

На правах рукописи

Кочетков Яков Андреевич

**СКРИНИНГ И МОНИТОРИНГ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ
ИНФЕКЦИИ У РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНГИБИТОРАМИ ФАКТОРА НЕКРОЗА
ОПУХОЛИ- α**

14.01.16 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2012

Работа выполнена в Государственном казенном учреждении здравоохранения г. Москвы «Московский городской научно-практический Центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Борисов Сергей Евгеньевич**

Научный консультант:

доктор медицинских наук **Лукина Галина Владимировна**

Официальные оппоненты:

Эргешов Атаджан Эргешович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Российской академии медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе.

Григорьев Юрий Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, профессор кафедры фтизиопульмонологии.

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГОУ ВПО СГМУ Минздравсоцразвития России) (410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112).

Защита состоится 25 сентября 2012 г. в 13⁰⁰ на заседании Диссертационного совета Д 001.052.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Российской академии медицинских наук (107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН (107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2);

Автореферат разослан « » _____ 2012 г.

Учёный секретарь

Диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор **Вера Аркадьевна Фирсова**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Воспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания относятся к числу распространенных и тяжелых форм патологии человека, инвалидизирующих пациентов и снижающих продолжительность их жизни. При ревматических заболеваниях применяют мощные средства воздействия на иммунное воспаление: глюкокортикостероидные гормоны, цитотоксические препараты, а в последние годы – и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), блокирующие медиаторы воспаления – цитокины и рецепторы иммунокомпетентных клеток. Повышение риска развития тяжелых инфекций, в частности туберкулеза, у больных, получающих ГИБП, является неотъемлемым следствием их воздействия на иммунные реакции человека [Е.Л. Насонов и соавт., 2006; D.E. Furst et al., 2008; I. Solovic et al., 2010].

В наибольшей степени риск развития туберкулеза повышается при лечении **антагонистами фактора некроза опухоли- α** (ФНО- α). В России зарегистрированы четыре препарата – антагониста ФНО- α : инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб-пегол и этанерцепт. Первые три препарата блокируют как растворимый, так и трансмембранный ФНО- α , а этанерцепт – только растворимый ФНО- α . Эти препараты применяют при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, псориазе и псориатическом артрите, неспецифическом язвенном колите и болезни Крона, некоторых других аутоиммунных заболеваниях. ФНО- α имеет фундаментальное значение в иммунопатогенезе воспалительных ревматических заболеваний, когда его неконтролируемая гиперпродукция лежит в основе развития воспаления. Однако ФНО- α играет важную роль в противоинфекционном иммунитете и рассматривается как ключевой медиатор гранулематозного воспаления, обеспечивающего контроль туберкулезной инфекции в организме человека [R.S. Wallis et al., 2004]. По данным регистров различных стран, риск развития туберкулеза повышается на фоне терапии антагонистами ФНО- α в десятки раз [Г.В. Лукина и соавт., 2009; W.G. Dixon et al., 2010; I. Solovic et al., 2010].

Риск развития туберкулеза на фоне терапии ГИБП находится в прямой связи с числом больных-бактериовыделителей в популяции и распространенностью латентной туберкулезной инфекции. Поэтому проблема снижения риска развития активного туберкулеза у ревматологических больных в России более актуальна, чем в странах Европейского союза, США, Канаде, Австралии, где уже действуют одобренные профессиональными сообществами программы снижения риска заболевания туберкулезом больных, получающих ГИБП [Т. Pham et al., 2005; К. Saag et al., 2008; I. Solovic et al., 2010].

Полностью предотвратить развитие туберкулеза на фоне лечения ГИБП в принципе невозможно, поскольку это напрямую обусловлено 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.

Одной из основных проблем является раннее выявление инфицирования пациента *M. tuberculosis* (латентной туберкулезной инфекции) и определение показаний к превентивному противотуберкулезному лечению. С этими целями в настоящее время используют главным образом два метода – кожную туберкулиновую пробу (пробу Манту) и оценку продукции ИФН- γ под действием специфических для *M. tuberculosis* антигенов [U. Mack et al., 2009]. Для пробы Манту характерна относительно низкая специфичность, особенно в условиях массовой вакцинации населения *M.bovis-BCG*.

Методы, оценивающие продукцию ИФН- γ , используют гораздо более специфичные для *M. tuberculosis* антигены [R. Diel et al. 2011], но для их реализации технически гораздо более сложна. В России для решения аналогичных задач разработана кожная проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ[®], использующая оригинальный препарат – соединенные в едином комплексе белки ESAT-6 и CFP-10 [В.И. Киселев и соавт., 2008; В.И. Литвинов и соавт., 2010]. Однако до настоящего времени не решены многие вопросы

практического применения и трактовки результатов всех этих проб, особенно при аутоиммунных заболеваниях, при выраженных базисных расстройствах иммунитета и практически пожизненной иммуносупрессивной терапии [F. Bartalesi et al., 2009; J. H. Park et al., 2009; I. Solovic et al., 2010].

Цель исследования

Разработать систему мероприятий по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных с ревматологическими заболеваниями, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами - ингибиторами ФНО- α .

Задачи исследования

1. Определить результаты пробы Манту с 2 ТЕ, пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® и теста *QuantiFERON® -TB Gold* у больных ревматологическими заболеваниями (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит) до и на фоне терапии ингибиторами ФНО- α и сопоставить их между собой.

2. Изучить связь частоты и выраженности положительных результатов пробы Манту, пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® и теста *QuantiFERON® -TB Gold* с демографическими, анамнестическими и клиническими характеристиками больных.

3. Уточнить критерии для превентивного противотуберкулезного лечения в связи с назначением ингибиторов ФНО- α у ревматологических больных за счет использования новых проб со специфическими антигенами *M.tuberculosis*.

