

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ У ПАЦИЕНТКИ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА

К.С. Фролова, О.М. Слуцкая, С.Е. Борисов

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»

MULTIFOCAL TUBERCULOSIS IN PATIENT WITH CROHN'S DISEASE, TREATED WITH TUMOR NECROSIS FACTOR – ALFA INHIBITOR

X.S. Frolova, O.M. Slutzkaya, S.E. Borisov

Приведены основные сведения о неспецифических воспалительных заболеваниях кишечника – группе хронических заболеваний, характеризующихся деструктивным иммунным воспалением стенки кишки, к которым относят язвенный колит и болезнь Крона. Применяемые для лечения этих заболеваний медикаменты – глюкокортикостероиды, цитостатики и антиметаболиты, а с конца XX века и генно-инженерные биологические препараты – повышают риск развития у пациентов туберкулеза. Это требует перед началом иммуносупрессивной терапии проведения скрининга туберкулезной инфекции и ее мониторинга в ходе такого лечения. Представлено клиническое наблюдение пациентки 34 лет, страдающей болезнью Крона, у которой на фоне системной терапии глюкокортикостероидами и инфлексимабом развился генерализованный туберкулез с поражением внутригрудных лимфатических узлов, легких, печени, селезенки, почек. Комплексное противотуберкулезное лечение с использованием противотуберкулезных препаратов позволило добиться клинического излечения с переводом пациентки в III группу диспансерного учета через два года после выявления.

The basic data on non-specific inflammatory intestinal diseases presented. This group of the chronic diseases characterize by destructive immune inflammation of the intestine wall and include ulcerative colitis and Crohn's disease. The drugs used for its treatment – corticosteroids, cytostatics and antimetabolites, and since the end of XX century biologics – increase the risk of tuberculosis. So, the screening of tuberculosis infection before such treatment and its monitoring over a period of immunosuppressive treatment. The clinical demonstration of female, 34 years old, with Crohn's disease, treated with corticosteroids and infliximab, and multifocal tuberculosis with involvement of the intrathoracic lymph nodes, lung tissue, liver spleen and kidney. The holistic treatment with tuberculosis drugs achieved the recovery in two years.

Введение

Неспецифические воспалительные заболевания кишечника – группа хронических заболеваний, характеризующихся деструктивным иммунным воспалением стенки кишки. К ним относят язвенный колит и болезнь Крона, при невозможности их дифференцировать процесс трактуют как недифференцированный колит [2, 3, 4, 12, 15].

Язвенный колит – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки.

Болезнь Крона – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным воспалением с развитием местных и системных осложнений. Наиболее зна-

чимым патоморфологическим признаком болезни Крона является наличие в биоптате эпителиоидноклеточных гранул, которые обнаруживают, по литературным данным, в 25–42% наблюдений [10, 12, 15].

Патологический процесс при болезни Крона может локализовываться в ротовой полости, пищеводе, желудке, тонкой и толстой кишке, встречаются также перианальные поражения; могут наблюдаться локализованные и распространенные формы заболевания. В течении болезни Крона выделяют обострения (рецидивы, атаки – легкие, средней тяжести либо тяжелые) и ремиссию. Течение заболевания может быть острым, хроническим непрерывным и хроническим рецидивирующим, выделяют также гормонорезистентные и гормонозависимые формы болезни Крона [16].

Диагноз болезни Крона устанавливают на основании жалоб пациента, данных анамнеза, результатов ректороманоскопии и колоноскопии, данных рентгенологических исследований (ирригоскопия, пассаж бариевой взвеси по желудочно-кишечному тракту, компьютерная томография), а также на основании гистологического исследования биопсийного и/или операционного материала [2, 7, 13].

Лечение болезни Крона только патогенетическое, основу которого составляют иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероиды *per os* в начальной дозе 1–2 мг/кг в сутки или в виде пульс-терапии порядка 10–15 мг/кг внутривенно, азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин) и противовоспалительные препараты (в первую очередь салицилаты), топические глюкокортикостероиды (буденофальк). В случае развития осложнений или неэффективности иммуносупрессивной терапии определяют показания для оперативного лечения [5].

В последние годы основной прогресс в лечении болезни Крона связан с применением генно-инженерных биологических препаратов, в первую очередь ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), цитокина, играющего важнейшую роль в патогенезе иммунного воспаления [12, 15, 16]. В настоящее время в России для лечения язвенного колита и болезни Крона зарегистрированы препараты инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб-пэгол и голимумаб. Все они являются моноклональными антителами к ФНО-α, различаясь по структуре, фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам, режимам введения [17]. Однако, несмотря на высокую эффективность в отношении подавления иммунного воспаления, лечение всеми этими препаратами многократно повышает риск развития туберкулеза, поскольку ФНО-α является ключевым цитокином для формирования гранулематозного воспаления – основного защитного механизма при внедрении в организм человека микобактерий [8, 14]. Таким образом, получающие ингибиторы ФНО-α пациенты формируют новую группу высокого риска заболевания туберкулезом, что признано и в России [1, 6], и в мире [11, 17].

