

На правах рукописи

Фролова Ксения Сергеевна

**ПРОФИЛАКТИКА, ВЫЯВЛЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ
ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ
ИНГИБИТОРАМИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА**

14.01.16 - фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

**ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

Москва – 2020

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Московском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения Москвы»

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

Шовкун Людмила Анатольевна, доктор мед. наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, заведующая кафедрой туберкулеза.

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор мед. наук, профессор, Федеральное государственной автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фтизиатрии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «08» декабря 2020 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01, созданного на базе при ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по адресу: 107564 Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; www.critub.ru)

Автореферат разослан « ___ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Туберкулез в России остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, несмотря на наблюдающуюся стабилизацию основных эпидемиологических показателей в последние годы, [Богородская Е. М. и др., 2019; ЦНИИОИЗ, 2018]. Особое внимание уделяется профилактике туберкулеза в группах риска, среди которых пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), получающие иммуносупрессивные препараты, в том числе ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [Богородская Е. М. и др., 2016].

Современные методы терапии ВЗК основаны на использовании иммуносупрессивных препаратов – ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа, которые представляют собой рекомбинантные белки, производимые генно-модифицированными микроорганизмами. Длительное лечение биологическими препаратами позволяет обеспечить надежную ремиссию заболевания, предотвратить стойкую утрату трудоспособности и значительно повысить качество жизни больных [Воробьев Г. И., Халиф И. Л., 2008; Воробьев Г. И. и др., 2010; Ивашкин В. Т. и др., 2013; Dignass A. et al., 2012].

Однако, при применении данных препаратов возникает дефицит ФНО- α , ключевого медиатора гранулематозного воспаления, в результате чего нарушается процесс формирования гранулематозного воспаления, которое обеспечивает контроль над распространением туберкулезной инфекции. Поэтому лечение ингибиторами ФНО- α значительно повышает риск развития туберкулеза [Solovic I. et al., 2010].

Это определяет необходимость разработки комплекса мероприятий, направленных на профилактику, выявление и лечение туберкулезной инфекции у этих больных, содержание и объем которых зависят от условий применения генно-инженерных биологических препаратов и эпидемической ситуации по туберкулезу в конкретной стране [Solovic I. et al., 2010].

Данная проблема становится особенно актуальной в России в

настоящее время в связи с внедрением в широкую клиническую практику лечения ингибиторами ФНО- α , при сохраняющейся неблагоприятной эпидемической ситуацией по туберкулезу [Богородская Е. М. и др., 2019].

Степень разработанности темы исследования

В России в настоящее время не существует четкой единой концепции необходимого комплекса мероприятий, направленных на снижение риска развития туберкулеза у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты. На федеральном уровне алгоритм фтизиатрического сопровождения пациентов с ВЗК, получающих генно-инженерные биологические препараты, не представлен.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. №951. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» не обозначает, что пациенты, принимающие иммуносупрессивные препараты, в том числе биологические, представляют группу риска по туберкулезу и нуждаются в регулярном обследовании на туберкулез.

Согласно Санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза» (Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22 октября 2013 г. № 60, зарегистрированы в Минюсте России 6 мая 2014 г. № 32182) по эпидемическим показаниям (независимо от наличия или отсутствия признаков заболевания туберкулезом) лица, получающие кортикостероидную, лучевую и цитостатическую терапию, ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, профилактические медицинские осмотры проходят 1 раз в год.

В 2017 году издан Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза», согласно которому пациенты с хроническими неспецифическими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, а

также пациенты получающие иммуносупрессивную терапию (без уточнения биологических препаратов) должны проходить обследование на туберкулез один раз в год. Таким образом речь идет только о выявлении уже заболевших, а не профилактике туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО- α .

Цель исследования

Разработка комплекса мероприятий по профилактике, выявлению и лечению туберкулезной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника при лечении ингибиторами ФНО- α .

Задачи исследования

1. Определить варианты проявлений туберкулезной инфекции и их распространенность у больных ВЗК на этапе скрининга перед назначением ингибиторов ФНО- α (активный туберкулез, посттуберкулезные изменения, латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ)).

2. Изучить особенности проявлений, диагностики, дифференциальной диагностики с другими заболеваниями легких и лечения активного туберкулеза, развившегося у больных ВЗК на фоне лечения ингибиторами ФНО- α .

3. Оценить возможности иммунологических методов диагностики латентной и клинически манифестированной туберкулезной инфекции (пробы Манту с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ), пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)) у больных ВЗК на этапах скрининга и мониторинга на фоне лечения ингибиторами ФНО- α .

4. Определить показания к превентивной противотуберкулезной терапии перед назначением и в ходе лечения ингибиторами ФНО- α .

5. Разработать алгоритм обследования больных ВЗК на туберкулез перед назначением ингибиторов ФНО- α и в ходе такого лечения.

Научная новизна исследования

Впервые проведено изучение проявлений туберкулезной инфекции у больных ВЗК и разработан алгоритм их фтизиатрического сопровождения.

Впервые проведена сравнительная оценка риска развития туберкулеза у больных ВЗК на фоне применения ингибиторов ФНО- α .

Обосновано применение кожной пробы с АТР как критерия назначения превентивной противотуберкулезной терапии (ППТ) у больных ВЗК, проведено сопоставление с результатами пробы Манту.