4. Изучить особенности проявлений, диагностики и лечения активного туберкулеза, развившегося на фоне лечения ингибиторами ФНО- α . у ревматологических больных.

5. Разработать алгоритм действий по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных ревматологическими заболеваниями, получающих лечение ингибиторами ФНО- α .

Научная новизна исследования заключается в том, что:

- впервые для изучения инфицирования *M. tuberculosis* и мониторинга латентной туберкулезной инфекции у больных ревматологической патологией использована кожная проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®;

- впервые сопоставлены результаты применения кожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®, теста на оценку продукции ИФН- γ и классического метода туберкулинодиагностики (проба Манту с 2 ТЕ) при скрининге туберкулезной инфекции у ревматологических больных и при ее мониторинге на фоне лечения ингибиторами ФНО- α ;

- впервые систематически описаны клиничко-рентгено-лабораторные особенности туберкулеза у ревматологических больных, получающих лечение ингибиторами ФНО- α ;

- впервые обосновано применение в качестве критериев назначения превентивного противотуберкулезного лечения проб со специфичными антигенами *M. tuberculosis* - кожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® и теста на оценку продукции ИФН- γ , что позволяет более чем в 2 раза сократить показания к такому лечению в сравнении с пробой Манту с 2 ТЕ;

- впервые научно обосновано длительное (практически пожизненное) фтизиатрическое сопровождение ревматологических больных, получающих лечение ингибиторами ФНО- α ., как новой группы высокого риска развития туберкулеза.

Практическая значимость работы определяется тем, что:

- научно обосновано внедрение в практику обследования больных ревматологической патологией, получающих лечение ингибиторами ФНО- α , метода исследования иммунного ответа на туберкулезную инфекцию с помощью кожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®, который на этапе мониторинга должен полностью заменить пробу Манту с 2 ТЕ;

- за счет внедрения более специфичного исследования - кожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® - более чем в два раза сокращены показания к превентивному противотуберкулезному лечению при использовании

ингибиторов ФНО- α , что расширяет доступ к эффективному лечению тяжелой группы ревматологических больных;

- разработан алгоритм обследования ревматологических больных для определения статуса туберкулезной инфекции перед назначением ингибиторов ФНО- α и в ходе такого лечения, что способствует безопасности лечения генно-инженерными биологическими препаратами этой группы.

Связь темы диссертации с планом исследований

Диссертационное исследование выполнено по плану НИР Московского городского научно-практического Центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы. Тема диссертации утверждена Ученым Советом МНПЦ борьбы с туберкулезом (протокол № 3 от 24 апреля 2009 года). Номер государственной регистрации 01200962507.

Внедрение в практику

Результаты исследования широко внедрены в практику МНПЦ борьбы с туберкулезом и НИИ ревматологии РАМН. Данные исследования используются в образовательном процессе на кафедре фтизиатрии РМАПО и при проведении семинаров и практических конференций на базе НИИ ревматологии РАМН. Подготовлены Методические рекомендации и инструкция по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами, которые представлены для утверждения в Департамент здравоохранения г. Москвы и представлены Рабочей группе при главном фтизиатре Минздрава России для утверждения на федеральном уровне

Положения, выносимые на защиту:

1. Несмотря на аутоиммунный характер ревматологических заболеваний и длительную базисную иммуносупрессивную терапию, проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® и тест *QuantiFERON® -TB Gold* позволяют уточнить результаты туберкулинодиагностики в плане выявления инфицирования туберкулезом. При этом имеет место достоверная взаимосвязь результатов проб

с использованием новых специфических туберкулезных антигенов между собой.

2. Применение кожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® и/или теста *QuantiFERON® -TB Gold* позволяет в 2 и более раза сократить показания для применения превентивной противотуберкулезной терапии в сравнении с определенными по пробе Манту с 2 ТЕ.

3. На фоне лечения ингибиторами ФНО- α возможно развитие различных форм активного туберкулеза, включая характерные для первичного по генезу. В связи с этим у пациентов, получающих лечение ингибиторами ФНО- α , следует проводить не только первичный скрининг инфицирования *M.tuberculosis*, но и мониторинг в процессе лечения.

4. Разработан алгоритм скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у больных ревматологическими заболеваниями при лечении ингибиторами ФНО- α , основанный на клиническом, лучевом и иммунологическом обследовании пациентов (включая туберкулинодиагностику, кожную пробу с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® и оценку продукции ИФН- γ) и учитывающий эпидемиологические, медицинские и социальные факторы риска развития туберкулеза.

Апробация диссертации проведена 29 февраля 2012 г. на совместном заседании Ученого Совета Московского городского научно-практического Центра борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения г. Москвы и кафедры фтизиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития России, протокол № 2.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом» (Санкт-Петербург, 2010 г.), IX съезде Российского общества фтизиатров (г. Москва, 2011 г.), научно-практических конференциях Всероссийского и регионального уровней, 21-м ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества (г. Амстердам, Нидерланды, 2011), 42-м ежегодном конгрессе Международного союза по

борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких (г. Лилль, Франция, 2011), 6-й конференции Европейского региона Международного союза по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких (г. Лондон, Великобритания, 2012).

Публикации

Результаты диссертационного исследования представлены в 12 печатных работах, 3 из которых опубликованы в журналах, включенных в рекомендательный список ВАК. Материалы исследования использованы в методических рекомендациях и в инструкции по организации скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты.

