



## ФТИЗИАТРИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ЛИЦ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

В. В. ТИНЬКОВА, М. В. ЛЕХЛЯЙДЕР, Л. Е. ГРУНИНА, К. В. САВЕЛЬЕВА

ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Челябинск, РФ

**Цель:** обобщение опыта работы по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у лиц, получающих генно-инженерные иммунобиологические препараты, в Челябинской области за период с 2014 по 2018 г.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 372 человека, женщин было 206 (55,4%), мужчин – 166 (44,6%). Средний возраст пациентов составил  $43,85 \pm 1,4$  года, без различий по полу. Для анализа представлено 372 амбулаторных карты, в которых содержались сведения о 1 192 визитах пациентов, направленных для скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции при лечении генно-инженерными иммунобиологическими препаратами.

**Результаты.** Проанализированы этапы внедрения и результаты мероприятий по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у лиц, получающих терапию генно-инженерными иммунобиологическими препаратами, на региональном уровне за 2014-2018 гг. Разработан и внедрен алгоритм действия врача при фтизиатрическом сопровождении пациентов, получающих генно-инженерные иммунобиологические препараты, определены показания для проведения компьютерной томографии, применения IGRA-тестов на туберкулез, обобщены показания для химиопрофилактики.

**Выводы.** Представленный опыт в организации фтизиатрического сопровождения лиц, получающих генно-инженерную иммунобиологическую терапию, позволяет сформировать аналогичную модель в любом регионе. Работа с «новой группой риска» – лица, получающие генно-инженерные иммунобиологические препараты, требует концентрации таких пациентов на базе головного противотуберкулезного учреждения для формирования статистических данных, а также обеспечения наилучших результатов выявления, диагностики и лечения туберкулеза у пациентов данной категории.

**Ключевые слова:** генно-инженерные иммунобиологические препараты, скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции, фтизиатрическое сопровождение

**Для цитирования:** Тинькова В. В., Лехляйдер М. В., Грунина Л. Е., Савельева К. В. Фтизиатрическое сопровождение лиц, получающих генно-инженерные иммунобиологические препараты, в Челябинской области // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 5-13. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-5-13>

## TUBERCULOSIS CONTROL IN THOSE RECEIVING GENETICALLY ENGINEERING BIOLOGIC DRUGS IN CHELYABINSK REGION

V. V. TINKOVA, M. V. LEKHLYAYDER, L. E. GRUNINA, K. V. SAVELIEVA

Chelyabinsk Regional Clinical TB Dispensary, Chelyabinsk, Russia

**Objective:** to summarize the experience in screening and monitoring of tuberculosis infection in individuals receiving genetically engineering biologic drugs in Chelyabinsk Region for the period from 2014 to 2018.

**Subjects and methods.** 372 patients were enrolled in the trial, women made 206 (55.4%), men – 166 (44.6%). The average age of patients was  $43.85 \pm 1.4$  years with no differences by gender. Records of 372 patient's histories were analyzed, they contained information on 1,192 visits of patients referred for screening and monitoring of tuberculosis infection while being treated by genetically engineering biologic drugs.

**Results.** The stages of implementation and the results of screening and monitoring for tuberculosis infection in those receiving therapy with genetically engineering biologic drugs were analyzed at the regional level for 2014-2018. A procedure was developed and introduced to be implemented by a physician for phthisiologic follow-up of patients receiving genetically engineering biologic drugs; indications for computed tomography, IGRA tests were determined, indications for preventive treatment were summarized.

**Conclusions.** The experience presented in the organization of tuberculosis control those treated with genetic engineering immunobiological therapy allows disseminating a similar model to any region. To work with this “new risk group”, i.e. individuals receiving genetically engineering biologic drugs, it is advisable to concentrate such patients in a head tuberculosis control institution to generate statistical data, as well as to ensure the best results for the detection, diagnosis and treatment of tuberculosis in this category of patients.

**Key words:** genetically engineering biologic drugs, screening and monitoring of tuberculous infection, phthisiologic support

**For citations:** Tinkova V.V., Lekhlyayder M.V., Grunina L.E., Savelieva K.V. Tuberculosis control in those receiving genetically engineering biologic drugs in Chelyabinsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 8, P. 5-13. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-5-13>

Сокращения:

АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный  
ГИБП – генно-инженерные иммунобиологические препараты

ГКС – глюкокортикостероиды

МБТ – микобактерии туберкулеза

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухоли

IGRA-тесты (Interferon gamma release assay) – тесты на высвобождение гамма-интерферона при стимуляции лимфоцитов специфическими антигенами *M. tuberculosis*. Включают два теста: QuantiFERON®-TB Gold (QFT-G) [Cellestis, Австралия] и T-SPOT™.TB [Oxford Immunotec, Великобритания]

Внедрение в России методов лечения ГИБП различных заболеваний сформировало новую группу риска по туберкулезу [1, 2, 5, 12, 19]. Применение данной группы лекарственных препаратов повышает риск развития туберкулеза в результате как экзогенной суперинфекции, так и реактивации эндогенной инфекции [3]. Предотвратить развитие туберкулеза в 100% случаев невозможно, так как это напрямую связано с механизмом действия данных препаратов.

В настоящее время данные лекарственные препараты используются врачами различных специальностей (ревматологами, дерматологами, гастроэнтерологами, гематологами, онкологами, трансплантологами и др.), что требует междисциплинарного подхода к мероприятиям по скринингу, мониторингу и профилактике туберкулезной инфекции у пациентов данной категории.