Обосновано длительное фтизиатрическое наблюдение больных ВЗК, получающих лечение ингибиторами ФНО- α , как группы высокого риска развития туберкулезной инфекции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обосновано внедрение в практику обследования больных ВЗК, получающих лечение ингибиторами ФНО- α , применение кожной пробы с АТР на этапе скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции.

За счет применения более специфичного исследования – кожной пробы с АТР – сокращены показания к ППТ при использовании ингибиторов ФНО- α , что позволяет расширить доступ к эффективному лечению тяжелой группы больных ВЗК без дополнительного риска развития туберкулеза.

Разработан алгоритм обследования больных ВЗК для определения статуса туберкулезной инфекции перед назначением ингибиторов ФНО- α и в ходе лечения, что позволяет повысить безопасность данного лечения.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач в исследование с 2009 по 2018 гг. включены 832 пациента с ВЗК, которые обследованы на туберкулез перед назначением ингибиторов ФНО- α . После скрининга лечение биологическими препаратами назначено 446 пациентам, которые проходили регулярное обследование на туберкулез в ходе лечения. Всем пациентам проведен комплекс специальных исследований, направленных на решение поставленных в работе задач, который был разработан на основании международных рекомендаций и нормативной базы, принятой в Российской Федерации по обследованию больных на туберкулез в группах риска. По результатам каждого обследования формулировали заключения, которые

собраны в единую базу данных в программе Excel. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Excel. Учитывали результаты с уровнем статистической надежности ($p < 0,05$).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Скрининг на туберкулез больных ВЗК перед назначением ингибиторов ФНО- α выявляет следы перенесенного туберкулеза (излеченного спонтанно или в результате медицинских мероприятий), признаки активного туберкулеза или ЛТИ.

2. Кожные иммунологические пробы (проба Манту и проба с АТР) на туберкулез дают возможность оценить вероятность наличия ЛТИ. При сопоставлении их результатов проба с АТР отличается меньшим количеством положительных результатов. Но при учете выраженных положительных результатов обе пробы обладают высоким критерием соответствия.

3. При мониторинге на фоне лечения ингибиторами ФНО- α у больных ВЗК выявляли как случаи активного туберкулеза (3,1%), так и конверсии отрицательных иммунологических проб (пробы с АТР в 6,3% случаев, пробы Манту в 13% случаев).

4. Туберкулезный процесс, развившийся у 14 (3,1%) больных ВЗК на фоне лечения ингибиторами ФНО- α , характеризовался разнообразием клинических проявлений и вариантов течения, не зависел от особенностей течения основного заболевания, предшествующей иммуносупрессивной терапии. Отмечены случаи как с чертами первичного процесса, так и классические варианты туберкулеза, характерные для пациентов без иммуносупрессии.

5. Алгоритм фтизиатрического сопровождения больных ВЗК должен включать скрининг на туберкулез перед назначением и мониторинг в ходе лечения ингибиторами ФНО- α , проводимый не реже 1 раза в 6 месяцев. Обследование на туберкулез должно включать клиническое обследование, рентгенологическое исследование и иммунологические пробы (проба с АТР

либо проба Манту, но с учетом только выраженных положительных результатов последней).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность данных исследования подтверждена результатами статистической обработки материала и отдаленными наблюдениями за больными ВЗК, получавшими лечение ингибиторами ФНО- α .

Основные положения диссертации доложены на научно-практических конференциях, конгрессах, в том числе: ВЗК: От лаборатории к практике (Левитановские Чтения), г. Москва, ноябрь 2015 г.; XXIII Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство», г. Москва, апрель 2016 г.; IV Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров. Симпозиум «Ранняя диагностика туберкулеза в группах риска», ноябрь 2015 г.; Конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2017», г. Санкт-Петербург, октябрь 2017 г.; II Междисциплинарная Конференция «Аутоиммунные и Иммунодефицитные Заболевания», г. Москва, октябрь 2017 г.; Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Туберкулез и сочетанные инфекции: вызовы и перспективы», г. Москва, июнь 2017 г.; Российский колопроктологический форум. Всероссийская научно-практическая конференция «Достижения Современной Колопроктологии» с международным участием, Суздаль, август 2018 г.; Школа для врачей «Воспалительные заболевания кишечника в XXI веке» 9-ый образовательный курс «Все новости ВЗК» Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. Министерство Здравоохранения Московской Области, г. Москва, сентябрь 2016 г.; Заседание МОО «Московское Общество Фтизиатров» г. Москва, март 2017 г.; ERS International congress, Milan, Italy, September 2017; V Ежегодная конференция московских фтизиатров «Профилактическая противотуберкулезная работа в мегаполисе: объемы, затраты, эффективность» г. Москва, сентябрь 2017 г.; III Всероссийский конгресс «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» г. Москва,

ноябрь 2018 г.; Российская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием, посвященная всемирному дню борьбы с туберкулезом «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» г. Москва, март 2018 г.; Московская школа фтизиатров «Туберкулез на фоне медикаментозной иммуносупрессии» г. Москва, июнь 2019 г.; Московская областная научно-практическая конференция «Новое в диагностике и лечении ревматологических заболеваний» ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, 2019 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Работа выполнена по специальности 14.01.16 – фтизиатрия – области медицинской науки о туберкулезе как инфекционном заболевании человека, области исследования согласно паспорту научной специальности:

п.2. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у детей, подростков и взрослых, нарушения функции органов дыхания и других органов и систем при туберкулезе, туберкулез с сопутствующими заболеваниями, диагностика туберкулеза органов дыхания с использованием клинических, лабораторных, лучевых, бронхолегочных и других методов исследования.

