

Методические руководства

Скрининг и мониторинг туберкулёзной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты

Год утверждения (частота пересмотра): **2015 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: МР94

URL:


МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация ревматологов России**

Рабочая группа

Лукина Г.В., Борисов С.Е., Сигидин Я.А., Белов Б.С., Смирнов А.В.

Настоящие рекомендации были рецензированы независимыми экспертами по доступности для понимания врачей ревматологов, врачей первичного звена и участковых терапевтов, оценки их важности для повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались рабочей группой, регистрировались изменения каждого пункта рекомендаций. Предварительные рекомендации были представлены для дискуссии в 2014г. на ежегодной научно-практической Конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, на совещании профильной комиссии МЗ РФ по специальности «ревматология» и Пленуме правления Ассоциации ревматологов России и выставлены для широкого обсуждения на официальном сайте ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и АРР (www.rheumatolog.ru).

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок сведен к минимуму.

Данные клинические рекомендации были утверждены на заседании Пленума правления АРР, проведенного совместно с профильной комиссией МЗ РФ по специальности «ревматология» 21 марта 2015г.

Конфликт интересов не заявляется.

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются систематические обзоры в последней доступной версии TheCochraneLibrary, базы данных Medline, PubMed (систематические обзоры (мета-анализы), рандомизированные клинические испытания, когортные исследования или исследования случай-контроль, статьи обзорного характера. Глубина поиска 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

Таблица 1

Уровни доказательности, принятые при разработке данных рекомендаций

| | |
|----------|--|
| А | <ul style="list-style-type: none">• высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию |
| В | <ul style="list-style-type: none">• высококачественный (++) обзор или систематический обзор когортных исследований или исследований случай-контроль или• высококачественное (++) когортное исследование или исследование случай контроль с очень низким уровнем систематической ошибки или• РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию. |
| С | <ul style="list-style-type: none">• когортное исследование или исследование случай контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким уровнем систематической ошибки (+), результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию или• РКИ с очень низким или невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого не могут быть непосредственно распространены на соответствующую российскую популяцию. |

| | |
|----------|---|
| D | <ul style="list-style-type: none">• описание серии случаев или• неконтролируемое исследование или• мнение экспертов |
|----------|---|

Введение

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

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?

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.

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 установлены наличие или отсутствие в прошлом у больного активного туберкулеза любой локализации или прохождения 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.

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 выража 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.

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* (QuantiFERON[®]-TB Gold.), кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскинтест[®]).

Проба Манту с внутрикожным введением 2 ТЕ перед назначением лечения ГИБП должна быть проведена каждому пациенту

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

Пробу Манту с 2ТЕ должна проводить по назначению врача специально обученная в противотуберкулезном диспансере медицинская сестра, имеющая ежегодно подтверждаемый допуск к проведению туберкулино- диагностики.

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.

Диагностические тесты, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами *in vitro* ИФН-γ.

В настоящее время существует два коммерческих диагностических теста, основанных на данной технологии. Один из них, *QuantiFERON®-TB Gold* (зарегистрированный в России), 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.

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.

В России разработан препарат **Диаскинтест®**, представляющий собой комплекс рекомбинантных белков *CFP-10* 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»

Лица старше 18 лет с сомнительными и положительными реакциями на Диаскинтест® 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 с: 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.

Выбор между пробой с Диаскинтестом® или QuantiFERON-TB Gold должен проводиться с учетом их доступности и наличия противопоказаний.

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

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.

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.

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 туберкулезом 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.

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 (QuantiFERON-TB Gold) 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.

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.

ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ С ЦЕЛЬЮ МОНИТОРИНГА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

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.

Обследование на туберкулез больных, получающих ГИБП, следует проводить в плановом порядке не реже 1 раза в 6 месяцев для исключения развития активного туберкулеза, аналогично срокам, рекомендуемым в приложении к Постановлению Правительства Российской Федерации «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 25 декабря 2001 г. № 892.

В общем случае контрольное обследование должно включать клиническое обследование, проведение туберкулиновой пробы и рентгенографии легких в двух проекциях.

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 завершения курса полноценного комплексного лечения туберкулеза в соответствии с действующими методическими документами.

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, выявляющих наличие в организме пациента популяции активно метаболизирующих МБТ - т.е. проб на высвобождение ИФН- γ и/или пробы с рекомбинантным туберкулезным антигеном (Диаскинтестом[®])

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. 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.

Объем противотуберкулезной терапии определяется фтизиатром

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 в независимости 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 пациентов ГИБП.

Наибольший риск туберкулеза связан с приемом ингибиторов ФНО- α (цертолизумаб-пегол, адалимумаб, инфликсимаб, и, в меньшей мере степени (по некоторым литературным данным) - этанерцепт. 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.

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.

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.