ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
ГБУЗ ГОРОДА МОСКВЫ «МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»

На правах рукописи

ФРОЛОВА КСЕНИЯ СЕРГЕЕВНА

ПРОФИЛАКТИКА, ВЫЯВЛЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА

14.01.16 - фтизиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Борисов Сергей Евгеньевич

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ **Стр.**

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Воспалительные заболевания кишечника (определение, эпидемиология, морфология, патогенез, принципы лечения)	16
1.2. Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, применяемые для лечения воспалительных заболеваний кишечника: эффективность и безопасность, нежелательные побочные реакции	19
1.3. Инфекционные осложнения, в том числе риск развития активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции, при лечении ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа	24
1.4 Мероприятия по снижению риска развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа	36
1.5. Оценка эффективности мероприятий по профилактике туберкулеза у больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа после принятия консенсуса	46
1.6. Мероприятия по профилактике туберкулеза у больных воспалительными заболеваниями кишечника в Российской Федерации	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
2.1. Дизайн исследования	54
2.2. Отбор пациентов и их включение в исследование	54
2.3. Методы обследования больных воспалительными заболеваниями кишечника	55
2.3.1. Процедура скрининга туберкулезной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника перед назначением ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа	55
2.3.2. Процедура мониторинга туберкулезной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа	62
2.3.3. Проведение превентивного противотуберкулезного лечения больным воспалительными заболеваниями кишечника при выявлении показаний как перед назначением, так и в ходе лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа	63
2.4. Статистическая обработка результатов исследования	64

2.5. Общая характеристика включенных в исследование пациентов	64
ГЛАВА 3. СКРИНИНГ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА	73
3.1 Методика скринингового обследования	73
3.2. Результаты проведенного скринингового обследования перед назначением ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа	73
3.2.1. Выявление активного туберкулеза на этапе скрининга	73
3.2.2. Выявление посттуберкулезных изменений на этапе скрининга	73
3.2.3. Выявление латентной туберкулезной инфекции на этапе скрининга	77
3.2.4. Превентивное противотуберкулезное лечение, назначенное по результатам скринингового обследования	95
3.2.5. Группы пациентов, сформированные на основании результатов скрининга	96
ГЛАВА 4. МОНИТОРИНГ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА	100
4.1. Генно-инженерные биологические препараты, назначенные включенным в исследование пациентам	100
4.2. Особенности терапии генно-инженерными биологическими препаратами	101
4.3. Мониторинг туберкулезной инфекции на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа и его результаты	104
4.3.1. Выявление заболевших туберкулезом пациентов на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа	105
4.3.2. Мониторинг иммунного ответа на специфические туберкулезные антигены на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа	107
ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА СЛУЧАЕВ ТУБЕРКУЛЕЗА, РАЗВИВШИХСЯ У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА	118
5.1. Характеристика пациентов, заболевших туберкулезом на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа	118

5.2. Характеристика туберкулезного процесса, развившегося у больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа	124
5.3. Особенности иммунного ответа на специфические туберкулезные антигены у пациентов, заболевших туберкулезом	125
5.4. Особенности биологической терапии пациентов, заболевших туберкулезом	126
5.5. Особенности противотуберкулезной терапии пациентов, заболевших туберкулезом, с клиническими примерами	127
ГЛАВА 6. ОПТИМИЗАЦИЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА	139
6.1. Оценка эффективности мероприятий по профилактике туберкулеза у больных воспалительными заболеваниями кишечника, получающих лечение ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа	139
6.2. Характеристика больных воспалительными заболеваниями кишечника, получавших превентивное противотуберкулезное лечение	143
6.3. Объем, длительность и переносимость превентивного противотуберкулезного лечения, проводимого больным воспалительными заболеваниями кишечника	147
6.4. Мониторинг иммунологических проб после проведения превентивного противотуберкулезного лечения больным воспалительными заболеваниями кишечника	147
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	149
ВЫВОДЫ	170
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	173
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ	174
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	206

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Туберкулез в России остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, несмотря на наблюдающуюся стабилизацию основных эпидемиологических показателей в последние годы, [47, 76]. Особое внимание уделяется профилактике туберкулеза в группах риска, среди которых пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), получающие иммуносупрессивные препараты, в том числе ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) [8, 9].

Воспалительные заболевания кишечника представляют группу заболеваний, в основе патогенеза которых лежит хроническое аутоиммунное воспаление. Как правило, этими заболеваниями страдают люди молодого трудоспособного возраста. Процесс часто носит волнообразный распространенный характер с тяжелыми атаками, с наличием кишечных и системных осложнений, что приводит к ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни. В эту группу входят болезнь Крона и язвенный колит [12, 20, 89, 120].

Современные методы терапии воспалительных заболеваний кишечника основаны на использовании мощных средств воздействия на иммунное воспаление [12]. До конца 90-х годов основными препаратами, применяемыми при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, были глюкокортикостероиды и цитостатики. В течение последних 20 лет широко внедряются генно-инженерные биологические препараты, обладающие селективных действием на различные механизмы развития хронического воспаления [210].

В основе патогенеза воспалительных заболеваний кишечника лежит иммунное воспаление, при котором происходит дисрегуляция иммунных реакций, проявляющаяся избыточной активацией медиаторов воспаления, в частности – провоспалительных цитокинов. Наиболее значимым из медиаторов воспаления является фактор некроза опухоли-альфа,

участвующий в развитии реакции гиперчувствительности замедленного типа, за счет активации макрофагов и способствующий формированию гранулематозного воспаления различных отделов желудочно-кишечного тракта. Воздействие на этот ключевой фактор патогенеза заболевания делает препараты группы ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа основой современной генно-инженерной биологической терапии больных воспалительными заболеваниями кишечника [3, 4, 12, 27, 28, 81, 91, 116, 133, 135, 180, 183, 194, 221, 250].

Однако, при развитии туберкулеза в организме человека процесс формирования гранулематозного воспаления обеспечивает контроль над распространением туберкулезной инфекции. При дефиците фактора некроза опухоли-альфа, ключевого медиатора этого процесса, нарушается формирование гранулем и их структурная целостность, что приводит к недостаточному ограничению очагов туберкулезной инфекции и способствует генерализации процесса [1, 2, 34, 35, 36, 40, 99, 101, 220].

Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, используемые для лечения воспалительных заболеваний кишечника, представляют собой рекомбинантные белки, производимые генно-модифицированными микроорганизмами. Лечение данными препаратами проводят как в режиме монотерапии, так и в комбинациях с другими иммуносупрессивными препаратами, что позволяет при длительном их применении обеспечить надежную ремиссию заболеваний, предотвратить стойкую утрату трудоспособности и значительно повысить качество жизни больных [13, 18, 19, 120, 121]. Однако, необходимо принимать во внимание тот факт, что длительное иммуносупрессивное действие лекарственных препаратов значительно снижает устойчивость организма больного к различным инфекциям, среди которых важное место принадлежит туберкулезу.

Исходя из механизма действия ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа, полностью исключить развитие туберкулеза на фоне лечения этими препаратами практически невозможно. Повышение риска развития

туберкулеза на фоне применения генно-инженерных биологических препаратов подтверждается данными регистров разных стран [35, 172, 234].

Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника в период лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа представляют собой группу особо высокого риска развития туберкулезной инфекции. Это определяет необходимость разработки комплекса мероприятий, направленных на профилактику, выявление и лечение туберкулезной инфекции у этих больных, содержание и объем которых зависят от условий применения генно-инженерных биологических препаратов и эпидемической ситуации по туберкулезу в конкретной стране.

Данная проблема особенно актуальна в России в связи с тем, что, несмотря на стабилизацию основных эпидемиологических показателей в последние годы, туберкулез остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний [47].

Степень разработанности темы исследования

В России в настоящее время не существует четкой единой концепции необходимого комплекса мероприятий, направленных на снижение риска туберкулеза у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты. На федеральном уровне алгоритм фтизиатрического сопровождения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, получающих генно-инженерные биологические препараты, не представлен.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. №951. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» не обозначает, что пациенты, принимающие иммуносупрессивные препараты, в том числе биологические, представляют группу риска по туберкулезу и нуждаются в регулярном обследовании на туберкулез [52].

Согласно Санитарно-эпидемиологическим правилам 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) по эпидемическим показаниям (независимо от наличия или отсутствия признаков заболевания туберкулезом) лица, получающие кортикостероидную, лучевую и цитостатическую терапию, ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, генно-инженерные биологические препараты профилактические медицинские осмотры проходят 1 раз в год [57].

В 2017 году издан Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза», согласно которому пациенты с хроническими неспецифическими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, а также пациенты получающие иммуносупрессивную терапию (без уточнения и акцентирования на биологических препаратах) должны проходить обследование на туберкулез один раз в год. Таким образом, речь идет только о выявлении уже заболевших, а не профилактике туберкулеза на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа [54].

Цель исследования

Разработка комплекса мероприятий по профилактике, выявлению и лечению туберкулезной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника при лечении ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа.

Задачи исследования

1. Определить варианты проявлений туберкулезной инфекции и их распространенность у больных воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона и язвенный колит) на этапе скрининга перед назначением ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (активный туберкулез, посттуберкулезные изменения, латентная туберкулезная инфекция).

2. Изучить особенности проявлений, диагностики, дифференциальной диагностики с другими заболеваниями легких и лечения

активного туберкулеза, развившегося у больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа.

3. Оценить возможности иммунологических методов диагностики латентной и клинически манифестированной туберкулезной инфекции (пробы Манту с 2 ТЕ, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным) у больных воспалительными заболеваниями кишечника на этапах первичного скрининга и мониторинга на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа.

4. Определить показания к превентивной противотуберкулезной терапии перед назначением и в ходе лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа.

5. Разработать алгоритм обследования больных воспалительными заболеваниями кишечника на туберкулез перед назначением ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа и в ходе такого лечения.

Научная новизна исследования

Впервые проведено изучение проявлений туберкулезной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника и разработан алгоритм их фтизиатрического сопровождения.

Впервые проведена сравнительная оценка риска развития туберкулеза у больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне применения ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа.

Приведено обоснование применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным как критерия назначения превентивной противотуберкулезной терапии у больных воспалительными заболеваниями кишечника, проведено сопоставление с результатами пробы Манту.

Научно обосновано длительное фтизиатрическое наблюдение больных воспалительными заболеваниями кишечника, получающих лечение ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа, как группы высокого риска развития туберкулезной инфекции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Научно обосновано внедрение в практику обследования больных воспалительными заболеваниями кишечника, получающих лечение ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа, применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным на этапе скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции.

За счет применения более специфичного исследования – кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – значительно сокращены показания к превентивному противотуберкулезному лечению при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа, что позволяет расширить доступ к эффективному лечению тяжелой группы больных воспалительными заболеваниями кишечника без дополнительного риска развития туберкулеза.

Разработан алгоритм обследования больных воспалительными заболеваниями кишечника для определения статуса туберкулезной инфекции перед назначением ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа и в ходе такого лечения, что позволяет повысить безопасность лечения генно-инженерными биологическими препаратами этой группы.

Методология и методы диссертационного исследования

Для решения поставленных в работе задач в исследование с 2009 по 2018 гг. включены 832 пациента с воспалительными заболеваниями кишечника, которые обследованы на туберкулез перед назначением ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа. По результатам скрининга терапия биологическими препаратами назначено 446 пациентам, которые проходили регулярное обследование на туберкулез в ходе лечения. Всем пациентам проведен комплекс специальных исследований, направленных на решение поставленных в работе задач, который был разработан на основании международных рекомендаций и нормативной базы, принятой в Российской Федерации по обследованию больных на туберкулез в группах риска. По результатам каждого обследования формулировали заключения, которые

собраны в единую базу данных в программе Excel. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Excel. Учитывали результаты с уровнем статистической надежности ($p < 0,05$).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Скрининг на туберкулез больных воспалительными заболеваниями кишечника перед назначение ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа выявляет следы перенесенного туберкулеза (излеченного спонтанно или в результате медицинских мероприятий), признаки активного туберкулеза или латентной туберкулезной инфекции.

2. Кожные иммунологические пробы (проба Манту с 2 ТЕ и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным) на туберкулез дают возможность оценить вероятность наличия латентной туберкулезной инфекции. Причем при сопоставлении их результатов проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным отличается меньшим количеством положительных результатов. Но при учете выраженных положительных результатов обе пробы обладают высоким критерием соответствия.

3. При мониторинге на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа у больных воспалительными заболеваниями кишечника выявляли как случаи активного туберкулеза (3,1%), так и конверсии отрицательных иммунологических проб (пробы с АТР в 6,3% случаев, пробы Манту в 13% случаев).

4. Туберкулезный процесс, развившийся у 14 (3,1%) больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа, характеризовался разнообразием клинических проявлений и вариантов течения, не зависел от особенностей течения основного заболевания, предшествующей иммуносупрессивной терапии. Отмечены случаи как с чертами первичного процесса, так и классические варианты туберкулеза, характерные для пациентов без иммуносупрессии.

5. Алгоритм фтизиатрического сопровождения больных

воспалительными заболеваниями кишечника должен включать скрининг на туберкулез перед назначением и мониторинг в ходе лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа, проводимый не реже 1 раза в 6 месяцев. Обследование на туберкулез должно включать клиническое обследование, рентгенологическое исследование и иммунологические пробы (проба с АТР либо проба Манту с 2 ТЕ, но с учетом только выраженных положительных результатов последней).

Степень достоверности и апробация результатов:

Достоверность данных исследования подтверждена результатами статистической обработки материала и отдаленными наблюдениями за больными воспалительными заболеваниями кишечника, получавшими лечение ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа.

