов и наличия фоновых и сопутствующих заболеваний.

5.2. *Показания* к превентивному лечению противотуберкулезными препаратами больных, получающих генно-инженерные иммуносупрессивные препараты, основывается на следующих факторах:

- Наличие в анамнезе туберкулеза любой локализации или выявление остаточных изменений спонтанно излеченного туберкулеза на этапе скрининга требует превентивного противотуберкулезного лечения независимо от результатов иных исследований.

На этапе мониторинга назначение этим больным повторных курсов превентивного противотуберкулезного лечения показано при появлении положительного результата или нарастании размеров пробы Манту с 2 ТЕ при подтверждении их положительным результатом проб на высвобождение ИФН-γ и/или пробы с Диаскинтестом®.

Если при повторных исследованиях в ходе лечения ГИБП сохраняются положительные результаты проб на высвобождение ИФН-γ и/или пробы с Диаскинтестом®, то необходимо рассмотреть вопрос о полном отказе от терапии ГИБП или о применении менее опасных в отношении развития

активного туберкулеза препаратов (либо этанерцепта, либо ритуксимаба, тоцилизумаба или абатацепта) либо о повторном курсе более интенсивного превентивного лечения туберкулеза.

- Положительный или гиперергический результат пробы Манту с 2 ТЕ, предпочтительно оцененный в динамике, подтвержденный положительной пробой на высвобождение ИФН-γ и/или пробы с Диаскинтестом® - является показанием к превентивному противотуберкулезному лечению.
- Наличие контактов с больными туберкулезом, особенно – с больными-бактериовыделителями – должно рассматриваться как дополнительный фактор риска развития активного туберкулеза и вести к назначению более интенсивного режима превентивного противотуберкулезного лечения и/или формированию режима лечения с учетом данных о спектре лекарственной устойчивости выделяемых больным МБТ.
- Сопутствующие заболевания, повышающие риск развития туберкулеза, должны рассматриваться как дополнительный фактор риска развития активного туберкулеза и вести к назначению более интенсивного режима превентивного противотуберкулезного лечения и/или формированию режима лечения с учетом связанных с этим заболеванием противопоказаний.
- Планируемый к использованию или уже употребляемый пациентом ГИБП.

Наибольший риск туберкулеза связан с приемом ингибиторов ФНО-α (цертолизумаб-пегол, адалимумаб, инфликсимаб, и, в меньшей степени (по некоторым литературным данным) – этенерцепт. Назначение превентивного курса противотуберкулезной терапии при констатации наличия латентной туберкулезной инфекции у больных, которым планируется лечение данной группой препаратов, следует считать обязательным. Лечение ингибиторами ФНО-α можно начать не ранее чем через 4 недели после начала курса превентивного противотуберкулезного лечения.

Перед началом лечения ритуксимабом, тоцилизумабом или абатацептом превентивное лечение противотуберкулезными препаратами показано только при наличии туберкулеза в анамнезе и/или при выявлении остаточных посттуберкулезных изменений органов дыхания. Вопрос о назначении превентивного курса противотуберкулезных препаратов на фоне приема ритуксимаба должен быть рассмотрен при появлении впервые положительных результатов проб на высвобождение ИФН-γ или пробы с Диаскинтестом. При этом следует учитывать наличие дополнительных эпидемических, медицинских и социальных факторов.

5.3. Для превентивного противотуберкулезного лечения больных, получающих ГИБП с иммуносупрессивным действием, могут быть использованы любые *противотуберкулезные препараты*.

- Препараты основного (первого) ряда: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, в виде отдельных или комбинированных лекарственных форм.
- Препараты резервного (второго) ряда: протионамид (этионамид), канамицин, амикацин, капреомицин, циклосерин, рифабутин, ПАСК, фторхинолоны (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин).

В качестве ***монотерапии*** при превентивном противотуберкулезном лечении допустимо только использование изониазида.

В качестве ***двухкомпонентных режимов превентивного лечения*** приемлемы сочетания изониазида с этамбутолом, изониазида с пиразинамидом, изониазида с рифампицином; сочетание рифампицина с пиразинамидом нежелательно из-за более высокого риска гепатотоксичности.

