

МОНИТОРИНГ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ФНО- α

К.С. Фролова, С.Е. Борисов

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

MONITORING OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES UNDER ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR THERAPY

X.S. Frolova, S.E. Borisov

Цель исследования – оценить возможность применения пробы Манту и пробы с АТР для выявления специфического иммунного ответа на туберкулезные антигены, свидетельствующего о высокой вероятности наличия ЛТИ у больных ВЗК, получающих ингибиторы ФНО- α .

Материалы и методы. В 2009–2018 гг. проведен скрининг на туберкулез 832 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, 446 (53,6%) из которых затем обследовали на фоне лечения ингибиторами ФНО- α . На этапе скрининга и мониторинга для оценки иммунного ответа на специфические антигены микобактерий туберкулеза были использованы проба Манту и проба с АТР.

Результаты. Положительный результат пробы Манту на этапе скрининга получен у 77 из 267 обследованных пациентов (28,8%, 95%ДИ 23,4–34,3%). А положительный результат пробы с АТР был отмечен у 29 из 777 обследованных пациентов (3,7%, 95%ДИ 2,4–5,0%). Отмечена более высокая специфичность пробы с АТР у больных ВЗК в сравнении с пробой Манту. При сопоставлении результатов пробы Манту с папулой 15 мм и более и пробы с АТР чувствительность туберкулиновой пробы повышалась. В рамках мониторинга туберкулезной инфекции на фоне лечения ГИБП появление положительной пробы отмечено в 13% случаев (у 18 из 138 обследованных повторно с применением пробы Манту, 95%ДИ 7,4–18,7%), положительная конверсия пробы с АТР на фоне лечения ингибиторами ФНО- α отмечена в 6,3% случаев (у 28 пациентов из 442 обследованных повторно, 95%ДИ 4,0–8,6%). При сопоставлении результатов пробы Манту и пробы с АТР как на этапе скрининга, так и в ходе лечения более высокая специфичность пробы с АТР в сравнении с пробой Манту. После выявления положительной конверсии на фоне лечения ингибиторами ФНО- α превентивное противотуберкулезное лечение проведено 19 (67,8%, 95%ДИ 49,8–85,9%) пациентам. На фоне лечения ингибиторами ФНО- α среди 19 пациентов, получивших превентивное противотуберкулезное лечение по показаниям, ни одного случая развития активного туберкулеза не отмечено.

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

Methods. 832 patients with IBD were screened prior to initiation of anti-TNF treatment and 446 of them – during such treatment. The investigations were performed including tuberculin skin tests.

Results. 77 (28.8%) of 267 patients investigated with Mantoux test with 2 TU PPD-L on screening had positive result. 29 (28.8%) of 777 patients investigated with skin test with a recombinant tuberculosis allergen on screening had positive result. During treatment with anti-TNF- α positive result of Mantoux test was detected in 18 (13%) of 138 patients. Positive skin test with a recombinant tuberculosis allergen was in 28 (6.3%) of 442 investigated patients. During the comparison of both tests, skin test with a recombinant tuberculosis allergen showed higher specificity. Preventive TB therapy received 19 (4.3% of all treated with anti-TNF) patients during the treatment and none of them develop active TB.

Conclusion. It is highly important to carefully monitor patients not only prior to but also during the anti-TNF- α therapy for timely detection of the latent tuberculosis infection using tuberculin skin tests. Preventive TB treatment provided patients with positive results of tuberculin skin tests effectively decrement of the risk of active TB developing during the anti-TNF- α therapy in patients with IBD.

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

Заключение. Проведение иммунологических проб на этапе скрининга и на фоне проведения терапии ингибиторами ФНО- α у больных позволяет выявить ранние признаки туберкулезного инфицирования в виде появления иммунного ответа на специфические туберкулезные антигены, а также провести контроль за состоянием выявленной ранее ЛТИ.