Вопросы скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции при лечении пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом активно обсуждаются, однако единого мнения по данному вопросу пока не сформировано [8, 9, 17]. Очевидно, что предлагаемые профилактические мероприятия и их кратность будут зависеть от эпидемиологической ситуации по туберкулезу в той или иной стране.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует клинические особенности и течение туберкулезной инфекции у больной на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами по поводу болезни Крона.

Пациентка Р., жительница г. Москвы, 34 года, поступила в Клинику № 1 МНПЦ борьбы с туберкулезом 25.03.2014 г.

В 2010 г. у пациентки диагностирована тяжелая форма язвенного колита с субтотальным поражением кишечника, хроническим рецидивирующим течением. Заболевание сопровождалось хроническим геморроем, развитием железодефицитной анемии, гипоальбуминемии, гипопропротеинемии. Получала преднизолон (начиная со 120 мг/сут внутривенно с последующим переходом на прием 50 мг/сут *per os*), противовоспалительные (месалазин, сульфасалазин), антибактериальные (ванкомицин, линкомицин, метронидазол) и противогрибковые (флюконазол) препараты. Несмотря на проводимое лечение, обострения заболевания отмечены в сентябре 2010, июле 2011 и феврале 2012 гг. В феврале 2012-го на основании эндоскопической картины тяжелого левостороннего поражения толстой кишки установлен диагноз болезни Крона. В Городской клинической больнице № 24 Департамента здравоохранения города Москвы с 22.01.2014 г. по 22.02.2014 г. больная получила метилпреднизолон *per os* (в начальной дозе 32 мг/сут), азатиоприн (50 мг два раза в сутки), месалазин (в виде препаратов мезавант и салофальк в стандартных дозировках), микроклизмы с дексаметазоном (по 8 мг на введение).

В связи с неэффективностью терапии было назначено лечение инфликсимабом, перед началом которого больная 15.02.2014 г. была проконсультирована фтизиатром. Проба Манту с 2 ТЕ и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным были отрицательными. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки от 26.01.2014 г. патологии не выявлено. На основании проведенного обследования активный туберкулезный процесс и посттуберкулезные изменения в органах дыхания были исключены, вероятность латентной туберкулезной инфекции расценена как минимальная и превентивное противотуберкулезное лечение назначено не было.

Введения инфликсимаба (препарат Ремикейд®) в дозе 300 мг внутривенно проведены 18.02.2014 г. и 05.03.2014 г. Отмечена быстрая выраженная положительная динамика клинических проявлений болезни Крона. К началу марта 2014 г. суточная доза метилпреднизолона была снижена до 16 мг, продолжен прием месалазина, микроклизмы с дексаметазоном.

Состояние и самочувствие пациентки резко ухудшились 10.03.2014 г., когда повысилась до 39,5 °С температура тела, появились сухой кашель, боли в правой половине грудной клетки, усиливающиеся при кашле, форсированном дыхании, слабость, потливость. С 14.03.2014 г. в связи с подозрением на пневмонию начата антибактериальная терапия ванкомицином (в дозе 1,0 два раза в сутки), через четыре дня из-за отсутствия эффекта он был заменен на моксифлоксацин (в дозе 0,4 в сутки). 17.03.2014 г. выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), при которой были выявлены изменения, вызвавшие подозрения в отношении туберкулеза

(рис. 1). Больная 25.03.2014 г. переведена в I туберкулезное легочное отделение Клиники № 1 МНПЦ борьбы с туберкулезом.

При поступлении: состояние средней тяжести, выраженные симптомы интоксикации (слабость, фебрилитет, тахикардия), проявления синдрома Кушинга (матронизм, гирсутизм, гипертрихоз). В легких ослабленное везикулярное дыхание, хрипы не выслушивались. Тоны сердца приглушены, АД 90/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений до 110 в 1 мин. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Стул оформленный, один раз в два дня, без слизи и примеси крови (что свидетельствовало о клинической ремиссии болезни Крона).

В анализах периферической крови выявлены легкая гипохромная анемия (гемоглобин – 95 г/л, эритроциты – $4,27 \times 10^{12}/л$), лейкоцитопения (до $3,6 \times 10^9/л$) при отсутствии палочкоядерного сдвига (5%) и лимфопении (31% – $1,2 \times 10^9/л$), СОЭ – 36 мм/ч. При биохимическом исследовании крови из патологических изменений обнаружена гипоальбуминемия (до 27 г/л при общем содержании белка 70 г/л), повышение гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) более четырех нормальных значений (170 ед/л) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) – более двух норм (68 ед/л) при нормальном содержании общего билирубина (4,2 мкмоль/л) и его фракций.

При фибробронхоскопии (28.03.2014 г.) выявлены признаки увеличения бронхопульмональных лимфоузлов справа – сдавление извне, концентрическое сужение просвета и деформация сегментарных ветвей правого верхнедолевого бронха I–II ст. При цито- и гистологическом исследовании по-

лученного при бронхоскопии материала диагностически значимых элементов не обнаружено.

Кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) при трехкратном исследовании мокроты методом люминесцентной микроскопии при поступлении обнаружены не были. Однако в мокроте от 31.03.2014 г. обнаружены ДНК *M. tuberculosis complex* (400 копий на 1 мл диагностического материала; набор реагентов «Амплитуб-РВ», Россия). Впоследствии КУМ были обнаружены в мокроте методом люминесцентной микроскопии (от 21.04.2014 г.), а 24.04.2014 г. получен положительный результат посева образца мокроты от 26.03.2014 г. на жидких средах (система BACTEC™ MGIT™ 960) с выделением культуры *M. tuberculosis*, устойчивой к стрептомицину. Рост микобактерий *M. tuberculosis complex* также получен при посеве на жидких средах бронхоальвеолярного смыва от 28.03.2014 г.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскинтест®) от 31.03.2014 г. дала гиперергический результат (папула 20 мм). Тест *in vitro* на высвобождение γ -интерферона (QuantiFERON® TB Gold, Австралия) от 26.03.2014 г. также дал положительный результат.

Начиная со дня поступления (25.03.2014 г.) в Клинику № 1 МНПЦ борьбы с туберкулезом было начато лечение препаратами группы ГИНК (изониазид 0,5 внутримышечно ежедневно), пиразинамидом (1,5 ежедневно) и моксифлоксацином (0,4 внутривенно ежедневно) в сочетании с дезинтоксикационной терапией. Прием этамбутола был противопоказан по состоянию органа зрения. Рифампицин первоначально не назначали,

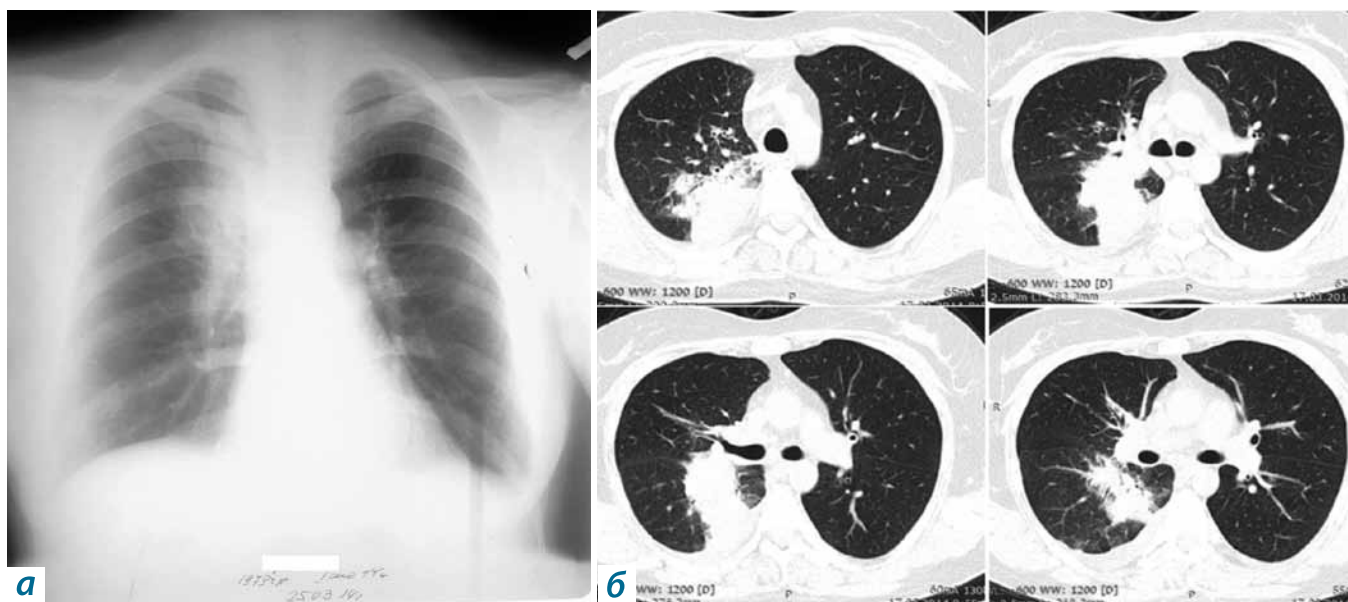


Рис. 1. Рентгенологическое исследование больной Р. от марта 2014 г.:

а) обзорная рентгенограмма от 25.03.2014 г. – в S_2 правого легкого парамедиастинально в верхних отделах определяется участок инфильтрации легочной ткани, сливающийся с расширенным корнем (увеличение лимфатических узлов); б) КТ ОГК от 17.03.2014 г. – верхняя доля правого легкого уменьшена в объеме за счет гиповентиляции S_2 , который интенсивно затемнен, в окружающей легочной ткани полиморфные очаги. Правый корень расширен за счет увеличенных лимфатических узлов, смещен кверху; в наружном синусе справа – небольшое количество жидкости