п.4. Выявление, эпидемиология и статистика туберкулеза, диспансерное наблюдение за контингентами больных туберкулезом, организация борьбы с туберкулезом. Профилактика, противотуберкулезная вакцинация, химиопрофилактика, санитарная профилактика туберкулеза, лучевая диагностика, туберкулинодиагностика, бактериологическая и молекулярно-генетическая диагностика в выявлении туберкулеза, эпидемиология туберкулеза в меняющихся условиях, изучение резервуара туберкулезной инфекции и путей заражения, взаимозаражения туберкулезом человека и животных, новые формы противотуберкулезных мероприятий, диспансерной, стационарной и санаторной работы, статистической отчетности и обработки статистических данных.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, городские и федеральные учреждения гастроэнтерологического и колопроктологического профиля. Изданы методические рекомендации «Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных, получающих иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты: Методические рекомендации №133» Департамент здравоохранения города Москвы и Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом, г. Москва (2019 г.).

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных положений диссертации на соискание ученых степеней.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации

Работа выполнена в рамках темы № АААА-А17-117060510015-9 Программы Департамента здравоохранения города Москвы «Научное обеспечение медицинской помощи», п. 5.1.1.

Личный вклад соискателя

Автором лично проводились планирование и набор материала исследования в течение 9 лет (2009-2018 гг.), курация пациентов, анализ и обобщение результатов с разработкой алгоритма фтизиатрического сопровождения данной категории больных, аналитический обзор литературы, систематизация клинических наблюдений (случаев развития активного туберкулеза, включая ведение и лечение этих больных на стационарном этапе), подготовка публикаций и выступлений.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 206 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований,

заклучения и выводов. В тексте содержится 18 рисунков и 38 таблиц. Библиография включает 252 источника литературы, из них 78 на русском и 174 на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач проведено проспективное открытое обсервационное одноцентровое исследование в период с 2009 по 2018 гг.

Протокол исследования включал скрининг туберкулезной инфекции перед назначением ингибиторов ФНО- α и процедуру мониторинга в ходе лечения этими препаратами, а также проведение превентивной противотуберкулезной терапии при выявлении показаний.

Обследование с целью скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции включало: сбор анамнеза, жалоб, физикальное обследование, рентгенологическое обследование, применение иммунологических проб (проба Манту с 2 ТЕ и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным), микробиологические исследования. Обследование в ходе лечения проводили не реже 1 раза в 12 месяцев, в большинстве случаев – 1 раз в 6 месяцев. При появлении жалоб и симптоматики, схожей с проявлениями туберкулеза, пациенты с ВЗК направлялись на внеочередное обследование к фтизиатру.

Задачами скрининга являлось определение у пациентов с ВЗК факторов риска развития туберкулеза (остаточных посттуберкулезных изменений, сведений о туберкулезе в анамнезе, ЛТИ).

Задачами мониторинга являлись раннее выявление признаков активного туберкулеза у больных ВЗК на фоне биологической терапии и контроль ЛТИ, как выявленной на этапе скрининга, так и в ходе лечения, с определением показаний к проведению курса превентивного противотуберкулезного лечения. При выявлении показаний пациентам проводили ППТ, как правило, в течение трех месяцев.

На базе протокола исследования была создана полицевая база данных для централизованного мониторинга туберкулезной инфекции (реализована в системе Microsoft Excel).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 6.0. с использованием 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ), критерия χ^2 или точного критерия Фишера, количественных – критерия Манна-Уитни либо t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении признака). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ГБУЗ «Московский научно-практический центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» в течение 2009-2018 гг. проведен скрининг туберкулезной инфекции у 832 больных воспалительными заболеваниями кишечника, 446 (53,6%) из которых затем обследовались на туберкулез в ходе лечения генно-инженерными биологическими препаратами (от 1 до 11 раз).

Пациенты были направлены на обследование из различных учреждений Москвы и Московской области. Среди 832 пациентов с ВЗК, у 462 (55,5%, 95%ДИ 52,1-58,9%) диагностирована БК, а у 370 (44,5%, 95%ДИ 41,0-47,8%) – ЯК. В исследование было включено 443 (53,2%, 95%ДИ 49,8-56,6%) мужчины и 389 (46,7%, 95%ДИ 43,3-50,1%) женщин. Возраст мужчин и женщин варьировал от 14 до 76 лет, составляя в среднем 33,6 года (95%ДИ 32,4–34,8 года) у мужчин и 36,5 года (95%ДИ 35,1–37,8 года) у женщин. При статистическом сопоставлении частоты диагностики БК и ЯК в различных возрастных и половых группах достоверных закономерностей выявлено не было.

Продолжительность ВЗК составляла от одного года до 32 лет, в 41,8% случаев она составила более 5 лет. Кишечные осложнения (наружные и внутренние свищи, стриктуры желудочно-кишечного тракта, анальные трещины, абсцессы и инфильтраты брюшной полости) отмечены у 138

(16,8%, 95%ДИ 14,2-19,3%) пациентов, в большинстве случаев – у больных БК (97,1% из всех больных с выявленными осложнениями, 95%ДИ 94,3-99,9%). Системные осложнения (поражение глаз, артриты и артралгии, узловая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит) – у 97 (11,8%, 95%ДИ 9,6-14,0%) пациентов, существенных различий в группах ВЗК не выявлено. Оперативное вмешательство по поводу ВЗК и их осложнений проведено 97 (11,8%, 95%ДИ 9,6-14,0%) пациентам, в 96% случаев – больным с БК.