Основные положения диссертации доложены на различных научно-практических конференциях, конгрессах фтизиатров, ревматологов, гастроэнтерологов и колопроктологов, в том числе:

1. ВЗК: От лаборатории к практике (Левитановские Чтения). ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии Им. А.Н. Рыжих», г. Москва, 20 ноября 2015 г.

2. XXIII Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство» г. Москва, 14 апреля 2016 г.

3. IV Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров. Симпозиум «Ранняя диагностика туберкулеза в группах риска», 21 ноября 2015 г.

4. Конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге - 2017» г. Санкт-Петербург, 10 октября 2017 г.

5. II Междисциплинарная Конференция «Аутоиммунные и Иммунодефицитные Заболевания» г. Москва, 12 октября 2017 г.

6. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Туберкулез и сочетанные инфекции: вызовы и перспективы» г. Москва, 02 июня 2017 г.

7. Российский колопроктологический форум. Всероссийская научно-практическая конференция «Достижения Современной Колопроктологии» с международным участием. Суздаль, 24 августа 2018 г.

8. Школа для врачей «Воспалительные заболевания кишечника в XXI веке» 9-ый образовательный курс «Все новости ВЗК» Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. Министерство Здравоохранения Московской Области. г. Москва, 22 сентября 2016 г.

9. Заседание МОО «Московское Общество Фтизиатров» г. Москва, 16 марта 2017 г.

10. ERS International congress, Milan, Italy, 9-13 September 2017.

11. V Ежегодная конференция московских фтизиатров «Профилактическая противотуберкулезная работа в мегаполисе: объемы, затраты, эффективность» г. Москва, 14 сентября 2017 г.

12. III Всероссийский конгресс «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» г. Москва, 17 ноября 2018 г.

13. Российская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием, посвященная всемирному дню борьбы с туберкулезом «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» г. Москва, 22-23 марта 2018 г.

14. Московская школа фтизиатров «Туберкулез на фоне медикаментозной иммуносупрессии» г. Москва, 14 июня 2019 г.

15. Московская областная научно-практическая конференция «Новое в диагностике и лечении ревматологических заболеваний» ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, 27 июня 2019 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Работа выполнена по специальности 14.01.16 – фтизиатрия − области медицинской науки о туберкулезе как инфекционном заболевании человека, области исследования согласно паспорту научной специальности:

п.2. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у детей, подростков и взрослых, нарушения функции органов дыхания и других органов и систем при туберкулезе, туберкулез с сопутствующими заболеваниями, диагностика туберкулеза органов дыхания с использованием клинических, лабораторных, лучевых, бронхолегочных и других методов исследования.

п.4. Выявление, эпидемиология и статистика туберкулеза, диспансерное наблюдение за контингентами больных туберкулезом, организация борьбы с туберкулезом. Профилактика, противотуберкулезная вакцинация, химиопрофилактика, санитарная профилактика туберкулеза, лучевая диагностика, туберкулинодиагностика, бактериологическая и молекулярно-генетическая диагностика в выявлении туберкулеза, эпидемиология туберкулеза в меняющихся условиях, изучение резервуара туберкулезной инфекции и путей заражения, взаимозаражения туберкулезом человека и животных, новые формы противотуберкулезных мероприятий, диспансерной, стационарной и санаторной работы, статистической отчетности и обработки статистических данных.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, городские и федеральные учреждения гастроэнтерологического и колопроктологического профиля.

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных положений диссертации на соискание ученых степеней. Изданы методические рекомендации «Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных, получающих иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты: Методические рекомендации №133» Департамент здравоохранения города Москвы и Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом, г. Москва (2019 г.).

Связь темы диссертации с планом научных работ организации

Работа выполнена в рамках темы № АААА-А17-117060510015-9 Программы Департамента здравоохранения города Москвы «Научное обеспечение медицинской помощи», п. 5.1.1.

Личный вклад автора

Автором лично проводились планирование и набор материала исследования в течение 9 лет (2009-2018 гг.), курация пациентов, анализ и обобщение результатов с разработкой алгоритма фтизиатрического сопровождения данной категории больных, аналитический обзор литературы, систематизация клинических наблюдений (случаев развития активного туберкулеза, включая ведение и лечение этих больных на стационарном этапе), подготовка публикаций и выступлений на конференциях и конгрессах.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 206 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. В тексте содержится 18 рисунков и 38 таблиц. Библиография включает 252 источника литературы, из них 78 на русском и 174 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Воспалительные заболевания кишечника (определение, эпидемиология, морфология, патогенез, принципы лечения)

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой группу хронических заболеваний неясной этиологии, в основе патогенеза которых лежит хроническое аутоиммунное воспаление. В эту группу входят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Эти заболевания часто имеют распространенный характер, волнообразное течение с тяжелыми атаками, сопровождаются кишечными и системными осложнениями. Хронический характер заболеваний определяет необходимость практически пожизненного лечения [12].

В настоящее время во всем мире огромное внимание уделяется профилактике, диагностике и лечению данной патологии, но, несмотря на это, во всех странах отмечается тенденция к увеличению частоты развития ВЗК, показатели заболеваемости и распространенности которых возрастают с каждым годом [31].

Наиболее широко ВЗК распространены в Европе и Северной Америке [187]. Следует отметить, что частота развития ВЗК выше в странах Западной и Северной Европы, чем в государствах Восточной и Южной Европы [73, 102, 229]. Предполагаемые причины таких различий – разный рацион питания, курение, физическая нагрузка, малоподвижный образ жизни, прием комбинированных оральных контрацептивов, наличие в анамнезе детских инфекционных заболеваний, социально-экономические факторы (например, проживание в больших городах, уровень образования и благосостояния, доступность лечения), а также более высокий уровень диагностики заболевания в развитых странах [11, 33, 82, 92, 102, 229, 233].

По последним данным [187], в странах Европы распространенность ЯК составляет 505 случаев на 100 тыс. населения, БК – 322 на 100 тыс., в Северной Америке распространенность ЯК – 249 на 100 тыс., БК – 319 на 100 тыс. населения. При этом заболеваемость ЯК в Европе составляет 24,3 на 100

тыс., БК – 12,7 на 100 тыс., в Северной Америке заболеваемость ЯК составляет 19,2 на 100 тыс. населения, БК – 20,2 на 100 тыс.

В связи с отсутствием единого регистра по всей Российской Федерации (РФ) четких данных о заболеваемости и распространенности ВЗК нет, однако в последние десятилетия, как и во всем мире, отмечается неуклонный рост заболеваемости ВЗК. Заболеваемость в России ЯК составляет 4,1 на 100 тыс. населения, БК – 0,8 на 100 тыс [31]. По данным отдельных региональных регистров, распространенность ВЗК в Московской области составляет 58 на 100 тыс. населения, в республике Татарстан – 40 на 100 тыс., в Новосибирской области – 49 на 100 тыс. населения [31, 72, 187].

Большинство случаев заболевания язвенным колитом и болезнью Крона приходится на молодой трудоспособный возраст (20 – 40 лет). Однако в последние годы в ряде стран отмечена тенденция к росту заболеваемости ВЗК как среди лиц старше 60 лет, так и в детском возрасте [96, 27, 31, 137, 184]. Считается, что БК чаще встречается у женщин, для ЯК подобной зависимости не отмечено [184, 189, 233].

ВЗК характеризуются неспецифическим иммунным воспалением стенки кишки. Язвенный колит – хроническое заболевание, при котором диффузное воспаление выявляется только в слизистой толстой кишки. При болезни Крона патологический процесс локализуется на всем протяжении желудочно-кишечного тракта и носит трансмуральный характер. Внекишечные проявления заболевания встречаются у 35% пациентов, они могут быть представлены поражением скелетно-мышечной и сердечно-сосудистой систем, глаз и кожи [87, 88, 122, 168, 193, 205, 240].

Несмотря на развитие медицины, внедрение современных технологий и методов исследований (генетических, иммунологических, патофизиологических), этиология и патогенез этих заболеваний остаются недостаточно изученными. Предполагается, что механизм патогенеза связан с воздействием внешнего фактора, который запускает хроническое аутоиммунное воспаление у пациентов с генетической

предрасположенностью [16, 17, 69, 115, 125, 169, 203]. Отсутствие этиотропного метода лечения ограничивает возможности консервативной терапии этой группы пациентов и при развитии тяжелых осложнений требует хирургического лечения, приводящего к инвалидизации пациентов и снижению качества их жизни, что определяет высокую социальную значимость этих заболеваний [14].

Одним из основных звеньев патогенеза ВЗК является дисрегуляция иммунных реакций, проявляющаяся избыточной активацией провоспалительных цитокинов макрофагального происхождения (интерлейкин-1, интерлейкин-2, интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма и т.д.) [4, 12, 81, 116, 183, 194, 221].

В процессе воспаления при ВЗК фактор некроза опухоли-альфа является одним из наиболее активных цитокинов с провоспалительным действием, участвующим в механизме развития реакции гиперчувствительности замедленного типа за счет активации макрофагов и при Болезни Крона формировании гранулем [13, 32, 81, 99].

Дисбаланс иммунных реакций сопровождается образованием в слизистой оболочке кишечника воспалительного лимфоидно-плазмоклеточного инфильтрата с развитием сосудисто-экссудативной реакции в стенке толстой кишки, эпителиоидных гранулем при болезни Крона и выработкой аутоантител. Этот тип иммунного ответа сближает ВЗК с группой иммуноопосредованных заболеваний (ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, системная красная волчанка, васкулиты и т.д.). Иммунопатологические процессы, происходящие при воспалительных заболеваниях, определяют длительное волнообразное течение заболевания, внекишечные проявления, чувствительность к стероидной и иммуносупрессивной терапии [3, 27, 28, 91, 130, 133, 180, 250].

Выбор тактики лечения ВЗК определяется тяжестью атаки, протяженностью процесса, наличием внекишечных проявлений,

длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений [5, 18, 19, 71].

Учитывая отсутствие радикальных терапевтических или хирургических методов лечения ВЗК, тактика ведения больных направлена на индукцию и поддержание ремиссии и, тем самым, улучшение качества их жизни [12].

Консервативное лечение включает в себя применение препаратов, подавляющих иммунное воспаление. За последние два десятилетия, по мере получения новых более точных знаний о патогенезе иммунного воспаления при ВЗК, иммуносупрессивные препараты прошли значительный эволюционный путь развития от средств, обладающих общим иммуносупрессивным действием, до использования в качестве лекарственных средств натуральных или химерных биологически активных молекул, блокирующих различные этапы воспалительной реакции в ткани [12, 13, 20]. Базисная терапия в настоящее время включает применение глюкокортикостероидов (ГКС) с местным (будесонид) и системным (преднизолон, метилпреднизолон) действием, препаратов 5-аминосалициловой кислоты (сульфосалазин, месалазин), иммуносупрессоров: тиопурины (азатиоприн, 6-меркаптопурин) и антиметаболиты (метотрексат) [18, 19].

Недостаточная эффективность базисной терапии, а также стероидорезистентность, определили необходимость внедрения новой стратегии терапии ВЗК, которая подразумевает применение препаратов, объединенных под названием «биологические агенты», в иностранной литературе они получили название «biologics» – это генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), блокирующие различные цитокины, которые участвуют в процессах воспаления, созревания клеток, иммунного ответа, апоптоза, адгезии, хемотаксиса и др. [13, 120, 121].

1.2. Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, применяемые для лечения воспалительных заболеваний кишечника: эффективность и безопасность, нежелательные побочные реакции

В конце XX века за рубежом, а в России с 2001 года появилась новая группа генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), которые блокируют действие этого провоспалительного цитокина [4, 6, 13, 209]. В результате применения данных препаратов происходит торможение развития аутоиммунных и воспалительных процессов, в том числе гранулематозного воспаления. Данная группа препаратов применяется при ряде воспалительных ревматических заболеваний (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, ювенильный идиопатический артрит), неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, псориазе (включая псориатический артрит). Эти лекарственные средства позволили в ряде случаев тяжелых форм болезни Крона, рефрактерных к базисной терапии, добиться ремиссии заболевания, снизить риск развития осложнений, приводящих к необходимости применения хирургических методов лечения [12, 20].

Основными препаратами группы ингибиторов ФНО-α, применяемыми в гастроэнтерологии для лечения ВЗК являются моноклональные антитела против ФНО-α - инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб. Эти препараты показаны для лечения болезни Крона (активная форма) и язвенного колита (при неэффективности предшествующей терапии), а также ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, прогрессирующего псориаза и псориатического артрита.

В 1993 году был разработан препарат **инфликсимаб**, который представляет собой химерные мышино-человеческие моноклональные антитела иммуноглобулина G_1. Препарат обладает высокой аффинностью к ФНО-α, образует устойчивый комплекс как с растворимой, так и с мембранассоциированной формами человеческого ФНО-α, снижая его функциональную активность.

С 1997 года имеются публикации [237] об эффективности применения инфликсимаба у больных ВЗК. Позднее были представлены результаты многоцентровых рандомизированных исследований, которые

свидетельствовали об эффективном и безопасном применении инфликсимаба у больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами воспалительных заболеваний кишечника [113, 146, 204, 246].

На фоне применения инфликсимаба быстро регрессируют клинические проявления БК и ЯК, происходит заживление эрозивно-язвенных изменений, что позволяет отказаться или значительно уменьшить дозу стандартных иммуносупрессивных средств, в том числе глюкокортикостероидов, улучшить отдаленные исходы заболевания, снизить частоту госпитализаций и оперативных вмешательств [7]. Дополнительными показаниями для применения инфликсимаба выделены стероидозависимость, стероидорезистентность, внекишечные проявления, такие как артрит/спондилоартрит, гангренозная пиодермия.