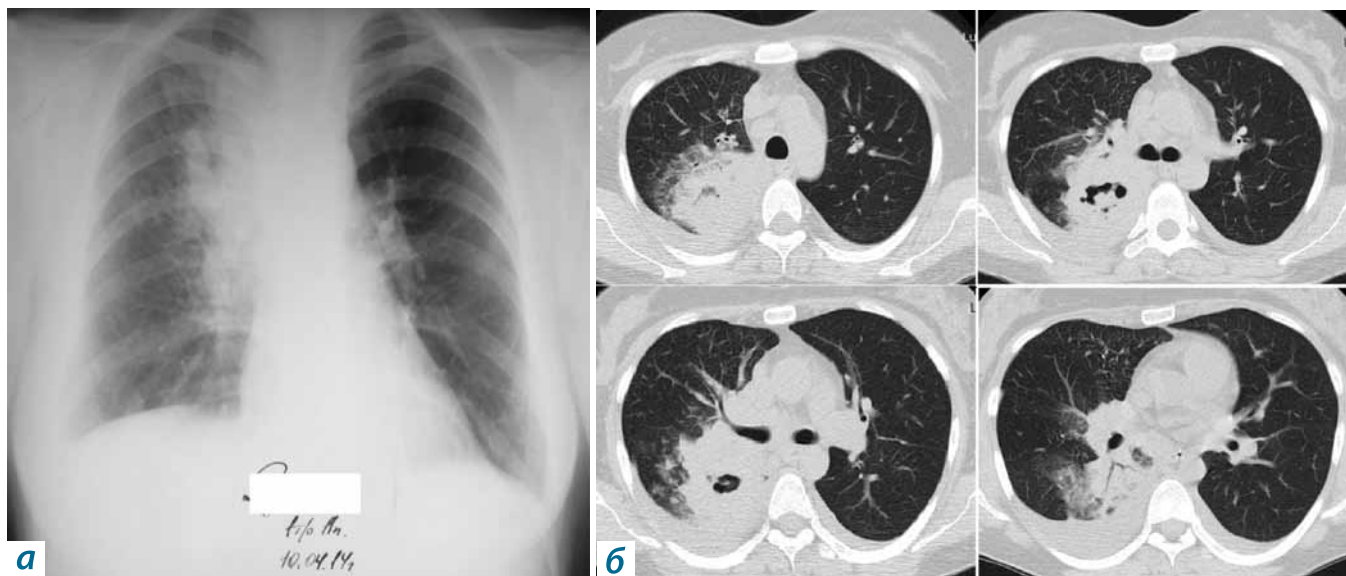


Рис. 2. Рентгенологическое исследование больной Р. от апреля 2014 г.:

а) обзорная рентгенограмма от 10.04.2014 г. –

в С₂ правого легкого парамедиастинально в верхних отделах определяется участок инфильтрации легочной ткани неоднородного характера, сливающийся с расширенным корнем (увеличение лимфатических узлов);

б) КТ ОГК от 12.04.2014 г. – в С₂ правого легкого обширный инфильтрат легочной ткани с участком деструкции в центре, вокруг которого уплотнение легочной ткани по типу матового стекла, мелкие очаги диссеминации; увеличение внутригрудных лимфатических узлов до 20 мм в диаметре; жидкость в обеих плевральных полостях, больше справа

учитывая повышение ГГТ и АЛТ, а также его способность снижать активность глюкокортикостероидов (особенно на фоне гипоальбуминемии), необходимых для поддержания ремиссии болезни Крона.

На фоне терапии сохранялись симптомы интоксикации, фебрильная температура. При контрольной рентгенографии легких 10.04.2014 г. (на 18-й день проводимой терапии) отмечено нарастание очаговых и инфильтративных изменений в верхней доле правого легкого, увеличение количества жидкости в правой плевральной полости (рис. 2а). Сохранялось выраженное увеличение внутригрудных лимфатических узлов, что было подтверждено при КТ ОГК от 12.04.2014 г. (рис. 2б), где также отмечено прогрессирование легочного компонента процесса, появление распада легочной ткани, а также нарастание количества жидкости в обеих плевральных полостях.

С 12.04.2014 г. в режим противотуберкулезной терапии был дополнительно введен рифампицин (0,45 в сутки *per os*) и начат четырехнедельный курс меропенема (по 1,0 3 раза в сутки внутривенно), также применяемого при лечении болезни Крона.

При КТ органов брюшной полости (18.04.2014 г.) выявлены спленомегалия, рассеянные очаги в паренхиме селезенки, единичные очаги в корковом слое почек, гепатомегалия, диффузные изменения печени, количественное увеличение внутрибрюшных парааортальных лимфатических узлов (рис. 3).

На основании жалоб, данных анамнеза, результатов проведенного комплекса лабораторно-инструментальных обследований пациентке был установлен клинический диагноз:

Генерализованный туберкулез: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и легких (по типу первичного комплекса с казеификацией легочного компонента) в фазе инфильтрации и распада, туберкулез печени, селезенки, почек. МБТ+ в мокроте методами люминесцентной микроскопии и посева, лекарственная устойчивость МБТ к стрептомицину. Болезнь Крона с тотальным поражением толстой кишки, хроническое непрерывное течение, среднетяжелая форма. Медикаментозный синдром Иценко-Кушинга. Гипоальбуминемия. Хроническая железодефицитная анемия.

Наличие тяжелой сопутствующей патологии обусловило необходимость индивидуализации режима этиотропного лечения туберкулеза. Как и ожидалось, на фоне приема рифампицина у пациентки появились клинические признаки обострения болезни Крона (учащение стула, примесь слизи и крови в каловых массах), в связи с чем, по согласованию с гастроэнтерологом, доза метилпреднизолона была увеличена с 16 до 32 мг/сут. Пациентка также постоянно принимала месалазин (производное 5-аминосалициловой кислоты) до 3,6 г/сут, проводилась коррекция водно-электролитных нарушений, заместительная терапия препаратами железа и альбумином.

