

ТУБЕРКУЛЕЗ У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ФНО-α

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

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

TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES UNDER ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR THERAPY

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

Цель исследования. Изучить особенности клинико-рентгенологических проявлений и течения туберкулеза у больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне применения ингибиторов ФНО-α.

Материалы и методы. В 2009–2017 гг. проведен скрининг на туберкулез 636 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, 277 (43,6%) из которых затем обследовали на фоне лечения ингибиторами ФНО-α (от одного до 11 раз).

Результаты. Среди 277 лиц, находящихся под наблюдением в ходе лечения ингибиторами ФНО-α, туберкулез развился у 14 (5,0%) пациентов. Среди заболевших было 8 мужчин и 6 женщин в возрасте от 18 до 68 лет. У шести человек – болезнь Крона, у восьми – язвенный колит, продолжительность ВЗК составляла от 1 года до 11 лет. По результатам проведенного скринингового обследования у всех пациентов активный туберкулез не выявлен, превентивная терапия не проводилась, противопоказаний для назначения биологических препаратов не выявлено.

После прохождения скрининга пациентам назначена терапия ингибиторами ФНО-α: инфликсимаб получали 11 заболевших, адалимумаб – один, цертолизумаба пэгол – двое. Продолжительность лечения от первой дозы ГИБП до появления симптомов туберкулеза составила от 20 дней до 3,5 лет.

Туберкулезный процесс у заболевших представлен различными формами, у троих больных имел первичный характер, еще у троих – генерализованный характер, у 12 пациентов – с бактериовыделением, у четверых – с деструкцией легочной ткани. Лечение пациентов проводили в соответствии с действующими Федеральными клиническими рекомендациями с учетом спектра лекарственной устойчивости выделенных микобактерий с клинико-рентгенологическим эффектом, продолжительность противотуберкулезной терапии в условиях стационара составила от 5 до 9 месяцев (в среднем 9 месяцев).

Заключение. Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию по поводу ВЗК, составляют группу риска развития

Background. To investigate a variety of lung tuberculosis (TB) obtained in IBD-patients with the anti-TNF treatment.

Methods. 636 patients with IBD were screened prior to initiation of anti-TNF treatment and 277 of them – during such treatment. The investigations were performed according to Federal Clinical Recommendations.

Results. 14 (5.0%) of 277 patients received anti-TNF treatment developed tuberculosis infection: 8 male and 6 female aged between 18 and 68 years. Of the 14 patients 8 had Crohn's disease and 6 had ulcerative colitis. Prior to starting anti-TNF treatment, all patients' TB tests were negative. No patients required preventive therapy based on screening results. Of the patients who developed TB, 11 treated with Infliximab, 1 with Adalimumab and 2 with Certolizumab. The TB developed in a wide variety of forms, including 12 cases with detected Mycobacteria. Treatment of tuberculosis was provided according to The Federal Clinical Recommendations resulting in clinical and radiological improvement.

Conclusion. The patients with IBD, received anti-TNF treatment, have a risk of developing a wide variety of forms of TB infection. Therefore, thorough clinical monitoring of patients prior and during the treatment is highly important for a timely TB detection. The usage of individual regimen of specific TB treatment provided a significant clinical improvement and recovery from TB.

Key words: tuberculosis, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, anti-tumor necrosis factor-alfa therapy

туберкулеза. Нуждаются в тщательном обследовании и наблюдении до назначения, во время лечения ГИБП и после лечения в течение не менее 6 месяцев. Своевременное выявление, индивидуальный режим химиотерапии с учетом лекарственной чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам в сочетании с патогенетическим лечением обеспечивают положительный прогноз в лечении туберкулеза у данной категории больных.

Ключевые слова: туберкулез, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

Введение

На протяжении последнего десятилетия в Российской Федерации имеет место заметное ежегодное снижение заболеваемости туберкулезом. Однако в связи с сохранением в российской популяции относительно высокого числа больных туберкулезом с бактериовыделением (в среднем по России в 2016 г. – 50,7 человека на 100 тыс. населения, 74 498 больных) опасность заражения туберкулезом пока еще сохраняет актуальность [11, 17].

В 2017 году в г. Москве заболеваемость туберкулезом постоянных жителей составила 11,5 на 100 тыс. населения (в 2009 г. – 29,8), а распространенность туберкулеза с бактериовыделением – 11,8 на 100 тыс. (1267 больных, показатель 2009 г. – 28,2 на 100 тыс. населения) [11]. В условиях улучшения эпидемической ситуации и уменьшения абсолютного числа больных в г. Москве поставлена задача повышения внимания к пациентам, находящимся в группах риска. При этом учитываются и социальные, и эпидемические факторы риска, однако для учреждений здравоохранения приоритетной является работа с медицинскими факторами, повышающими риск развития туберкулеза. Работа с пациентами должна иметь целью не столько выявление, сколько предотвращение заболевания туберкулезом в группах риска [2].

Среди медицинских групп риска особое внимание уделяется пациентам с иммуносупрессивными состояниями, наиболее распространенным из которых является ВИЧ-инфекция, сочетанию ее с туберкулезом посвящено множество исследований. Менее многочисленную, но подвергающуюся не меньшему риску развития туберкулеза группу составляют пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию [2].

Иммуносупрессивные препараты применяют в различных терапевтических областях, в том числе для лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) – болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК). Эти хронические заболевания характеризуются дисрегуляцией иммунных реакций, избыточной реактивацией провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), развитием реакции гиперчувствительности замедленного типа. Распространен-

ность ВЗК составляет от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения [15]. Пик заболеваемости приходится на возраст 20–30 лет, а хроническое течение и активность заболевания определяет высокий процент инвалидизации больных. Для лечения ВЗК, помимо системных глюкокортикостероидов, цитостатиков и антиметаболитов, применяют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) из группы ингибиторов ФНО-α – производимые генно-модифицированными организмами белковые молекулы, обладающие мощным противовоспалительным действием, но при этом также блокирующие образование гранулем – основного механизма иммунной защиты против туберкулеза [1, 5, 14].

Учитывая необходимость практически пожизненного применения иммуносупрессивных препаратов, больных с ВЗК следует рассматривать как группу высокого риска заболевания туберкулезом, обусловленного как медикаментозным лечением, так и тяжестью основного соматического заболевания [13, 20]. Для предотвращения развития туберкулеза у этих пациентов требуется мониторинг латентной туберкулезной инфекции [4, 21] и своевременное выявление клинически манифестированных случаев заболевания.

Цель исследования

Изучить особенности клинико-рентгенологических проявлений и течения туберкулеза у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне применения ингибиторов ФНО-α.

Материалы и методы исследования

В ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» в течение 2009–2017 гг. проведен скрининг туберкулезной инфекции у 636 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, 277 (43,6%) из которых затем обследовали на фоне лечения ингибиторами ФНО-α (от одного до 11 раз).

Обследование пациентов с целью скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции включало: сбор анамнеза, жалоб, физикальное обследование, рентгенологическое обследование

(с компьютерной томографией – КТ – по показаниям), пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л, широко используемую в международной практике [14, 16, 18], внутрикожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР – препарат Диаскинтест®), позволяющую мониторировать состояние туберкулезной инфекции у взрослых пациентов [6, 7]. При наличии мокроты проводили люминесцентную микроскопию, посевы на жидких средах в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960, посевы на плотных средах. Обследование на фоне лечения проводили не реже 1 раза в 12 месяцев, в большинстве случаев – 1 раз в 6 месяцев. При появлении интоксикационной и/или респираторной симптоматики проводили внеочередное обследование.