Трехкомпонентные режимы превентивного лечения туберкулеза могут быть практически идентичны III стандартному режиму химиотерапии активного туберкулеза (изониазид, рифампицин, этамбутол или пиразинамид) или включать изониазид, этамбутол, пиразинамид.

Применение резервных препаратов должно допускаться только в исключительных случаях, при наличии контакта с больным туберкулезом, у которого достоверно диагностирована лекарственная устойчивость к изониазиду и/или рифампицину, либо при указаниях о перенесенном больным ранее туберкулезе с достоверно подтвержденной множественной лекарственной устойчивостью МБТ.

Длительность проведения превентивного противотуберкулезного лечения должна составлять по меньшей мере 12 недель. Прием ингибиторов ФНО-α можно начинать не ранее, чем через 4 недели после начала превентивного лечения, прочих ГИБП – одновременно с началом превентивного лечения.

5.4. Коррекция превентивного противотуберкулезного лечения.

При выявлении неустранимых побочных реакций **токсического** характера на изониазид возможна замена препарата на аналог либо на другой противотуберкулезный препарат (изониазид – только на два препарата). В случае неустранимых **аллергических** реакций замена на аналоги не показана, и препараты данной группы исключают из режима химиотерапии.

5.5. Организация превентивного противотуберкулезного лечения.

Превентивное противотуберкулезное лечение проводят под наблюдением врача-фтизиатра, который несет ответственность за правильность, безопасность и эффективность лечения.

Весь курс лечения можно проводить в амбулаторных условиях либо в санатории, с учетом наличия и тяжести сопутствующих заболеваний, материально-бытовых условий жизни пациента, его психологических особенностей и степени социальной адаптации, местных условий.

Независимо от места проведения лечения должны быть соблюдены требования к режиму лечения и контролю его проведения, а также преемственность между лечебными учреждениями.

5.6. Обследование больных при превентивном противотуберкулезном лечении

В обязательный комплекс обследования *перед началом лечения* входят:

– сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование;
– рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции*;
– проба Манту с 2 ТЕ*;
– клинические анализы крови, мочи;
– исследование крови на антитела к вирусам гепатита;
– определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови;
– общий белок крови и его фракции;
– определение содержания глюкозы крови;
– ЭКГ;
– осмотр окулиста (перед назначением этамбутола).

При наличии сопутствующих заболеваний проводят консультации соответствующих специалистов и необходимые исследования.

Контрольные обследования получающих превентивное противотуберкулезное лечение больных служат для определения переносимости лечения и для контроля сопутствующих заболеваний. Обязательными компонентами контрольного обследования в ходе превентивного лечения являются:

– сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование;
– клинические анализы крови и мочи;
– определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови.

---

* Должны быть выполнены еще в ходе стандартного скринингового обследования всех пациентов, которым планируется лечение ГИБП.

Для контроля динамики сопутствующих заболеваний и коррекции побочных эффектов лечения при необходимости привлекают консультантов-специалистов.

Обследование *по завершении курса* превентивного лечения соответствует по объему обычному контрольному исследованию. Кроме того, необходимо повторение пробы с Диаскинтестом® и/или тестов на высвобождение ИФН-γ. Их нарастание (появление) или отрицательная динамика клинико-лабораторных показателей требует тщательного клинического, рентгенологического и лабораторного исследования с целью исключения активного туберкулеза. После его исключения необходимо рассмотреть вопрос о полном отказе от терапии ГИБП или о применении менее опасных в отношении развития активного туберкулеза препаратов (либо этанерцепта, либо ритуксимаба, тоцилизумаба или абатацепта) либо о повторном курсе более интенсивного превентивного лечения туберкулеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для успешного внедрения в России методов биологической терапии хронических воспалительных заболеваний представляется абсолютно необходимым создание системы мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза у данной группы больных. Учитывая расширение показаний к применению ГИБП, появление все новых препаратов данного класса и значительный рост числа больных, получающих ГИБП в течение длительного времени (в перспективе – пожизненно), следует говорить о формировании новой группы высокого риска развития туберкулеза. Пациенты, получающие лечение ГИБП, нуждаются не только в скрининге туберкулеза перед началом лечения, но и в регулярном обследовании в дальнейшем, направленном на исключение развития активного туберкулеза и мониторинг латентной туберкулезной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогоцкая Л.В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туберкулез и болезни легких. - 2011.- № 6.- С. 42-50.