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

Введение

Современная терапия воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) включает применение генно-инженерных биологических препаратов из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), основным механизмом действия которых является блокирование цитокина – фактора некроза опухоли альфа [1, 5, 12, 13]. Несмотря на высокую эффективность ингибиторов ФНО- α , на фоне их применения в значительной степени повышается риск развития активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) [14].

Проблема безопасности терапии ингибиторами ФНО- α особенно актуальна в России в связи с эпидемической ситуацией по туберкулезу [8]. С учетом тяжести течения ВЗК и необходимостью практически пожизненного применения иммуносупрессивных препаратов данные пациенты нуждаются в постоянном фтизиатрическом сопровождении [3].

Комплекс мероприятий по профилактике и снижению риска развития туберкулеза у больных ВЗК должен включать скрининговое обследование на туберкулез перед назначением ингибиторов ФНО- α и регулярный мониторинг один раз в шесть месяцев на фоне проведения биологической терапии [5].

Наиболее ранним признаком туберкулезного инфицирования является выявление специфического иммунного ответа на туберкулезные антигены у больных ВЗК, которые могут с высокой вероятностью свидетельствовать о наличии ЛТИ [6, 11]. Основным методом диагностики ЛТИ является проведение иммунологических проб на туберкулез: пробы Манту с 2ТЕ и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [4, 9, 10]. Выявление специфического иммунного ответа на туберкулезные антигены является показанием для проведения превентивного противотуберкулезного лечения как наиболее эффективного мероприятия по снижению риска развития туберкулеза у больных, получающих ингибиторы ФНО- α [2, 3, 7]. Это определило необходимость проведения данного наблюдательного исследования, целью которого является оценка возможности применения иммунологических проб для анализа состояния ЛТИ у больных ВЗК на фоне лечения ингибиторами ФНО- α .

Цель исследования

Оценка возможности применения пробы Манту и пробы с АТР для выявления специфического иммунного ответа на туберкулезные антигены, свидетельствующего о высокой вероятности наличия ЛТИ у больных ВЗК, получающих ингибиторы ФНО- α .

Материалы и методы исследования

С января 2009 года по 31 декабря 2018 года в исследование включены 832 пациента с воспалительными заболеваниями кишечника, которые имели показания к назначению ингибиторов ФНО- α . Все пациенты были направлены из медицинских организаций Москвы и Московской области, в большинстве случаев (97%) – из гастроэнтерологических и колопроктологических учреждений, занимающихся антицитокиновой терапией воспалительных заболеваний кишечника.

Все пациенты прошли скрининговое обследование на туберкулез перед назначением ингибиторов ФНО- α , которое включало сбор анамнеза, жалоб, физикальное обследование, рентгенологическое исследование (рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях с компьютерной томографией по показаниям), проведение иммунологических проб: традиционную туберкулинодиагностику (проба Манту с 2ТЕ) и кожную пробу с АТР.

По результатам скринингового обследования 832 больных с ВЗК сведения о перенесенном ранее туберкулезе были получены в 3,0% случаев (у 25 пациентов из 832 обследованных, 95%ДИ 1,8–4,2%). Остаточные посттуберкулезные изменения при рентгенологическом исследовании выявлены в 3,2% случаев (у 27 из 832 обследованных человек, 95%ДИ 2,0–4,5%).

На этапе скрининга проведены иммунологические пробы для оценки состояния ЛТИ. Положительный результат пробы Манту на этапе скрининга получен у 77 из 267 обследованных пациентов (28,8%, 95%ДИ 23,4–34,3%). А положительный результат пробы с АТР был отмечен у 29 из 777 обследованных пациентов (3,7%, 95%ДИ 2,4–5,0%). Отмечена более высокая специфичность пробы с АТР у больных ВЗК в сравнении с пробой Манту. При сопоставлении результатов пробы Манту