Среди 636 наблюдавшихся пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, у 357 (56%) человек диагностирована болезнь Крона, у 279 (44%) – язвенный колит.

Возраст 342 (53,8%) мужчин и 294 (46,2%) женщин варьировал от 14 до 76 лет, составляя в среднем 33,0 года (95% ДИ 31,6–34,4 года) у мужчин и 37,3 года (95% ДИ 35,8–38,9 года) у женщин.

Продолжительность ВЗК составляла у наших пациентов от одного года до 32 лет, причем они отличались достаточно тяжелым течением (что соответствует показаниям к назначению ГИБП): оперативное вмешательство по поводу основного заболевания и его осложнений проведено 78 (12,5%) пациентам. Кишечные осложнения (наружные и внутренние свищи, стриктуры желудочно-кишечного тракта, анальные трещины, абсцессы и инфильтраты брюшной полости) отмечены у 99 (15,6%) пациентов, системные (поражение глаз, артриты и артралгии, узловая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит) – у 79 (12,5%) пациентов.

Тяжесть течения ВЗК обусловила широкое применение иммуносупрессивных препаратов. На этапе базисной терапии 518 больных (81,4%) получали системные глюкокортикостероиды (ГКС), 375 (59,0%) принимали цитостатики и антиметаболиты. У всех больных имелись показания к лечению ингибиторами ФНО-α в соответствии с инструкциями по применению препаратов и российскими клиническими рекомендациями [10, 12].

Результаты исследования и обсуждение

Обследование перед назначением лечения ГИБП.

Перед началом лечения ингибиторами ФНО-α в ряде случаев возникала необходимость уточнения наличия активного туберкулеза или состояния латентной туберкулезной инфекции. Сведения о перенесенном туберкулезе имелись у 20 пациентов (3,1%). При рентгенологическом обследовании изменения в легких выявлены у 36 (5,7%) пациентов, из них у 19 (3,0%) они расценены как остаточные изменения после перенесенного туберкулеза легких и у 17 (2,7%) – как последствия неспецифических воспалительных процессов.

Кроме того, у 74 (29,2%) из 253 обследованных отмечена положительная проба Манту (в т.ч. выраженная и гиперергическая – у 23 чел., 9,0%), а у 25 (4,3%) из 584 обследованных – положительная проба с АТР (папула более 15 мм – у 5 чел., 0,86%). В этих случаях формулировали заключение о высокой вероятности наличия латентной туберкулезной инфекции, что рассматривали как показание к превентивной противотуберкулезной терапии.

По результатам обследования в ходе фтизиатрического скрининга превентивная противотуберкулезная терапия (ППТ) была проведена у 28 (4,4%) пациентов. Показаниями для нее являлись (в различных сочетаниях) положительная проба с АТР (ППТ назначена 24 из 25 пациентов, 96,0%) выраженные или гиперергические результаты пробы Манту (ППТ назначена 11 из 23 пациентов – 47,8%), выявление посттуберкулезных изменений со стороны органов дыхания (10 из 36 пациентов, 35,7%), туберкулез в анамнезе (8 из 20 пациентов, 40,0%). Достоверно чаще превентивное противотуберкулезное лечение назначали пациентам старше 50 лет (они составили 32,0% получавших ППТ и только 16,7% от общего числа больных; $p = 0,03$). ППТ назначали на 12 недель, в большинстве случаев проводили монотерапию изониазидом (20 чел., 71,4%), 7 пациентов (25,0%) получали два препарата (изониазид и пиразинамид – 5 чел., изониазид и этамбутол – 2 чел.) и один – изониазид, пиразинамид и этамбутол. Несмотря на тяжелую патологию кишечника, пациенты переносили ППТ вполне удовлетворительно и лишь в одном случае (3,6%) пришлось отменить прием изониазида с пиразинамидом из-за усугубления гастроинтестинальной симптоматики.

Обследование в ходе лечения ГИБП.

Лечение ингибиторами ФНО-α было начато 277 пациентам, которым проведен в общей сложности 371 курс лечения. Только один курс получили 183 пациента, у остальных в ходе лечения проводили смену препаратов: второй курс получили 85 больных, третий – 7, четвертый – 2. В общей сложности инфликсимаб получали 157 больных (392,8 человеко-лет), адалимумаб – 119 (202,4 человеко-лет), цертолизумаба пэгол – 61 (67,4 человеко-лет), голимумаб – 32 пациента (28,9 человеко-лет).

На фоне лечения ингибиторами ФНО-α туберкулез развивался у 14 (5,0%) человек из 277. Общий срок их лечения составил 691,5 человеко-лет наблюдения, что приблизительно соответствует показателю заболеваемости 2024,6 на 100 тыс. человеко-лет. Данный показатель превосходит оценочные по г. Москве для ВИЧ-инфицированных (около 1400) и лиц БОМЖ (около 1700) [11]. Однако следует подчеркнуть, что показатель сформирован на основании учета направляемых к фтизиатру больных, в число которых вошли все заболевшие туберкулезом, тогда как пациенты без признаков его развития могли остаться за

рамками настоящего исследования (т.е. оценка носит пессимистический характер).

Все заболевшие впоследствии пациенты перед назначением ингибиторов ФНО- α прошли скрининговое обследование на туберкулез. Среди заболевших, возраст которых составлял от 18 до 68 лет на момент выявления, было восемь мужчин и шесть женщин; у шести диагностирована болезнь Крона, у восьми – язвенный колит. Продолжительность воспалительного заболевания кишечника к моменту выявления туберкулеза составляла от 1 года до 11 лет. Течение ВЗК у этих больных не отличалось особой тяжестью: кишечных осложнений не было выявлено, только у одного пациента отмечены внекишечные проявления в виде артралгий. Не подвергались заболевшие туберкулезом больные и операциям по поводу ВЗК.

Не было выявлено у заболевших туберкулезом пациентов с ВЗК и достоверно более интенсивной иммуносупрессии: ГКС в качестве базисной терапии получали 12 пациентов (85,7%, среди не заболевших туберкулезом – 81,3%), а иммуносупрес-

соры (азатиоприн) и антиметаболиты по стандартным схемам лечения были назначены только девяти пациентам (64,0%, среди не заболевших туберкулезом – 58,8%).

Как достоверно значимый фактор риска развития туберкулеза не фигурировал и туберкулез в анамнезе: он отмечен у 7,1% заболевших (одна из 14 пациентов) и у 3,1% из не заболевших (19 из 622 обследованных, $p = 0,926$). Единственная заболевшая туберкулезом пациентка с туберкулезом в анамнезе, 67 лет, имела следы перенесенного туберкулеза в виде кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах (при отрицательных пробах Манту и с АТР, вследствие чего ППТ ей назначена не была). У остальных 13 пациентов при скрининге изменений органов дыхания рентгенологическими методами выявлено не было.

При анализе клинко-рентгенологических и лабораторных характеристик туберкулезного процесса у больных ВЗК на фоне лечения ингибиторами (табл. 1) следует отметить разнообразность его проявлений.