Кожная проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®» - новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. М.А.Пальцева. 2-е изд.- М.: Изд-во Шико, 2011. – 256 с.

Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция – миф или реальность? // Туберкулез и болезни легких. - 2011.- № 6.- С. 3-9.

Насонов Е.Л., Козлов Р.С., Якушин С.Б. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден — значит вооружен // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. - 2006. - Т. 8. - № 4. – с. 38-48.

Andersen P., Doherty T., Sorensen A. et al. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? //Trends Mol. Med. - 2007. - Vol. 13. - p. 175-182.

Barry C. 3rd, Boshoff H., Dartois V. et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies // Nature Rev. Microbiol.- 2009.- Vol. 7.- P. 845–855.

Beglinger C., Dudler J., Mottet C. et al. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy // Swiss Med. Wkly.- 2007.-Vol. 137.- P. 620–622.

British Thoracic Society Standards of Care Committee /BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF-a treatment // Thorax.- 2005. - Vol. 60. - P. 800–805.

Diel R., Hauer B., Loddenkemper R. et al. [Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases] // Pneumologie.- 2009.- Vol. 63.- P. 329–334.

Dixon W., Hyrich K., Watson K. et al. Drug–specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti–TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) // Ann. Rheum. Dis. - 2010. – Vol. 69. – P.22–528.

Ehlers S. Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept? // Clin. Infect. Dis.- 2005.- Vol. 41.- Suppl. 3.- S199–S203.

Favalli E., Desiati F., Atzeni F. et al. Serious infections during anti-TNFα treatment in rheumatoid arthritis patients // Autoimmun. Rev. - 2009. - Vol. 8. — P. 266-273.

Gomez-Reino J., Carmona L., Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete

prevention of reactivation of latent infection // Arthritis Rheum.- 2007.- Vol. 57.- P. 756–761.

Joven B., Almodovar R., Galindo M. Does anti–tumour necrosis factor a treatment modify the tuberculin PPD response? // Ann.Rheum.Dis.- 2006.- Vol. 65.- P. 699.

Latorre M., Valero Y. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis and disseminated and latent tuberculosis: long term follow up // Ann. Rheum. Dis.- 2009.- Vol. 68.- Suppl. 3.- P. 560.

Mariette X., Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers // Ann. Rheum. Dis.- 2003.- Vol. 62.- P. 791.

Pham T., Claudepierre P., Deprez X. et al. Anti-TNF alpha therapy and safety monitoring. Clinical tool guide elaborated by the Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), section of the French Society of Rheumatology // Joint Bone Spine. - 2005. - Vol. 72(l). - c. 1-58.

Seong S., Choi C., Woo J. et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers // J. Rheumatol.- 2007.- Vol. 34.- P. 706–711.

Singh J., Wells G., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview// Cochrane Database Syst. Rev.- 2011.- Issue 2.- CD008794.

Smitten A., Simon T., Qi K. et al. Hospitalized infections in the abatacept RA clinical development program: an updated epidemiological assessment with >10,000 person–years of exposure // Arthritis Rheum. – 2008.- Vol. 58.- Suppl. 9.- P. 786–787.

Solovic I., Sester M., Gomez-Reino J. et al. The risk of tuberculosis related to tumor necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement // Eur. Respire. J. - 2010. - Vol. 36(5). - p. 1185-1206.

Tubach F., Salmon D., Ravaud P. et al. Risk of tuberculosis is higher with anti–tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three–year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry // Arthritis Rheum. - 2009. - Vol. 60(7). - p. 1884–1894.

Van Vollenhoven R., Nishimoto N., Yamanaka H. et al. Experience with mycobacterium tuberculosis infection reported in the tocilizumab worldwide RA safety database // Ann. Rheum. Dis.- 2009.- Vol. 68.- Suppl. 3.- P. 567.