На фоне комплексного лечения в течение первых 12 недель сохранялись ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных цифр, симптомы выраженной интоксикации. Однако затем появились признаки положительной клинико-рентгенологической динамики. КУМ в ежемесячных анализах мокроты не обнаруживали методом люминесцентной микроскопии

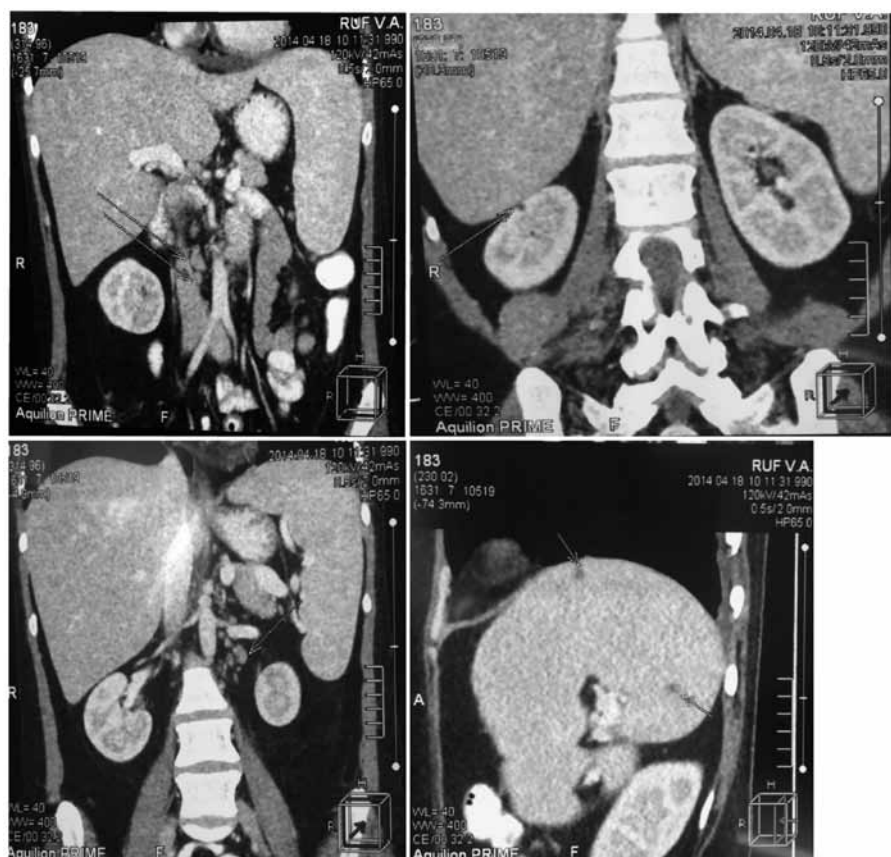


Рис. 3. КТ органов брюшной полости больной Р. от 18.04.2014 г. – спленомегалия, рассеянные очаги в паренхиме селезенки; единичные очаги в корковом слое почек; гепатомегалия; диффузные изменения печени; количественное увеличение парааортальных лимфоузлов

с июня 2014 г. Посевы мокроты на жидких средах отрицательные с мая 2014 г. и далее при ежемесячных исследованиях. Рентгенологически от 25.08.2014 г. (рис. 4а) было отмечено практически полное рассасывание инфильтративных измене-

ний в верхней доле правого легкого. Исход казеозной пневмонии верхней доли правого легкого был представлен рентгенологической картиной «кружевного легкого» (рис. 4б). При КТ органов брюшной полости от 05.09.2014 г., при сравнении