Личный вклад автора в работу

Автор лично проводил постановку, регистрацию и оценку кожных иммунологических проб у больных, включенных в исследование на базе МНПЦ борьбы с туберкулезом и НИИ ревматологии РАМН, разработал и вел базу данных на пациентов, осуществлял анализ и обобщение результатов исследования (включая статистическую обработку).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста (основной текст – 130 стр.) и состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением методов исследования и общим описанием материала клинических наблюдений, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 20 рисунками, приведены пять клинических наблюдений. Список использованной литературы включает 25 отечественных и 154 иностранных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В исследование включены результаты обследования 336 больных, направленных в МНПЦ борьбы с туберкулезом в течение марта 2009 – декабря 2011 г. лечебно-профилактическими учреждениями г. Москвы и Московской области для

проведения обследования в связи с планируемым или проводимым лечением ингибиторами ФНО- α по поводу анкилозирующего спондилита (АС) – 187 чел. (55,7%), ревматоидного артрита (РА) – 121 чел. (36,0%) или псориатического артрита (ПА) – 28 чел. (8,3%). Среди больных было 187 (55,7%) мужчин и 149 (44,3%) женщин, возраст составлял от 16 до 80 лет.

В порядке скрининга перед назначением генно-инженерных биологических препаратов обследовано 203 пациента, а на фоне лечения (от одного до пяти раз) – 154, из которых 119 чел. получали инфликсимаб, 44 чел. – адалимумаб и 7 чел. – этанерцепт (16 пациентов принимали последовательно два ингибитора ФНО- α).

Все больные проходили обследование с целью выявления туберкулеза в принятом в России объеме: сбор анамнеза и жалоб, физикальное обследование, рентгенография органов грудной клетки (при патологических изменениях в легочной ткани и средостении выполняли компьютерную томографию), общий клинический анализ крови и пробу Манту с 2 ТЕ. У 106 больных в ходе скрининга и 103 на фоне лечения ингибиторами ФНО- α , проведена кожная проба с рекомбинантным туберкулезным антигеном ДИАСКИНТЕСТ®. *Quantiferon®-TB Gold (Cellestis, Австралия)*, проба на продукцию γ -интерферона *in vitro* после инкубации цельной крови со специфичными для *M.tuberculosis* антигенами (CFP-10, ESAT-6, TB-7,7) проведена у 41 больного в ходе скрининга и у 51 - на фоне лечения ингибиторами ФНО- α .

На основании первичной документации (истории болезни и амбулаторные карты) сформирована база данных (формат *Excel*), обработка которой проведена с помощью стандартного программного обеспечения с использованием параметрических и непараметрических методов (критерии Стьюдента, Уилкоксона, коэффициент корреляции Пирсона и ранговый коэффициент корреляции Спирмена). Для оценки достоверности различия качественных признаков и долей в группах использован точный критерий Фишера (для двух параметров) и χ^2 -критерий (для трех и более параметров). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Общая характеристика больных. Группы пациентов с различными заболеваниями достоверно различались между собой по половозрастной структуре (рис. 1). Больные АС были достоверно ($p < 0,05$) моложе, чем больные РА и ПА, и среди них было больше мужчин (78,6%), тогда как при РА преобладали женщины (78,5%) ($p < 0,05$).

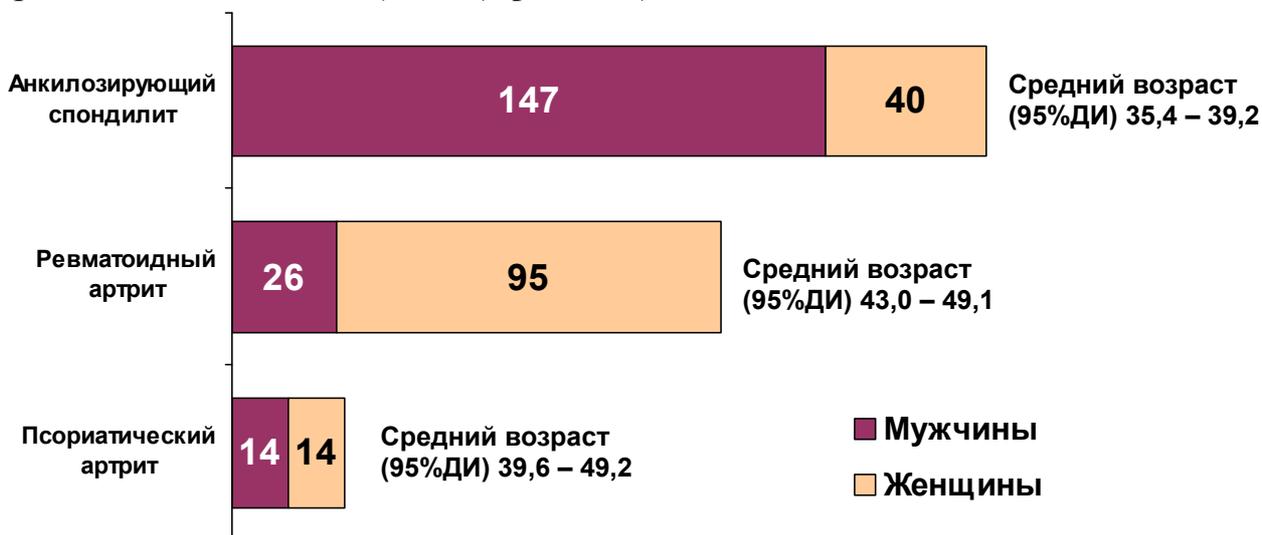


Рис. 1. Диагнозы и демографические характеристики включенных в исследование больных (абс. число и %)

Длительность заболевания составила от 1 года до 32 лет, без достоверных различий по нозологическим формам. Более 90% больных получали по поводу ревматологического заболевания базисную терапию различной продолжительности (от нескольких недель до 20 лет) и состава (нестероидные противовоспалительные препараты, сульфасалазин, глюкокортикостероиды системно и местно, метотрексат, лефлуномид, фолиевую кислоту и т.п.)