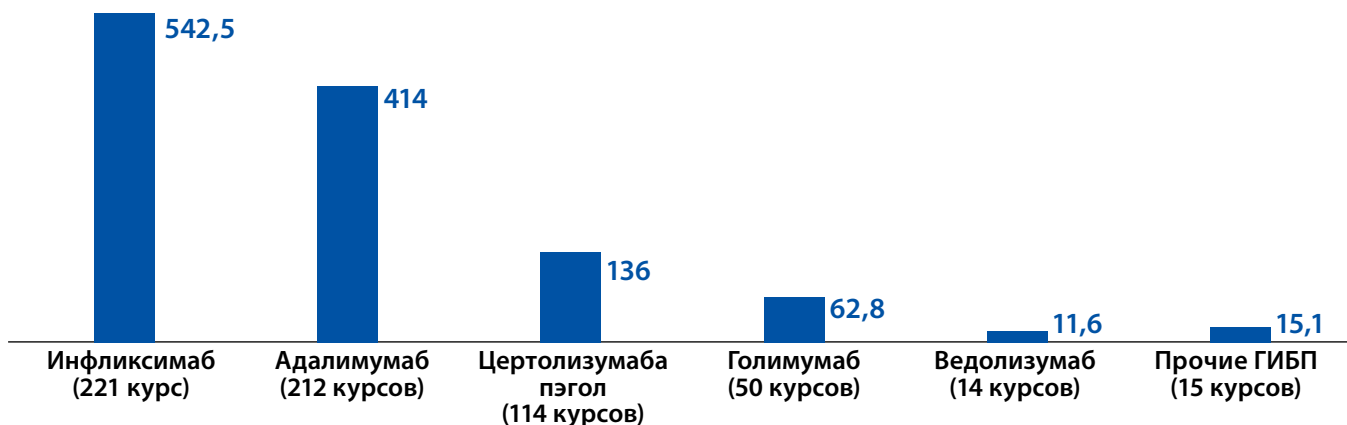


Рисунок. Число человеко-лет лечения ГИБП у включенных в исследование больных ВЗК

с папулой 15 мм и более и пробы с АТР чувствительность туберкулиновой пробы повышалась.

После прохождения скрининга (а при необходимости и превентивного противотуберкулезного лечения) курс лечения различными ингибиторами ФНО- α был начат 446 (из 832 обследованных, 53,6%) пациентам: 285 – с болезнью Крона и 161 – с язвенным колитом. Всего проведено 626 курсов лечения биологическими препаратами, из которых инфликсимабом – 221 (542,5 человеко-лет лечения), адалимумабом – 212 (414,0 человеко-лет лечения), цертолизумаба пэголом – 114 (114 человеко-лет лечения), голимумабом – 50 (62,8 человеко-лет лечения) (рисунок).

В рамках мониторинга туберкулезной инфекции на фоне лечения ГИБП проводили регулярные плановые обследования не реже одного раза в 12 месяцев, как правило, один раз в 6 месяцев, включавшие клиническое обследование, иммунологические пробы и рентгенологическое исследование.

Для мониторинга иммунного ответа на специфические антигены микобактерий туберкулеза были использованы проба Манту и проба с АТР, применение которой подтверждено приказом ДЗМ [9, 10].

Результаты исследования

Важнейшим фактором, определяющим показания к необходимости проведения превентивных противотуберкулезных мероприятий, является появление положительных результатов иммунологических проб у лиц с исходно отрицательными результатами, а также нарастание размеров папул у лиц с исходно положительными результатами на фоне лечения ингибиторами ФНО- α .

В ходе мониторинга на фоне лечения ГИБП пациентам проводили пробу Манту и пробу с АТР.

Проба Манту проведена повторно 138 пациентам. Среди пациентов, получавших инфликсимаб, проба Манту повторно проведена 90 пациентам, среди получавших адалимумаб – 32 пациентам, среди получавших цертолизумаба пэгол – 14 пациентам, среди получавших голимумаб – двум пациентам.

По результатам повторных проб Манту появление положительной пробы отмечено в 13,0% случаев (у 18 из 138 обследованных повторно с применением пробы Манту, 95%ДИ 7,4–18,7%).