Внедрение моделей скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции позволило существенно снизить риск развития туберкулеза у пациентов данной категории [3, 13]. Организация скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции является обязательным компонентом обследования больного, которому проводится лечение ГИБП [4, 14, 15, 22]. Данная группа формируется на основании нормативных документов [8].

К сожалению, действующие клинические рекомендации по различным нозологиям нечетко регламентируют систему отбора и объем обследования для данной группы риска развития туберкулеза, зачастую ограничиваясь периодической флюорографией и/или заключением врача-фтизиатра. Кроме того, отсутствует единый подход для врачей различных специальностей по скринингу, мониторингу и профилактике туберкулеза у лиц, получающих терапию ГИБП.

Наиболее четкая система назначения ГИБП и контроля за туберкулезной инфекцией выстроена у ревматологов, где данные препараты широко используются [4, 8, 10, 11]. Внедрение новых подходов

к лечению хронических заболеваний в дерматологии, гастроэнтерологии, а также выявление случаев туберкулеза у пациентов, получающих терапию ГИБП, потребовало от врачей данных специальностей внедрить систему скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции [14, 18]. При этом до сих пор существует недопонимание важности этого вопроса у врачей других специальностей.

Внедрение системы скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у лиц, получающих ГИБП, регламентированное национальными рекомендациями различных стран, показало его эффективность и значительно снизило частоту развития туберкулеза [19-22].

Однако, несмотря на внешнее сходство и стандартный набор обследований, простое копирование рекомендаций по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции других стран имеет определенные ограничения в России по следующим причинам:

- варианты скрининга разрабатывались в странах с эпидемическим благополучием по туберкулезу;

- в мире используются различные виды туберкулина, для которых определены другие пороговые размеры папулы, существенное значение на интерпретацию туберкулиновых проб оказывает вакцинация БЦЖ, которая в большинстве стран не проводится [6, 7, 9];

- использование лабораторных тестов (IGRA-тестов) для диагностики туберкулезной инфекции, в то время как в России данные тесты применяются только в рамках клинических исследований или на коммерческой основе, а при массовых обследованиях – кожный тест с АТР (в виде препарата диаскинтест).

Следует отметить, что при проведении полноценного скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции в рутинной фтизиатрической практике также возникают вопросы как клинического, так и организационного порядка:

- отсутствие четко регламентированного объема дообследования и рекомендаций по проведению профилактического лечения взрослого населения с положительными иммунологическими тестами на туберкулез;

- скрининговые осмотры на туберкулез проводятся с использованием флюорографического обследования лишь в одной проекции;

- отсутствие опыта массового использования лабораторных тестов для диагностики латентной туберкулезной инфекции.

Все вышеперечисленное сделало необходимым разработку и внедрение собственной модели скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у лиц, получающих лечение ГИБП в Российской Федерации. Основным регламентирующим документом по этому вопросу стали методические рекомендации, разработанные профессорами С. Е. Борисовым и Г. В. Лукиной. Внедрение данных рекомендаций в

Московском научно-практическом центре по борьбе с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы показало необходимость создания аналогичной модели на региональном уровне [3-5]. В данной статье представлен опыт Челябинской области по созданию такой модели на региональном уровне. Инициатива и организационно-методическая роль в ее формировании принадлежали фтизиатрической службе.

Цель исследования: обобщение опыта по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у лиц, получающих ГИБП, в Челябинской области за период с 2014 по 2018 г.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 372 человека, женщин было 206 (55,4%), мужчин – 166 (44,6%). Средний возраст пациентов составил  $43,85 \pm 1,4$  года, без различий по полу. Для анализа использованы 372 амбулаторные карты, в которых содержались сведения о 1 192 визитах пациентов, лечившихся ГИБП и направленных для скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции. При этом проведены интерпретация 1 213 рентгенограмм легких, 102 исследований МСКТ, 1 038 результатов кожных проб с АТР (препарат диаскинтест), 128 проб Манту с 2 ТЕ, 82 проб IGRA-теста.

Статистическая обработка включала методы описательной статистики: расчет средних величин и стандартной ошибки, вычисление частоты, определение медианы, минимального и максимального значения.

### Результаты исследования

Мероприятия по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции на практике включают значительно больший объем проводимых мероприятий, чем просто выявление латентной туберкулезной инфекции и допуск пациентов к терапии ГИБП. Фактически данные мероприятия составляют систему фтизиатрического сопровождения пациентов, получающих ГИБП:

- скрининг туберкулезной инфекции перед назначением ГИБП;
- мониторинг туберкулезной инфекции в процессе лечения ГИБП;
- дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания и поражений легких при системных заболеваниях соединительной ткани;
- химиопрофилактика латентной туберкулезной инфекции перед назначением ГИБП и в процессе лечения ГИБП;
- лечение и диспансерное наблюдение лиц, заболевших туберкулезом на фоне приема ГИБП;
- решение вопросов о возобновлении терапии ГИБП после эффективного курса лечения туберкулеза.

Составляющими фтизиатрического сопровождения пациентов, получающих ГИБП, являются следующие лечебно-диагностические мероприятия: цифровая флюорография или рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях, кожная проба с АТР, IGRA-тесты (QuantiFERON®-TB Gold, T-spot TB), спиральная компьютерная томография, химиопрофилактика и лечение туберкулеза.