Таблица 1. Основные сведения о пациентах с воспалительными заболеваниями кишечника, заболевших туберкулезом на фоне лечения ингибиторами ФНО- α

№ п/п	ФИО, пол, год рождения	Диагноз ВЗК*	Базисная терапия**	Лечение ингибиторами ФНО- α	Основной клинический диагноз туберкулеза	Состояние на апрель 2018 г.***
1	М.Т.А., ж., 1981	ЯК	СФСЗ ГКС МТ	06–09.2007 г. инфликсимаб (5 инфузий)	Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого, МБТ–. Правосторонний плеврит	Проведен основной курс лечения в течение 6 мес. по стандартному I РХТ с последующей резекцией верхней доли правого легкого (2008 г.). Клиническое излечение констатировано в ноябре 2013 г. Наблюдение фтизиатра по месту жительства
2	Ш.А.С., м., 1964	БК	ГКС	С июня 2011 г. инфликсимаб (4 инфузии)	Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ+, ЛУ не выявлена	Проведен основной курс лечения по стандартному I РХТ в течение 10 мес. Клиническое излечение констатировано в декабре 2013 г. Наблюдение фтизиатра по месту жительства
3	Ц.М.В., ж., 1965	ЯК	АЗТ	09.2011 г. – 02.2012 г. инфликсимаб (8 инфузий)	Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада, МБТ+, МЛУ (HRES). Инфильтративный туберкулез бронхов верхней доли правого легкого	Проведен основной курс лечения в течение 18 мес. по стандартному IV РХТ. Клиническое излечение констатировано в ноябре 2013 г. Наблюдение фтизиатра по месту жительства
4	Г.А.Ю., ж., 1990	ЯК	ГКС	02–08.2012 г. инфликсимаб (4 инфузии)	Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ+, МЛУ (HRS)	Проведен основной курс лечения по стандартному IV РХТ в течение 18 месяцев, на фоне которого перенесла операции по поводу ЯК: колэктомия с илеостомией (2013 г.), удаление культи прямой кишки (2014 г.) Клиническое излечение констатировано в августе 2014 г. Наблюдение фтизиатра по месту жительства
5	З.И.А., м., 1984	БК	СФСЗ ГКС АЗТ	С 2009 г. – 12.2012 г. инфликсимаб (18 инфузий)	Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ+, МЛУ (HRS)	Проведен основной курс лечения по стандартному IV РХТ в течение 18 месяцев. Клиническое излечение констатировано в сентябре 2014 г. Наблюдение фтизиатра по месту жительства
6	В.А.А., м., 1988	БК	СФСЗ ГКС АЗТ	02–08.2013 г. адалимумаб (12 введений)	Инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе обсеменения, МБТ+, МЛУ (HRS). Туб перикардит, двусторонний плеврит	Проведен основной курс лечения в течение 18 мес. по IV РХТ с включением Lz, Mox, Am, Cs, H (из-за плохой переносимости ряда ПТП). Клиническое излечение констатировано в октябре 2015 г. Наблюдение фтизиатра по месту жительства

7	С.М.А., м., 1991	ЯК	МСЗ ГКС	11.2013 г. – 02.2014 г. инфликсимаб (4 инфузии)	Генерализованный туберкулез. Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ+, ЛУ не выявлена Туберкулез ВГЛУ, периферических, внутрибрюшных лимфатических узлов. Туберкулезный хориоретинит	Проведен основной курс лечения по I РХТ с индивидуализацией (включение Сар, Мох, Lz, Cs в связи с волнообразным течением распространенного туберкулезного процесса). Констатировано клиническое излечение. Наблюдение фтизиатра по месту жительства
8	Б.Д.М., м., 1984	ЯК	МСЗ ГКС	02–03.2014 г. инфликсимаб (3 инфузии)	Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ+, ЛУ не выявлена	Проведен основной курс лечения в течение 9 мес. по I РХТ с индивидуализацией (включение Мох, Сар, Рт в связи с плохой переносимостью ПТП основного ряда). Клиническое излечение констатировано в июле 2015 г. Наблюдение фтизиатра по месту жительства
9	Р.В.А., ж., 1979	БК	СФСЗ ГКС	02–03.2014 г. инфликсимаб (2 инфузии)	Генерализованный туберкулез с поражением ВГЛУ, легких (казеозная пневмония), печени, селезенки, почек, МБТ+, ЛУ не выявлена	Проведен основной курс лечения в течение 2 лет по I РХТ с индивидуализацией (включение Мох в связи с противопоказаниями к Е, продление интенсивной фазы вследствие распространенности процесса). Клиническое излечение констатировано в августе 2016 г. Наблюдение фтизиатра по месту жительства
10	Д.З.А., ж., 1947	ЯК	МСЗ ГКС АЗТ	03–05.2015 г. инфликсимаб (4 инфузии)	Генерализованный туберкулез. Милиарный туберкулез легких, МБТ+, ЛУ не выявлена. Туберкулез периферических (шейных) лимфатических узлов, активная фаза	Проведен основной курс лечения по I индивидуализированному РХТ (включение Кт, РАС в связи с сопутствующими заболеваниями) в течение 12 месяцев. Клиническое излечение констатировано в декабре 2016 г. Наблюдение фтизиатра по месту жительства
11	П.В.А., м., 1998	БК	МСЗ ГКС АЗТ	07–10.2016 г. цертотизумаба пэггол (6 введений)	Инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого, МБТ–. Туберкулез ВГЛУ, фаза инфильтрации	Проведен основной курс лечения по стандартному I РХТ в течение 12 мес. (продлен вследствие распространенности процесса). Клиническое излечение констатировано в феврале 2018 г. Наблюдение в филиале по месту жительства
12	Б.Н.С., м., 1996	БК	МСЗ ГКС	10.2014 г. – 01.2016 г. инфликсимаб (9 инфузий) 01–05.2017 г. цертотизумаба пэггол (5 введений)	Инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ+, ЛУ не выявлена. Инфильтративно- язвенный туберкулез ЛБ ₈	Проведена интенсивная фаза основного курса лечения по стандартному I РХТ в течение 6 мес. Продолжает лечение по режиму фазы продолжения в амбулаторных условиях
13	К.В.В., ж., 1974	ЯК	МСЗ ГКС МТ	02–06.2017 г. инфликсимаб (4 инфузии)	Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого, МБТ+, ЛУ к S. Туберкулез ВГЛУ. Инфильтративно- язвенный туберкулез bronхов верхней доли правого легкого	Проведена интенсивная фаза основного курса лечения по стандартному I РХТ в течение 6 мес. Продолжает лечение по режиму фазы продолжения в амбулаторных условиях
14	К.М.С., м., 1979	ЯК	МСЗ ГКС АЗТ	С 2014 г. до 14.07.2017 г. инфликсимаб (24 инфузии)	Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ+, ЛУ не выявлена. Туберкулез бронхов правого легкого	Проведена интенсивная фаза основного курса лечения по I РХТ с индивидуализацией (включение Bdq, Mer в связи с плохой переносимостью ПТП основного ряда) в течение 6 мес. Продолжает лечение по режиму фазы продолжения в амбулаторных условиях

Примечания: * БК – болезнь Крона (код по МКБ-10 – K50), ЯК – язвенный колит (код по МКБ-10 – K51).

** ГКС – глюкокортикостероиды (системные), АЗТ – азатиоприн, МТ – метотрексат, МСЗ – месалазин (5-аминосалициловая кислота), СФСЗ – сульфасалазин (сульфамидное производное месалазина).