На фоне лечения инфликсимабом в 10% случаев (у девяти из 90 получавших инфликсимаб и обследованных повторно с проведением пробы Манту, 95%ДИ 3,8–16,2%) отмечено появление положительной конверсии пробы Манту, усиление пробы – в 7,8% случаев (у 7 пациентов, 95%ДИ 2,2–13,3%). Средняя длительность лечения инфликсимабом до положительной конверсии пробы Манту составила 1068 дней (95%ДИ 533,6–1602,0) при медиане 720 дней, что составило 29,6 человеко-лет лечения.

На фоне лечения адалимумабом появление положительной пробы Манту отмечено в 21,9% случаев (у семи пациентов из 32 обследованных повторно с пробой Манту, 95%ДИ 7,5–36,2%), усиление пробы Манту – в 9,4% (у трех больных, 95%ДИ 0,0–19,5%). При лечении адалимумабом средняя продолжительность лечения до положительной конверсии пробы Манту составила 338,3 дня (95%ДИ 277–398,0) при медиане 330 дней, что составило 4,3 человеко-года лечения. Положительная конверсия пробы Манту отмечена в 14,3% на фоне лечения цертолизумаба пэголом (у двоих больных из 14 пациентов, получавших этот препарат и обследованных повторно с применением пробы Манту, 95%ДИ 0,0–32,7%), и усиление пробы Манту – также в 14,3% (у двоих больных, 95%ДИ 0,0–32,7%). Средняя длительность лечения до положительной конверсии при лечении цертолизумаба пэголом составила 188 дней, что соответствует 3,7 человеко-года. При лечении голимумабом проба Манту проведена повторно двоим пациентам, и у обеих она оставалась стабильной (табл. 1).

В ходе мониторинга на фоне лечения биологическими препаратами проба с АТР проведена повторно 1487 раз у 442 пациентов. Среди пациентов, получавших инфликсимаб, проба АТР повторно проведена 183 пациентам, среди получавших адалимумаб – 156 пациентам, среди получавших цертолизумаба пэгол – 81 пациенту, среди получавших голимумаб – 5 пациентам, ведолизумаб – 7 пациентам. Положительная конверсия пробы с АТР на фоне лечения ингибиторами ФНО- α от-

Таблица 1. Результаты повторных проб Манту на фоне лечения ингибиторами ФНО-α

ГИБП	Число пациентов с повторной пробой Манту (абс.)	Результат повторной пробы Манту (количество больных)								Длительность лечения до 1 конверсии (человеко-лет)
		Позитивная конверсия		Усиление пробы		Стабильная проба		Уменьшение пробы		
		абс.	% 95%ДИ	абс.	% 95%ДИ	абс.	% 95%ДИ	абс.	% 95%ДИ	
Инфликсимаб	90	9	10,0 3,8–16,2	7	7,8 2,2–13,3	68	75,6 66,6–84,4	6	6,6 1,5–11,8	29,6
Адалимумаб	32	7	21,9 7,5–36,2	3	9,4 0–19,5	19	59,3 42,3–76,4	3	9,4 0–19,5	4,3
Цертолизумаба пэгол	14	2	14,3 0–32,7	2	14,3 0–32,7	10	71,4 47,7–95,2	–	–	3,7
Голимумаб	2	–	–	–	–	2	100,0	–	–	–
Всего	138	18	13,0 7,4–18,7	12	8,7 4,0–13,4	99	71,8 64,1–79,3	9	6,5 2,4–10,7	

мечена в 6,3% случаев (у 28 пациентов из 442 обследованных повторно, 95%ДИ 4,0–8,6%) (табл. 2).