Изначально для скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции использовалась проба Манту с 2 ТЕ и кожная проба с АТР. Дополнительное обследование (МСКТ, бактериологическое обследование на выявление МБТ, УЗИ органов брюшной полости) проводилось в случае положительных результатов обоих тестов. В 2014 г. из 27 пациентов с положительной пробой Манту с 2 ТЕ положительная проба с АТР была только у 3 (11,1%) пациентов, в 2015 г. аналогичные показатели составили 5 из 84 пациентов (6,0%). Средний размер папулы при проведении пробы Манту с 2 ТЕ составил: 2014 г. –  $8,70 \pm 0,43$  мм, 2015 г. –  $6,72 \pm 0,66$  мм соответственно. Во всех случаях активный туберкулез был исключен и пациентам проведен курс химиопрофилактики туберкулеза. Следует отметить, что никто из пациентов с положительным результатом пробы Манту с 2 ТЕ и отрицательным – пробы с АТР при дальнейшем наблюдении не заболел туберкулезом на фоне лечения ГИБП. С 2016 г. для проведения скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции в показанных случаях проводится только проба с АТР.

Формирование системы фтизиатрического сопровождения пациентов, получающих ГИБП, происходило в несколько этапов.

На первом этапе (2009-2012 гг.) проводилась консультативная работа с пациентами ревматологического профиля, которым планировалось назначение данной группы препаратов в рамках высокотехнологичной медицинской помощи и клинических исследований фармацевтических фирм. Отсутствие нормативной базы в нашей стране, невозможность полного копирования рекомендаций других стран, условия фармацевтических компаний в рамках клинических исследований требовали диалога с ревматологами и разработки алгоритма действия на региональном уровне. Схожесть клинических проявлений туберкулеза и системных заболеваний, длительный прием иммуносупрессивной терапии создавали трудности в трактовке рентгенологических изменений и интерпретации иммунологических проб на туберкулез.

Второй этап (2013-2014 гг.) – начало применения ГИБП врачами других специальностей (гастроэнтерологами, неврологами, дерматологами). Формальные требования по необходимости консультации фтизиатра перед применением данной группы препаратов, отсутствие нормативной базы, а вследствие этого отсутствие технологии фтизиатрического сопровождения делали необходимым, с одной стороны, обучение врачей всех заинтере-

сованных специальностей, с другой – концентрации потока этих пациентов в одном учреждении. Был проведен семинар-тренинг по диагностике, клинике туберкулеза, особенностям скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у лиц, получающих ГИБП, для главных внештатных специалистов, которые использовали данные препараты в клинической практике. Для соблюдения принципов инфекционного контроля и предотвращения контакта с больными туберкулезом был организован консультационный прием пациентов на базе детского кабинета ГБУЗ «Челябинский областной клинический диспансер» с выделением определенных часов приема. В настоящее время данное направление работы осуществляется двумя врачами-фтизиатрами. Организация приема включала не только консультацию врача-фтизиатра, но и возможность проведения иммунологических проб на туберкулез и лучевого дообследования в показанных случаях.

Третий этап работы (с 2015 г. по настоящее время) характеризуется внедрением в технологию скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции IGRA-тестов и более широкого использования компьютерной томографии.

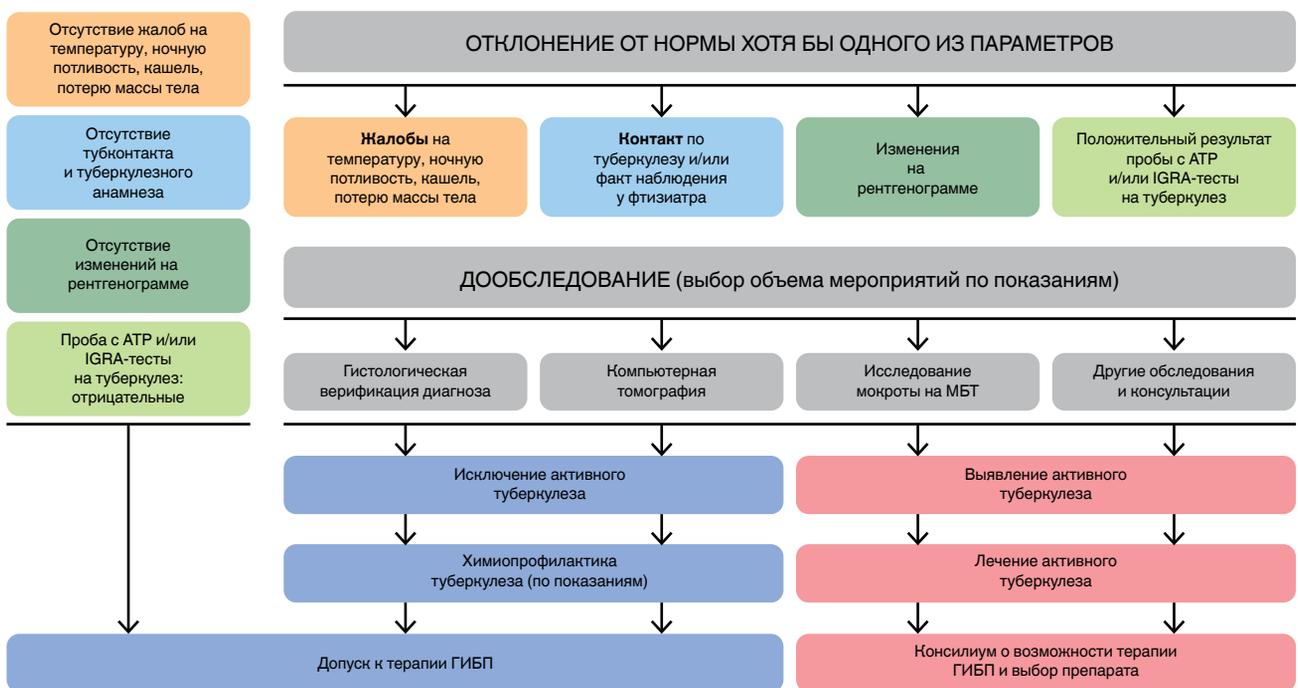
В настоящее время на региональном уровне создана система фтизиатрического сопровождения пациентов, получающих ГИБП, включая детей. Следствием концентрации таких пациентов в одном месте явилось развитие таких традиционных для фтизиатрической службы направлений деятельности, как дифференциальная диагностика туберкулеза у лиц с ревматологическими заболеваниями, диагностика «стероидного туберкулеза», совмест-