Из 832 больных на этапе базисной терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС) лечились 687 (82,6%, 95%ДИ 80,0-85,6%) человек, а 485 человек (54,9-61,6%) принимали цитостатики и антиметаболиты (азатиоприн, метотрексат). Начальная суточная доза ГКС составляла 1-2 мг/кг и оставалась на уровне 30-60 мг/сутки в зависимости от тяжести состояния. Комбинированная базисная терапия (ГКС + цитостатики или антиметаболиты) проводилась в 49,6% случаев, монотерапия одним из иммуносупрессивных препаратов – в 41,7% случаев, без применения иммуносупрессивных препаратов – всего 8,7%.

По результатам скрининга сведения о перенесенном ранее туберкулезе были получены у 25 пациентов (3,0%, 95%ДИ 1,8-4,2%). При рентгенологическом исследовании у 46 (5,5%, 95%ДИ 4,0-7,0%) пациентов выявлены изменения в органах грудной клетки: у 29 (6,3%) из 462 пациентов с БК, у 17 (4,6%) из 370 – с ЯК. При этом, в 3,2% случаев (у 27 из 832 обследованных пациентов, 95%ДИ 2,0-4,5%, или у 27 из 46 пациентов с патологией в легких – 58,7%, 95%ДИ 44,4-72,9%) выявленные изменения представлены характерными для перенесенного туберкулеза остаточными изменениями (кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах и/или легочной ткани, фиброзные изменения легочной ткани и плевральных листков), у остальных 19 из 46 пациентов (41,3%, 95%ДИ 27,0-55,5%) преимущественно представлены неспецифическими изменениями.

Проба Манту с 2 ТЕ на скрининге использована у 267 из 832 (32%, 95%ДИ 28,9-35,3%) пациентов. Положительный результат получен у 77 из 267 обследованных (28,8%, 95%ДИ 23,4-34,3%). Выраженные и гиперергические результаты туберкулиновой пробы отмечены у 25 (9,4%, 5,8-12,9%).

Выявлена достоверная связь результатов пробы Манту с наличием у больных остаточных посттуберкулезных изменений в легких. Положительный результат пробы Манту был отмечен у 10 (76,9%, 95%ДИ 53,9-99,9%) из 13 пациентов, перенесших туберкулез, а при отсутствии посттуберкулезных изменений – у 67 из 254 (26,4%, 95%ДИ 20,9-31,8%) ($p < 0,0001$ по критерию χ^2). Выраженный положительный и гиперергический результаты пробы Манту из 13 пациентов, перенесших туберкулез, выявлены у пяти (38,5%, 95%ДИ 11,9-65,0%), а при отсутствии посттуберкулезных изменений – у 20 из 254 (7,9%, 95% ДИ 4,6-11,2%), ($p = 0,0002$ по критерию χ^2).

Проба с АТР на этапе скрининга проведена 777 из 832 (93,4%, 95%ДИ 91,7-95%) пациентов. Положительный результат был отмечен у 29 из 777 обследованных пациентов (3,7%, 95%ДИ 2,4-5,0%). Выраженный положительный и гиперергический результаты отмечены 25 из 77 обследованных (3,2%, 95%ДИ 2,0-4,5%).

Также была достоверной связь результатов пробы с АТР и наличия посттуберкулезных изменений органов дыхания ($p < 0,0001$ по критерию χ^2): из 22 пациентов, перенесших туберкулез, положительный результат был отмечен у 10 (45,5%, 95%ДИ 24,6-66,3%), а при отсутствии посттуберкулезных изменений – только у 19 из 755 (2,5%, 95%ДИ 1,4-3,6%). Выраженный положительный и гиперергический результаты пробы с АТР из 22 пациентов, перенесших туберкулез, выявлены у восьми (36,3%, 95%ДИ 16,2-56,5%), а при отсутствии посттуберкулезных изменений у 17 из 755 (2,2%, 95% ДИ 1,2-3,3%), ($p < 0,0001$ по критерию χ^2).

Положительные результаты пробы с АТР были зарегистрированы достоверно ($p < 0,01$) реже, чем пробы Манту, как у пациентов с посттуберкулезными изменениями, так и без них (для пробы Манту 76,9% и 26,4% соответственно, для пробы с АТР 45,5% и 2,5% соответственно).

Результаты обеих проб равно не зависели от длительности и характера течения ВЗК, проведенного оперативного лечения, а также наличия кишечных или системных осложнений, иммуносупрессии в прошлом, как медикаментозной, так и обусловленной основным заболеванием. Это доказывает и достоверно большая доля положительных результатов проб у пациентов, перенесших туберкулез.

Сопоставление результатов пробы Манту и пробы с АТР проведено на основании данных 230 пациентов, которым обе пробы были проведены в рамках одного и того же скринингового обследования.

Совпадение результатов проб по факту положительного либо отрицательного результата (при любом размере папулы) отмечено у 176 из 230 пациентов (76,5%, 95%ДИ 71,0-82,0%): обе пробы были положительными у 14 пациентов (6,0%, 95%ДИ 3,0-9,1%) и обе отрицательными – у 162 пациентов (70,4%, 95%ДИ 64,5-76,4%). Дискордантные результаты, отмеченные у 54 из 230 обследованных (23,5%, 95%ДИ 18,0-28,9%), в большинстве случаев (98,1% – 53 пациента) обусловлены отрицательной пробой с АТР у пациентов с положительной пробой Манту. Положительный результат пробы с АТР у пациентов с отрицательной пробой Манту имел место только в 1,9% (один пациент). Отмечено наличие достоверной связи результатов пробы Манту и пробы с АТР по критерию χ^2 ($p < 0,05$) при критерии согласия κ (каппа) равном 0,37 (95%ДИ 0,29-0,43), что соответствует допустимому уровню согласия.