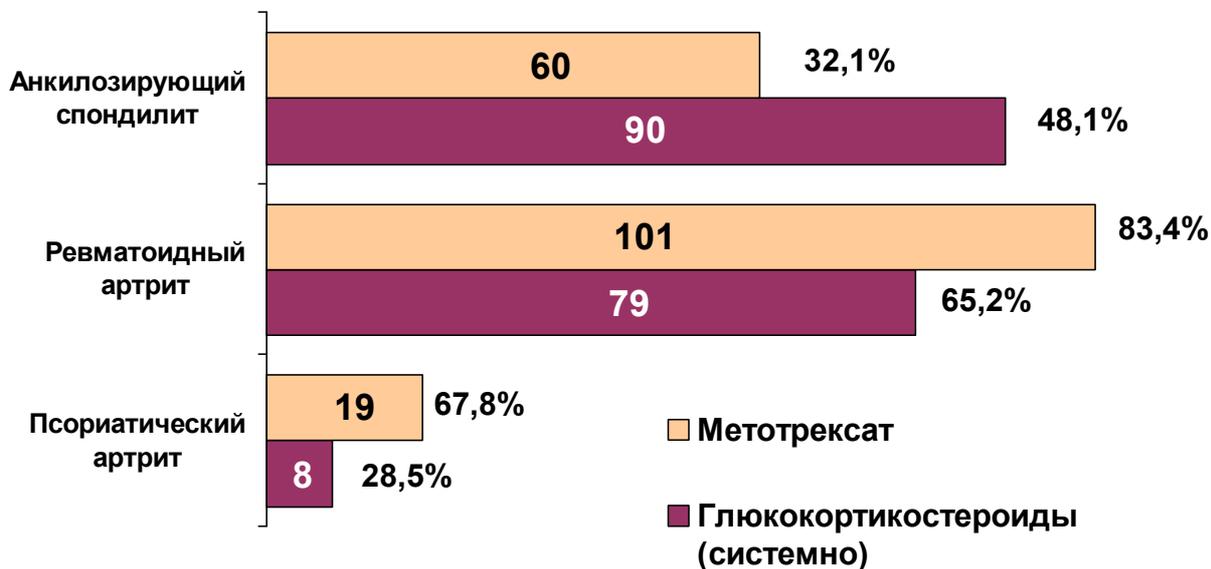


Рис. 2. Базисная терапия у включенных в исследование больных
(абс. число и %)

Влияющие на иммунный ответ в отношении туберкулезной инфекции в наибольшей степени препараты – системные глюкокортикостероиды (ГКС) или метотрексат (МТ) - получали большинство больных – 52,7% и 53,6% соответственно (рис. 2). ГКС системно получали при АС – 48,1%, при РА – 65,2% , при ПА – 28,5%, МТ – соответственно 32,1%, 83,4% и 67,8% больных. При этом и ГКС и МТ получали 39(% больных (134 чел.), а хотя бы один из этих препаратов – 69,6% (234 чел.)

Указания на туберкулез в анамнезе имелись у 14 пациентов – 4,2% - все они были ранее успешно пролечены (при этом 6 пациентов были оперированы в объеме до резекции доли легкого) и сняты с учета по выздоровлению. Еще у 11 чел. – 3,3% при рентгенологическом исследовании были выявлены остаточные изменения после спонтанно излеченного в прошлом туберкулеза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Скрининговое исследование перед назначением ингибиторов ФНО- α проведено 203 пациентам (116 больных АС, 70 – РА и 17 – ПА). У всех был исключен активный туберкулез, в т.ч. и у всех пациентов с остаточными изменениями в легких после перенесенного туберкулеза. Активный специфический процесс во всех случаях был исключен по результатам стандартного клинико-рентгенологического обследования и практических затруднений эта проблема не вызывала. Более сложным было решение вопроса о латентной туберкулезной инфекции, что можно сделать лишь косвенно, исследуя иммунный ответ организма человека.

Проба Манту с 2 ТЕ дала положительный результат (папула более 5 мм) у 172 из 200 обследованных – в целом в 86,0% случаев (в трех случаях кожные пробы были неосуществимы из-за выраженного псориатического поражения кожи), причем была слабоположительной у 20,5%, нормергической – у 39,5% и выраженной и гиперергической – у 26,0%. Отсутствовала достоверная связь

между результатом пробы и нозологической формой, перенесенным туберкулезом, системным назначением ГКС, лечением МТ, полом. Однако отрицательная проба Манту с 2 ТЕ достоверно чаще имела место у пациентов старше 50 лет, чем в более молодых возрастах (23,8% и 6,7%; $p = 0,008$ по критерию χ^2). Это могло быть связано как с более выраженным снижением иммунного ответа у пациентов с более длительным стажем заболевания и иммуносупрессии, так и следствием того, что обязательная вакцинация БЦЖ после рождения была введена в России именно 50 лет назад (1962 г.)

Для более точного суждения о наличии латентной туберкулезной инфекции и обоснования назначения превентивной противотуберкулезной терапии, потенциально небезопасной и отдаляющей начало эффективного лечения ревматологического заболевания, новые возможности открывают пробы со специфическими туберкулезными антигенами.