*** РХТ – режим химиотерапии; Bdq – бекваквлин, Мох – моксифлоксацин, Сар – капреомицин, Рт – протионамид,
Lz – линезолид, Ам – амикацин, Кт – канамицин, Cs – циклосерин, Н – изониазид, Mer – меропенем.

Таблица 2. Характеристики туберкулезного процесса, развившегося у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне терапии ГИБП

	Количество больных (n = 14)	
	абс.	%
Форма туберкулеза		
Инфильтративный	5	35,7
Диссеминированный	4	28,6
Первичный с поражением ВГЛУ и легких	3	21,4
Генерализованный	3	21,4
Его легочные локализации:		
казеозная пневмония	1	7,1
милиарный туберкулез	1	7,1
диссеминированный туберкулез	1	7,1
Его внелегочные локализации*		
туберкулез периферических лимфоузлов	2	14,3
туберкулез внутрибрюшных лимфоузлов	1	7,1
туберкулез печени	1	7,1
туберкулез селезенки	1	7,1
туберкулез почек	1	7,1
туберкулезный хориоретинит	1	7,1
Наличие бактериовыделения	12	85,7
Люминесцентная микроскопия + посев	7	50,0
Только методом посева	5	35,7
МЛУ МБТ	4	33,3**
Наличие распада легочной ткани	4	28,6
Осложнения	7	50,0
Туберкулез бронхов	4	28,6
Туберкулезный плеврит	2	14,3
Туберкулезный перикардит	1	7,1
Туберкулезный перикардит	1	7,1

* у всех трех пациентов имелось сочетание нескольких локализаций.

** % исчислен от числа больных с бактериовыделением.

Туберкулезный процесс у заболевших был представлен разными формами (табл. 2). У пяти пациентов процесс в легких расценен как инфильтративный, в двух случаях он был осложнен специфическим поражением бронхов, у одного пациента – плевритом, а у еще одного имел место полисероизит (плеврит и перикардит). У четырех пациентов процесс в легких имел диссеминированный характер, у одного из них – также в сочетании с поражением бронхов. Еще у трех больных туберкулез имел выраженные черты первичного с поражением внутригрудных лимфоузлов и легких (в одном случае – с лимфобронхиальным свищем). У трех больных туберкулезный процесс имел генерализованный характер. В одном случае легочный процесс был представлен казеозной пневмонией и туберкулезные очаги были также

обнаружены в печени, селезенке, почках¹. Во втором случае выявлен милиарный туберкулез легких в сочетании с поражением периферических шейных лимфоузлов. Также имел место случай диссеминированного туберкулеза легких в сочетании с туберкулезным поражением внутригрудных, внутрибрюшных и периферических шейных лимфоузлов и туберкулезным хориоретинитом.

Бактериовыделение зафиксировано у 12 больных (85,7%), причем множественная лекарственная устойчивость микобактерий выявлена у четырех из них (33,3% случаев бактериовыделения), а еще у одной пациентки выявлена монорезистентность к стрептомицину. Наличие полостей распада выявлено только у 4 больных (28,6%).

Принято считать, что прогностическую ценность в отношении развития клинически манифестированного туберкулеза имеют иммунологические пробы, позволяющие также мониторировать состояние латентной туберкулезной инфекции. Однако вопрос о диагностической ценности подобных тестов при аутоиммунных заболеваниях, тем более у пациентов, длительно получающих иммуносупрессивную терапию, подлежит уточнению [1, 16, 18, 19]. Вследствие небольшого абсолютного числа заболевших в нашем исследовании вычисление общепринятых критериев оценки диагностических тестов (чувствительность, специфичность и проч.) представляется не вполне корректным, но определенные закономерности могут быть отмечены.

Исходно положительная проба Манту была отмечена только у двух заболевших туберкулезом (14,3%). В одном случае зарегистрирована папула размером 15 мм у мужчины 25 лет, который в дошкольном возрасте проходил курс противотуберкулезной терапии по поводу выража туберкулиновой пробы. В другом – папула 10 мм отмечена у пациента 22 лет. Обоим пациентам вследствие отрицательного результата проб с АТР и отсутствия рентгенологических изменений органов дыхания ППТ не проводили. Проба с АТР была проведена на этапе скрининга 11 пациентам (у трех остальных ограничились пробой Манту) и у всех была отрицательной.

В ходе мониторинга на фоне лечения ГИБП проба с АТР повторно проведена у 261 пациента. Из них появление положительной пробы отмечено в 19 случаях (7,3%, 95%ДИ 4,1–10,5%). Из 11 пациентов, впоследствии заболевших туберкулезом, которым проба с АТР была проведена исходно, она была повторена на фоне лечения у девяти больных (в двух случаях при внеочередном осмотре фтизиатра имели место явные проявления туберкулеза и проба с АТР была сочтена лечащими врачами излишней). Проба с АТР сохранялась отрицательной в момент выявления заболевания только у одного из девяти больных, у восьми остальных (88,8%) отмечено появление положительных результатов, причем размеры папулы во всех случаях

¹ См. публикацию: Фролова К.С., Слуцкая О.М., Борисов С.Е. Генерализованный туберкулез у пациентки с болезнью Крона на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 4. – С. 37-44.

превышали 15 мм. Таким образом, появление у пациента с ВЗК на фоне терапии ингибиторами ФНО- α положительной пробы с АТР повышает шансы на развитие туберкулеза в 175,3 раза (95% ДИ отношения шансов 20,1–1527,3). Таким образом, проба с АТР при наличии факта ее положительной конверсии обладает достаточной диагностической эффективностью (95,4%) при достаточно сбалансированных специфичности (95,6%) и чувствительности (88,9%), что соответствует данным, полученным у пациентов без клинически значимой иммуносупрессии [3].

Появление положительной пробы Манту в общей сложности отмечено у 16 пациентов из 126 обследованных в ходе лечения ГИБП (12,7%, 95%ДИ 6,8–18,6%), что достоверно не отличалось от частоты положительной конверсии пробы с АТР.

По результатам проведенного скринингового обследования у всех впоследствии заболевших пациентов активный туберкулез не выявлен, превентивная терапия не проводилась, противопоказаний для назначения биологических препаратов не выявлено.

Среди заболевших туберкулезом 11 пациентов получали лечение инфликсимабом (7,0% от получавших этот препарат, 95%ДИ 3,0–11,0%), два пациента получали цертолизумаба пэгол (3,3% от лечившихся этим препаратом, 95%ДИ 0–7,8%) и один – адалимумаб (0,8% лечившихся, 95%ДИ 0–2,5%). Несмотря на достоверное статистическое различие между долями заболевших на фоне лечения инфликсимабом и адалимумабом, малочисленность выборки не позволяет пока сделать клинически значимые выводы.

Продолжительность лечения от первой дозы ГИБП до появления симптомов туберкулеза составила от трех недель до 3,5 лет. Период наблюдения, приходившийся на один случай заболеваний туберкулезом, составил для инфликсимаба 2666,7 на 100 тыс. человеко-лет, для цертолизумаба пэгола – 2967,4 на 100 тыс. человеко-лет и для адалимумаба – 494,0 на 100 тыс. человеко-лет. При этом средняя длительность лечения инфликсимабом до развития туберкулеза составила 232,3 дня при медиане 170 дней, длительность лечения адалимумабом – 208 дней, цертолизумаба пэголом – 93 и 202 дня (но последний из пациентов до этого получал в течение 794 дней инфликсимаб).