При учете факта наличия только выраженной или гиперергической реакции, совпадение результатов пробы Манту и пробы с АТР имело место в 93,0% (172 из 185 обследованных, 95%ДИ 89,3-96,7%) а доля дискордантных результатов снизилась до 7,0% (13 пациентов, 95%ДИ 3,3-10,7%) – т.е.

уровень согласованности проб достоверно повысился ($p < 0,0001$). Доля пациентов с выраженной или гиперергической пробой Манту и с отсутствием гиперергии при пробе с АТР составила 6,5% (12 пациентов, 95%ДИ 2,9-10,0%), а выраженная или гиперергическая проба с АТР не сопровождалась подобными результатами пробы Манту всего у 0,5% обследованных (1 пациент, 95%ДИ 0-1,6%). Критерий соответствия κ (каппа) при этом вырос до оценки уровня соответствия 0,62 (95%ДИ 0,52-0,72), что есть высокий уровень соответствия.

Таким образом проба Манту с 2 ТЕ и проба с АТР, имеющие невысокий уровень соответствия при учете только факта положительного или отрицательного результата, становятся вполне сопоставимыми при учете исключительно выраженных положительных реакций ($\kappa = 0,62$).

После прохождения скрининга и, при необходимости, превентивного противотуберкулезного лечения, курс лечения ГИБП был начат 446 (из 832 обследованных, 53,6%) пациентам: 285 – с БК и 161 – с ЯК. Всего проведено 626 курсов лечения биологическими препаратами: инфликсимаб получал 221 пациент (542,5 человеко-лет), адалимумаб – 212 (414,0 человеко-лет), цертолизумаба пэгол – 114 (136 человеко-лет), голимумаб – 50 (62,8 человеко-лет), ведолизумаб – 14 (11,6 человеко-лет).

На фоне лечения 446 больных ВЗК ингибиторами ФНО- α туберкулез развился у 14 (3,1%, 95%ДИ 1,5-4,7%) пациентов. У трех заболевших туберкулезом до 2015 года, когда были введены клинические рекомендации по мониторингу туберкулеза у пациентов ревматологического профиля, получающих ГИБП [55], скрининг включал только рентгенологическое исследование, у остальных заболевших проведен в полном объеме.

Среди заболевших, возраст которых составлял от 18 до 68 лет на момент выявления, было восемь мужчин и шесть женщин; шесть пациентов были с БК и восемь – с ЯК. Продолжительность ВЗК к моменту выявления туберкулеза составляла от 1 года до 11 лет. Кишечные осложнения у заболевших не выявлены, у одного пациента отмечены внекишечные

проявления в виде артралгий. Оперативное лечение по поводу ВЗК не проводили. ГКС в качестве базисной терапии получали 12 пациентов (85,7%, среди не заболевших туберкулезом – 82,5%), а иммуносупрессоры (азатиоприн) и антимаетаболиты были назначены девяти пациентам (64,0%, среди не заболевших туберкулезом – 58,3%). Туберкулез в анамнезе отмечен у 7,1% заболевших (одна из 14 пациентов, среди не заболевших – у 3,0%, 25 из 832 обследованных, $p = 0,913$). Туберкулезный процесс у заболевших был представлен различными формами: в 35,7% случаев процесс в легких расценен как инфильтративный, в 21,4% – диссеминированный. Еще в 21,4% туберкулез имел выраженные черты первичного с поражением внутригрудных лимфоузлов и легких (в одном случае – с лимфобронхиальным свищем). В 21,4% случаев имел генерализованный характер. Внелегочные локализации отмечены в периферических лимфатических узлах, внутрибрюшных лимфатических узлах, ткани печени, селезенки, почек, в одном случае отмечен туберкулезный хориоретинит. Наличие полостей распада выявлено у 4 (28,6%) заболевших. Бактериовыделение зафиксировано у 12 (85,7%) пациентов, причем множественная лекарственная устойчивость микобактерий выявлена у четырех из них (33,3% случаев бактериовыделения), а еще у одной пациентки – монорезистентность к стрептомицину.

Исходно положительная проба Манту отмечена только у двух (14,3%) заболевших туберкулезом. Проба с АТР была проведена на этапе скрининга 11 пациентам (у трех только проба Манту) и у всех была отрицательной.

Из заболевших 11 пациентов проба с АТР повторена на фоне лечения ингибиторами ФНО- α девяти больным (в двух случаях при явных проявлениях туберкулеза проба с АТР была сочтена излишней). Проба с АТР сохранялась отрицательной в момент выявления туберкулеза только у одного пациентов, у остальных восьми (88,8%) отмечено появление положительных результатов с размером папулы более 15 мм во всех случаях.

Среди заболевших туберкулезом 11 пациентов получали лечение инфликсимабом (5,0% от 221 получавших этот препарат, 95%ДИ 2,0–7,9%), два пациента – цертолизумаба пэгол (1,8% от 114 лечившихся этим препаратом, 95%ДИ 0–4,2%) и один – адалимумаб (0,5% лечившихся, 95%ДИ 0–1,4%). Длительность лечения инфликсимабом до развития туберкулеза составила 49,3 человеко-лет, цертолизумаба пэголом – 68 человеко-лет, адалимумабом – 414 человеко-лет.