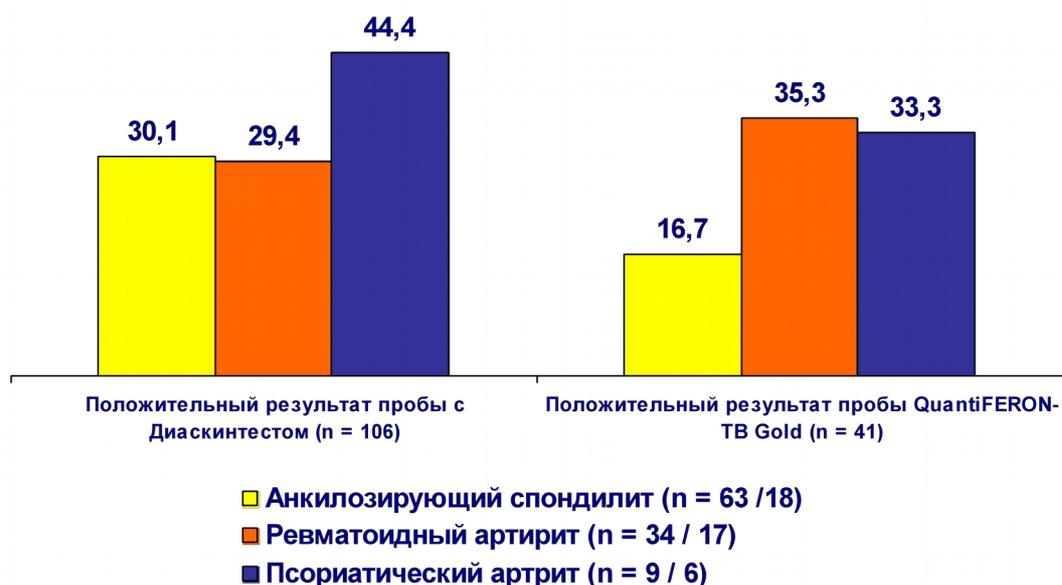


Рис. 3 Положительные результаты проб со специфическими туберкулезными антигенами у ревматологических больных на этапе скрининга (%)

Проба с ДИАСКИНТЕСТОМ® дала положительный результат в 31,1% случаев (33 из 106 обследованных), причем достоверных различий в зависимости от нозологической формы не отмечено (рис. 3). Не было выявлено также достоверной связи между результатами пробы с ДИАСКИНТЕСТОМ® и

туберкулезом в анамнезе, системным назначением ГКС, лечением МТ), полом. Имелась достоверная взаимосвязь результата пробы с ДИАСКИНТЕСТОМ® с возрастом пациентов, но, в отличие от пробы Манту с 2 ТЕ, отрицательные результаты достоверно чаще имели место у пациентов 30 лет и моложе, чем в более старших возрастах (90,0% и 60,7%; $p = 0,048$ по критерию χ^2).

Проба на продукцию γ -интерферона *in vitro* *QuantiFERON®-TB Gold* проведена на этапе скрининга у 41 больного и в общей сложности получено 26,8% положительных результатов (11 чел.), причем достоверно реже они имели место у больных АС (5,9% и 42,9%, $p = 0,035$ по критерию χ^2) (рис. 3). Результат теста *QuantiFERON®-TB Gold* не был достоверно связан с туберкулезом в анамнезе, системным приемом ГКС, приемом МТ, полом и возрастом пациентов.

При оценке соответствия между результатами всех трех использованных в исследовании проб (табл. 1) можно отметить отсутствие достоверной связи между результатами пробы Манту с 2 ТЕ с одной стороны и проб со специфическими туберкулезными антигенами с другой – как по факту положительного результата, так и по выраженности проб. В то же время, согласие результатов между пробой Диаскинтестом и *QuantiFERON®-TB Gold* (по 34 пациентам) можно оценить как приемлемое (мера согласия $\kappa = 0,4$), а взаимосвязь достоверна по критерию χ^2 ($p = 0,01$).

Таблица 1

Взаимосвязь частоты и выраженности положительных результатов пробы Манту, пробы с ДИАСКИНТЕСТОМ® и теста *QUANTIFERON® -TB Gold* на этапе скрининга

	Проба Манту с 2 ТЕ	Проба с ДИАСКИНТЕСТОМ	Тест <i>QuantiFERON®-TB Gold</i>
Проба Манту с 2 ТЕ		$p = 0,542^*$ κ (каппа) = 0,09 ДИ95% 0,05-0,13	$p = 1,0^*$ κ (каппа) = 0,05 ДИ95% 0,09-0,18
Проба с ДИАСКИНТЕСТОМ®	$p = 0,210^{**}$		$p = 0,05^*$ κ (каппа) = 0,39 ДИ95% 0,05-0,63
Тест <i>QuantiFERON®-TB Gold</i>	$p = 0,10^{**}$	$p = 0,01^{**}$	

* - по точному критерию Фишера ** - по критерию χ^2

по факту положительного результата

с учетом выраженности пробы

Большинство национальных рекомендаций ограничиваются скринингом на туберкулез перед началом лечения ингибиторами ФНО- α [I. Solovic et al., 2010], однако изучение особенностей туберкулеза, развившегося у ревматологических больных на фоне лечения препаратами этого класса, показал, что не менее важным является мониторинг состояния туберкулезной инфекции на фоне подобной терапии.

Под наблюдением МНПЦ борьбы с туберкулезом в 2009-2011 гг. находилось восемь пациентов с ревматологическими заболеваниями и развившимся на этом фоне туберкулезом (еще у двух пациенток туберкулез возник на фоне лечения ингибиторами ФНО- α по поводу неспецифического язвенного колита). Среди них было 4 мужчины и 4 женщины, в возрасте от 17 до 74 лет, страдавшие АС (2 чел.), РА (5 чел.) и ПА (1 пациентка). Они получали инфликсимаб (4 чел., от 2 до 5 инфузий), адалимумаб (2 чел., от), цертолизумаб-пегол (1 чел.), а одна пациентка – сначала этанерцепт (в течение 2 лет в 2007-2009 гг.), а затем – адалимумаб в течение 6 мес в 2010 г. Все пациенты были выявлены при обращении к врачу с вновь появившимися жалобами респираторного и/или интоксикационного характера.