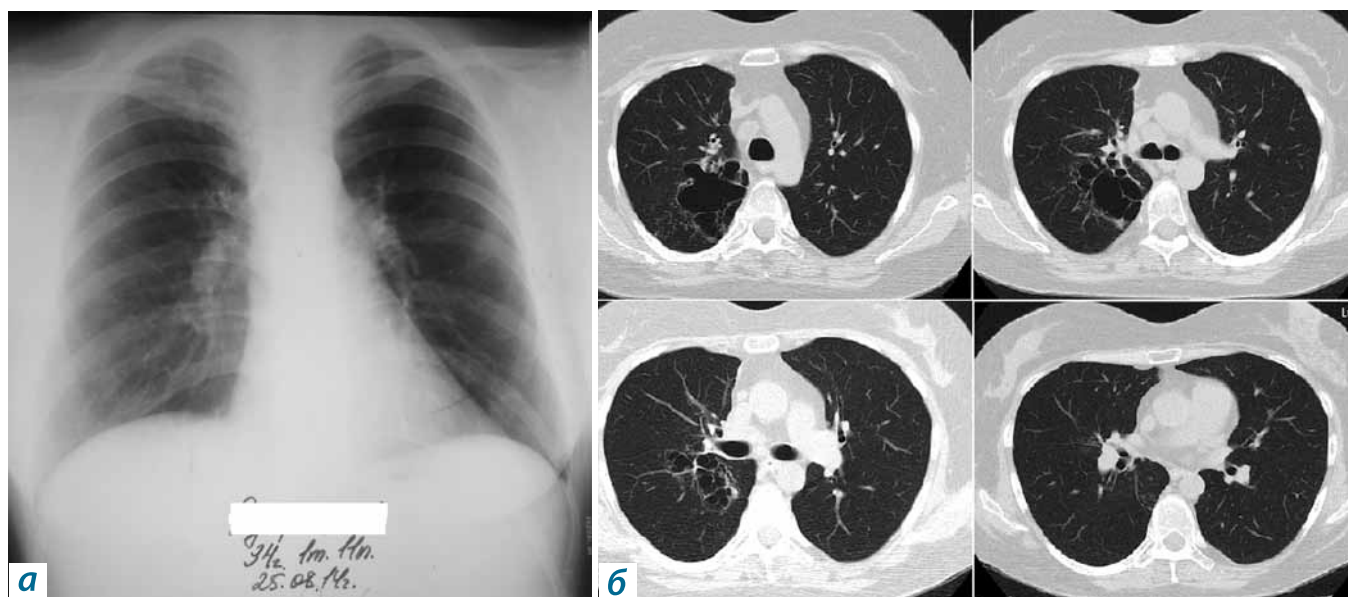


Рис. 4. Рентгенологическое исследование больной Р. от 25.08.2014 г.:

а) обзорная рентгенограмма органов грудной клетки – в S_2 правого легкого отмечается практически полное рассасывание инфильтративных изменений, сохраняется расширение корня справа (увеличенные лимфатические узлы); б) КТ ОГК – на месте инфильтрата с распадом в S_2 верхней доли правого легкого определяется система тонкостенных полостей, самая крупная из которых размером 31 × 39 мм; сохраняется увеличение парааортального лимфоузла (до 18 мм); свободная жидкость в плевральных полостях не определяется

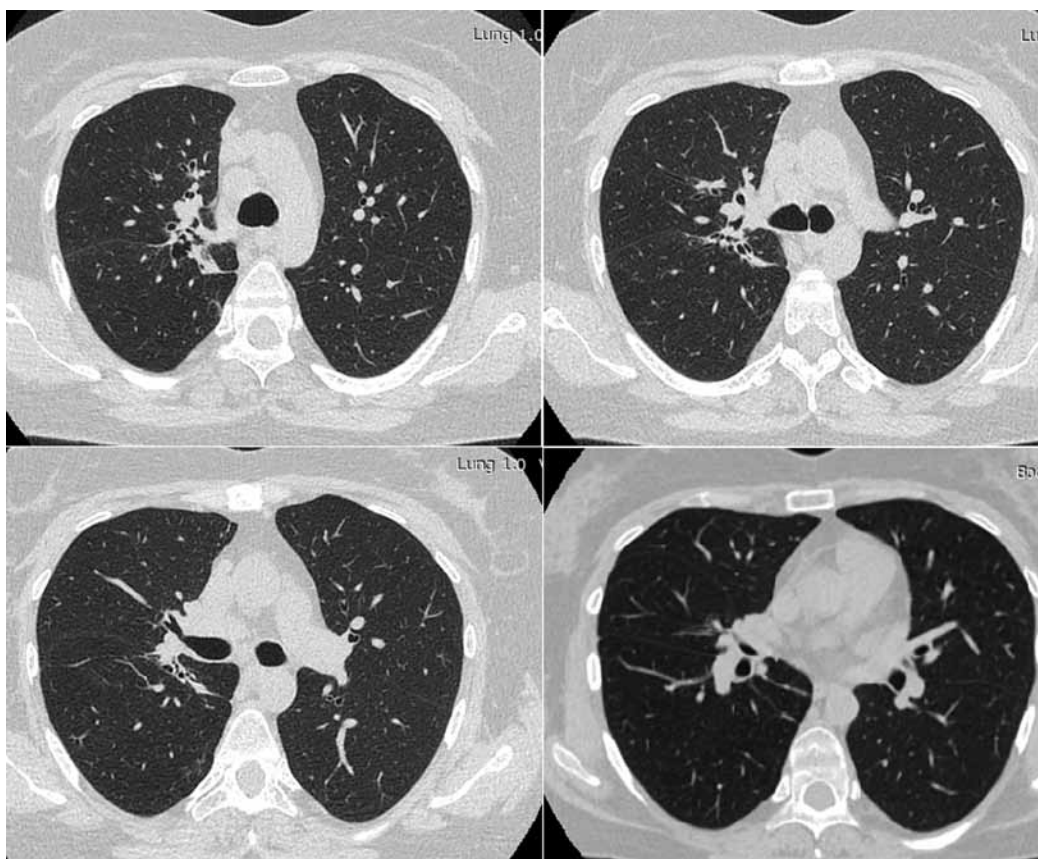


Рис. 5. КТ ОГК больной Р. от 14.07.2015 г. – в С₂ верхней доли правого легкого сформировалась зона пневмоцирроза с наличием расширенных бронхов, стенки которых утолщены; сохраняется уплотнение междолевой плевры и локальный пневмофиброз в С₅ и С₁₀; внутригрудные лимфатические узлы (подоортальная группа) уменьшились до 16,0 мм

с исследованием от 18.04.2014 г., наблюдалась положительная динамика в виде рассасывания большинства очагов в корковом слое почек, печени и селезенки, уменьшение размеров селезенки.