В декабре 2002 года в США, а в 2003 году в Европейском союзе зарегистрирован другой препарат этой группы – **Адалимумаб**, который представляет собой рекомбинантные моноклональные антитела к ФНО-α, пептидная последовательность которых, в отличие от инфликсимаба (25% мышиного белка), полностью идентична иммуноглобулину G_1 человека. Препарат обладает низкой иммуногенностью. В России его применение началось с 2007 года [41, 60].

С момента внедрения в практику адалимумаба для лечения воспалительных заболеваний кишечника проведено множество зарубежных и российских исследований [93, 103, 112, 114, 126, 130, 145, 150, 177, 190, 195, 199, 212, 213, 236, 251], направленных на оценку эффективности и безопасности данного препарата, как в сравнении с базисной иммуносупрессивной терапией, так и с инфликсимабом, проведен фармакоэкономический анализ эффективности инфликсимаба и адалимумаба, что отражено в международных и российских клинических рекомендациях по лечению ВЗК [18, 19, 56, 127]. В 2015 году адалимумаб зарегистрирован для лечения язвенного колита.

С 2002 года проводились клинические испытания новой пэголированной формы ингибитора ФНО-α – **Цертолизумаба пэгол** [111]. Препарат представляет собой Fab-фрагмент моноклонального антитела, соединенный с молекулой полиэтиленгликоля (Рис. 1) [224]. За счет процесса пэгилирования происходит увеличение массы молекулы, в результате чего улучшаются фармакинетические свойства, биодоступность и повышается эффективность препарата [78, 108, 242]. Также отмечено увеличение времени полувыведения циркулирующих Fab-фрагментов, что позволяет увеличить минимальный интервал между введениями препарата [109]. Цертолизумаба пэгол нейтрализует связанный с мембраной и растворимый человеческий ФНО-α дозозависимым способом.

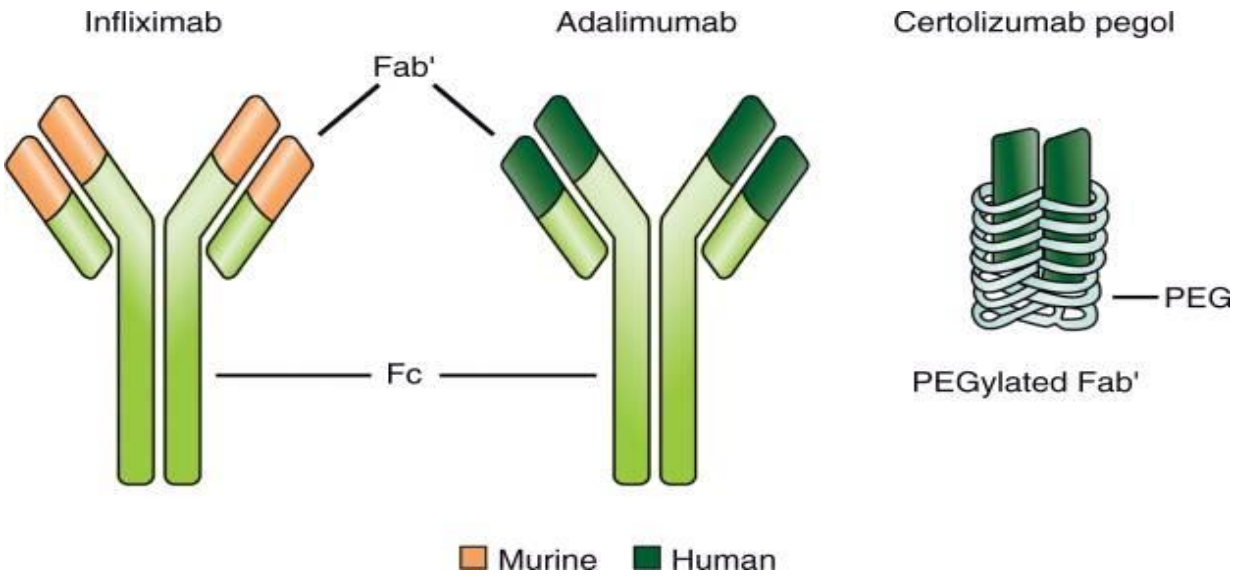


Рисунок 1 – Сравнение структур молекул инфликсимаба, адалимумаба и цертолизумаба пэгола. Инфликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело, содержащее человеческий Fc-фрагмент. Адалимумаб – это полностью человеческое моноклональное антитело. Цертолизумаба пэгол является пэгилированным Fab-фрагментом человеческого моноклонального антитела https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3187683/

Проведен ряд клинических исследований, доказывающих эффективность и безопасность применения цертолизумаба пэгола при лечении пациентов с болезнью Крона [95, 215, 216, 225, 226, 227, 247].

В 2009 году в США и странах Европы одобрен для клинического использования еще один препарат этой группы – **голимумаб**. В России он

зарегистрирован в мае 2012 г. Голимумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, которое образует высокоаффинные стабильные комплексы антиген-антитело как с растворимыми, так и с трансмембранными биоактивными формами ФНО-α человека, что обеспечивает его высокую эффективность и более низкую иммуногенность по сравнению с другими ингибиторами ФНО-α [176, 219].

Помимо ингибиторов ФНО-α, специально для лечения воспалительных заболеваний кишечника был разработан **ведолизумаб**, который является иммуносупрессивным биологическим лекарственным средством с селективным воздействием на кишечник из группы антиинтегриновых препаратов. С 2014 года препарат вошел в клинические рекомендации по лечению ВЗК как международных сообществ, так и Российской гастроэнтерологической ассоциации [19, 143, 148, 173].

Исходя из опубликованных в настоящий момент исследований, ведолизумаб также эффективен в лечении ВЗК, как и ингибиторы ФНО-α [15].

В 2013 году в России Ассоциациями Гастроэнтерологов, Колопроктологов, обществом по изучению воспалительных заболеваний кишечника при ассоциации колопроктологов были разработаны клинические рекомендации, определяющие тактику ведения и лечения больных с ВЗК, включая применение ингибиторов ФНО-α. Рекомендации составлены на основании анализа данных литературы и Европейского доказательного консенсуса по диагностике и лечению язвенного колита и болезни Крона [S-6], представленного Европейским обществом по изучению язвенного колита и болезни Крона (European Crohn’s and Colitis Organization; ECCO) [18, 19, 120, 121].

Согласно международным данным, доказана высокая эффективность в лечении воспалительных заболеваний кишечника с применением блокаторов ФНО-α, при этом подчеркивается необходимость длительного лечения

данными препаратами вплоть до конца жизни [4, 72, 113, 120, 121, 145, 146, 164, 206, 209, 214, 237, 252].

1.3. Инфекционные осложнения, в том числе риск развития активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции, при лечении ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа

Помимо эффективности ингибиторов ФНО-α, важнейшим критерием является их безопасность, так как подавляемые ими иммунологические реакции организма в норме обеспечивают противоинфекционный и противоопухолевый иммунитет.

Это определило следующую актуальную проблему использования ингибиторов ФНО-α – безопасность терапии. Известно, что иммуносупрессивный эффект ингибиторов ФНО-α ассоциирован с повышением риска развития инфекционных осложнений, в том числе туберкулеза [29, 147, 234]. Риск развития туберкулеза при лечении ингибиторами ФНО-α повышается в 1,6-25,1 раз и зависит от того, какой препарат был использован [86, 142, 234, 243, 248].

Со стороны риска развития туберкулеза механизм отрицательного воздействия (подавления иммунитета) при применении иммуносупрессивной терапии, в том числе ингибиторов ФНО-α, заключается в воздействии на гранулематозную стадию воспаления. При активации микобактерий туберкулеза в организме человека формируется гранулематозное воспаление, для формирования которого основным из цитокинов является фактор некроза опухоли-альфа [128]. Данный цитокин усиливает фагоцитоз макрофагов, способствует внутриклеточной ликвидации жизнеспособных микобактерий туберкулеза, эффективно взаимодействуя с интерфероном-гамма, отвечает за процесс формирования гранулем и поддержания их целостности [128]. При дефиците ФНО-α нарушается сам процесс формирования гранулем, что приводит к недостаточному ограничению очагов инфекции, а при нейтрализации активности ФНО-α нарушается структурная целостность гранулем, вследствие чего происходит генерализация туберкулезной

инфекции из эндогенных очагов либо за счет экзогенной суперинфекции при контактах в ходе лечения генно-инженерными биологическими препаратами [1, 2, 34, 35, 36, 81, 99, 136, 166, 186, 220].

Влияние на частоту развития туберкулеза различных генно-инженерных биологических препаратов неодинакова, при этом усугубляющими факторами являются наличие сопутствующих заболеваний и тяжесть их течения, длительность предшествующей базисной терапии, и особенности эпидемической ситуации по туберкулезу в той или иной стране [85, 144, 208, 222, 234, 244].

Лечение генно-инженерными биологическими препаратами повышает риск развития туберкулеза как в результате экзогенного инфицирования микобактериями туберкулеза, так и вследствие оживления эндогенной дормантной инфекции [84, 136]. При попадании микобактерий туберкулеза в организм человека возможно несколько путей развития инфекционного процесса. При нормальном иммунном статусе и малом количестве возбудителя происходит полная элиминация возбудителя из организма человека. В случае проникновения возбудителя при условии неполноценного иммунитета в организме происходит манифестация активного туберкулеза с развитием характерной клинической и рентгенологической картины. При проникновении маловирулентного возбудителя на фоне сниженного иммунного статуса микобактерии превращаются в «дормантные» формы и могу персистировать в организме человека практически всю его жизнь, сохраняя патогенные свойства, способность к размножению и, при благоприятных условиях для микроорганизма (нарушения состояния иммунной системы, изменений внешней среды, ВИЧ-инфекция и другие сопутствующие/конкурирующие заболевания), приводить к манифестации заболевания. Это состояние называется латентной (скрытой) туберкулезной инфекцией (ЛТИ), и характеризуется отсутствием каких-либо клинических проявлений туберкулеза, с формированием на определенном этапе иммунного ответа на персистирующие в организме антигены микобактерий

туберкулеза, который возможно выявить с помощью проведения иммунологических методов диагностики [34].

В течение многих десятилетий для оценки возможного наличия латентной туберкулезной инфекции использовали пробы с туберкулином – препаратом, полученным из культуральных фильтратов или тел микобактерий туберкулеза. Это неполный антиген (гаптен), он не сенсибилизирует организм человека, но вызывает специфическую реакцию; туберкулин обладает высокой специфичностью, действуя даже в очень больших разведениях. Возникновение специфической реакции на туберкулин возможно лишь при условии предварительной сенсибилизации организма микобактериями в результате спонтанного инфицирования или вакцинации БЦЖ. Наибольшее распространение получила проба с внутрикожным введением туберкулина (проба Манту) в различных модификациях. В России широко применяется проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л (очищенный белковый дериват Линниковой).

Проба Манту с 2 ТЕ определяет иммунный ответ в виде специфической аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа на туберкулин PPD, содержащий антигены как *Mycobacterium tuberculosis*, так и *Mycobacterium bovis BCG* и большинства нетуберкулезных микобактерий. Проба Манту должна производиться и оцениваться с действующей инструкцией по применению туберкулиновых проб (приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21.03.2003 № 109).

Принято считать, что у взрослых для выявления ЛТИ проба Манту мало эффективна, так как дает большой процент положительных реакций у вакцинированных и инфицированных в детстве, сохраняющихся в течение всей жизни [201]. Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о недостаточной специфичности и чувствительности пробы Манту, что зависит от выбранной границы положительного результата [117, 185]. Однако проба продолжает использоваться в международных ревматологических регистрах как стандартный метод для выявления

специфического клеточного иммунного ответа на антигены МБТ и, следовательно, для оценки вероятности наличия латентной туберкулезной инфекции [234].

В 90-х годах XX века длительные поиски более специфичного чем туберкулин антигена увенчались успехом, когда были открыты два белка, высокоспецифичные именно для *M.tuberculosis* антигены ESAT-6 (early secreted antigenic target) и CFP-10 (culture filtrate protein), которые секретируются вирулентными штаммами микобактерий туберкулеза при размножении, и не секретируются вакцинным штаммом *M. bovis BCG* и подавляющим большинством нетуберкулезных бактерий. Эти антигены формируют стойкий ответ иммунной системы. В результате постановки внутрикожной пробы с рекомбинантным белком ESAT-6-CFP-10 выявляется иммунологическая реакция гиперчувствительности замедленного типа, заключающаяся в секреции Т-лимфоцитами интерферона-гамма в ответ на антигенную стимуляцию.

В России разработана **проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)**, представляющий собой комплекс рекомбинантных белков *CFP-10* и *ESAT-6*, продуцируемых *Echerichia coli BL21(DE3)/pCFP-ESAT*, предназначенный для внутрикожного применения по полной аналогии с пробой Манту.

Проба с АТР внедрена в клиническую практику Приказом Минздравсоцразвития России № 855 от 29 октября 2009 г. «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109», которым введено приложение № 2 к Инструкции по применению туберкулиновых проб (приложение №4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». В последующем показания к применению этой пробы были расширены Приказом Департамента здравоохранения города Москвы [50], что позволило активно применять ее у

больных воспалительными заболеваниями кишечника, получающих генно-инженерные биологические препараты.