В 5 случаях был диагностирован инфильтративный туберкулез (у всех больных – с бактериовыделением и у 4 чел. – с распадом легочной ткани, осложненный в 4 случаях экссудативным плевритом и в 3 - туберкулезом бронхов), в 2 – туберкулемы (оба больных были прооперированы по поводу округлых образований и лишь после морфологической верификации диагноза была начата противотуберкулезная терапия), а у одной пациентки – при экссудативном плеврите в дебюте впоследствии выявлен туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с бактериовыделением, поражением бронхов и развитием лимфогенной диссеминации. В одном из случаев скрининга на туберкулез не проводили, но 7 пациентов перед назначением

терапии были обследованы в ревматологических учреждениях на наличие активного туберкулеза (и он был исключен), а при постановке пробы Манту получены отрицательные результаты, что послужило поводом от отказа от превентивной противотуберкулезной терапии и консультация фтизиатра не проводилась.

Таким образом, ни в одном из случаев не было рецидива туберкулезного процесса (излеченного спонтанно или в результате комплексной химиотерапии) или (по крайней мере, у 7 больных) о клиническом манифестировании латентной туберкулезной инфекции. Складывалось впечатление, что специфический процесс развивался по типу первичного, либо был следствием экзогенной суперинфекции. Об этом свидетельствуют такие особенности туберкулеза у наблюдаемых больных, как плеврит в дебюте заболевания (у 5 из 8 больных), поражение бронхов (у 4 из 8 больных). Показательно также, что у 3 больных были выделены МБТ со множественной лекарственной устойчивостью, что вряд ли было бы возможным, если предположить, что инфицирование пациентов произошло в детстве – более 20 лет назад.

Был сделан вывод о том, что, в связи с достаточно высокой вероятностью контакта больных, получающих ингибиторы ФНО- α с источниками туберкулезной инфекции, в России невозможно ограничиться, по примеру большинства стран Европы, только скринингом перед началом лечения ГИБП. Очевидно, что на фоне лечения ГИБП – в первую очередь – ингибиторами ФНО- α , больные должны регулярно проходить обследования, в ходе которых должно быть исключено развитие активного туберкулеза и оценено возможная динамика латентной туберкулезной инфекции.

В ходе **мониторинга** на фоне лечения ингибиторами ФНО- α в рамках диссертационного исследования обследовано 154 пациента (с интервалами в 6 месяцев, всего от 2 до 5 раз). При этом решали две задачи: исключалось развитие активного туберкулеза и оценивалось состояние латентной туберкулезной инфекции.

Для исключения развития активного туберкулеза проводили стандартное клинико-рентгенологическое исследование, в ходе которого у наблюдаемых в рамках настоящего исследования больных туберкулез выявлен не был (но в 3 случаях имели место неспецифические пневмонии). Однако основной задачей наблюдения фтизиатра за получающими ГИБП больными должно быть не выявление клинически манифестированного туберкулеза, а мониторинг латентной инфекции и установление момента перехода персистирующих (дормантных) МБТ к активному метаболизму и репликации на основании современных иммунологических исследований. Следует отметить, что все закономерности иммунного ответа, отмеченные на этапе скрининга, подтвердились и в ходе лечения ингибиторами ФНО- α

Из 140 обследованных на фоне лечения ингибиторами ФНО- α больных, проба Манту с 2 ТЕ дала положительный результат у 111 (79,3%), причем была слабоположительной у 20,9%, нормергической – у 40,5% и выраженной и гиперергической – у 17,9%. Отсутствовала достоверная связь результата с нозологической формой, туберкулезом в анамнезе, проводимым иммуносупрессивным лечением, полом и возрастом больных. Однако достоверно чаще положительную пробу Манту наблюдали у больных, получавших инфликсимаб (86,5% против 68,4%, $p = 0,025$), тогда как среди получавших адалимумаб достоверно чаще имел место ее отрицательный результат (33,3% против 13,8%, $p = 0,02$).

Проба с ДИАСКИНТЕСТОМ[®] на фоне лечения ингибиторами ФНО- α дала положительный результат только у 22 из 103 обследованных больных (21,4%) и не была достоверно связана с нозологической формой, системным назначением ГКС, приемом МТ, полом. Как и на этапе скрининга, положительные результаты достоверно чаще имели место у пациентов старше 50 лет (45,8% против 9,2%; $p = 0,0005$ по критерию χ^2). В отличие от пробы Манту с 2 ТЕ, отсутствовала достоверная связь результата Диаскинтеста с получением инфликсимаба или адалимумаба. Однако выявлена достоверная взаимосвязь результата пробы с ДИАСКИНТЕСТОМ[®] и туберкулеза в

анамнезе: положительная реакция получена у всех 6 из обследованных больных, перенесших туберкулез, и только у 15,3% остальных больных ($p < 0,0001$ по точному критерию Фишера).

Тест *QuantiFERON[®]-TB Gold* проведен на фоне лечения ингибиторами ФНО- α у 51 больного и получено 21,6% положительных результатов (11 чел.). Результат теста не был достоверно связан ни с одним из учитываемых в исследовании параметров.

При оценке соответствия между результатами всех трех использованных в исследовании проб (табл. 2) можно отметить отсутствие достоверной связи между результатами пробы Манту с 2 ТЕ с одной стороны и проб со специфическими туберкулезными антигенами с другой – как по факту положительного результата, так и по выраженности проб. В то же время, согласие результатов между пробой с ДИАСКИНТЕСТОМ[®] и *QuantiFERON[®]-TB Gold* (по 44 пациентам) можно оценить как приемлемое (мера согласия $\kappa = 0,4$), а взаимосвязь достоверна по критерию χ^2 ($p = 0,019$).