Этиотропное лечение по четырехкомпонентному режиму (изониазид, рифампицин, пиразинамид, моксифлоксацин) продолжали в течение 12 недель, но затем, с учетом положительной динамики легочного процесса и, с другой стороны, сохранения признаков активности болезни Крона и продолжающегося снижения альбумина и прогрессирования железодефицитной анемии, рифампицин был отменен. Суточная доза метилпреднизолона была постепенно снижена до 8 мг в сутки.

При контрольной фибробронхоскопии (13.03.2015 г.) на фоне стабильного состояния и рентгенологической картины регрессии изменений в легочной паренхиме было отмечено сохранение признаков увеличения бронхопульмональных лимфоузлов справа и появление лимфобронхиальных свищей верхнедолевого бронха и его ветвей, среднедолевого бронха справа. В связи с этим проведен курс ингаляций с амикацином (90 доз), на фоне которого к августу 2015 г. отмечена положительная эндоскопическая динамика – рубцевание свищей (фибробронхоскопия от 04.08.2015 г.).

При контрольном рентгенологическом исследовании 14.07.2015 г. на фоне проводимого в течение 16 месяцев лечения в С₂ верхней доли правого легкого на месте тонкостенных полостей сформировались зона пневмоцирроза и локальный пневмофиброз в С₅ и С₁₀ справа, отмечено уменьшение внутригрудных лимфатических узлов в размерах (рис. 5).

В августе 2015 г. пациентка была переведена на лечение в амбулаторных условиях с приемом трех противотуберкулезных препаратов (изониазид 0,6/сут, пиразинамид в дозе 1,5/сут и моксифлоксацин 0,4/сут) в течение шести месяцев, однако на фоне очередного обострения болезни Крона прием моксифлоксацина был прекращен через 1,5 месяца.

При контрольном обследовании в январе 2016 г. (рис. 6) рентгенологическая картина оставалась стационарной, в С₂ верхней доли правого легкого сохранялись участки пневмоцирроза, чередующиеся с расширенными бронхами. Признаков активации туберкулезного процесса в легких не выявлено, что позволило завершить основной курс лечения и перевести пациентку в III группу диспансерного учета, констатируя клиническое излечение.

Заключение

Считаем необходимым привлечь внимание к следующим деталям представленного клинического наблюдения.

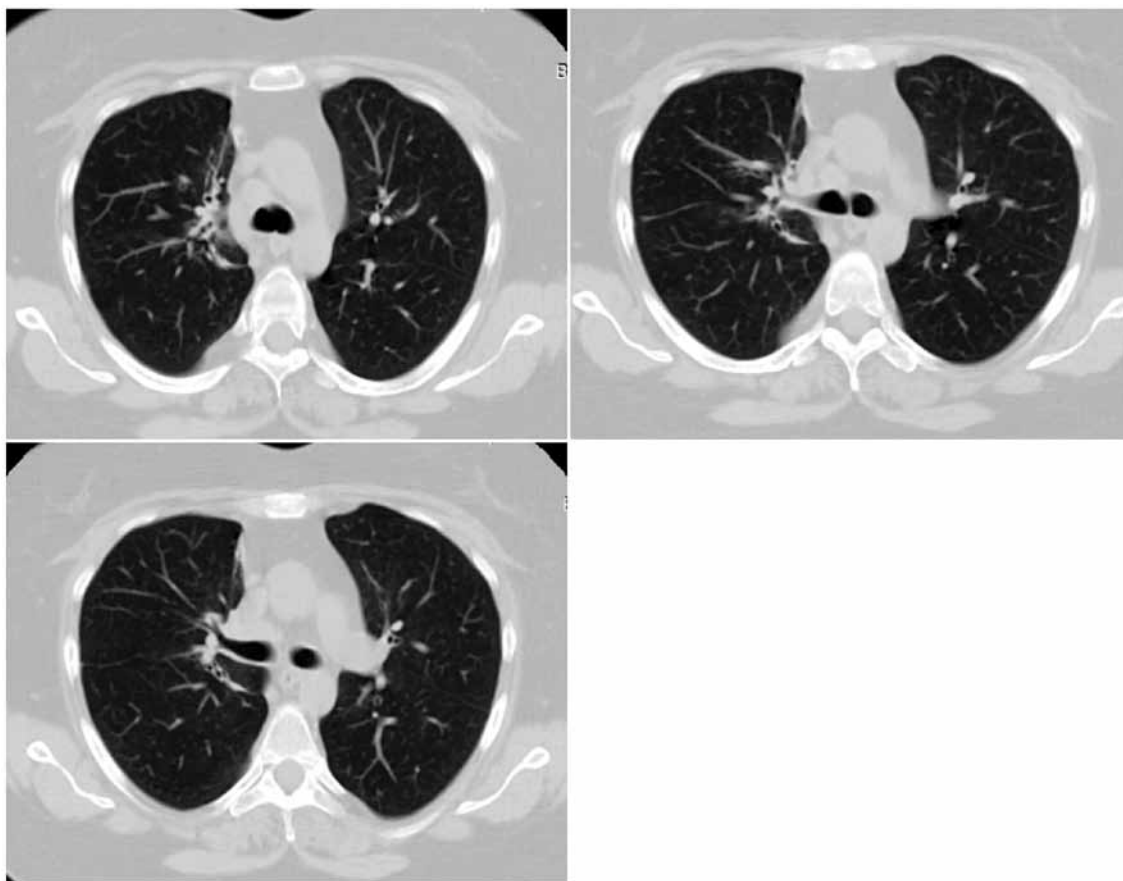


Рис. 6. КТ ОГК больной Р. от 28.01.2016 г. – в S_2 верхней доли правого легкого сохраняются участки пневмоцироза, чередующиеся с расширенными бронхами