Лечение пациентов проводили в соответствии с действующими Федеральными клиническими рекомендациями с учетом спектра лекарственной устойчивости выделенных микобактерий [52]. У пяти пациентов эффективно реализован стандартный I/III режим химиотерапии с удовлетворительной переносимостью, в двух случаях длительность интенсивной фазы была продлена из-за распространенности процесса (до 10 и до 12 месяцев). У пяти проведена модификация стандартных режимов с включением препаратов резерва из-за плохой переносимости противотуберкулезных препаратов и/или противопоказания к их назначению. Четыре пациента получали лечение по IV режиму химиотерапии.

В ходе курса противотуберкулезного лечения все пациенты не продолжали прием салицилатов (сульфасалазин, месалазин) и ГКС с системным действием.

В ходе мониторинга больных ВЗК на фоне лечения ингибиторами ФНО- α проба с АТР проведена повторно 1487 раз 442 пациентам. Появление положительной пробы с АТР на фоне лечения отмечено в 6,3% случаев (у 28 из 442 обследованных повторно, 95%ДИ 4,0-8,6%): на инфликсимабе – в 6,6% случаев (средняя длительность лечения до положительной конверсии – 21,5 человеко-лет), на адалимумабе – в 3,8% (средняя длительность лечения до положительной конверсии пробы – 41,7 человеко-лет), на цертолизумаба пэголе – в 9,9% (средняя длительность лечения до положительной конверсии – 6,2 человеко-лет), на голимумабе – в 13,3% (средняя длительность лечения до положительной конверсии – 7,8 человеко-лет).

Пациенты с впервые выявленной положительной конверсией иммунологических проб на фоне биологической терапии не отличались более выраженной иммуносупрессивной базисной терапией, в большем проценте случаев были отмечены наличие туберкулеза в анамнезе (3,2% у пациентов до начала лечения и 17,8% у пациентов с положительной конверсией на фоне биологической терапии) и остаточные посттуберкулезные изменения в легких (3,0% у пациентов до начала лечения ингибиторами ФНО- α и 42,8% у пациентов с конверсией проб на фоне биологической терапии). Это свидетельствует о том, что у пациентов с ВЗК на фоне лечения ингибиторами ФНО- α произошло оживление туберкулезной инфекции в организме.

Появление у больных ВЗК на фоне терапии ингибиторами ФНО- α положительной пробы с АТР значительно повышает шансы на развитие туберкулеза (ОШ = 115,7, 95%ДИ отношения шансов 14,0-958,1). Таким образом, проба с АТР при наличии факта ее положительной конверсии обладает достаточной диагностической эффективностью (93,4%) при достаточно сбалансированных специфичности (93,5%) и чувствительности (88,8%), что соответствует данным, полученным у пациентов без клинически значимой иммуносупрессии.

В ходе мониторинга на фоне лечения ГИБП проба Манту проведена повторно 138 пациентам. Появление положительной пробы Манту отмечено в 13% случаев (у 18 из 138 обследованных повторно с применением пробы Манту, 95%ДИ 7,4-18,7%): на инфликсимабе – в 10% случаев (средняя длительность лечения инфликсимабом до положительной конверсии – 29,6 человеко-лет), на адалимумабе – в 21,9% (средняя длительность лечения до положительной конверсии – 4,3 человеко-года), на цертолизумаба пэголе – в 14,3% (средняя длительность лечения до положительной конверсии – 3,7 человеко-лет). На фоне лечения голимумабом положительных конверсий пробы Манту не отмечено.

Достоверных различий как в частоте развития случаев заболевания, так и в частоте положительных конверсий пробы с АТР и пробы Манту, при

лечении разными ингибиторами ФНО- α не отмечено. На фоне лечения инфликсимабом и цертолизумабом с большей частотой (по сравнению с другими препаратами) отмечены случаи развития активного туберкулеза; положительная конверсия и усиление пробы с АТР в большем проценте случаев отмечены на фоне лечения цертолизумаба пэголом и голимумабом. Однако полученные различия статистически не достоверны.

При сопоставлении результатов пробы Манту и пробы с АТР, проведенных во время проведения биологической терапии, также, как и на этапе скрининга, отмечена более высокая специфичность пробы с АТР в сравнении с пробой Манту.

Пациенты, включенные в исследование и получавшие ингибиторы ФНО- α , были разделены на 2 группы:

1. С 2009 года по конец 2014 года (до введения алгоритма обследования на туберкулез) – 135 больных;
2. С 2015 года по конец 2018 года (после введения алгоритма обследования на туберкулез) – 331 больной.

Пациенты в обеих группах не отличались по объему базисной иммуносупрессивной терапии на ранних этапах, были идентичны по возрастному составу. Среди 135 пациентов, наблюдавшихся с 2009 по 2014 гг. на фоне биологической терапии, выявлено восемь (5,9%, 95%ДИ 1,9-9,9%) случаев активного туберкулеза, из них у троих скрининг перед назначением ингибиторов ФНО- α не был неполноценный. Среди 331 пациента, наблюдавшегося с 2015 по 2018 гг. на фоне лечения ингибиторами ФНО- α , шесть (1,8%, 95%ДИ 0,4-3,3%) заболело активным туберкулезом, все прошли полное скрининговое обследование до начала лечения и наблюдались один раз в шесть месяцев во время приема ингибиторов ФНО- α с проведением рентгенологического исследования и иммунологических проб. После введения строгого алгоритма обследования на туберкулез больных ВЗК с 2015 года относительный риск развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО- α снизился в 2 раза (ОР 0,49 при 90%ДИ 0,33-0,73).