ное ведение больных с туберкулезом и сопутствующими заболеваниями.

В настоящее время сложился алгоритм работы, представленный на рисунке.

При отсутствии туберкулезного анамнеза и изменений на рентгенограмме, отрицательных результатов иммунологических тестов (кожная проба с АТР и/или IGRA-тест) пациенту выдается заключение об отсутствии противопоказаний для лечения ГИБП и назначается время следующего визита к врачу-фтизиатру. Рентгенологическое обследование включает обзорную рентгенограмму (или цифровую флюорограмму) в двух проекциях с анализом рентгенологического архива.

При наличии одного из нижеперечисленных факторов: сведений о перенесенном туберкулезе, контакте с больными туберкулезом (в том числе профессиональном), положительном иммунологическом тесте на туберкулез или выявлении изменений на рентгенограмме, пациенту назначается дополнительное обследование для исключения активного туберкулезного процесса. Для этого используется компьютерная томография, по показаниям – исследование мокроты на МБТ, УЗИ органов брюшной полости, периферических лимфоузлов, осмотр специалистом по внелегочному туберкулезу. При невозможности на основании полученных данных исключить диагноз «туберкулез» пациенту проводится гистологическое исследование биопсированного материала (ткань легкого, плевры, лимфатического узла), полученного при инструментальном обследовании: фибробронхоскопии, видеоторакоскопии и т. д.



**Рис.** Алгоритм скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции при планировании и лечении ГИБП

**Fig.** Procedure for screening and monitoring of tuberculous infection when planning and treating patients with genetically engineering biologic drugs

Нами определены случаи, при которых целесообразнее использовать IGRA-тесты вместо кожной пробы с АТР:

- массивная иммуносупрессивная терапия (постоянно принимаемая доза стероидов выше 10 мг/сут, проведение пульс-терапии ГКС, длительный прием блокаторов ФНО, сочетание терапии ГКС с другими иммуносупрессивными препаратами (метотрексат, циклофосфан, микофеноловая кислота);
- отягощенный аллергоанамнез;
- распространенный псориаз, кожные проявления системных заболеваний.

Показания для проведения МСКТ сложились следующие:

- наличие туберкулезного анамнеза (контакт с больным туберкулезом, в том числе профессиональный), наблюдение по поводу положительных иммунологических проб на туберкулез, наличие признаков неактивного туберкулеза без сведений о перенесенном заболевании);
- наличие данных о перенесенном туберкулезном процессе;
- наличие изменений в легких, выявленных при периодическом флюорографическом обследовании, в том числе дифференциальная диагностика изменений в легких при туберкулезе и системных заболеваниях;
- наличие лихорадки; появление интоксикационного синдрома, признаков дыхательной недостаточности, снижение массы тела;
- конверсия кожной пробы с АТР (переход из отрицательной в положительную).

Плановое обследование и осмотр фтизиатром при лечении генно-инженерными препаратами пациент проходит 1 раз в 6 мес. При наличии факторов риска развития туберкулеза фтизиатр может назначать

внеочередные визиты для мониторинга состояния пациента.

При исключении активного туберкулеза и выявлении признаков латентной туберкулезной инфекции пациенту назначается химиопрофилактика туберкулеза. Химиопрофилактика проводится двумя противотуберкулезными препаратами с учетом переносимости под контролем врача-фтизиатра данного кабинета. Основные схемы: изониазид 0,3 мг или изониазид 0,3 мг + пиразинамид 1,5 мг или изониазид 0,3 мг + этамбутол (1,2 мг) в течение 3-6 мес. В такой ситуации решение о возможности использования ГИБП решается в зависимости от тяжести течения основного заболевания. Если клиническая ситуация позволяет провести полностью курс химиопрофилактики туберкулеза и повторить тест с АТР, то затем назначается ГИБП. При этом в заключении врача-фтизиатра обязательно указываются наличие признаков латентной туберкулезной инфекции и сведения о химиопрофилактике туберкулеза. В случае тяжелого течения основного заболевания и наличия показания для немедленно назначения ГИБП проводится назначение двух противотуберкулезных препаратов и на их фоне назначаются ГИБП. Как правило, в данном случае проводится консилиум с участием врача-специалиста, врача-фтизиатра с обоснованием использования препарата с меньшим риском реактивации туберкулеза на фоне его применения.