Опубликованные данные свидетельствуют о высокой безопасности, специфичности, чувствительности кожной пробы с АТР как при диагностике активного туберкулеза различных органов, так и для оценки риска наличия у пациентов латентной туберкулезной инфекции и, что особенно важно, наличия в организме пациента размножающейся популяции микобактерий [10, 30, 38, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67].

Проба с АТР утверждена Приказом 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».

В соответствии с этим приказом, пациенты с впервые выявленными сомнительными или положительными пробами с АТР подлежат полному клинико-рентгенологическому обследованию в противотуберкулезном учреждении и, при отсутствии признаков локального туберкулеза, нуждаются в наблюдении у фтизиатра с проведением, по показаниям, лечебно-профилактических мероприятий.

Однако, целый ряд основополагающих вопросов при оценке вероятности наличия латентной туберкулезной инфекции остается нерешенным. Во-первых, в России подавляющее большинство исследований возможностей туберкулинодиагностики посвящены исключительно детскому населению. В зарубежной практике, особенно в странах не проводящих массовую вакцинацию БЦЖ, проба Манту применяется шире, в том числе и у взрослых из различных групп риска развития туберкулеза. Прямой перенос опыта какой-либо страны на все остальные некорректен из-за различий в эпидемиологической ситуации и подходах к вакцинированию БЦЖ. Во-вторых, для обеспечения полноценного иммунного ответа при любой пробе, необходимо наличие достаточного числа иммунокомпетентных клеток, а

подавление их активности и составляет цель патогенетической терапии при ВЗК, ревматологических заболеваниях, псориазе, когда для этого используются и генно-инженерные биологические препараты.

В последние 15 лет разработаны и широко внедрены **лабораторные тесты IGRA (*interferon-gamma release assay*)**, основанные на высвобождении ИФН-гамма Т-лимфоцитами крови пациента в ответ на их стимуляцию специфическими для *Mycobacterium tuberculosis* белками (CFP-10, ESAT-6).

Применение новых более высокоспецифичных тестов для выявления латентной туберкулезной инфекции, таких как проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и тесты IGRA (по сравнению с пробой Манту), позволяют сузить число лиц, которым показано проведение превентивной противотуберкулезной терапии [10, 67, 118, 174, 179, 188, 191]. Для повышения специфичности пробы Манту у взрослых, результат рассматривается как положительный при наличии папулы размером с 10 мм и больше. Вероятность развития активного туберкулеза при ЛТИ варьирует от 8,0 до 15,0% [107, 118].

Еще с 2000-х годов в литературе появился ряд публикаций, сообщающих о значительном повышении риска развития туберкулеза у больных с различными аутоиммунными заболеваниями на фоне применения иммуносупрессивных препаратов [97, 100, 103, 106, 149, 165, 175, 177, 232].

Английские исследователи в 2001 году проанализировали все случаи туберкулеза, зарегистрированные в FDA Adverse Event Reporting System (AERS) за период с 1998 год по 2001 год, которые развились при лечении инфликсимабом. В исследовании включены 147 тыс. пациентов, из них 76 тыс. пациентов с болезнью Крона. Среди получавших лечение инфликсимабом, туберкулез развился у 70 пациентов, из них с болезнью Крона – 18 случаев (26% из всех заболевших туберкулезом и 0,02% от всех больных), в возрасте от 18 до 83 лет, (медиана 57 лет), 45 женщин, средняя продолжительность лечения до развития случая туберкулеза составила 12

недель. В 31% туберкулезный процесс локализовался в легких, в 33% случаев имел внелегочную локализацию, в 24% случаев был диагностирован генерализованный туберкулезный процесс, в 11% случаев сведения о форме туберкулеза не представлены. Причем, из всех выявленных случаев туберкулеза, 64 случая были зарегистрированы в странах с низким уровнем заболеваемости туберкулезом: США – 24% случаев, Европейских стран – 64% случаев [163].

Ингибиторы ФНО-α также применяются для лечения таких заболеваний как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, которые имеют гораздо большую распространенность, чем воспалительные заболевания кишечника.

В 2003 году опубликовано испанское исследование по анализу базы данных испанского ревматологического регистра BIOBADASER (Base de Datos de Productos Biologicos de la Sociedad Espanola de Rheumatologia) Испанского Ревматологического Общества (Sociedad Espanola de Rheumatologia [SER]. За два года наблюдения регистр включал 1540 пациентов из 71 медицинского центра, из них 1265 с ревматоидным артритом, 89 – с псориатическим артритом, 76 – с анкилозирующим спондилитом. Активный туберкулез на фоне инфликсимаба был выявлен у 17 больных (15 с ревматоидным артритом и 2 с псориатическим артритом). Все случаи активного туберкулеза развились в течение трех месяцев от начала биологической терапии. В 65% случаев туберкулез имел внелегочную локализацию. Скрининг на туберкулез (рентгенологическое обследование и кожный тест) не был проведен перед началом биологической терапии шести в последствии заболевшим пациентам. Оба обследования (и рентгенологическое исследование и кожный тест) были проведены только шести пациентам. Только у четырех пациентов при рентгенологическом обследовании не выявлено патологии и кожные тесты были отрицательные. Заболеваемость туберкулезом на фоне лечения инфликсимабом в 2000 году составила 1893 случая на 100 тыс. пациентов и в 2001 году – 1113 случаев на

100 тыс. больных. При этом заболеваемость туберкулезом в Испании в 2000 году составила 21 случай на 100 тыс. населения. В феврале 2002 года Испанским департаментом здравоохранения (The Spanish Health Authorities) и Испанским Ревматологическим Обществом представлены клинические рекомендации по применению ингибиторов ФНО-α, согласно которым перед назначением данных препаратов необходимо провести скрининг туберкулезной инфекции, включающий сбор анамнеза, проведение рентгенологического обследования, кожных тестов на туберкулез (при выявлении папулы более 5 мм, тест должен быть повторен через 7-10 дней), а также проведение превентивной противотуберкулезной химиотерапии при выявлении факторов риска в ходе вышеперечисленных обследований [142]. Среди пациентов, начавших биологическую терапию после внедрения скрининга на туберкулез, к декабрю 2002 года не выявлено ни одного случая активного туберкулеза [94, 142].

В 2004 году опубликованы данные исследования, проведенного в США по данным FDA AERS, в котором сравнивали частоту нежелательных побочных реакций, а именно гранулематозных заболеваний, включая туберкулез, на фоне лечения этанерцептом и инфликсимабом. Данные собраны за период с 1998 год по 2002 год. Среди 233 тыс. отобранных нежелательных побочных явлений на фоне лечения инфликсимабом в 335 случаях (0,14%) был отмечен туберкулез. Полученные результаты исследования позволили сделать вывод, что риск развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО-α выше в 8 раз, чем в целом в популяции в США [248].

В 2004 году американские исследователи опубликовали данные Study 2, в которое с 2000 по 2002 гг. было включено 15 490 больных, из них 6460 получали лечение инфликсимабом, 558 – инфликсимабом и этанерцептом. Целью исследования было определить риск развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО-α. В исследовании отмечено 23 случая туберкулеза, развившегося на фоне лечения инфликсимабом. У четверых,

возможно, был туберкулез в анамнезе, ни одному из заболевших не были проведены кожные тесты перед началом лечения инфликсимабом, превентивное противотуберкулезное лечение они не получали. У всех заболевших туберкулез развился в течение 1-2-х лет после начала лечения инфликсимабом. Риск развития туберкулеза на фоне лечения инфликсимабом по данным исследования составил 52,5 (95%ДИ 14,3-134,4) на 100 тыс. человеко-лет лечения [248].

В 2005 году шведские ученые опубликовали данные исследования по оценке риска развития туберкулеза и описали его характеристики у больных ревматоидным артритом, получавших лечение ингибиторами ФНО-α. Данные собраны в период с 1999 по 2004 гг. из Шведского национального регистра и мониторинговой программы по применению ингибиторов ФНО-α. По результатам исследования риск развития туберкулеза повышается в 4 раза у больных на фоне применения ингибиторов ФНО-α (ОР 4,0 95%ДИ 1,3-12), по сравнению с теми, кто получает терапию без данных препаратов (ОР 2,0 95%ДИ 1,2-3,4) [86].

В 2006 году ревматологами Британского общества опубликованы результаты исследования по выявлению серьезных инфекционных осложнений, включая туберкулез, у больных ревматоидным артритом на фоне лечения ингибиторами ФНО-α. Были проанализированы данные регистра биологических препаратов Британского ревматологического общества (BSRBR) включавшего 7664 пациентов на антицитокиновой терапии. Туберкулезная инфекция развилась в десяти случаях: семь – на фоне инфликсимаба (показатель заболеваемости полтора случая на 1000 человеко-лет), два случая на фоне лечения этанерцептом (показатель заболеваемости 0,5 случая на 1000 человеко-лет), один случай на фоне лечения адалимумабом (показатель заболеваемости 0,9 случая на 1000 человеко-лет). Все заболевшие были выходцами из стран Азии [123].

Канадские ученые в 2006 году опубликовали результаты исследования по оценке риска развития туберкулеза у больных ревматоидным артритом,

данные были собраны из Американской базы данных PharMetrics Patient-Centric Database за период 1998 – 2003 гг. В исследование включено 112 300 пациентов с ревматоидным артритом, получавших различные иммуносупрессивные препараты, в том числе и ингибиторы ФНО-α. К концу исследуемого периода выявлено 386 случаев туберкулеза. По подсчетам авторов заболеваемость на фоне применения ФНО-α составила 2,57 (95%ДИ 1,89-3,26) случаев на 1000 человеко-лет. В 70% случаев выявлен туберкулез легких. При лечении инфликсимабом медиана срока от первого введения препарата до развития туберкулеза составила 17 недель (от 1 до 71 недели) [98].

Исследователи из Португалии в 2006 году представили 13 зарегистрированных случаев туберкулеза среди 960 пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО-α в период с 1999 по 2005 гг.: восемь случаев при лечении инфликсимабом (из 456 получавших инфликсимаб, 1,5%), четыре – адалимумабом (из 171 получавшего адалимумаб) и один случай туберкулеза при лечении этанерцептом (из 333 лечившихся этанерцептом, 0,3%). В среднем туберкулез развился через 11,1±8,7 месяцев (от трех до 50 месяцев). Туберкулиновая кожная проба была проведена девяти из 13 заболевших, из них у шести результат был положительный. В трех случаях при положительном тесте и размере папулы более 10 мм было проведено превентивное противотуберкулезное лечение изониазидом в дозе 300 мг в течение девяти месяцев. У шести пациентов выявлен туберкулез легких, у остальных имел различную локализацию, в одном случае – генерализованный характер. Один пациент умер от туберкулеза, в остальных случаях отмечено клиническое излечение после проведения курса противотуберкулезного лечения [156].

В 2007 году опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования PRECISE 2 по оценке эффективности цертолизумаба пэгола у больных с болезнью Крона. В исследование включено 668 пациентов. В

группе цертолизумаба пэгола серьезные нежелательные реакции инфекционного генеза развились у 3% больных. Из них у одного пациента – активный туберкулез с поражением легких [226, 228].

Корейские ученые в 2007 году опубликовали результаты одноцентрового когортного исследования по оценке риска развития туберкулеза в двух группах больных ревматоидным артритом: получающих ингибиторы ФНО-α и без них. Период наблюдения – с 2001 по 2005 гг., включено 90 пациентов на инфликсимабе, 103 – на этанерцепте и 1285 больных на терапии без ингибиторов ФНО-α. В группе больных без применения биологических препаратов зафиксировано девять случаев активного туберкулеза в течение 3497 человеко-лет лечения (257 случаев на 100 тыс. человеко-лет). Среди пациентов, получавших лечение инфликсимабом, выявлено два случая туберкулеза в течение 73,7 человеко-лет лечения (2558 случаев на 100 тыс. человеко-лет). В группе больных, получавших лечение этанерцептом, случаев активного туберкулеза не выявлено. Риск развития туберкулеза у больных ревматоидным артритом на фоне лечения инфликсимабом повышался в 30,1 раз в сравнении с общими показателями в популяции населения Кореи [231].

В 2009 году опубликованы данные бельгийского одноцентрового когортного исследования за 14-летний период по оценки безопасности инфликсимаба. Исследование включало 734 пациента с ВЗК, получавших инфликсимаб, и контрольную группу 666 больных, которые получали терапию без инфликсимаба. На фоне лечения инфликсимабом туберкулез развился у двух больных с отрицательными кожными тестами до начала биологической терапии. Среди 16 пациентов с положительными кожными тестами, получавших превентивное противотуберкулезное лечение до начала биологической терапии, случаев активного туберкулеза на фоне лечения инфликсимабом не выявлено [134].