Скрининг на туберкулез и регулярный мониторинг в ходе лечения ингибиторами ФНО- α являются ключевыми механизмами снижения риска развития туберкулеза за счет определения у пациентов факторов риска развития туберкулеза (остаточных посттуберкулезных изменений, сведений о туберкулезе в анамнезе, ЛТИ) и раннего выявления признаков специфического иммунного ответа на туберкулезные антигены.

Всего на этапе скрининга и в ходе лечения ингибиторами ФНО- α превентивная противотуберкулезная терапия (ППТ) была назначена 55 пациентам. Показаниями являлись (в различных сочетаниях): положительная проба с АТР (в 92,0% случаев назначения ППТ), выраженные положительные и гиперергические результаты пробы Манту (в 77,8% случаев назначения ППТ), выявление остаточных посттуберкулезных изменений (38,2% получавших ППТ).

Превентивное противотуберкулезное лечение назначали на 12 недель, в большинстве случаев проводили монотерапию изониазидом (78,2%), в 18,1% случаев назначены два препарата (изониазид и пиразинамид – восемь пациентов, изониазид и этамбутол – два пациента), в 1,8% случаев – изониазид, пиразинамид и этамбутол, и еще в 1,8% – изониазид, этамбутол, моксифлоксацин. Несмотря на патологию кишечника, переносимость ППТ была удовлетворительная, в одном случае (1,8%) отмечено усугубление гастроинтестинальной симптоматики к концу второй недели.

После проведения курса ППТ, на фоне лечения ингибиторами ФНО- α , проба с АТР была повторно проведена у 37 (из 55 получавших ППТ, 67,3%) пациентов: у четырех (10,8%) выявлено усиление пробы, у восьми (21,6%) – уменьшение размеров папулы, а у 25 (67,6%) проба оставалась стабильной. Проба Манту после проведения ППТ повторно проведена 15 пациентам, из них только у одного (6,7%) отмечено нарастание размера папулы, у 11 (73,3%) оставалась стабильной и у троих (20%) – уменьшение размеров.

На фоне лечения ингибиторами ФНО- α среди 19 пациентов, получивших ППТ по показаниям, ни одного случая развития активного

туберкулеза не отмечено. Среди 427 пациентов, проходивших лечение ингибиторами ФНО- α , но не получавших ППТ, туберкулез развился у 14 пациентов. Соответственно, риск развития туберкулеза после проведения превентивного противотуберкулезного лечения снизился в 4 раза (ОР = 0,26 при 90% 0,02-2,77).

Таким образом, комплекс мероприятий по профилактике и снижению риска развития туберкулеза у больных ВЗК, должен включать не только скрининг перед назначением ингибиторов ФНО- α , но и регулярный мониторинг один раз в шесть месяцев на фоне проведения биологической терапии. Обследование на туберкулез должно включать рентгенологическое исследование и повторные иммунологические пробы. Соблюдение алгоритма обследования на туберкулез больных ВЗК, получающих ингибиторы ФНО- α , снижает риск развития туберкулеза в 2 раза.

Проведение превентивного противотуберкулезного лечения больным ВЗК как на этапе скрининга, так и в ходе лечения ингибиторами ФНО- α , при наличии показаний, в 4 раза снижает риск развития туберкулеза, несмотря на выраженное иммуносупрессивное действие данных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Для больных ВЗК характерна сравнительно небольшая распространенность как посттуберкулезных изменений (по данным рентгенологического обследования, включая КТ - 3,2%), так и ЛТИ (2,5% обследованных, не имевших посттуберкулезных изменений органов дыхания).

2. Туберкулез развился на фоне лечения ингибиторами ФНО- α у 14 (3,1%, 95%ДИ 1,5-4,8%) пациентов, причем развитие туберкулеза не связано с особенностями течения ВЗК, характером базисной терапии или наличием посттуберкулезных изменений. Риск развития туберкулеза в большей степени связан с применением того или иного биологического препарата. На один случай заболевания приходилось 49,3 человеко/лет лечения инфликсимабом, 68,0 человеко/лет лечения цертолизумаба пеголом, 414,0

человеко/лет лечения адалимумабом.

3. Туберкулезный процесс, который развился на фоне лечения ингибиторами ФНО- α у больных ВЗК, отличается разнообразием клинических проявлений и вариантов течения. Отмечены случаи с чертами первичного процесса и классические варианты, характерные для пациентов без иммуносупрессии. Лечение туберкулеза у больных ВЗК было высоко эффективным (прекращение бактериовыделения в 100% случаев, закрытие полостей распада в 100% случаев), несмотря на тяжелую сопутствующую патологию и высокий риск непереносимости ряда препаратов.

4. Иммунологические пробы могут служить методом диагностики ЛТИ у больных ВЗК, несмотря на массивную фоновую иммуносупрессию. На скрининге положительный результат пробы с АТР выявлен у 3,7% обследованных, а пробы Манту – у 28,8% обследованных при критерии соответствия = 0,37. При учете только выраженных положительных и гиперергических результатов проб коэффициент соответствия повысился до 0,62. На фоне лечения ингибиторами ФНО- α конверсия пробы Манту отмечена у 13,0% обследованных, конверсия пробы с АТР – у 6,3%. Из 9 пациентов, которым проведена повторно проба с АТР в момент выявления активного туберкулеза, у восьми (88,8%) отмечена положительная конверсия.