На фоне лечения инфликсимабом появление положительной пробы отмечено в 6,6% случаев (у 12 больных из 183 получавших инфликсимаб и обследованных повторно с проведением пробы с АТР, 95%ДИ 3,0–10,1%), усиление пробы с переходом в более высокую градацию – в 1,6% (у 3 пациентов, 95%ДИ 0–3,5%). Средняя длительность лечения инфликсимабом до положительной конверсии пробы с АТР была 507,4 дня (95%ДИ 184,7–830,1) при медиане 424,5 дня, что составило 21,5 человеко-года лечения. Усиление пробы с АТР на фоне лечения инфликсимабом в среднем отмечено через 786,7 дня (95%ДИ 1–1099) при медиане 629,0, что соответствует 133,3 человеко-года.

На фоне лечения адалимумабом появление положительной пробы с АТР отмечено в 3,8% случаев (у шести пациентов из 156 обследованных повторно с пробой АТР, 95%ДИ 0,8–6,9%). Для адалимумаба средняя длительность лечения этим препаратом до положительной конверсии пробы с АТР была 578,0 дней (95%ДИ 68,0–1088,0) при медиане 314,0 дней, что составило 41,7 человеко-года лечения.

Из 81 пациента, получавшего цертолизумаба пэгол и обследованного повторно с применением пробы с АТР, положительная конверсия отмечена в 9,9% (у восьми больных, 95%ДИ 3,4–16,4%), усиление пробы – в 3,7% (у трех пациентов, 95%ДИ 0–7,8%). Средняя длительность лечения цертолизумаба пэголом до положительной конверсии пробы с АТР составила 220,4 дня (95%ДИ 74,4–366,4) при медиане 202,0 дня, что соответствует 6,2 человеко-лет лечения. Усиление пробы на фоне лечения цертолизумаба пэголом отмечено в среднем через 425 дней при медиане 409, что соответствует 31,9 человеко-лет.

Среди 15 пациентов, получавших голимумаб и обследованных повторно с применением пробы с АТР, в 13,3% случаев отмечена положительная конверсия пробы (у двоих пациентов, 95% ДИ 0–30,6%). При лечении голимумабом средняя продолжительность лечения до одной конверсии составила 373 дня и 7,8 человеко-лет лечения.

Среди семи пациентов, получавших лечение ведолизумабом и обследованных повторно с применением пробы с АТР, в 57,0% случаев отмечено усиление пробы (у четырех больных, 95%ДИ 20,3–93,9%). При лечении ведолизумабом отмечено только нарастание пробы с АТР (табл. 2).

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

При сопоставлении результатов пробы Манту и пробы с АТР достоверных различий в частоте положительных конверсий при лечении разными ингибиторами ФНО-α не отмечено. Полученные различия статистически также не были достоверны, однако определенная тенденция прослеживается для обоих методов: больший процент положительных конверсий и усилений проб отмечен на фоне лечения цертолизумаба пэголом.

Проведен сравнительный анализ данных скринингового обследования пациентов с ВЗК до начала лечения и пациентов с конверсией иммунологических проб на фоне биологической терапии (табл. 3). Пациенты с впервые выявленной положительной конверсией иммунологических проб на фоне биологической терапии не отличались более выраженной иммуносупрессивной базисной терапией: в 57,1% случаев эти пациенты на этапе базисной терапии получали глюкокортикостероиды (ГКС) (в 82,6% ГКС назначены по данным скрининга до начала лечения ГИБП), а в 46,4% – цитостатики/антиметаболиты (по данным скрининга до начала терапии – в 58,3%), в большем проценте случаев были отмечены наличие туберкулеза в анамнезе (3,2% у пациентов до начала лечения и 17,8% у лиц с положительной конверсией на фоне биологической терапии) и остаточные посттуберкулезные изменения в легких (3,0% у лиц до начала лечения ингибиторами ФНО-α и 42,8% у лиц с конверсией проб на фоне биологической терапии). Это свидетельствует о том, что у пациентов на фоне лечения ингибиторами ФНО-α произошло оживление туберкулезной инфекции в организме.