Французские ученые в 2009 году провели исследование по изучению и сравнению риска развития туберкулеза на фоне применения различных

ингибиторов ФНО-α согласно регистру RATIO (The French Research Axed on Tolerance of Biotherapies). С февраля 2004 по январь 2007 гг. включено 57 711 пациентов, получавших ингибиторы ФНО-α. Выявлено 69 подтвержденных случаев туберкулеза, с различными заболеваниями, из них девять – с воспалительными заболеваниями кишечника. На фоне лечения инфликсимабом заболело 36 человек, на адалимумабе – 30, на этанерцепте – 10 человек. Среди 58 больных, получавших только один биологический препарат, на инфликсимабе заболело 34 человека, на адалимумабе – 23, на этанерцепте – один. Скрининг на туберкулез с выявлением факторов риска перед назначением биологических препаратов прошел только 51 пациент. Из них у 31 пациента был выявлен хотя бы один фактор риска (туберкулез в анамнезе, контакт с туберкулезными больными в анамнезе, посттуберкулезные изменения при рентгенологическом исследовании, положительные кожные пробы). Ни одному из пациентов не была проведена полноценная превентивная противотуберкулезная терапия согласно действующим во Франции клиническим рекомендациям [182], только три пациента получили неполноценный курс химиопрофилактики. Заболеваемость туберкулезом на фоне применения инфликсимаба составила 187,5 (0,1-374,8) случаев на 100 тыс. больных, на фоне применения адалимумаба – 215,0 (0-521,7) случаев на 100 тыс. больных, в сравнении с заболеваемостью 8,7 случаев на 100 тыс. населения во Франции. Риск развития туберкулеза на фоне лечения инфликсимабом (ОР 13,3 95%ДИ 2,6-69,0, [P = 0,002]) и адалимумабом (ОР 17,1 95%ДИ 3,6-80,6, [P = 0,0003]) был выше, чем на фоне лечения этанерцептом [238].

В 2010 году британскими учеными были опубликованы данные исследования по сравнению риска развития туберкулеза при лечении различными ингибиторами ФНО-α согласно регистру BSRBR (British Society for Rheumatology Biologics Register). В исследование было включено 10 712 пациентов, получавших ингибиторы ФНО-α, и 3232 пациента, получавших лечение без них. На фоне лечения ингибиторами ФНО-α выявлено 40 случаев

туберкулеза, из них 13 – уже после прекращения биологической терапии (у семерых – в течение 90 дней после прекращения лечения). На инфликсимабе заболело 12 человек (из 3718 пролеченных, на 9730 человеко-лет лечения). На адалимумабе заболело 20 человек (из 4857 пролеченных этим препаратом, на 9224 человеко-лет лечения). Риск развития туберкулеза на фоне лечения инфликсимабом составил 2,2 (95%ДИ 0,9-5,8), на фоне лечения адалимумабом 4,2 (95%ДИ 1,8-9,9). Заболеваемость на фоне лечения инфликсимабом составила 123 случая (95%ДИ 64-215) на 100 тыс. человеко-лет лечения, на фоне лечения адалимумабом – 217 случаев (95%ДИ 132-335) на 100 тыс. человеко-лет лечения. Однако в этом исследовании не проведена оценка факторов риска развития туберкулеза у заболевших и полноценности проведенного объема комплекса обследования на туберкулез до назначения биологической терапии [124].

В 2012 году опубликованы данные исследования по оценке тяжелых нежелательных реакций и показателя смертности среди пациентов с болезнью Крона согласно регистру TREAT, пролеченных различными препаратами с 1999 года до 23 февраля 2010 года. В исследование включены 3420 пациентов, получавших инфликсимаб (17 712 человеко-лет лечения, 89,9% получили более двух инфузий препарата) и 2853 пациента без лечения биологическими препаратами (13 251 человеко-лет лечения). По результатам исследования отмечен повышенный риск серьезных инфекций (отношение шансов = 1,49) на фоне терапии инфликсимабом [74, 172].

1.4. Мероприятия по снижению риска развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа

По мере получения новых данных относительно безопасности и риска развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО-α в странах Европы, в США, Южной Корее, Японии были разработаны клинические рекомендации по применению ингибиторов ФНО-α, включающие проведение обследования на туберкулез [101, 138, 167].

Во многих странах созданы национальные руководства, рекомендующие при выявлении ЛТИ проведение превентивной противотуберкулезной химиотерапии до начала приема ингибиторов ФНО-α [101, 152, 182, 211].

Среди взрослых относительный риск прогрессирования туберкулеза у недавно инфицированных лиц в 10 раз превышает тот же риск у лиц с длительно текущей инфекцией. Критический порог относительного риска у недавно выявленных больных является обоснованием назначения превентивной химиотерапии по сравнению с лицами с длительно текущей инфекцией (которым превентивное лечение обычно не рекомендуют). Американское Торакальное Общество, также, как и Британское Торакальное Общество, рекомендует превентивную химиотерапию лицам с недавно приобретенной латентной туберкулезной инфекцией в любом возрасте [159, 230].

В соответствии с литературными данными, проведение курса превентивной терапии у пациентов с впервые выявленной ЛТИ позволяет существенно снизить риск развития активного туберкулеза [83, 178].

В начале 2000 годов в мировой практике не существовало единой концепции относительно объема и длительности превентивного противотуберкулезного лечения для больных, получающих генно-инженерные биологические препараты [234].

До 2011 года в России также не существовало каких-либо рекомендаций по проведению превентивного противотуберкулезного лечения у больных в группах риска. В 2011 году впервые опубликованы рекомендации по проведению превентивного противотуберкулезного лечения больным ревматологического профиля, получающим генно-инженерные биологические препараты [10]. В данных рекомендациях отмечено, что применение пробы с АТР значительно сужает круг лиц, которым показано проведение превентивного противотуберкулезного лечения [10, 67, 66].

Испанскими учеными проведено проспективное когортное исследование по оценке эффективности профилактики туберкулеза до начала приема ингибиторов ФНО-α. По результатам исследования было установлено, что соблюдение рекомендаций снижает риск развития активного туберкулеза в 7 раз [141].

Несмотря на всеобщую проблему, единой концепции по диагностике и лечению ЛТИ между странами не достигнуто. В этих руководствах имеются различия, которые связаны с использованием и интерпретацией туберкулиновых тестов, тестов на высвобождение интерферона гамма и показаниями для превентивного лечения, объема и длительности его курса.

В 2002 году опубликованы клинические рекомендации американского торакального общества (Centers for Disease Control (CDC); American Thoracic Society (ATS)) о необходимости скрининга на туберкулез всех пациентов, перед назначением инфликсимаба, который включает клиническое обследование, сбор анамнеза, рентгенологическое исследование, проведение туберкулиновой кожной пробы (результат расценивается как положительный при наличие папулы 5 мм и более) и проведением профилактического противотуберкулезного лечения по показаниям в схеме изониазид в течение шести или девяти месяцев или рифампицином в течение четырех месяцев [211].

В 2003 году опубликованы французские клинические рекомендации по диагностике и лечению латентного и активного туберкулеза у пациентов с ревматоидным артритом на фоне лечения ингибиторов ФНО-α. Риск развития туберкулеза определяется после проведения комплекса обследования, который включает клиническое обследование, тщательный сбор анамнеза с уточнением наличия туберкулеза в анамнезе, рентгенологическое обследование, проведение туберкулиновых кожных тестов. Факторами риска являются наличие туберкулеза в анамнезе, посттуберкулезных изменений при рентгенологическом обследовании, положительных туберкулиновых кожных проб с размером папулы более 10

мм. При выявлении хотя бы одного фактора риска развития туберкулеза показано проведение курса профилактического противотуберкулезного лечения. Рекомендованы три режима химиопрофилактики: рифампицин + пиразинамид в течение двух месяцев или рифампицин + изониазид в течение трех месяцев или монотерапия изониазидом в течение девяти месяцев (для пожилых пациентов или с высоким риском развития токсического гепатита). Вопрос о мониторинге туберкулезной инфекции во время лечения данными препаратами не отражен в данных рекомендациях [182].

В 2005 Британским Торакальным Обществом (British Thoracic Society – BTS) опубликованы клинические рекомендации по оценке риска и контролю туберкулезной инфекции у больных перед назначением ингибиторов ФНО-α. Согласно рекомендациям обследование на туберкулез перед назначением ингибиторов ФНО-α включает клиническое обследование, сбор анамнеза с уточнением факта наличия туберкулеза ранее, рентгенологическое исследование органов грудной клетки и в определенных случаях – проведение кожных тестов на туберкулез. В случае наличия в анамнезе туберкулеза или посттуберкулезных изменений и адекватного противотуберкулезного лечения, возможно назначение ингибиторов ФНО-α при условии контроля состояния больного один раз в три месяца. При отсутствии адекватного противотуберкулезного лечения в анамнезе следует провести курс превентивного противотуберкулезного лечения, объем и длительность которого определяется клиницистом с учетом возможного гепатотоксического действия противотуберкулезных препаратов. Кожные тесты на туберкулез должны быть проведены лицам без патологии в легких и без предшествующей иммуносупрессивной терапии. Согласно рекомендациям, у лиц, ранее получавших иммуносупрессивные препараты, кожные туберкулиновые тесты не считаются достоверными. Химиопрофилактика проводится в двух возможных режимах: изониазидом в течение шести месяцев или изониазидом и рифампицином в течение трех месяцев [101].

В 2005 году опубликованы испанские клинические рекомендации по лечению больных ревматоидным артритом, согласно которым все пациенты перед назначением данных препаратов должны пройти скрининг на туберкулез с применением туберкулинового кожного теста (в 2 этапа с интервалом в 2 недели). При выявлении положительного результата кожной пробы и/или посттуберкулезных изменений при рентгенологическом исследовании показано проведение превентивного противотуберкулезного лечения в течение девяти месяцев изониазидом [104, 142].

В 2006 году опубликованы датские клинические рекомендации по лечению инфликсимабом больных болезнью Крона. Согласно этим рекомендациям перед назначением инфликсимаба необходимо оценить риск развития ЛТИ: наличие контакта с туберкулезной инфекцией в анамнезе, лечение туберкулеза ранее, длительное пребывание в стране с неблагополучной эпидемической ситуацией по туберкулезу (заболеваемость более 50 случаев на 100 тыс. населения). Обследование на туберкулез включает проведение рентгенологического исследования, кожный туберкулиновый тест, причем БЦЖ-вакцинированным лицам последний не проводят из-за малой достоверности. При выявлении факторов риска туберкулеза показано проведение курса противотуберкулезного профилактического лечения, объем и длительность которого не уточнены. Также отмечено, что в течение всего периода лечения инфликсимабом необходимо уделять тщательное внимание при появлении жалоб и симптоматики, сходной с проявлениями туберкулеза [152].

Согласно португальским клиническим рекомендациям 2008 года [138, 139], перед назначением ингибиторов ФНО-α все пациенты проходят скрининг на туберкулез (сбор анамнеза, туберкулиновый кожный тест, рентгенологическое исследование). При выявлении положительных кожных тестов показано проведение превентивного противотуберкулезного лечения. В случае отрицательных кожных тестов у пациентов, получавших

иммуносупрессивные препараты ранее, также рекомендовано проведение химиопрофилактики.

В 2009 году опубликованы немецкие клинические рекомендации по применению ингибиторов ФНО-α для лечения ревматических болезней, согласно которым скрининг на туберкулез проводится всем пациентам перед началом биологической терапии. В качестве иммунологического метода рекомендовано использовать тесты на высвобождение интерферона-гамма. Туберкулиновый кожный тест проводят только в случае наличия в анамнезе явного контакта с бактериовыделителями при отрицательном тесте на высвобождение интерферона-гамма. Превентивная противотуберкулезная терапия показана при положительных результатах теста на высвобождение интерферона-гамма, посттуберкулезных изменениях в легких и неполноценно проведенном ранее лечении туберкулеза, а также при наличии контакта с бактериовыделителями. Возможно назначение на девять месяцев изониазида или на четыре месяца – рифампицина [119].

Швейцарские клинические рекомендации по применению ингибиторов ФНО-α от 2007 года идентичны немецким, за исключением того, что не рекомендуется применять туберкулиновый кожный тест в целом [90].

Европейское Агентство по оценке лекарственных препаратов, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA), рекомендует придерживаться региональных клинических рекомендаций при проведении скрининга на туберкулез перед назначением ингибиторов ФНО-α [239].

В 2010 году ведущими мировыми специалистами принят консенсус (TBNET consensus), который суммировал и объединил все имеющиеся данные и опыт применения данных препаратов. Согласно этому документу, при применении ингибиторов ФНО-α риск развития туберкулеза повышается до 25 раз в зависимости от клинических и эпидемиологических особенностей, а также применяемого препарата. В большинстве случаев на фоне лечения данными препаратами активный туберкулез развивается в результате реактивации ЛТИ [234]. При положительной конверсии

результатов тестов на высвобождение интерферона-гамма риск развития активного туберкулеза из ЛТИ увеличивается в 8,5 раз [179].

Согласно рекомендациям консенсуса, комплекс мероприятий для снижения риска развития туберкулеза включает обследование на туберкулез перед назначением ингибиторов ФНО-α (объективный осмотр, сбор анамнеза с уточнением наличия туберкулеза в анамнезе и объема его лечения или контакта с туберкулезными больными, рентгенологическое исследование, проведение иммунологических проб), при выявлении специфического иммунного ответа на микобактерии туберкулеза, свидетельствующего о наличии ЛТИ – проведение превентивного противотуберкулезного лечения. Для диагностики ЛТИ экспертное мнение предполагает использование тестов на высвобождение интерферона гамма (IGRAs) у БЦЖ-вакцинированных лиц и туберкулиновых кожных тестов у не вакцинированных [234].