Лечение пациентов проводили в соответствии с действующими Федеральными клиническими рекомендациями с учетом спектра лекарственной устойчивости выделенных микобактерий [8, 9]. У пяти пациентов эффективно реализован стандартный I/III режим химиотерапии с удовлетворительной переносимостью противотуберкулезных препаратов, в двух случаях длительность интенсивной фазы была значительно продлена из-за распространенности процесса (до 10 и до 12 месяцев). В то же время у других пяти пациентов без множественной лекарственной устойчивости возбудителя сформировать полноценный режим химиотерапии только из препаратов основного ряда оказалось невозможным вследствие

плохой переносимости противотуберкулезных препаратов и/или противопоказаний к их назначению. Это требовало модификации режимов и включения препаратов резерва с наименьшим риском гастроинтестинальных побочных реакций (аминогликозиды, бедаквилин, фторхинолоны, циклосерин, линезолид, карбапенемы). Четыре пациента получали противотуберкулезные препараты в соответствии с IV режимом химиотерапии (у одного пациента – с включением линезолида из-за плохой переносимости препаратов резервного ряда).

В ходе курса противотуберкулезного лечения все пациенты не прекращали базисную терапию по поводу ВЗК, включавшую салицилаты (сульфасалазин, месалазин) и ГКС с системным действием, причем приходилось учитывать снижение эффективности последних при одновременном приеме с рифампицином – мощным индуктором микросомальных ферментов печени. В случае обострения ВЗК в ряде случаев требовалась коррекция базисной терапии с увеличением дозы салицилатов, а у 10 из 14 больных доза ГКС вынужденно составляла 0,5–1,0 мг/кг (в пересчете на преднизолон) в сутки *per os*. Примером успешного лечения туберкулеза легких на фоне сохранявшего высокую активность язвенного колита может служить клиническое наблюдение № 1.

Все пациенты продемонстрировали высокую приверженность к лечению как в круглосуточном стационаре (длительностью от 5 до 9 месяцев), так и на амбулаторном этапе. Несмотря на определенные затруднения при формировании и реализации режимов этиотропной терапии, у всех пациентов на фоне лечения отмечена положительная клинико-рентгенологическая динамика, рассасывание очагово-инфильтративных изменений в легких, разрешение явлений плеврита и перикардита, излечение туберкулеза бронхов, регрессия туберкулезного процесса в лимфоузлах, рассасывание туберкулезных очагов в различных органах. В результате проведенного лечения прекращение бактериовыделения достигнуто в 100% случаев. Также в 100% случаев отмечено закрытие полостей распада. У одной пациентки, 27 лет, после завершения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии была резецирована верхняя доля правого легкого, поскольку по характеру течения язвенного колита предполагалось увеличение суточной дозы ГКС не менее чем до 60 мг *per os* (в пересчете на преднизолон), а особенности инволюции инфильтративного туберкулеза (формирование казеомы) не давали надежды на скорую и надежную санацию процесса.

Следует отметить, что выявление туберкулеза в ранние сроки вследствие регулярного наблюдения пациентов у фтизиатра позволяло добиться излечения с минимальными остаточными изменениями даже при распространенных поражениях. Примером служит клиническое наблюдение № 2.

В конечном итоге клиническое излечение констатировано у 10 пациентов, они продолжают наблюдаться фтизиатром

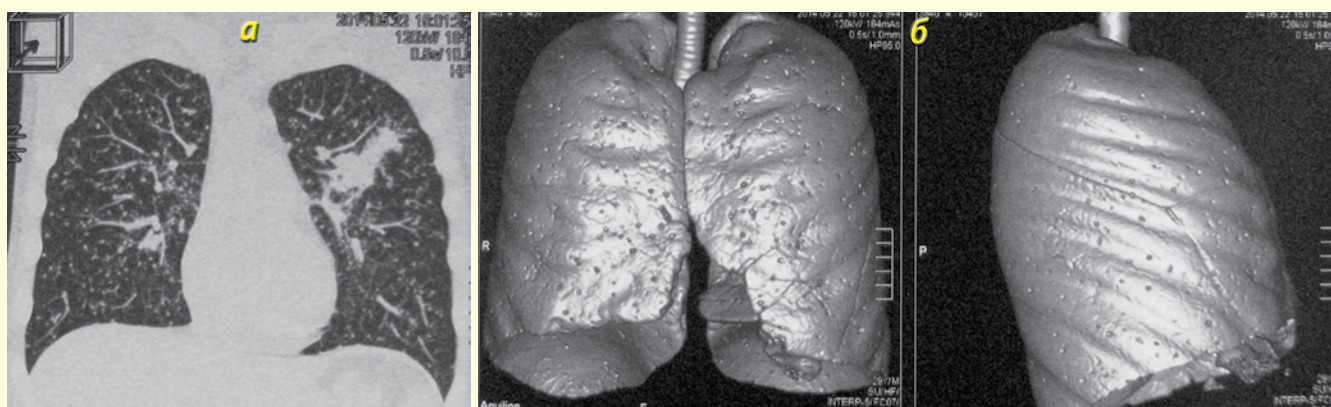


Рис. 1. Больной Б., 29 лет. КТ органов грудной клетки при выявлении изменений в легочной ткани (мономорфная мелкоочаговая диссеминация в обоих легких, сливной участок инфильтрации в верхней доле левого легкого): а – реконструкция в коронарной проекции, б – трехмерная реконструкция

Клиническое наблюдение № 1.

Пациент Б., 29 лет, с 2010 г. страдающий язвенным колитом. В качестве базисной терапии получал сульфасалазин, глюкокортикостероиды, азатиоприн. Перед назначением ГИБП проведено полноценное обследование на туберкулез, противопоказаний для назначения биологических препаратов не выявлено. С февраля 2014 г. начато лечение инфликсимабом, проведено три введения препарата. С конца марта 2014 г. у пациента появились респираторные жалобы, подозрительные в отношении туберкулеза. Направлен на внеочередное обследование к фтизиатру, и в мае 2014 г. в Клинике № 1 МНПЦ борьбы с туберкулезом больному установлен диагноз диссеминированного туберкулеза легких с бактериовыделением и сохраненной чувствительностью микобактерий к противотуберкулезным препаратам. Рентгенологически в легких выявлена мелкоочаговая диссеминация по всем легочным полям (рис. 1).

Пациент получал поликомпонентную терапию по I режиму химиотерапии в течение 10 месяцев. Течение язвенного колита за весь период наблюдения волнообразное, пациент постоянно находился на системной гормональной терапии, при обострении колита доза метилпреднизолона увеличивали до 32 мг в сутки, также получал месалазин 3,0 мг в сутки. На фоне проводимой противотуберкулезной терапии (в связи с плохой переносимостью рифампицин был заменен на моксифлоксацин, а пиразинамид – на протионамид) отмечено рассасывание очаговых изменений в легких (рис. 2). Пациент выписан под наблюдение участкового фтизиатра по месту жительства для продолжения лечения, в последующем по окончании основного курса лечения в июле 2015 г. констатировано клиническое излечение.