Таблица 2. Результаты повторных проб с АТР на фоне лечения ингибиторами ФНО-α

ГИБП	Число пациентов с повторной пробой Манту (абс.)	Результат повторной пробы Манту (количество больных)								Длительность лечения до 1 конверсии (человеко-лет)
		Позитивная конверсия		Усиление пробы		Стабильная проба		Уменьшение пробы		
		абс.	% 95%ДИ	абс.	% 95%ДИ	абс.	% 95%ДИ	абс.	% 95%ДИ	
Инфликсимаб	183	12	6,6 3,0–10,1	3	1,6 0–3,5	162	88,5 83,9–93,1	6	3,3 0,7–5,9	21,5
Адалимумаб	156	6	3,8 0,8–6,9	–	–	145	92,9 88,9–97,0	5	3,2 0,43–6,0	41,7
Цертолизумаба пэгол	81	8	9,9 3,4–16,4	3	3,7 0–7,8	67	82,7 74,4–90,7	3	3,7 0–7,8	6,2
Голимумаб	15	2	13,3 0–30,6	–	–	9	60,0 35,1–84,8	4	26,6 4,2–49,1	7,8
Ведолизумаб	7	–	–	4	57,0 20,3–93,9	3	42,8 6,0–79,6	–	–	1,6 (до усиления пробы)
Всего	442	28	6,3 4,0–8,6	10	2,3 0,9–3,6	386	87,3 84,2–90,4	18	4,1 2,2–5,9	

После выявления положительной конверсии на фоне лечения ингибиторами ФНО-α превентивное противотуберкулезное лечение проведено 19 (67,8%, 95%ДИ 49,8–85,9%) пациентам. Неполный охват превентивной противотуберкулезной терапией пациентов с положительной конверсией, т.е. с высокой вероятностью развития ЛТИ, обусловлен совокупностью факторов, включающих соматическое состояние больных и высокий риск развития нежелательных побочных реакций на фоне приема противотуберкулезных препаратов, показания к ПТТ определялись фтизиатром индивидуально в каждом случае конверсии.

В дальнейшем на фоне лечения ингибиторами ФНО-α непосредственно после проведения курса превентивной противотуберкулезной терапии у 37 пациентов была повторно проведена проба с АТР: у четырех (10,8%) пациентов выявлено усиление пробы, у восьми (21,6%) пациентов отмечено уменьшение размеров папулы, а у 25 (67,6%) пациентов проба оставалась стабильной. Проба Манту после проведения ПТТ повторно проведена 15 пациентам, из них только у одного (6,7%) пациента отмечено нарастание размера папулы, у 11 (73,3%) пациентов результат оставался стабильным и у троих (20%) отмечено уменьшение размеров папулы.

На фоне лечения ингибиторами ФНО-α среди 19 пациентов, получивших превентивное противотуберкулезное лечение по показаниям, ни одного случая развития активного туберкулеза не отмечено. А среди 427 пациентов, проходивших лечение ГИБП, но не получавших ПТТ, туберкулез развился у 14 пациентов. Соответственно, риск развития туберкулеза после проведения превентивного противотуберкулезного лечения снижается в 4 раза (ОР = 0,26 при 90% 0,02–2,77).

Заключение

Таким образом, иммунологические пробы могут служить для диагностики латентной туберкулезной инфекции у больных ВЗК, несмотря на массивную фоновую иммуносупрессию.

Комплекс мероприятий по профилактике и снижению риска развития туберкулеза у больных воспалительными заболеваниями кишечника должен включать скрининговое обследование на туберкулез перед назначением ингибиторов ФНО-α и регулярный мониторинг один раз в 6 месяцев на фоне проведения биологической терапии. Обследование на туберкулез должно включать рентгенологическое исследование и повторные пробы с АТР.