В целом, тесты на высвобождение интерферона-гамма (Interferon gamma release assay – IGRA) (T-SPOT.*TB* test, QuantiFERON TB Gold in-tube test) имеют преимущество перед кожными тестами с туберкулином у иммунокомпрометированных лиц и позволяют дифференцировать анергию и истинный отрицательный иммунный ответ. Тем не менее, обосновано применение повторных кожных тестов у лиц с наличием специфического иммунного ответа на микобактерии туберкулеза, так как считается, что кожные тесты позволяют провести динамическую оценку выраженности специфического иммунного ответа, вовремя выявить переход латентной туберкулезной инфекции в активный туберкулез. В педиатрической практике рекомендовано использование обоих методов одновременно. Проведение повторных тестов для оценки состояния специфического иммунного ответа на микобактерии туберкулеза рекомендовано один раз в год [234]

Для иммунокомпрометированных лиц положительными считаются тесты при размере папулы 10 мм и более. Положительные результаты иммунологических проб свидетельствуют о высокой вероятности наличия ЛТИ и являются показанием для проведения превентивного

противотуберкулезного лечения, которое должно быть начато не менее чем за четыре недели до начала лечения ингибиторами ФНО-α. Согласно рекомендациям консенсуса, наиболее оптимальными являются два режима химиопрофилактики: изониазид на 12 месяцев или изониазид + рифампицин на шесть месяцев, возможно также применение альтернативных менее эффективных режимов при наличии высокого риска развития побочных реакций на противотуберкулезные препараты [234].

Пациенты, которые в анамнезе получили адекватное лечение по поводу туберкулеза, при выявлении положительных иммунологических тестов, в соответствии с рекомендациями консенсуса, не нуждаются в проведении превентивного противотуберкулезного лечения [234].

В случае развития активного туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО-α применяют стандартные режимы химиотерапии, при этом не выявлено доказанной необходимости удлинения сроков противотуберкулезной терапии [234].

Основные положения клинических рекомендаций по профилактике туберкулеза при лечении ингибиторами ФНО-α и их различия в разных странах объединены в таблице ниже (табл. 1), которая также включает рекомендации консенсуса.

Таблица 1 – Сравнение национальных клинических рекомендаций и положений консенсуса TBNET по профилактике туберкулеза у больных, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа

Национальные рекомендации	Скрининг на туберкулез перед началом лечения (сбор анамнеза, рентгенологическое исследование)	Туберкулиновый кожный тест (TST)	Положительный результат туберкулинового кожного теста (размер папулы)	IGRA-тест	Когда назначать превентивное противотуберкулезное лечение?	Длительность и объем превентивного противотуберкулезного лечения (мес.)
США 2002 г. [S-29]	Все	Да	Для больных с иммуносупрессией – 5 мм и более	Нет	TST (+); Клинические или эпидемиологические факторы риска	9H
Франция 2003 г. [M-11]	Все	Да	10 мм и более	Нет	TST (+); ТБ в анамнезе (лечение до 1970 года или менее 6 месяцев); посттуберкулезные изменения в легких более 1 $см^3$ при отсутствии противотуберкулезного лечения;	2RZ 3RH 9H
Великобритания 2005 г. [B-6]	Все	Да	5 мм и более – у БЦЖ не вакцинированных; 15 мм и более – у БЦЖ вакцинированных	Нет	TST (+); ТБ в анамнезе без адекватного лечения; Посттуберкулезные изменения в легких	6H 3HR
Испания 2005 г. [C-12, G-4]	Все	Да (2 раза с интервалом в 2 недели)	5 мм и более	Нет	TST (+); ТБ в анамнезе без адекватного лечения; контакт с бактериовыделителями	9H

Дания 2006 г. [H-9]	Все	Да (кроме БЦЖ вакцинированных)	5 мм и более	Нет	TST (+); ТБ в анамнезе без адекватного лечения; контакт с бактериовыделителями; пребывание в неблагоприятном эпидемическом регионе по ТБ	–
Швейцария 2008 г. [B-13]	Все	Нет	–	Да	IGRA-тест (+); ТБ в анамнезе без адекватного лечения; контакт с бактериовыделителями; посттуберкулезные изменения в легких	9H 4R
Португалия 2008 г. [F-10, F-4]	Все	Да (при (+) результате – 2 раза с интервалом в 2 недели)	5 мм и более	Нет	(+) TST; (-) TST у лиц с иммуносупрессией	–
Германия 2009 г. [D-12]	Все	Только в случае контакта с ТБ инфекцией при (-) IGRA-тестах	5 мм и более	Да	IGRA-тест (+); ТБ в анамнезе/посттуберкулезные изменения в легких без адекватного лечения; контакт с бактериовыделителями	9H 4R
TBNET консенсус 2010 [S-6]	Все	Да (кроме БЦЖ вакцинированных)	10 мм и более	Да	IGRA-тест (+) TST (+) 10 мм и более	9-12H 3RH

ТБ – туберкулез; TST – туберкулиновый кожный тест; IGRA – Interferon gamma release assay – высвобождение интерферона гамма; H – изониазид; R – рифампицин.

1.5. Оценка эффективности мероприятий по профилактике туберкулеза у больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа после принятия консенсуса

После объединения данных и выхода консенсуса во многих странах были пересмотрены клинические рекомендации по применению ингибиторов ФНО-α с включением рекомендованного консенсусом комплекса мероприятий по профилактике туберкулеза [105, 110, 154, 158, 192, 197, 202, 239].

По результатам многочисленных исследований, проведение превентивной терапии пациентам с ЛТИ существенно уменьшает риск развития активного туберкулезного процесса [105, 110, 154, 158, 161, 192, 197, 202].

После введения рекомендаций по профилактике туберкулеза у пациентов, получающих ингибиторы ФНО-α, корейскими учеными был проведен анализ эффективности лечения ЛТИ перед назначением биологической терапии. Полученные результаты показывают значительное снижение случаев активного туберкулеза в группе получавших превентивное лечение по отношению к группе, где превентивная химиотерапия не проводилась (4,07 случаев на 1000 человеко-лет лечения и 12,34 случаев на 1000 человеко-лет лечения соответственно, ОШ 0,33) [161].

Однако, несмотря на доказанную эффективность мероприятий по снижению риска развития туберкулеза, имеются публикации о развитие активного туберкулеза на фоне применения ингибиторов ФНО-α при соблюдении всех рекомендаций консенсуса по профилактике туберкулеза, в том числе при проведении курса превентивного противотуберкулезного лечения по поводу ЛТИ до начала биологической терапии [80, 105].

Испанские ученые в 2016 году опубликовали данные о развитии 50 случаев туберкулеза у больных ВЗК на фоне лечения ингибиторами ФНО-α, среди которых в 60% случаев туберкулез развился несмотря на соблюдение

клинических рекомендаций и проведение профилактических мероприятий [105].

В 2016 году опубликован случай развития туберкулеза у пациента на фоне лечения адалимумабом, получившего до начала биологической терапии полноценный курс химиопрофилактики изониазидом в течении 9 месяцев по поводу ЛТИ [80].

В 2015 году опубликованы данные исследования, проведенного в Турции [234], в которое включены 76 пациентов с ВЗК, из них лечение инфликсимабом получало 44 (57,9%) человека и 32 (42,1%) – адалимумабом. Период наблюдения составил с 2007 по 2014 гг. Все пациенты прошли скрининговое обследование на туберкулез (рентгенологическое исследование, тест на высвобождение интерферона гамма, туберкулиновый кожный тест). Латентная туберкулезная инфекция на этапе скрининга перед назначением ингибиторов ФНО-α была выявлена у 45 (59,2%) больных (на основании положительных результатов иммунологических проб на туберкулез). Все пациенты с выявленной ЛТИ получили курс превентивного противотуберкулезного лечения перед началом биологической терапии. Активный туберкулез развился у трех (4,7%) пациентов на фоне биологической терапии. У двух пациентов на этапе скрининга иммунологические пробы на туберкулез были отрицательные, при рентгенологическом исследовании патологии в легких не отмечено. У третьего пациента в анамнезе был туберкулез легких (около 10 лет назад до начала биологической терапии), оба теста на этапе скрининга были положительные, превентивное противотуберкулезное лечение этому пациенту не проведено. Случаев заболевания активным туберкулезом на фоне биологической терапии среди пациентов, получавших курс химиопрофилактики по поводу ЛТИ, не выявлено. Авторы сделали вывод, что развитие туберкулеза у пациентов на фоне лечения ингибиторами ФНО-α полностью предотвратить невозможно, даже при полноценном соблюдении стандартов клинических рекомендаций консенсуса [234].

В Южной Корее с 2011 года согласно клиническим рекомендациям пациенты проходят скрининг ЛТИ перед назначением ингибиторов ФНО-α. Обследование на туберкулез включает сбор анамнеза, проведение рентгенологического обследования, иммунологические пробы на туберкулез (туберкулиновый кожный тест и/или тест на высвобождение интерферона-гамма) [157].

В 2016 году корейскими учеными опубликованы данные исследования по оценке риска развития туберкулеза у больных ВЗК на фоне лечения ингибиторами ФНО-α. В исследовании были проанализированы сведения из базы данных национальной страховой системы Южной Кореи (A Nation-wide Insurance System – NHI) о 26 650 больных язвенным колитом и 13 330 с болезнью Крона в период с 2011 по 2013 г. Среди них лечение ингибиторами ФНО-α получали 1130 больных язвенным колитом и 2790 больных с болезнью Крона. Туберкулез на фоне биологической терапии развился у 42 (1,1%) больных, при этом заболеваемость туберкулезом составила 554,1 (95%ДИ 416,5-691,6) на 100 тыс. человеко-лет лечения, что значительно превышает показатели среди больных ВЗК на иной иммуносупрессивной терапии без применения биологических препаратов [153].

Опубликованы данные о том, что отрицательный скрининг на туберкулез перед назначением биологической терапии не является 100-процентным гарантом отсутствия риска развития туберкулеза в ходе лечения [79].

По данным исследования, проведенного в медицинских центрах в Швейцарии и во Франции (анализ данных с 2001 по 2015 гг.), выявлено 44 случая активного туберкулеза у пациентов на фоне лечения ингибиторами ФНО-α, несмотря на отрицательный скрининг на туберкулез перед началом биологической терапии. Авторы высказывали предположение о необходимости повторения обследования на туберкулез при наличии факторов риска, в том числе при пребывании в зонах с неблагоприятной эпидемической ситуацией по туберкулезу [79].

В настоящее время сохраняется актуальность проблемы повышения риска развития туберкулеза на фоне лечения генно-инженерными препаратами больных ВЗК во всем мире, особенно в странах с неблагополучной по туберкулёзу эпидемиологической ситуацией [162, 165, 196, 197, 245].

1.6. Мероприятия по профилактике туберкулеза у больных воспалительными заболеваниями кишечника в Российской Федерации

Российская Федерация является регионом с относительно неблагополучной по туберкулезу эпидемической ситуацией. Несмотря на стабилизацию основных эпидемиологических показателей в последние годы, туберкулез остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний [45, 46, 47], в связи с чем проблема профилактики туберкулеза в данной группе риска особенно актуальна.

На протяжении последних восьми лет заболеваемость туберкулезом в РФ и в Москве заметно снижается, снижается также и смертность. В 2018 году в г. Москве заболеваемость туберкулезом среди постоянных жителей составила 10,0 на 100 тыс. населения (в 2009 г. – 29,8), а распространенность туберкулеза с бактериовыделением – 6,6 на 100 тыс. (826 больных, показатель 2009 г. – 28,2 на 100 тыс. населения) [47].

В условиях улучшения эпидемической ситуации и уменьшения абсолютного числа больных в Москве поставлена задача повышения внимания к группам риска развития туберкулеза. При этом учитываются и социальные и эпидемические факторы. Но наиболее доступными для воздействия на данный процесс учреждениями здравоохранения являются медицинские факторы. Работа с пациентами перешла от раннего выявления к предотвращению развития туберкулеза в группах риска. Среди медицинских групп риска особое внимание уделяется иммуносупрессивным состояниям, среди которых наибольшее распространение имеет ВИЧ-инфекция. Однако особую группу составляют пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию [8, 9].

В России в настоящее время не существует четкой единой концепции необходимого комплекса мероприятий для снижения риска туберкулеза у лиц, получающих иммуносупрессивные препараты.

В Москве исследования по фтизиатрической безопасности генно-инженерных биологических препаратов были начаты более десяти лет назад. В 2011 году московскими учеными опубликованы результаты исследования, в котором проведена оценка риска развития туберкулеза у ревматологических больных на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами, а также разработан алгоритм профилактики туберкулеза на фоне биологической терапии [10]. В исследование с 2009 по 2011 годы было включено 286 больных ревматологического профиля. Скрининг на туберкулез перед назначением биологических препаратов прошли 177 человек. Впервые высказано предположение о необходимости мониторинга туберкулезной инфекции в ходе лечения биологическими препаратами. Так, согласно исследованию, обследование на туберкулез во время лечения проведено 155 пациентам. У четырех больных на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами выявлен активный туберкулез.

На момент проведения исследования в 2009-2011 гг., обследование на туберкулез проводили в принятом в России объеме [44], который включал сбор анамнеза, жалоб, физикальное обследование, рентгенологическое обследование органов грудной клетки, пробу Манту с 2 ТЕ. У части больных проведены дополнительные тесты на туберкулез: у 79 больных в ходе скрининга и 87 на фоне лечения проведена кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным [51]; у 38 больных в ходе скрининга и 50 на фоне лечения проведен тест QuantiFERON-TB Gold (Cellestis, Австралия). Согласно действующему на тот момент нормативному документу [53], обследование на туберкулез пациенты из групп риска (больные с хроническими заболеваниями кишечника) проходили 1 раз в год.

В ходе исследования [10] проведена оценка эффективности иммунологических проб (проба Манту с 2 ТЕ, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, тест на высвобождение интерферона гамма) у пациентов на фоне медикаментозной иммуносупрессии, сделаны выводы о возможности применения данных методов для ранней диагностики как активного туберкулеза, так и динамического наблюдения за состоянием латентной туберкулезной инфекции у лиц, получающих генно-инженерные биологические препараты. Также сформированы принципы снижения риска развития туберкулеза у больных ревматологического профиля, получающих иммуносупрессивные препараты, которые включают обследование на туберкулез перед назначением генно-инженерных биологических препаратов, мониторинг туберкулезной инфекции в ходе биологической терапии [10].