Таблица 2

Взаимосвязь частоты и выраженности положительных результатов пробы Манту, пробы с ДИАСКИНТЕСТОМ[®] и теста *QUANTIFERON[®]-TB Gold* на этапе мониторинга

	Проба Манту с 2 ТЕ	Проба с ДИАСКИНТЕСТОМ	Тест <i>QuantiFERON[®]-TB Gold</i>
Проба Манту с 2 ТЕ		$p = 0,06^*$ κ (каппа) = 0,11 ДИ95% 0,02-0,19	$p = 0,70^*$ κ (каппа) = 0,03 ДИ95% 0,11-0,17
Проба с ДИАСКИНТЕСТОМ [®]	$p = 0,32^{**}$		$p = 0,037^*$ κ (каппа) = 0,40 ДИ95% 0,04-0,77
Тест <i>QuantiFERON[®]-TB Gold</i>	$p = 0,11^{**}$	$p = 0,019^{**}$	

* - по точному критерию Фишера

** - по критерию χ^2

по факту положительного результата

с учетом выраженности пробы

Наибольшее внимание привлекла группа больных, у которых, на фоне приема ГИБЦ, выявлено появление положительной пробы Манту или ее

заметное нарастание в сравнении с исходными данными, что было отмечено в наблюдаемой группе больных у 55 чел. – 35,7%. Подобная динамика обычно трактуется как проявление активации латентной инфекции и начавшейся репликации ранее покоившейся микобактериальной популяции. Однако не исключено, что на фоне приема ингибиторов ФНО- α имеет место модуляция иммунного ответа и, возможно, восстановление чувствительности к туберкулину.

Из 55 больных с появлением положительной пробы Манту с 2ТЕ или нарастанием размеров папулы (например, переход из слабоположительной в нормергическую или выраженную) 44 больных получали инфликсимаб (из них появление положительной пробы Манту с 2 ТЕ отмечено у 29 чел. – 65,9% и нарастание пробы у 15 чел. – 34,1%) и 11 – адалимумаб (соответственно 9 чел. – 81,8% и 2 чел. – 18,2%). Ингибиторы ФНО- α получали по поводу АС 33 чел. (60,0%), РА – 18 чел. (32,7%) и ПА – 4 чел. (7,3%). Среди этих пациентов было практически равное число мужчин (30 чел. – 54,5%) и женщин (17 чел. – 45,5%) и не выявлено достоверного преобладания какой-либо возрастной группы. Достоверной взаимосвязи нарастания или появления положительного результата пробы Манту с 2 ТЕ с применением в качестве базисной терапии ГКС и МТ не выявлено; ни один из пациентов не болел ранее туберкулезом.

Проба с ДИАСКИНТЕСТОМ[®] проведена у 23 из 38 больных с появлением положительного результата пробы Манту с 2 ТЕ и у 6 из 17 чел. с нарастающей пробой; положительный результат получен у 6 чел. (26,1%) и 2 чел. (33,3%) соответственно.

Тест *QuantiFERON[®]-TB Gold* дал положительный результат у 2 из 12 (16,7%) обследованных больных с появлением положительного результата пробы Манту с 2 ТЕ и ни у одного из 5 больных с нарастающей пробой.

Таким образом, методы, основанные на исследовании реакции Т-лимфоцитов *in vivo* (ДИАСКИНТЕСТ[®]) и продукции γ -интерферона *in vitro* под действием специфических туберкулезных антигенов, и на этапе скрининга, и в ходе лечения ингибиторами ФНО- α дают сходные результаты, достоверно не

связанные с характером базисной иммуносупрессивной терапии и приема антагонистов ФНО- α . Различия в результатах могут быть обусловлены технологическими различиями, что требует дополнительного изучения в ходе дальнейшего наблюдения за больными.

Наиболее важна роль отрицательных результатов пробы с ДИАСКИНТЕСТОМ® и/или пробы на продукцию γ -интерферона при определении показаний к превентивному противотуберкулезному лечению. На этапе скрининга внедрение применения новых проб позволило отказаться от превентивной противотуберкулезной терапии у 65 из 172 больных (37,8%) с положительными результатами пробы Манту с 2 ТЕ, а на этапе мониторинга – почти у 80% таких больных. Остальным 22 (21,4%) пациентам с вновь выявленной положительной пробой Манту или ее выраженным нарастанием была назначена превентивная терапия изониазидом (если ранее ее не проводили), либо рекомендовано лечение двумя противотуберкулезными препаратами и/или назначение ГИБП с меньшим исом развития туберкулеза (например, ритуксимаб).

Проведенное исследование позволило сформулировать алгоритм действий по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих лечение ингибиторами ФНО- α ., который призван обеспечить все разумные меры безопасности при обеспечении широкого доступа пациентов к высокоэффективному лечению.

На этапе скрининга необходимо тщательное обследование на туберкулез в ходе, которого должны быть даны ответы на вопросы:

- Есть ли у пациента активный туберкулез? (противопоказание к назначению ингибиторов ФНО- α)
- Есть признаки перенесенного ранее туберкулеза? (необходима оценка активности изменений и решение вопроса о превентивной терапии)
- Есть ли у пациента латентная туберкулезная инфекция? (необходима оценка риска активации и решение вопроса о превентивной терапии)

На фоне терапии ингибиторами ФНО- α . необходимо проведение исследования на туберкулез не реже 1 раза в 6 месяцев, которое должно дать ответы на следующие вопросы:

- Не развился ли у пациента активный туберкулез?
- Каково состояние латентной туберкулезной инфекции? При решении

этого вопроса должны применяться пробы с использованием специфических туберкулезных антигенов (протеинов ESAT-6 и CFP-10) – проба с ДИАСКИНТЕСТОМ® или тест *QuantiFERON®-TB Gold*

ВЫВОДЫ

1. У ревматологических больных имеет место высокая частота положительных результатов пробы Манту с 2 ТЕ (до 86%), которая не коррелирует ни с нозологической формой и активностью основного заболевания, ни с проводимой иммуносупрессивной терапией, ни с наличием в анамнезе туберкулеза.