В табл. 1 представлены результаты скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у лиц, получающих генно-инженерную иммунобиологическую терапию, за период 2014-2018 гг. Из табл. 1 видно, что число пациентов, прошедших обследование у фтизиатра, увеличилось в 8,5 раза, составив 264 человека в 2018 г., это свидетельствует о внедрении генно-инженерной терапии в широкую

**Таблица 1. Результаты скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у лиц, получающих генно-инженерную иммунобиологическую терапию, за период 2014-2018 гг.**

**Table 1. Results of screening and monitoring of tuberculous infection in those treated with genetically engineering biologic drugs during 2014-2018**

Мероприятие	Годы	2014	2015	2016	2017	2018
Скрининг туберкулезной инфекции: число посещений к врачу-фтизиатру (абс.)		18	115	74	58	90
Мониторинг туберкулезной инфекции: число посещений к врачу-фтизиатру (абс.)		19	75	153	218	271
Число дополнительных посещений к врачу-фтизиатру при необходимости дообследования (абс.)		2	35	20	24	20
Всего сделано посещений к врачу-фтизиатру (абс.)		39	225	247	300	381
Выявлено пациентов с изменениями в легких (абс.):		5	18	22	25	25
- в том числе посттуберкулезные изменения		1	5	4	3	4
Выявлено лиц с признаками латентной туберкулезной инфекции (абс.)		3	17	13	13	8
Проведено дообследований (МСКТ) (абс.)		5	18	19	22	38
Число лиц, прошедших химиопрофилактику туберкулеза (абс.)		3	12	6	7	5
Всего лиц, прошедших обследование (абс.)		31	159	170	204	264
Разрешена терапия ГИБП	абс.	30	147	160	198	259
	(%)	96,8	92,5	94,1	97,1	98,1
Выявлено случаев туберкулеза	абс.	0	2	4	2	3
- в том числе у пациентов ревматологического профиля		0	1	2	2	2

клиническую практику. В 2015 г. данный вид лечения стал доступен пациентам ревматологического и гастроэнтерологического профилей, основной целью визитов к фтизиатру был скрининг туберкулезной инфекции. С 2016 г. большая часть пациентов направлена уже для мониторинга туберкулезной инфекции на фоне лечения ГИБП. Такое распределение пациентов по цели визита к фтизиатру демонстрирует сформированную региональную систему скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у лиц, получающих ГИБП, где врачи-специалисты реально оценивают риск развития туберкулеза у наблюдаемой ими категории пациентов, а врачи-фтизиатры активно работают в этой группе риска по профилактике и выявлению туберкулеза.

Функции врача-фтизиатра включают выявление лиц с признаками латентной туберкулезной инфекции, проведение химиопрофилактики и подготовку к назначению ГИБП, интерпретацию изменений в легких (дифференциальный диагноз: туберкулезные/посттуберкулезные изменения – проявления основного заболевания – иное), определение объема обследования при подозрении на туберкулез, определение срока возобновления ГИБП после клинического излечения туберкулеза. Такая работа требует определенного объема знаний и специальной дополнительной подготовки врача-фтизиатра.

Для оптимизации сроков получения заключения и уменьшения числа визитов к врачу-фтизиатру в настоящее время для отдаленных от областного центра районов области используется следующая схема. Пациент перед госпитализацией в стационар по профилю основного заболевания в согласованное время проходит кожную пробу с АТР у фтизиатра по месту жительства, рентгенологическое обследование по направлению участкового терапевта и с этими данными обращается в кабинет скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции в областном противотуберкулезном диспансере. При отсутствии противопоказаний или необходимости дообследования пациент в этот же день получает заключение фтизиатра и госпитализируется для лечения ГИБП.

Следует отметить, что в течение анализируемого периода доля лиц, допущенных к данному виду лечения, увеличилась с 90,0% в 2014 г. до 98,1% в 2018 г. Эффективность существующей модели демонстрируется числом ежегодно регистрируемых случаев туберкулеза в данной группе риска. Несмотря на увеличение числа лиц, получающих ГИБП, число случаев туберкулеза не увеличивается, что привело к устойчивой тенденции снижения показателя «число случаев туберкулеза на 100 пациентов, допущенных к терапии»: с 2,0 в 2014 г. до 1,2 в 2018 г.

Междисциплинарный подход к данной проблеме, заинтересованность, прежде всего ревматологической службы, демонстрируется тем, что ежегодно на совместной конференции проводится анализ каждого нового случая туберкулеза с разбором лечебно-диагностического маршрута пациента и причин

развития туберкулеза. Кроме того, на данной конференции фтизиатры отчитываются о результатах проведенного скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции с обсуждением актуальных проблем маршрутизации пациента. Все это свидетельствует о том, что существующая модель динамично развивается и дополняется в связи с существующими потребностями обеих служб.