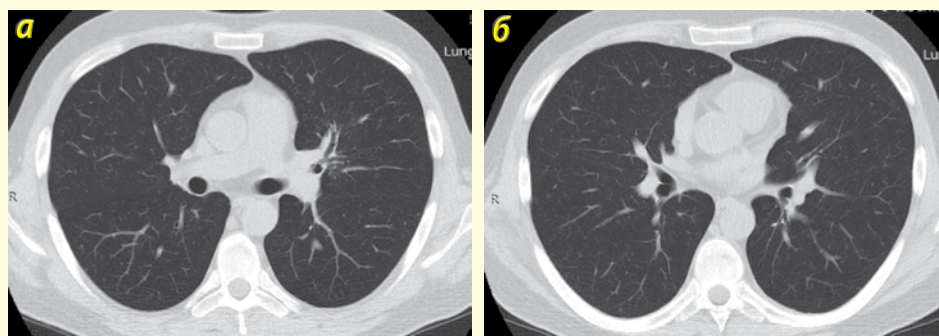


Рис. 2. Больной Б., 29 лет. КТ органов грудной клетки на фоне противотуберкулезного лечения (полное рассасывание очагово-инфильтративных изменений): а, б – срезы в аксиальной проекции на уровне имевших место изменений в легочной ткани

(в рамках III группы диспансерного учета или как группа риска) с регулярным обследованием на туберкулез не реже одного раза в год. Случаев рецидива туберкулеза, несмотря на проведение в ряде случаев интенсивной иммуносупрессии ГКС и цитостатиками, не отмечено. Четыре пациента на момент публикации статьи продолжают лечение по режиму фазы продолжения в амбулаторных условиях по месту жительства.

Следует отметить, что возможные патологические изменения в легких, развивающиеся у больных ВЗК на фоне лечения ингибиторами ФНО- α , не ограничиваются тубер-

кулезом. У наблюдаемых нами 277 пациентов, помимо активного туберкулеза, на фоне биологической терапии были выявлены и иные заболевания: у двух больных развилась неспецифическая пневмония, у трех – выявлен саркоидоз легких, а также по одному случаю идиопатического фибризирующего альвеолита и двустороннего неспецифического плеврита.

Возможность нетуберкулезного инфекционного либо иммунного воспаления необходимо обязательно учитывать при проведении дифференциально-диагностических мероприятий при развитии респираторной симптоматики у пациентов

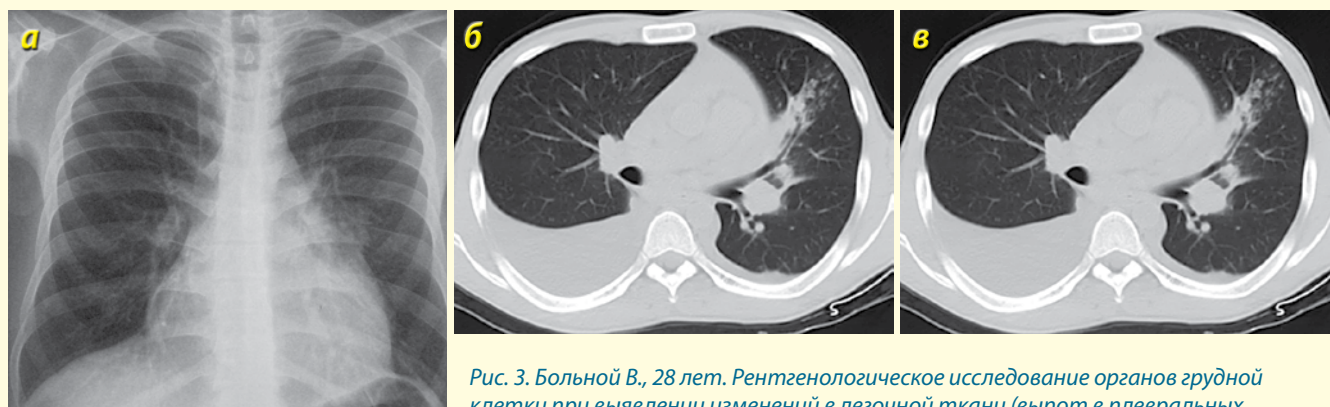


Рис. 3. Больной В., 28 лет. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки при выявлении изменений в легочной ткани (выпот в плевральных

полостях, преимущественно справа и в полости перикарда, участок инфильтрации легочной ткани в язычковых сегментах левого легкого): а – обзорная рентгенограмма, б, в – КТ, срезы в аксиальной проекции

Клиническое наблюдение № 2.

Пациент В., 28 лет, с 2006 г. страдает болезнью Крона, получал лечение ГКС, месалазином, азатиоприном, буденофальком. В связи с распространенностью поражения кишечника и неэффективностью гормональной терапии, после консультации фтизиатра и отсутствия противопоказаний с февраля 2013 г. начал лечение адалимумабом. В июне 2013 г. появились симптомы интоксикации, повышение температуры до фебрильных цифр, введение адалимумаба продолжали до августа 2013 г. При КТ органов грудной клетки от 05.11.2013 г. выявлены участок инфильтрации легочной ткани в верхней доле левого легкого, очаги обсеменения, выпот в полость перикарда и двусторонний гидроторакс (рис. 3). При люминесцентной микроскопии плеврального экссудата обнаружены кислотоустойчивые микобактерии. В Клинике № 1 МНПЦ борьбы с туберкулезом установлен диагноз «Инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе обсеменения, МБТ+. Полисерозит туберкулезной этиологии». Выявлена лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к изониазиду, рифампицину, стрептомицину. С августа 2013 г. пациент начал стационарное лечение в центре, получал поликомпонентную химиотерапию в соответствии с режимом IV, с включением антибактериальных препаратов, обладающих двойным спектром действия (линезолид, моксифлоксацин), в сочетании с системными глюкокортикостероидами (метилпреднизолон в максимальной дозе 8 мг/сут), месалазин (3,0 мг/сут).

На фоне противотуберкулезной терапии, длившейся 18 месяцев, отмечено полное рассасывание экссудата в полости перикарда, плевральных полостях, рассасывание инфильтрации в верхней доле левого легкого с формированием малых остаточных изменений (рис. 4). Пациент продолжил наблюдение у фтизиатра по месту жительства, в октябре 2015 г. констатируется клиническое излечение.

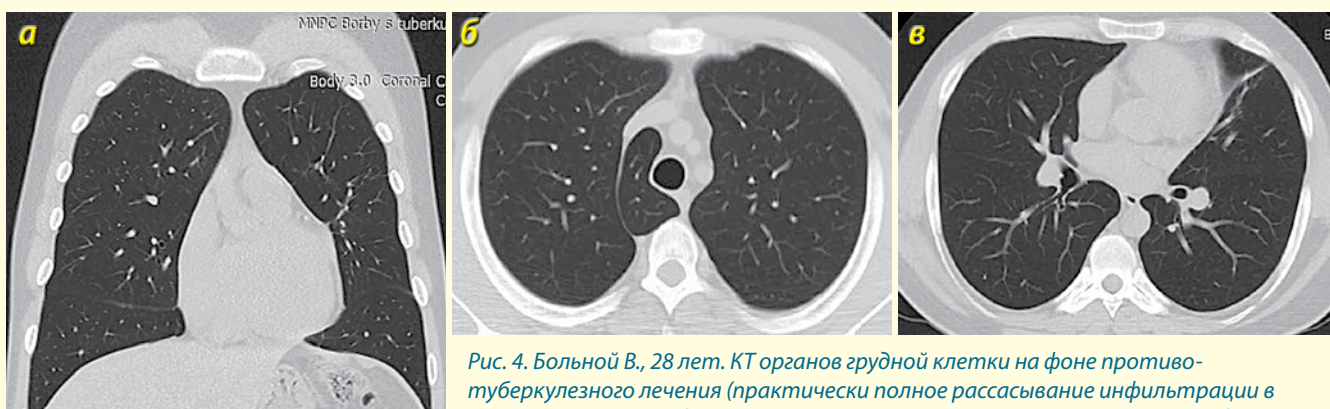


Рис. 4. Больной В., 28 лет. КТ органов грудной клетки на фоне противотуберкулезного лечения (практически полное рассасывание инфильтрации в легочной ткани и жидкости в плевральных полостях и полости перикарда): а, б – срезы в аксиальной проекции, в – реконструкция в коронарной проекции