2. Проведение проб с использованием специфических туберкулезных протеинов (ESAT-6 и CFP-10) позволяет сократить показания к превентивной противотуберкулезной терапии с 86% до 30-25% на этапе скрининга и с 80% до 21% на этапе мониторинга за счет исключения наличия в организме больного активно метаболизирующей микобактериальной популяции.

3. Результаты пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТОМ®. и теста *QuantiFERON® -TB Gold* достоверно коррелируют между собой, но повседневное использование последнего затруднено вследствие высокой стоимости и необходимости специализированной лаборатории.

4. Развитие на фоне лечения ингибиторами ФНО- α активного туберкулеза у пациентов с отрицательными результатами скрининга указывает на необходимость проведения регулярного мониторинга на инфекцию *M.tuberculosis* в ходе лечения.

5. На этапе мониторинга латентной инфекции *M.tuberculosis* и в процессе лечения ингибиторами ФНО- α проба с ДИАСКИНТЕСТОМ®. и тест *QuantiF-*

ERON[®] -TB Gold должны стать основным критерием для назначения превентивной противотуберкулезной химиотерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Больные с ревматологическими заболеваниями, получающие лечение ингибиторами ФНО- α , должны рассматриваться как группа высокого риска развития туберкулеза, что требует сотрудничества ревматологов и фтизиатров на всех этапах ведения больных.

Необходим как поголовный скрининг больных на наличие активного туберкулеза, остаточных изменений и латентной туберкулезной инфекции перед началом терапии, так и мониторинг с периодичностью обследования 1 раз в 6 месяцев.

Для определения показаний к превентивной противотуберкулезной терапии у получающих ингибиторы ФНО- α больных необходим учет эпидемиологических, медицинских и социальных факторов риска. При этом проба Манту является недостаточно специфичной и требуется проведение проб с использованием специфических туберкулезных антигенов – пробы с ДИАСКИНТЕСТОМ[®] или теста *QuantiFERON[®]-TB Gold*.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Гунтупова Л.Д., Слогодкая Л.В., Кочетков Я.А., Филиппов А.В., Кубракова Е.П. Опыт фтизиатрического сопровождения ревматологических больных, получающих блокаторы фактора некроза опухоли- α // Совершенствование мед. помощи больным туберкулезом: Мат. Всерос. научно-практ. конф. с межд. участием 21-23 октября 2010 г. – СПб, 2010.- С. 315-316.

2. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогодкая Л.В., Кочетков Я.А., Гунтупова Л.Д., Куликовская Н.В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туберкулез и болезни легких.- 2011.- № 6.- С. 42-50.

3. Борисов С.Е., Слогодкая Л.В., Кочетков Я.А., Гунтупова Л.Д. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции при лечении ревматологических больных блокаторами фактора некроза опухоли- α // 18-й Российский нац. конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов.- М., 2011.- С. 252.

4. Слогодкая Л.В., Кочетков Я.А., Филиппов А.В. Диаскинтест® – новый метод выявления туберкулеза // Туберкулез и болезни лёгких.- 2011.- № 6. - С. 17-22.

5. Слогодкая Л.В., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Литвинов В.И. Чувствительность и специфичность Диаскинтеста у больных туберкулезом и нетуберкулезными заболеваниями лёгких // Российский медицинский журнал. - 2011. - № 4. - С. 15-19.

6. Слогодкая Л.В., Кочетков Я.А., Филиппов А.В., и др. Возможности применения ДИАСКИНТЕСТА® при туберкулёзе у детей и взрослых// В кн.: Научные труды к 70-летию В.И. Литвинова. - М.:МНПЦБТ, 2011. – с.40-51.

7. Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Филиппов А.В., Сельцовский П.П. Диагностические возможности Диаскинтеста у детей и взрослых при туберкулезе и нетуберкулезных заболеваниях // Материалы 3-го Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. - 2011. – С. 343.

8. Слогодкая Л.В., Кочетков Я.А., Иванова Д.А., и др. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, и лабораторного теста QUANTIFERON // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». – СПб., 2011. – С. 379-381.

9. Слогодкая Л.В., Кочетков Я.А., Филиппов А.В., Сельцовский П.П., Литвинов В.И. Чувствительность и специфичность Диаскинтеста у больных туберкулезом и нетуберкулезными заболеваниями легких // Сборник тезисов 5-ой Международной научно-практической конференции по туберкулезу и заболеваниям легких.- Баку, 2011. – С. 11-12.

10. Слогодкая Л.В., Кочетков Я. А., Филиппов А. В., Сельцовский П. П., Литвинов В. И. Чувствительность и специфичность Диаскинтеста у больных туберкулезом и нетуберкулезными заболеваниями легких // Тезисы докладов VIII Московской Ассамблеи «Здоровье столицы» 15-16 декабря 2011 г. – М., 2011. – С. 170.

11. Borisov S., Lukina G., Guntupova L., Slogotskaya L., Kochetkov Ya. Screening and monitoring of tuberculosis in patients on tumor necrosis factor antagonist therapy // Eur. Resp. J.- 2011.- Vol. 38.- Suppl. 55 / 21st Annual Congress Abstracts.- 501s.

12. Borisov S., Slogotskaya L., Guntupova L., Kochetkov Ya., Makarova N. // Tuberculosis infection in rheumatologic patients treated with tumor necrosis factor antagonists // Int. J. Tuberc. Lung Dis.- 2011.- Vol. 15.- N 11.- Suppl. 2. 42nd World Conf. On Lung Health of the Intern. Union Against TB and Lung Dis.: Abstract Book 2011.- S. 126.