В табл. 2 представлено распределение пациентов, направленных на скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции, по нозологиям и профилю. Представленные данные демонстрируют, что в течение 5 лет не только увеличилось число пациентов, направленных на консультацию к фтизиатру, но и расширился спектр нозологий внутри каждого профиля, допущенных к применению ГИБП. По данным табл. 2 можно сделать вывод, что системная работа проводится только с ревматологической, гастроэнтерологической и дерматовенерологической службами. С врачами-неврологами, врачами-пульмонологами работа носит эпизодический характер в рамках клинических исследований. К сожалению, клинические протоколы и стандарты ведения у врачей-гематологов, трансплантологов, пульмонологов, онкологов не предусматривают мероприятий по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции, хотя зачастую применяются препараты из группы ГИБП, действующие на ключевые моменты клеточного иммунного ответа, а значит, и противотуберкулезного иммунитета. Следует отметить, что отсутствие системной работы приводит не только к потере управления рисками развития туберкулеза на фоне использования ГИБП, но и к низкой «фтизиатрической» настороженности и, как следствие, поздней диагностике туберкулеза. Существующая модель фтизиатрического сопровождения пациентов, получающих ГИБП, позволяет включать в нее новые нозологии и новые иммунобиологические препараты.

В настоящее время в зарубежной литературе активно обсуждается необходимость системного скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции только у лиц, получающих препараты ГИБП из группы блокаторов ФНО – ключевого медиатора гранулематозного воспаления, обеспечивающего контроль туберкулезной инфекции в организме человека [13, 16, 17, 23]. Однако ограниченность накопленного опыта, сложность иммунного ответа при туберкулезе, зависимость случаев туберкулеза от эпидемической обстановки по туберкулезу, простота и доступность мероприятий скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции делает рациональным наблюдение всех пациентов, получающих ГИБП, независимо от механизма действия препарата.

Несмотря на положительный опыт при разработке и внедрении данной модели, имеются нижеперечисленные нерешенные вопросы скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у лиц, получающих ГИБП:

**Таблица 2. Распределение пациентов, направленных на скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции, по нозологиям и профилю, за период 2014-2018 гг.****Table 2. Distribution of patients referred for screening and monitoring of tuberculous infection by nosologies and profile, 2014-2018**

Нозология	Годы	Профиль	2014	2015	2016	2017	2018
Анкилозирующий спондилит		ревматология	7	31	29	31	37
Ревматоидный артрит		ревматология	13	49	60	63	68
Системная красная волчанка		ревматология	4	14	16	18	20
Системные васкулиты		ревматология	-	2	3	5	5
Системная склеродермия		ревматология	-	4	4	5	4
Болезнь Шегрена		ревматология	-	-	3	5	6
Болезнь Стилла		ревматология	-	-	-	-	1
Псориаз		дерматология	-	12	19	20	30
Рассеянный склероз		неврология	4	12	-	1	7
Болезнь Крона		гастроэнтерология	-	10	9	13	17
Неспецифический язвенный колит		гастроэнтерология	3	8	12	19	34
Альвеолярный микролитиаз		пульмонология	-	-	-	1	1
Всего			31	159	170	204	264

1. Отсутствие данной группы риска среди взрослого населения (лица, получающие генно-инженерную иммунобиологическую терапию) в приказе Минздрава РФ от 21.03.2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров в целях выявления туберкулеза». В клинических рекомендациях по различным специальностям вопросы скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции изложены без указания кратности и объема обследования, определения показаний для использования дополнительных методов. Это приводит к тому, что врачи различных специальностей, активно применяющие генно-инженерную иммунобиологическую терапию, не уделяют вопросам туберкулеза должного внимания, а врачи-фтизиатры находятся вне данной проблемы, не зная особенностей фтизиатрического сопровождения и диагностики туберкулеза у пациентов данной категории.

2. При скрининге туберкулезной инфекции (первом визите к врачу-фтизиатру) в качестве лучевого обследования рациональнее проводить МСКТ органов грудной клетки вместо обзорной рентгенограммы в двух проекциях. Это позволит чаще выявлять имеющиеся изменения в легких и в дальнейшем оценивать их динамику.

3. Необходимо предусмотреть квоты и законодательно определить показания для проведения

IGRA-тестов на туберкулез. В настоящее время данные тесты используются только в рамках клинических исследований или на коммерческой основе, что существенно снижает возможность своевременной диагностики латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза.

4. Все вышеперечисленные вопросы необходимо утвердить в клинических рекомендациях, обязательных для исполнения всеми врачами, использующими генно-инженерную иммунобиологическую терапию. В настоящее время такие клинические рекомендации есть только у врачей-ревматологов [8].