Однако на федеральном уровне алгоритм фтизиатрического сопровождения пациентов с ВЗК, получающих генно-инженерные биологические препараты, и тем более, не представлен.

В 2014 году Министерством здравоохранения были изданы методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания [52], в которых было обозначено, что лица принимающие иммуносупрессивные препараты, в том числе генно-инженерные, подлежат обследованию с применением кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Однако данный приказ не представляет полноценный комплекс мероприятий.

Согласно Санитарно-эпидемиологическим правилам 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), по эпидемическим показаниям (независимо от наличия или отсутствия признаков заболевания туберкулезом) лица, получающие кортикостероидную, лучевую и цитостатическую терапию, ингибиторы

ФНО-α, генно-инженерные биологические препараты проходят профилактические медицинские осмотры 1 раз в год [57].

Позднее, опираясь на опыт московских фтизиатров, издан Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 20.01.2016 г. № 23 «О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 17.04.2015 г. № 308» (Приложение 1 к приказу ДЗМ от 17.04.2015 №308), в котором уточнено что, перед назначением терапии генно-инженерными биологическими препаратами, во время проведения данного лечения больные подлежат проведению кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным один раз в 6 месяцев, а больные, принимающие иммуносупрессивные препараты – один раз в год [48, 49].

В 2017 году на федеральном уровне Министерством здравоохранения издан приказ, регламентирующий порядок и сроки проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза [54], согласно которому взрослые больные с хроническими неспецифическими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, а также больные, получающие иммуносупрессивную терапию (без уточнения и акцентирования на биологических препаратах) должны проходить обследование на туберкулез один раз в год.

С учетом постоянного расширения показаний к применению ингибиторов ФНО-α, появлению новых препаратов этой группы, хронического непрерывного течения ВЗК и необходимости практически пожизненного применения иммуносупрессивных препаратов, проблема риска развития туберкулеза у данной группы больных продолжает сохранять свою актуальность.

Это определяет необходимость создания единого алгоритма постоянного фтизиатрического сопровождения с тщательным мониторингом туберкулезной инфекции для пациентов с ВЗК в ходе проведения лечения ингибиторами ФНО-α.

Резюме

Ингибиторы ФНО-α высоко эффективны для терапии иммуноопосредованных заболеваний, в том числе воспалительных заболеваний кишечника. Однако при лечении данными препаратами значительно повышается риск развития туберкулеза. На основании изложенного можно утверждать, что пациенты, получающие ингибиторы ФНО-α, нуждаются во фтизиатрическом сопровождении и проведении обследования на туберкулез, объем и кратность которого должны быть обоснованы конкретной эпидемической ситуацией.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Для решения поставленных задач в рамках диссертационной работы проведено проспективное открытое обсервационное одноцентровое исследование на базе ГБУЗ «Московский городской научно-практический Центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы» (далее МНПЦ БТ).

2.2. Отбор пациентов и их включение в исследование

В исследовании были включены пациенты с ВЗК, направленные в МНПЦ БТ из различных учреждений гастроэнтерологического и колопроктологического профиля в период с 2009 по 2018 гг. для обследования на туберкулез перед началом и в ходе проведения иммуносупрессивной терапии с включением генно-инженерных биологических препаратов, в том числе ингибиторов ФНО-α.

Решение о показаниях к назначению иммуносупрессивной терапии с включением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) принимали курировавшие пациентов специалисты профильных учреждений в соответствии с действующими в России методическими рекомендациями по лечению ВЗК и инструкциями по применению биологических препаратов [18, 19, 22, 23, 24, 25, 26].

В нашем исследовании осуществлялось сплошное включение пациентов без использования дополнительных критериев включения и исключения.

Все пациенты были полностью проинформированы профильными специалистами о предполагаемых режимах иммуносупрессивной терапии и о возможных нежелательных побочных реакциях, включая развитие туберкулеза.

Всего в данное исследование включено 832 больных ВЗК.

2.3. Методы обследования на туберкулез больных воспалительными заболеваниями кишечника

Протокол исследования, сформулированный в соответствии с задачами исследования, включал:

1. Процедуру скрининга туберкулезной инфекции перед назначением ингибиторов ФНО-α;
2. Процедуру мониторинга туберкулезной инфекции в ходе лечения ингибиторами ФНО-α;
3. Проведение превентивного противотуберкулезного лечения при выявлении показаний как перед назначением, так и в ходе лечения ингибиторами ФНО-α.

2.3.1. Процедура скрининга туберкулезной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника перед назначением ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа

Задачами скринингового обследования на туберкулезную инфекцию являлись оценка вероятности наличия ЛТИ и целесообразности проведения превентивного противотуберкулезного лечения.

Скрининговое обследование включало:

1. Проведение клинического обследования;
2. Проведение иммунологических проб на туберкулез;
3. Рентгенологическое обследование;
4. Оформление результата обследования.

Задачей **клинического обследования** больных, которым планируют назначение ГИБП, было выявление характерных для активного заболевания жалоб и симптомов, а также дополнительных факторов (биологических, медицинских, поведенческих и социальных), повышающих риск заболевания туберкулезом. При проведении клинического исследования у каждого пациента был тщательно собран анамнез жизни и основного заболевания, в ходе расспроса проводилось выявление и детализация жалоб (интоксикационного характера и/или указывающих на наличие активного

воспаления и/или связанных с поражением туберкулезом того или иного органа и системы). В ходе данного обследования проводили осмотр и полное физикальное исследование больного.

При выявлении жалоб, симптомов, характерных для внелегочного туберкулеза и/или анамнестическими указаниями на перенесенный внелегочный туберкулез, пациента направляли в подразделения МНПЦ БТ внелегочного профиля для проведения дополнительного обследования.

При **сборе анамнеза** основной задачей было установить факт наличия или отсутствия в прошлом у больного активного туберкулеза любой локализации или прохождения им обследования в противотуберкулезных учреждениях, факт контакта с больными любыми формами туберкулеза (при наличии контакта – по возможности выяснить спектр лекарственной чувствительности МБТ), наличие туберкулеза в семье или у родственников.

Также у пациентов выясняли наличие заболеваний, сопутствующих основному, таких как сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и 12-типерстной кишки, ВИЧ-инфекция, алкоголизм, наркомания и токсикомания, пневмокониозы, которые являются дополнительным фактором риска заболевания туберкулезом. Проводили уточнение возможных хронических стрессовых ситуаций, неблагоприятных условий труда и быта, которые также имеют важное значение. Выявление дополнительных факторов риска развития туберкулеза учитывались при определении необходимости проведения превентивного лечения и его объема.

В ходе сбора анамнеза детально фиксировали содержание и длительность предшествующего лечения ВЗК, в первую очередь – курсов системной глюкокортикостероидной терапии, цитостатиков и иных препаратов с иммуносупрессивным действием.

При выявлении жалоб на кашель с выделением мокроты или на выделение других жидкостей с патологическими изменениями, дополнительно назначали **микробиологические исследования мокроты и/или другого патологического материала** (моча, экссудат, ликвор, гной,

отделяемое свищей, менструальная кровь, материалы пунктатов и иных биопсий различных органов, операционный материал) с целью выявления возбудителя туберкулеза.

Для исследования диагностического материала применяли три метода: микроскопический, культуральный и молекулярно-генетический. В учреждениях общей лечебной сети проведена трехкратная микроскопия диагностического материала с использованием окраски по Цилю–Нильсену, в противотуберкулезных учреждениях – люминесцентная микроскопия.

В централизованной микробиологической лаборатории МНПЦ БТ проводили посевы диагностического материала на жидких питательных средах (среда Middlebrook 7H9) в автоматизированных системах (BACTECTM MGITTM 960, Becton Dickinson).

Для исследования диагностического материала также использовали молекулярно-генетические методы – ПЦР в реальном времени (тест-система Xpert MTB/Rif, гибридизационный анализ как на стрипах (MTBDRplus, MTBDRsl, GenoType Mycobacterium CM/AS), так и на биологических микрочипах («ТБ-БИОЧИП», «ТБ-БИОЧИП-2»)).

В случае однократного выявление маркера ДНК возбудителя в диагностическом материале без подтверждения положительными результатами исследований на основе методов микроскопии или культивирования МБТ проводили согласование с другими клинико-диагностическими и анамнестическими данными, полученными в ходе обследования, после чего проводили интерпретацию полученного результата.

Следующим важным компонентом скринингового обследования было **проведение иммунологических проб на туберкулез** для выявления специфического иммунного ответа, который свидетельствует о высокой вероятности наличия у обследованного латентной туберкулезной инфекции.

В настоящее время в международной практике отсутствует какой-либо «золотой стандарт» методов для выявления ЛТИ (табл. 2) [181].

Таблица 2 – Иммунологические методы, применяемые в различных странах, для диагностики латентной туберкулезной инфекции

Только IGRA-тест	Германия, Швейцария, Япония, Болгария, Польша, Австрия
IGRA-тест или кожная проба	Австралия (Ассоциация ревматологов), Дания (с приоритетом IGRA-теста), Франция (с приоритетом IGRA-теста), США (CDC&P), Босния и Герцеговина
IGRA-тест и кожная проба	ECDC (Европейский центр по профилактике и контролю заболеваний), Великобритания (либо только IGRA-тест), США (при отрицательном результате первого из проведенных тестов), Португалия, Чехия, Хорватия, Словакия, Южная Корея, Нидерланды, Ирландия (с приоритетом кожной пробы)
Кожная проба с последующим IGRA-тестом	При отрицательной кожной пробе: Канада, Италия, Испания, Саудовская Аравия При положительной кожной пробе: Испания, Норвегия
Кожная проба	Бразилия
Рекомендаций нет	Финляндия, Австралия (Национальный комитет по ТБ)

В данном исследовании для решения вопроса о **латентной туберкулезной инфекции** у пациентов с ВЗК как до начала, так и в ходе лечения ингибиторами ФНО-α проводили тесты, согласно действующим нормативным документам [48, 50, 55]: традиционную туберкулинодиагностику (проба Манту с 2 ТЕ), кожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР).

Проба Манту с 2 ТЕ определяет иммунный ответ в виде специфической аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа на туберкулин PPD, содержащий антигены как *Mycobacterium*

tuberculosis, так и *Mycobacterium bovis BCG* и большинства нетуберкулезных микобактерий. Проба Манту должна производиться и оцениваться с действующей инструкцией по применению туберкулиновых проб (приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21.03.2003 № 109).

Результат пробы Манту через 72 часа оценивал врач или специально обученная медсестра.

Реакцию пробы Манту, в соответствии с инструкцией, считали:

- отрицательной – при полном отсутствии инфильтрата (папулы) или гиперемии или при наличии только уколочной реакции (0-1мм);
- сомнительной – при инфильтрате размером 2-4 мм или только гиперемии любого размера без инфильтрата;
- положительной – при наличии инфильтрата диаметром 5 мм и более, с выделением реакций:
  - слабоположительных с размером инфильтрата (5-9 мм в диаметре);
  - средней интенсивности (10-14 мм в диаметре);
  - выраженных (15-16 мм в диаметре – у детей и подростков и 15-20 мм в диаметре – у взрослых);
  - гиперергических (у детей и подростков считаются реакции с диаметром инфильтрата 17 мм и более, у взрослых – 21 мм и более, а также при везикуло-некротических реакций, независимо от размера инфильтрата, с лимфангиитом или без него).

Усиливающейся реакцией на туберкулин считали увеличение инфильтрата на 6 мм и более по сравнению с предыдущей реакцией.

Пациентам проводили **пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)**, который представляет собой комплекс рекомбинантных белков *CFP-10* и *ESAT-6*, продуцируемых *Echerichia coli BL21(DE3)/pCFP-ESAT* и предназначен для внутрикожного применения по полной аналогии с пробой Манту.

Проба с АТР внедрена в клиническую практику Приказом Минздравсоцразвития России № 855 от 29 октября 2009 г. «О внесении

изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109», которым введено приложение № 2 к Инструкции по применению туберкулиновых проб (приложение №4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

Техника проведения внутрикожной пробы с АТР аналогична технике пробы Манту: 0,1 мл препарата вводят внутрикожно в область внутренней поверхности средней трети предплечья.

Учет результатов реакции согласно инструкции [21]:

– отрицательная – полное отсутствие инфильтрата и гиперемии или наличие «уколочной реакции» до 2 мм;

– сомнительная – гиперемия (любого размера без инфильтрата);

– положительная – инфильтрат (папула) любого размера (слабо выраженная – инфильтрат до 5 мм; умеренно выраженная – инфильтрат 5 – 9мм; выраженная – инфильтрат 10 – 14 мм; гиперергическая – размер инфильтрата 15 мм и более или везикулонекротические изменения/лимфаденит, независимо от размера инфильтрата).

В данном исследовании были использованы проба Манту и проба с АТР, а также был проведен их сравнительный анализ.

Рентгенологическое обследование на этапе скрининга включает проведение или цифровой флюорографии, или обзорной рентгенографии, или мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки.

Обязательными показаниями к проведению МСКТ органов грудной клетки служили любые выявленные при рентгенографии изменений органов дыхания, анамнестические указания на перенесенный ранее туберкулез органов дыхания или обследование у фтизиатра по поводу виража туберкулиновой пробы или ее нарастающего, или гиперергического результата, а также – впервые выявленные положительные проба с АТР,

положительная проба на высвобождение интерферона гамма, или гиперергическая проба Манту с 2 ТЕ.