Туберкулез развился у пациентки после двукратного введения инфликсимаба (ингибитора ФНО- α , подавляющего процесс образования эпителиоидноклеточных гранулем и многократно повышающего риск развития туберкулеза). Этому предшествовала длительная системная глюкокортикостероидная терапия, однако перед началом введения инфликсимаба не было выявлено ни подозрительных изменений при рентгенологическом исследовании органов дыхания, ни положительных иммунологических проб, свидетельствующих о наличии латентной туберкулезной инфекции. Развившийся туберкулезный процесс имел все признаки первичного, что соответствовало исходному отсутствию чувствительности к туберкулину и отрицательной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (через 1,5 месяца проба стала гиперергической). Подобная ситуация является достаточно характерной при лечении ингибиторами ФНО- α [9].

Обширная казеификация легочной паренхимы и внутригрудных лимфатических узлов (с длительным отторжением детрита через лимфобронхиальные свищи), гематогенная полиорганная диссеминация, необходимость приема метилпреднизолона в дозе, обеспечивающей существенную иммуносупрессию, и вынужденная индивидуализация этиотропной терапии с включением минимального числа противотуберкулезных препаратов обусловили значительное увеличение длительности лечения, однако не послужили препятствием для излечения с минимально возможными в данном случае остаточными изменениями.

Представленное наблюдение подтверждает необходимость проведения у получающих ингибиторы ФНО- α больных не только обследования на туберкулез перед назначением этих препаратов, но и регулярного мониторинга туберкулезной инфекции в течение всего периода лечения.

Литература

1. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогоцкая Л.В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 42-50.
2. Гастроэнтерология: национальное руководство // Под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.
3. Головенко О.В., Михайлова Т.Л., Капуллер Л.Л. и др. Недифференцируемый колит: клиническая картина, дифференциальный диагноз, течение и прогноз. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – Т. 13. – № 3. – С. 56-61.

4. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника // Под ред. Воробьева Г.И., Халифа И.Л. – М.: Миклош, 2008. – 400 с.
5. Проект клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона // Колопроктология. – 2013. – № 3 (Приложение). – С. 22-38.
6. Профилактика туберкулеза. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3114-13 (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 22 октября 2013 г. № 60), с изм. и доп. от 6 февраля 2015 г. / Система ГАРАНТ [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru/70650614> (Дата обращения 18.05.2016).
7. Baumgart D.C., Sandborn W.J. Crohn's disease. // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – N. 9853. – P. 1590-1605.
8. Çekiç C., Aslan F., Vatansever S. et al. Latent tuberculosis screening tests and active tuberculosis infection rates in Turkish inflammatory bowel disease patients under anti-tumor necrosis factor therapy. // Ann. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 28. – N. 2. – P. 241-246.
9. Debeuckelaere C., De Munter P., Van Bleyenbergh P. et al. Tuberculosis infection following anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease, despite negative screening. // J. Crohns Colitis. – 2014. – Vol. 8. – P. 550-557.
10. Morpurgo E., Petras R., Kimberling J. et al. Characterization and clinical behavior of Crohn's disease initially presenting predominantly as colitis. // Dis. Colon Rectum. – 2003. – Vol. 46. – N. 7. – P. 918-924.
11. Navarra S.V., Tang B., Lu L. et al. Risk of tuberculosis with anti-tumor necrosis factor- α therapy: substantially higher number of patients at risk in Asia. // Int. J. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 17. – P. 291-298.
12. Osterman M.T., Lichtenstein G.R. Ulcerative colitis. / Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease / eds. Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. – 9th ed. – Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2010. – Chap 112. – P. 1975-2014.
13. Podolsky D.K. Inflammatory bowel disease. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 417-429.
14. Rahier J.F., Magro F., Abreu C. et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. // J. Crohns Colitis. – 2014. – Vol. 8. – P. 443-468.
15. Sands B.E., Siegel C.A. Crohn's disease. / Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease / eds. Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. – 9th ed. – Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2010. – Chap 111. – P. 1941-1974.
16. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. // Can. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 19 (Suppl. A). – P. 5-36.
17. Solovic I., Sester M., Gomez-Reino J.J. et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol. 36. – P. 1185-1206.

Сведения об авторах

Фролова Ксения Сергеевна – врач-фтизиатр I туберкулезного легочного отделения Клиники № 1 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (915) 260-42-21

e-mail: ks.frolova@icloud.com

Слуцкая Ольга Максимовна – врач-рентгенолог Клиники № 1 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (910) 435-76-16

e-mail: som46@mail.ru

Борисов Сергей Евгеньевич – заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (499) 268-50-10, факс +7 (499) 785-20-82

e-mail: sebarsik@gmail.com