с ВЗК на фоне лечения ингибиторами ФНО-α. Возможные диагностические трудности иллюстрируют клинические наблюдения № 3 и № 4.

Заключение

Достоверно выраженных взаимосвязей между особенностями течения ВЗК, предшествующей иммуносупрессивной терапией и развитием туберкулеза на фоне лечения ингиби-

торами ФНО-α у наблюдаемой популяции пациентов не выявлено. Роль посттуберкулезных изменений также представляется малозначимой (предположительная связь отмечена нами только у одной из 14 заболевших). Представляется, что в большей степени риск туберкулеза связан непосредственно с применением того или иного генно-инженерного биологического препарата либо с экзогенной суперинфекцией при неустановленных контактах в ходе лечения.

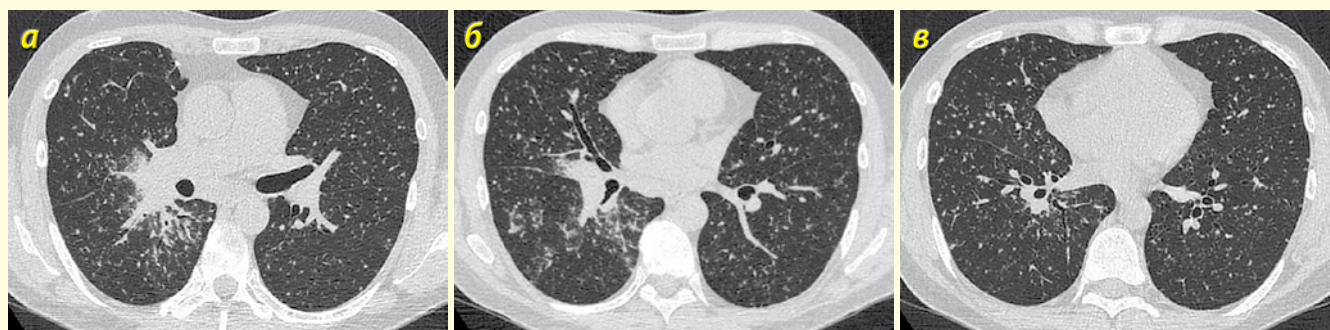


Рис. 5. Больной К., 38 лет. КТ органов грудной клетки при выявлении изменений в легочной ткани: а, б, в – срезы в аксиальной проекции

Клиническое наблюдение № 3.

Больной К., 38 лет, с 2008 г. получал лечение по поводу саркоидоза ВГЛУ и легких плаквенилом, системными ГКС до 2009 г. – с эффектом. В 2009 г. установлен диагноз язвенного колита, по поводу которого проведен курс лечения метронидазолом и сульфосалазином, что обеспечило клиническую ремиссию на четыре года. С 2013 г. по поводу обострения ЯК назначено лечение инфликсимабом – всего произведено 24 введения (каждые два месяца), последнее – 14.07.2017 г. Перед назначением ГИБП и каждые полгода проходил обследование у фтизиатра – проба с АТР отрицательная, при рентгенологическом исследовании патологии в легких не выявлено. С июля 2017 г. отметил повышение температуры до 38–39 °С. Курс антибиотиков широкого спектра действия – без эффекта. При рентгенологическом исследовании выявлена тотальная мелкоочаговая диссеминация, прикорневая инфильтрация справа, увеличение лимфоузлов корня легкого (рис. 5). В дифференциально-диагностическом ряду рассматривали туберкулез, саркоидоз, злокачественный опухолевой процесс.

В августе 2017 г. выполнена диагностическая видеоторакоскопия справа с биопсией лимфоузлов средостения и краевой резекцией верхней доли правого легкого. При гистологическом исследовании ткани легкого выявлена картина эпителиоидноклеточного гранулематоза с казеификацией гранулем, что позволило склониться в пользу диагноза туберкулеза и что впоследствии было подтверждено положительным результатом посева мокроты на микобактерии туберкулеза.

Пациент по поводу впервые выявленного диссеминированного туберкулеза легких, осложненного специфическим поражением бронхов, МБТ+, при сохраненной лекарственной чувствительности, получил лечение в стационарных условиях Клиники № 1 МНПЦ борьбы с туберкулезом по интенсивной фазе I режима химиотерапии, модифицированного вследствие сопутствующих заболеваний и плохой переносимости препаратов основного ряда (включение бедаквилина и меропенема). К исходу шестого месяца лечения достигнуты полная нормализация состояния, стойкое прекращение бактериовыделения, рассасывание легочной диссеминации (рис. 6), излечение туберкулеза бронхов. Пациент выписан под наблюдение филиала по месту жительства для продолжения лечения до завершения основного курса и констатации клинического излечения.

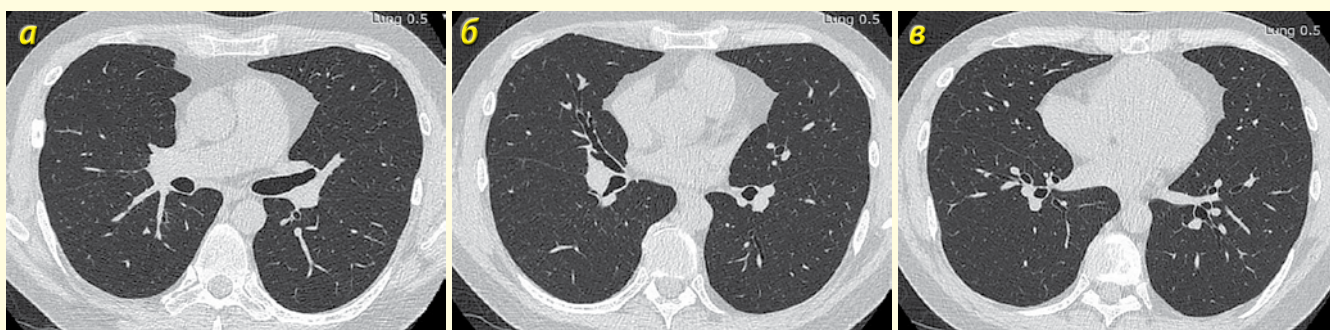


Рис. 6. Больной К., 38 лет. КТ органов грудной клетки на фоне противотуберкулезного лечения (рассасывание очагово-инфильтративных изменений, нормализация правого корня): а, б, в – срезы в аксиальной проекции

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным является, несмотря на проводимую пациентам иммуносупрессивную терапию, приемлемым методом мониторинга латентной туберкулезной инфекции, поскольку адекватно отражает риск клинической манифестации туберкулеза.