5. Показаниями к проведению ППТ перед назначением и на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли- α (в различных сочетаниях) являются положительная проба с АТР, выраженная положительная и гиперергическая реакция пробы Манту и наличие посттуберкулезных изменений. При выявлении показаний превентивное противотуберкулезное лечение проведено в общей сложности 6,6% случаев (55 из 832 пациентам, 95%ДИ 4,9-8,3%).

6. Фтизиатрическое сопровождение больных ВЗК при массивной иммуносупрессии с использованием ингибиторов ФНО- α должно включать скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции на фоне лечения с назначением ППТ и ориентировкой на иммунологические пробы

(положительная проба с АТР или выраженные результаты пробы Манту (папула 15 мм и более) с учетом дополнительных факторов риска (сведения о туберкулезе анамнезе, наличие посттуберкулезных изменений).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения безопасности лечения ингибиторами ФНО- α больных ВЗК необходимо постоянно фтизиатрическое сопровождение.

2. Фтизиатрическое сопровождение при лечении ингибиторами ФНО- α должно включать комплекс мероприятий по раннему выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза у данной группы больных.

3. Больные ВЗК, получающие лечение ингибиторами ФНО- α , нуждаются не только в скрининге туберкулеза перед началом лечения, но и в регулярном обследовании в дальнейшем на фоне лечения не реже 1 раза в 6 месяцев, направленном на исключение развития активного туберкулеза и мониторинг латентной туберкулезной инфекции.

4. Обследование на туберкулез как на этапе скрининга, так и входе лечения ингибиторами ФНО- α должно включать клиническое обследование, рентгенологическое исследование и иммунологические пробы на туберкулез (проба с АТР или проба Манту с 2 ТЕ, но следует учитывать только выраженные положительные результаты последней).

5. При выявлении показаний (положительный результат пробы с АТР и/или выраженный положительный или гиперергический результат пробы Манту, наличие остаточных изменений в легких после спонтанно излеченного или в ходе медицинских мероприятий туберкулеза) как перед назначением, так и в ходе лечения ингибиторами ФНО- α показано проведение превентивной противотуберкулезной терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Фролова К.С., Борисов С.Е. Риск развития туберкулеза у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ИФНО-альфа // Колопроктология. – 2018. – №1 (63). – с. 49-56.

2. Фролова К.С., Борисов С.Е., Слуцкая О.М. Туберкулезная инфекция у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами ФНО-альфа // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – №2 – с. 31-41.

3. Фролова К. С., Борисов С. Е. Мониторинг латентной туберкулезной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами ФНО- α // Туберкулез и социально значимые болезни легких. – 2020. – №1. – с. 20-25.

4. Гунтупова Л.Д., Зюзя Ю.Р., Фролова К.С., Борисов С.Е., Филиппов А.В. (ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ») Микобактериальная инфекция при иммуносупрессии // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – №1 – с. 63-64.

5. Фролова К.С., Слуцкая О.М. Генерализованный туберкулез у пациентки с болезнью Крона на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли альфа// Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – №4 – с. 37-44.

6. Фролова К. С. Туберкулез у больных неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли альфа // Туберкулез и социально значимые болезни легких. – 2015. – №2. – с. 88-89.

7. Фролова К. С., Кузьмин А. В., Гунтупова Л. Д., Борисов С. Е. Скрининг туберкулезной инфекции перед назначением генно-инженерных биологических препаратов у больных воспалительными заболеваниями кишечника // Туберкулез и социально значимые болезни легких. – 2015. – №2. – с. 69-71.

8. Фролова К.С. Профилактика туберкулеза у больных воспалительными заболеваниями кишечника, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли – альфа // Сб. мат. Российской научно-практ. конференции молодых ученых с межд. участием, посв. всемирному дню борьбы с туберкулезом «Современные инновационные технологии в

эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (г. Москва, ЦНИИТ, 22-23 марта 2018 г.). – с. 42-44.

9. Borisov S., Frolova K. Pulmonary lesions in patients with inflammatory bowel disease – the baseline and under anti-tumor necrosis factor therapy // Eur Respir J – 2017. – Vol. 50 (Suppl. 61). – PA362 DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA362

10. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты: Методические рекомендации №133 / Департамент здравоохранения города Москвы, Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом. – М., 2019. – 29 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТР	<i>Аллерген туберкулезный рекомбинантный</i>
БК	<i>Болезнь Крона</i>
ВЗК	<i>Воспалительные заболевания кишечника</i>
ГИБП	<i>Генно-инженерные биологические препараты</i>
ГКС	<i>Глюкокортикостероиды</i>
ДЗМ	<i>Департамент здравоохранения Москвы</i>
МСКТ	<i>Мультисрезовая компьютерная томография</i>
ЛТИ	<i>Латентная туберкулезная инфекция</i>
МНПЦ БТ	<i>Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы</i>
ПТП	<i>Противотуберкулезные препараты</i>
ППТ	<i>Превентивная противотуберкулезная терапия</i>
РХТ	<i>Режим химиотерапии</i>
ТЕ	<i>Туберкулиновые единицы</i>
ФНО-	<i>Фактор некроза опухоли</i>
ЯК	<i>Язвенный колит</i>