### Заключение

Представленный опыт Челябинской области в организации фтизиатрического сопровождения лиц, получающих ГИБП, позволяет сформировать аналогичную модель в любом регионе. Работа с «новой группой риска» – лица, получающие ГИБП, требует, как показал наш опыт, концентрации таких пациентов на базе головного противотуберкулезного учреждения, что обеспечит качественное выявление, диагностику и лечение туберкулеза у пациентов данной категории и позволит успешно формировать статистические данные.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Белов Б. С. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 3. – С. 322-330.
2. Белов Б. С., Наумцева М. С., Тарасова Г. М., Буханова Д. В. Биологическая терапия и инфекции у больных ревматоидным артритом. Современные аспекты // Медицинский совет. – 2016. – № 11. – С. 106-118.
3. Борисов С. Е., Лукина Г. В. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. Доступ по ссылке: [www.rheumatolog/files/natrec21/pdf](http://www.rheumatolog/files/natrec21/pdf).
4. Борисов С. Е., Лукина Г. В., Слогодская Л. В., Гунтупова Л. Д., Куликовская Н. В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 42-50.
5. Кочетков Я. А. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных при лечении ингибиторами фактора некроза опухоли: Автореф. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 23 с.
6. Моисеева Н. Н., Одинец В. С. Опыт применения пробы с Диаскинтестом при массовом обследовании на туберкулез // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 92-93.
7. Поздеева Н. В., Коквихина И. А., Аниховская О. Н. Применение пробы с Диаскинтестом в диагностике туберкулеза у взрослых // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 115.
8. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты: Методические рекомендации. Ассоциация ревматологов России / Рабочая группа: Лукина Г. В., Борисов С. Е., Сигедин Я. А., Белов Б. С., Смирнов А. В. – 2015. – С.13.
9. Слогодская Л. В., Богородская Е. М. Сравнительная характеристика туберкулиновых тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможность массового скрининга // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 5. – С. 5-16.
10. Тещенков А. В., Шумилов П. В., Мьякишев Т. В., Авдеева Т. Г. Возникновение и течение латентной туберкулезной инфекции у детей с ревматоидным артритом // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – № 15 (4). – С. 64-71.
11. Чичасова Н. В., Насонов Е. Л. Безопасность применения генно-инженерных иммунобиологических препаратов при ревматоидном артрите // Совр. ревматология. – 2010. – № 10 (1). – С. 46-58.
12. Bombardiner C., Hazlewood G. S., Akhavan P. et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety // J. Rheumatol. – 2012. – Vol. 39, № 8. – P. 1583-1602.
13. Cantini F, Nannini C., Niccoli L. et al. Risk of tuberculosis reactivation in patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis receiving non-anti-TNF-targeted biologics // Mediators Inflamm. – 2017. – Published online 2017 Jun 1 doi: 10.1155/2017/8909834.
14. Cantini F, Nannini C., Niccoli L. et al. SAFE BIO (Italian multidisciplinary task force for screening of tuberculosis before and during biologic therapy) // Autoimmun. Rev. – 2015. – Vol. 14, № 6. – P. 503-509.
15. Dobler C. C. Biologic agents and tuberculosis: risk estimates and screening strategies // Int. J. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 18, № 3. – P. 264-267.
16. Duarte R., Campainha S., Cotter J. et al. Portuguese Society of Pulmonology; Portuguese Society of Gastroenterology; Portuguese Society of Dermatology and Venereology; Portuguese Society of Rheumatology. Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy // Acta Reumatol Port. – 2012. – Vol. 37, № 3. – P. 253-259.
17. Goletti D., Petrone L., Ippolito G. et al. Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs // Expert Review of Anti-infective Therapy. – 2018. – Vol. 16, № 6. – P. 501-512.
18. Hasan T., Au E., Chen S. et al. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8, № 9. – P. e022445.
19. Hernandez C., Cetner A. S., Jordan J. E. et al. Tuberculosis in the age of biologic therapy // J. Am. Acad. Dermatol. – 2008. – Vol. 59, № 3. – P. 363-380.
20. Naderi H. R., Sheybani F., Rezaei Pajand S. How should we manage latent tuberculosis infection in patients receiving anti-TNF- $\alpha$  drugs: literature review // Iran. Red Crescent Med. J. – 2016. – Vol. 18, № 12. – P. 27756.
1. Belov B.S. Therapy with genetically engineering biologic drugs and infections in patients with rheumatoid arthritis: relevance and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2014, vol. 52, no. 3, pp. 322-330. (In Russ.)
2. Belov B.S., Naumtseva M.S., Tarasova G.M., Bukhanova D.V. Biological therapy and infections in those with rheumatoid arthritis. Modern aspects. *Meditsinsky Soviet*, 2016, no. 11, pp. 106-118. (In Russ.)
3. Borisov S.E., Lukina G.V. *Rekomendatsii po skringingu i monitoringu tuberkuleznoy infektsii u bolnykh, poluchayuschikh genno-inzhenernye biologicheskie preparaty*. [Recommendations for screening and monitoring of tuberculous infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents]. Available: [www.rheumatolog/files/natrec21/pdf](http://www.rheumatolog/files/natrec21/pdf).
4. Borisov S.E., Lukina G.V., Slogotskaya L.V., Guntupova L.D., Kulikovskaya N.V. Screening and monitoring of tuberculous infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 6, pp. 42-50. (In Russ.)
5. Kochetkov Ya.A. *Skrining i monitoring tuberkuleznoy infektsii u revmatologicheskikh bolnykh pri lechenii inhibitorami faktora nekroza opukholi*. *Avtooref. diss. kand. med. nauk*. [Screening and monitoring of tuberculous infection in patients with rheumatologic disorders when treated with anti-tumor necrosis factor agent. Sinopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2012, 23 p.
6. Moiseeva N.N., Odinets V.S. Experience of using Diaskintest in mass screening for tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 92-93. (In Russ.)
7. Pozdeeva N.V., Kokovikhina I.A., Anikhovskaya O.N. Diaskintest for diagnostics of tuberculosis in adults. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 115. (In Russ.)
8. *Skrining i monitoring tuberkuleznoy infektsii u revmatologicheskikh bolnykh, poluchayuschikh genno-inzhenernye biologicheskie preparaty. Metodicheskie rekomendatsii*. [Screening and monitoring of tuberculous infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents. Guidelines]. Assotsiatsiya Revmatologov Rossii Publ., Developed by: Lukina G.V., Borisov S.E., Sigedin Ya.A., Belov B.S., Smirnov A.V. 2015, pp. 13.
9. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M. Comparative description of tuberculin tests for tuberculous infection detection. Mass screening opportunities. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 5, pp. 5-16. (In Russ.)
10. Teschenkov A.V., Shumilov P.V., Myakishev T.V., Avdeeva T.G. The development and course of latent tuberculosis infection in children with rheumatoid arthritis. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii*, 2016, no. 15 (4), pp. 64-71. (In Russ.)
11. Chichasova N.V., Nasonov E.L. The safety of using genetically engineering biologic drugs for treatment of rheumatoid arthritis. *Sovr. Revmatologiya*, 2010, no. 10 (1), pp. 46-58. (In Russ.)
12. Bombardiner C., Hazlewood G.S., Akhavan P. et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. *J. Rheumatol.*, 2012, vol. 39, no. 8, pp. 1583-1602.
13. Cantini F, Nannini C., Niccoli L. et al. Risk of tuberculosis reactivation in patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis receiving non-anti-TNF-targeted biologics. *Mediators Inflamm.*, 2017, Published online 2017 Jun 1 doi: 10.1155/2017/8909834.
14. Cantini F, Nannini C., Niccoli L. et al. SAFE BIO (Italian multidisciplinary task force for screening of tuberculosis before and during biologic therapy). *Autoimmun. Rev.*, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 503-509.
15. Dobler C.C. Biologic agents and tuberculosis: risk estimates and screening strategies. *Int. J. Rheum. Dis.*, 2015, vol. 18, no. 3, pp. 264-267.
16. Duarte R., Campainha S., Cotter J. et al. Portuguese Society of Pulmonology; Portuguese Society of Gastroenterology; Portuguese Society of Dermatology and Venereology; Portuguese Society of Rheumatology. Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy. *Acta Reumatol Port*, 2012, vol. 37, no. 3, pp. 253-259.
17. Goletti D., Petrone L., Ippolito G. et al. Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2018, vol. 16, no. 6, pp. 501-512.
18. Hasan T., Au E., Chen S. et al. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ Open*, 2018, vol. 8, no. 9, pp. e022445.
19. Hernandez C., Cetner A.S., Jordan J.E. et al. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, vol. 59, no. 3, pp. 363-380.
20. Naderi H.R., Sheybani F., Rezaei Pajand S. How should we manage latent tuberculosis infection in patients receiving anti-TNF- $\alpha$  drugs: literature review. *Iran. Red Crescent Med. J.*, 2016, vol. 18, no. 12, pp. 27756.