Следует отметить разнообразие клинических проявлений и вариантов течения туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО-α, среди которых можно выделить случаи с чертами

первичного процесса и классические варианты, характерные для пациентов без иммуносупрессии. Это может быть связано с тем, что при терапии ГИБП блокируется только один из медиаторов гранулематозного воспаления, а популяция клеток эффекторов остается интактной в отличие, например, от ВИЧ-инфекции.

Несмотря на сопутствующую патологию и ограничение в выборе противотуберкулезных препаратов вследствие

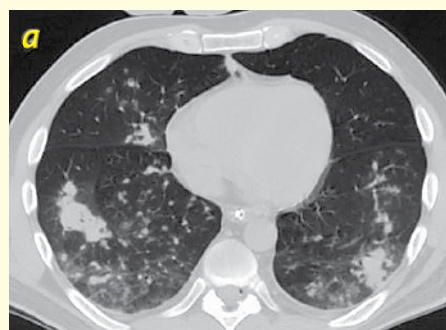


Рис. 7. Больной Ф., 45 лет. КТ органов грудной клетки при выявлении изменений в легочной ткани (многочисленные очаги, местами сливного характера, в обеих легких): а, б – срезы в аксиальной проекции

Клиническое наблюдение № 4.

Больной Ф., 45 лет, с 1999 г. страдает язвенным колитом, получил первичный эффективный курс лечения преднизолоном в сочетании с азатиоприном, в течение 14 лет отмечена клиническая ремиссия. В 2013 г. выявлен рецидив язвенного колита. Возобновлена базисная терапия, включавшая месалазин (3,0 мг/сут), системные ГКС (в максимальной дозе 30 мг/сут в пересчете на преднизолон *per os*). В связи с отсутствием эффекта 13.07.2017 г. пациенту выполнено однократное введение голимумаба, а 17.07.2017 г. выполнена колпроктэктомия с формированием илеостомы по Бруку. 19.07.2017 г. развилась клиника двусторонней пневмонии (рис. 7).

Терапия антибактериальными препаратами широкого спектра действия (меропенем, ципрофлоксацин) в течение 10 дней с эффектом. При контрольной КТ органов грудной клетки отмечено практически полное рассасывание инфильтрации с формированием поствоспалительного пневмофиброза (рис. 8).

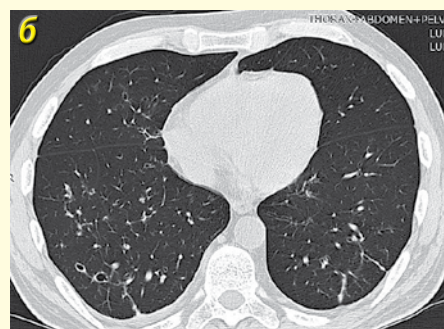
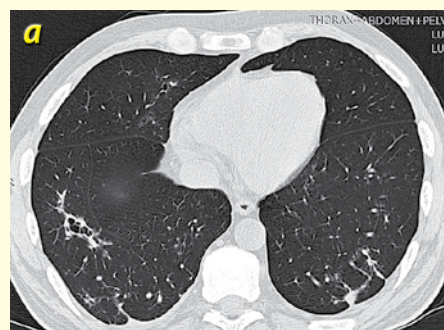


Рис. 8. Больной Ф., 45 лет. КТ органов грудной клетки на фоне 10-дневной терапии ципрофлоксацином и меропенемом (практически полное рассасывание очагов и зон инфильтрации легочной ткани с формированием пневмофиброза): а, б – срезы в аксиальной проекции

тяжелой патологии пищеварительного тракта, лечение туберкулеза у больных ВЗК было высокоэффективно. Этого удалось достигнуть за счет индивидуализации режима химиотерапии и объемной терапии сопровождения, включая гепатопротекторы, гастропротекторы, витамины, пробиотики). При этом сроки лечения у части больных (50%) пришлось увеличить по

сравнению со стандартами. У 10 из 14 пациентов необходимо было продолжить иммуносупрессивную (глюкокортикостероидами в дозе 0,5–1,0 мг/кг) и противовоспалительную терапию препаратами производными аминосалициловой кислоты, что не сказывалось на переносимости противотуберкулезного 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. Клинические рекомендации по диагностике латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактике заболевания в группах риска у взрослых. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2017. – 88 с.
3. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. акад. РАН и РАМН М.А. Пальцева. 2-е изд. – М.: Изд-во «Шико», 2011. – 256 с.
4. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция – миф или реальность? // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 3–9.
5. Насонов Е.Л., Козлов Р.С., Якушин С.Б. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2006. – Т. 8. – № 4. – С. 38–48.
6. О применении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы при обследовании групп риска по туберкулезу: приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 17 апреля 2015 г. № 308. [Электронный ресурс]. URL: <http://dokipedia.ru/document/5299757>. (Дата обращения 01.04.2018).
7. О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109. («Дополнить приложение № 4 «Инструкция по применению туберкулиновых проб» приложением № 2 «Рекомендации по применению аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (раствора для внутрикожного введения)»: приказ Минздравсоцразвития России № 855 от 29 октября 2009 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4089228>. (Дата обращения 01.04.2018).

8. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. – Приложение № 4 «Инструкция по применению туберкулиновых проб». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829/
9. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: приказ Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951.
[Электронный ресурс]. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840>. (Дата обращения 01.04.2018).
10. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника // Колопроктология. – 2013. – Т. 45. – № 3 (приложение).
11. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2016 г. / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2017. – 294 с.
12. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект) // Рос. журнал гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – № 6. – С. 66-82.
13. Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114–13 «Профилактика туберкулеза»: постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22 октября 2013 г. № 60 (зарегистрированы в Минюсте России 6 мая 2014 г. № 32182). [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru/70650614>. (Дата обращения 01.04.2018).
14. British Thoracic Society recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment / British Thoracic Society Standards of Care Committee // Thorax. – 2005. – Vol. 60. – P. 800-805.
15. Burisch J., Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology // Curr. Opin. Gastroenterol 2013. – Vol. 29. – N. 4. – P. 357-362.
16. Çekiç C., Aslan F., Vatansever S., Topal F. 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.
17. Global tuberculosis report 2016. – Geneva: World Health Organization, 2016.
[Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en. (Дата обращения 01.04.2018).
18. Jauregui-Amezaga A., Turon F., Ordás I., Gallego M. et al. Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening // J. Crohn's Colitis. – 2013. – Vol. 7. – N. 3. – P. 208-212.
19. Joven B., Almodovar R., Galindo M. Does anti-tumour necrosis factor a treatment modify the tuberculin PPD response? // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65. – P. 699.
20. Singh J., Wells G., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – Issue 2. – CD008794.
21. Solovic I., Sester M., Gomez-Reino J. et al. The risk of tuberculosis related to tumor necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol. 36. – N. 5. – P. 1185-1206.

Сведения об авторах

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

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

Тел.: + 7 (915) 260-42-21, 8 (499) 268-08-61

e-mail: ks.frolova@icloud.com

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. Строминка, д. 10

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

e-mail: sebarsik@gmail.com

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

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

Тел. +7 (910) 435-76-16

e-mail: som46@mail.ru