Таблица 3. Сравнительный анализ пациентов на этапе скрининга и пациентов с положительной конверсией иммунологических проб на фоне лечения

Признак	Пациенты с ВЗК, прошедшие скрининг, до начала биологической терапии (n = 832)		Пациенты с положительной конверсией иммунологических проб на фоне биологической терапии (n = 28)	
	абс.	% 95%ДИ	абс.	% 95%ДИ
ГКС на этапе базисной терапии	687	82,6 80,0–85,2%	16	57,1 38,8–75,5
Цитостатики на этапе базисной терапии	485	58,3 54,9–61,7	13	46,4 27,9–64,9
Туберкулез в анамнезе	27	3,2 2,0–4,4	5	17,8 3,6–32,0
Остаточные посттуберкулезные изменения в легких	25	3,0 1,8–4,2	12	42,8 24,5–61,2

Проведение иммунологических проб на фоне проведения биологической терапии один раз в 6 месяцев позволяет выявить ранние признаки туберкулезного инфицирования в виде появления иммунного ответа на специфические туберкулезные антигены, а также провести контроль за состоянием выявленной ранее ЛТИ. Выявленные изменения состояния иммунного ответа на специфические туберкулезные антигены в ходе мониторинга являются показанием к проведению превентивного противотуберкулезного лечения как наиболее эф-

фективного мероприятия по профилактике развития активного туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО- α .

Проведение превентивного противотуберкулезного лечения пациентам с ВЗК как на этапе скрининга, так и в ходе лечения ингибиторами ФНО- α при наличии показаний в виде положительных результатов иммунологических проб или нарастания выраженности иммунного ответа в 4 раза снижает риск развития туберкулеза, несмотря на выраженное иммуносупрессивное действие данных препаратов.

Литература

1. Белоусова Е.А. Биологическая стратегия в лечении воспалительных заболеваний кишечника // Фарматека. – 2006. – № 6. – С. 10–17.
2. Богородская Е.М., Борисов С.Е., Мохирева Л.В. и др. Профилактика туберкулеза в группах высокого риска как основа снижения заболеваемости в г. Москве в относительно благоприятной эпидемиологической ситуации // Московская медицина. – 2016. – № 1. – С. 85.
3. 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.
4. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты, утвержденные Ассоциацией ревматологов РФ, 2013, с дополнениями от 2016 г. / Под ред. С.Е. Борисова, Г.В. Лукиной. – М., 2016.
5. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных, получающих иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты: Методические рекомендации № 133 / Департамент здравоохранения города Москвы, Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом. – М., 2019. – 29 с.
6. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможность массового скрининга // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 5. – С. 5-16. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-5-5-16>
7. Синицын М.В., Аюшеева Л.Б. Химииофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Московская медицина. – 2016. – Специальный выпуск № 1. – С. 188-189.
8. Пальцев М.А. Кожная проба с препаратом Диаскинтест® – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. академика РАН и РАМН М.А. Пальцева. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010. – 176 с.
9. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 17.04.2015 г. № 308 «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».
10. Приказ Минсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855 (дополнение приложения № 4 «Инструкция по применению туберкулиновых проб» к Приказу Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 «О внесении изменений об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания» приложением № 2 – «Рекомендации по применению аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении»).
11. Andersen P., Doherty T.M., Pai M., Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? // Trends Mol. Med. – 2007. – Vol. 13. – N. 5. – P. 175–182.
12. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management // J. Crohns Colitis. – 2012. – Vol. 6. – N. 10. – P. 991–1030.
13. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O. et al The second European evidence based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management // J. Crohns Colitis. – 2010. – Vol. 4. – N. 1. – P. 28–62.
14. Solovic I., Sester M., Gomez-Reino J.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. 1185–206. doi: 10.1183/09031936.00028510.

Сведения об авторах

Фролова Ксения Сергеевна – заведующая туберкулезным легочным отделением № 3 Клиники № 1 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»
 Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
 Тел. 8 (915) 260-42-21
 e-mail: sarpfira07@mail.ru

Борисов Сергей Евгеньевич – заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ города Москвы «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. 8 (903) 777-06-56
 e-mail: sebarsik@gmail.com