21. Ramos S., Nogueira A., Dias A. et al. Tuberculosis screening in patients receiving biological therapy // *Acta. Reumatol. Port.* – 2015. – Vol. 40, № 3. – P. 234-240.
22. Singh J. A., Saag K. G., Bridges S. L. Jr. et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* – Vol. 68, № 1. – P. 1-26.
23. Viladrich I., Dauden Tello E., Solano-Lopez G. et al. Consensus document on prevention and treatment of tuberculosis in patients for biological treatment. Consensus document on prevention and treatment of tuberculosis in patients for biological treatment // *Archivos de Bronconeumologia.* – 2015. – Vol. 14 Jul. – № 52 (1). – P. 36-45.
21. Ramos S., Nogueira A., Dias A. et al. Tuberculosis screening in patients receiving biological therapy. *Acta. Reumatol. Port.*, 2015, vol. 40, no. 3, pp. 234-240.
22. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L.Jr. et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, vol. 68, no. 1, pp. 1-26.
23. Viladrich I., Dauden Tello E., Solano-Lopez G. et al. Consensus document on prevention and treatment of tuberculosis in patients for biological treatment. Consensus document on prevention and treatment of tuberculosis in patients for biological treatment. *Archivos de Bronconeumologia*, 2015, vol. 14, Jul., no. 52 (1), pp. 36-45.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер»,  
454000, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 38.

**Тинькова Валентина Вячеславовна**

заместитель главного врача по медицинской части.  
Тел.: 8 (351) 262-82-06.  
E-mail: tinkova\_valentina@mail.ru

**Лехляйдер Марина Владимировна**

главный врач.  
Тел.: 8 (351) 232-15-37.  
E-mail: info@chokptd74.ru

**Грунина Людмила Евгеньевна**

врач-фтизиатр диспансерного фтизиатрического  
отделения № 1.  
Тел.: 8 (351) 232-07-01.  
E-mail: luloka12.05@mail.ru

**Савельева Ксения Валерьевна**

врач-фтизиатр диспансерного фтизиатрического  
отделения № 1.  
Тел.: 8 (351) 232-07-01.  
E-mail: ks\_915@mail.ru

**FOR CORRESPONDENCE:**

*Chelyabinsk Regional Clinical TB Dispensary,  
38, Vorovskogo St.,  
Chelyabinsk, 454000*

**Valentina V. Tinkova**

*Deputy Head Doctor for Medical Activities.  
Phone: +7 (351) 262-82-06.  
Email: tinkova\_valentina@mail.ru*

**Marina V. Lekhlyayder**

*Head Physician.  
Phone: +7 (351) 232-15-37.  
Email: info@chokptd74.ru*

**Ljudmila E. Grunina**

*Phthisiologist of Dispensary  
Phthisiology Department no. 1.  
Phone: +7 (351) 232-07-01.  
Email: luloka12.05@mail.ru*

**Ksenia V. Savelieva**

*Phthisiologist of Dispensary  
Phthisiology Department no. 1.  
Phone: +7 (351) 232-07-01.  
Email: ks\_915@mail.ru*

Поступила 15.12.2018

Submitted as of 15.12.2018