При выявлении следующих рентгенологических изменений больной срочно направлялся в противотуберкулезное учреждение для исключения активного туберкулеза: ограниченные участки затемнения легочной ткани, инфильтраты, округлые образования, полостные образования, диссеминированные процессы в легких, очаги невысокой и средней плотности, увеличение в размерах внутригрудных лимфатических узлов, жидкость в плевральной полости.

Выявление в ходе рентгенологического обследования органов грудной клетки таких изменений, как четко очерченные «плотные» очаги, участки фиброза и/или утолщения плевральных листков, плевральных наслоений, кальцинатов в легочной ткани и внутригрудных лимфатических узлах, предполагало наличие у пациента перенесенного ранее туберкулеза с формированием малых или больших остаточных посттуберкулезных изменений.

Каждое рентгенологическое обследование пациента собиралось в единый архив и предоставлялось фтизиатру при последующих консультациях для динамической оценки на фоне лечения ГИБП.

Задачами скринингового обследования являлось определение у пациентов с ВЗК факторов риска развития туберкулеза (остаточных посттуберкулезных изменений, сведений о туберкулезе в анамнезе, ЛТИ).

Среди факторов риска выделены:

1. Наличие сведений о перенесенном туберкулезе в анамнезе;

2. Остаточные посттуберкулезные изменения в легких, выявленные при рентгенологическом исследовании;

3. Положительные результаты иммунологических проб, свидетельствующие о наличии специфического клеточного иммунного ответа на антигены микобактерий туберкулеза и высокой вероятности латентной туберкулезной инфекции.

По результатам скринингового обследования в МНПЦ БТ формулировали заключение, содержащее ответы на следующие вопросы:

– Имеет ли у больного место активный туберкулез органов дыхания или какой-либо внелегочной локализации?

– Имеются ли у больного неактивные изменения после перенесенного активного туберкулеза, излеченного спонтанно или в результате лечебных мероприятий?

– Имеет ли место у больного латентная туберкулезная инфекция?

– Необходимо ли проведение превентивного противотуберкулезного лечения?

2.3.2. Процедура мониторинга туберкулезной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами ФНО-альфа

После назначения гастроэнтерологами генно-инженерных биологических препаратов, пациенты проходили в нашем центре регулярное обследование на туберкулез (не реже 1 раза в 6 месяцев) для исключения развития туберкулеза и мониторинга ЛТИ.

Обследование в ходе лечения ингибиторами ФНО-α включало:

1. Клиническое обследование;

2. Рентгенологическое обследование;

3. Проведение повторных иммунологических проб;

4. Проведение превентивного лечения при выявлении ЛТИ.

Данные методики обследования не отличались от таковых при скрининге (см. пункт 2.3.1).

При выявлении гастроэнтерологами в ходе лечения ингибиторами ФНО-α симптоматики, схожей с проявлениями туберкулеза, пациентов направляли в МНПЦ БТ на внеочередное обследование на туберкулез.

Задачами мониторинга являлись раннее выявление признаков активного туберкулеза у больных ВЗК на фоне биологической терапии и контроль латентной туберкулезной инфекции, как выявленной на этапе

скрининга, так и в ходе лечения, с определением показаний к проведению курса превентивного противотуберкулезного лечения.

2.3.3. Проведение превентивного противотуберкулезного лечения больным воспалительными заболеваниями кишечника при выявлении показаний как перед назначением, так и в ходе лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа

При разработке оптимального режима курса превентивного противотуберкулезного лечения был использован опыт проведения химиопрофилактики у детей, у взрослых – больных ВИЧ-инфекцией и больных ревматологического профиля, а также рекомендации TBNET консенсуса, [59, 66, 234].

Режимы превентивной химиотерапии включали:

- 6 месяцев изониазид (6H)
- 3 месяца изониазид + рифампицин (3HR)
- 3 месяца изониазид + пиразинамид (3HZ)
- 3 месяца изониазид + этамбутол (3HE)

В данном исследовании пациентам проводили превентивное противотуберкулезное лечение, как правило, в течение трех месяцев. Ключевым моментом, определяющим объем и длительность курса превентивного противотуберкулезного лечения у больных воспалительными заболеваниями кишечника было соматическое состояние больного – это, как правило, были пациенты с тяжелым течением ВЗК, с выраженными симптомами диареи, метаболическими нарушениями, что в значительной степени ограничивало возможности назначения противотуберкулезных препаратов.

2.4. Статистическая обработка результатов исследования

На базе протокола исследования была создана полицевая база данных для централизованного мониторинга туберкулезной инфекции (реализована в системе Microsoft Excel).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 6.0. Оценивали частоту положительных реакций с расчетом 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). При оценке различий качественных признаков использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера, количественных – критерий Манна-Уитни либо t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении признака). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,01$.

2.5. Общая характеристика включенных в исследование пациентов

За период с 1 января 2009 года по 31 декабря 2018 года в исследование включено 832 пациента с воспалительными заболеваниями кишечника, которые имели показания к назначению ингибиторов ФНО-α.

Все пациенты были направлены из медицинских организаций г. Москвы и Московской области. Наибольшее число пациентов (97%) проходили лечение в специализированных колопроктологических или гастроэнтерологических лечебных учреждениях, занимающихся терапией ингибиторами ФНО-α воспалительных заболеваний кишечника (рис. 2).

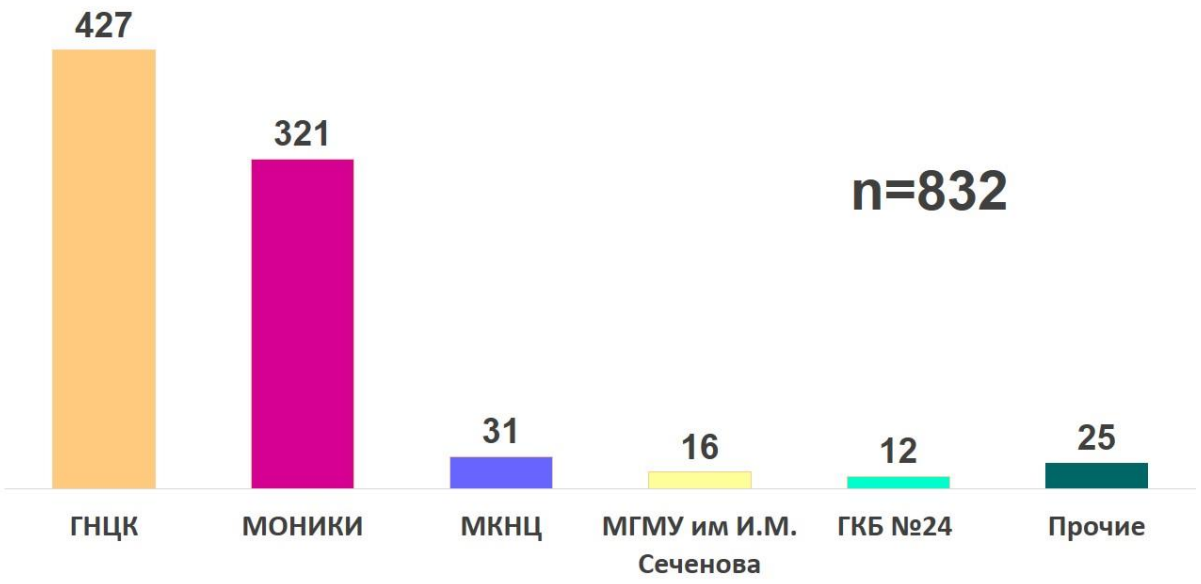


Рисунок 2 – Число пациентов, направленных на обследование различными учреждениями

(ГНЦК - ФГБУ ГНЦК им А.Н. Рыжих Минздрава России; МОНИКИ - ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского; МКНЦ - ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ;

МГМУ им И.М. Сеченова – Клинический центр Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова; ГКБ №24 - ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ»)

Так, из ГНЦ Колопроктологии имени А. Н. Рыжих на обследование направлено 427 (51,3%) больных, с болезнью Крона – 262 (31,5%), с язвенным колитом – 165 (19,8%). Из ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского – 321 (38,6%) больной, 159 (19,1%) с болезнью Крона и 162 (19,5%) с язвенным колитом. Кроме того, из ГБУЗ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ обследован 31 (3,7%) больной. Из УКБ № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова – 16 (1,9%) человек. Из ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» – 12 (1,5%) больных. Из иных стационаров и поликлиник департамента здравоохранения г. Москвы, ведомственных и федеральных учреждений – 25 (3,0%) больных.

Диагнозы ВЗК были установлены пациентам на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины, типичных эндоскопических и гистологических изменений в кишечнике [Ир-1, Ир-2]. Из 832 больных у 462 (55,5%, 95%ДИ 52,1-58,9%) диагностирована болезнь Крона, а у 370 (44,5%, 95%ДИ 41,0-47,8%) – язвенный колит.

Половозрастной состав пациентов

Воспалительные заболевания кишечника наиболее часто встречаются у пациентов молодого, трудоспособного возраста [12], что также отмечено в нашем исследовании. Возраст мужчин и женщин варьировал от 14 до 76 лет, составляя в среднем 33,6 года (95%ДИ 32,4–34,8 года) у мужчин и 36,5 лет (95%ДИ 35,1–37,8 года) у женщин. В наших наблюдениях 70,8% пациентов с ВЗК (589 из 832 больных, 95%ДИ 67,7-73,9%) были в возрасте до 40 лет, из них 58% (341 человек, 95%ДИ 53,9-62,0%) с болезнью Крона и 42% (248 человек, 95%ДИ 38,1-46,1%) с язвенным колитом (рис. 3). При статистическом сопоставлении частоты диагностики болезни Крона и язвенного колита в различных возрастных группах достоверных закономерностей выявлено не было.

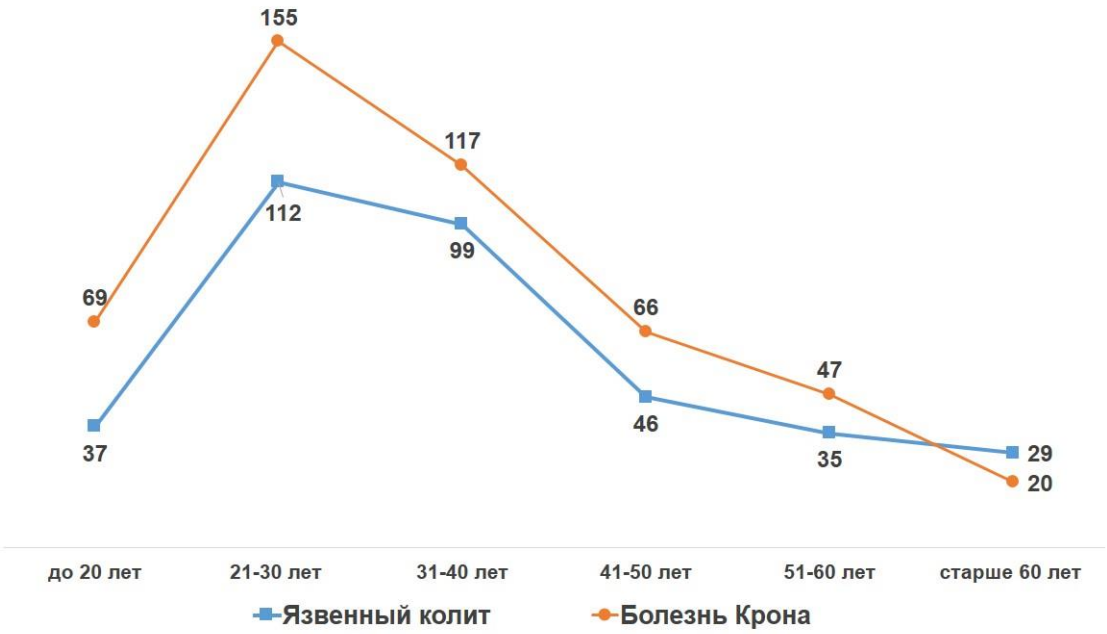


Рисунок 3 - Распределение больных ВЗК по возрастным группам (абсолютное число)

В исследование включено 443 (53,2%, 95%ДИ 49,8-56,6%) мужчины и 389 (46,7%, 95%ДИ 43,3-50,1%) женщин. Не выявлено зависимости частоты возникновения ВЗК от пола пациентов. При болезни Крона из 462 больных мужчин было 239 (51,7%), женщин – 223 (48,3%). Соотношение мужчины/женщины лишь в возрастной группе до 20 лет было 2:1. По мере увеличения возраста пациентов данное различие нивелировалось (табл. 3).

Таблица 3 – Распределение больных болезнью Крона по полу и возрасту

Пол		Возраст (лет)						Всего
		0-20	21-30	31-40	41-50	51-60	Старше 60	
Мужчины	абс.	48	92	52	31	9	7	239
	%	10,4	19,9	11,3	6,7	1,9	1,5	51,7
Женщины	абс.	21	63	65	35	26	13	223
	%	4,5	13,7	14,1	7,6	5,6	2,8	48,3
Всего	абс.	69	155	117	66	35	20	462
	%	14,9	33,6	25,4	14,3	7,5	4,3	100,0

При язвенном колите так же мужчин было несколько больше, чем женщин, 204 (55,1%) и 166 (44,9%) соответственно (табл. 4). В отличии от болезни Крона, при язвенном колите различий в соотношении

мужчины/женщины в возрастных группах не было.

Таблица 4 – Распределение больных язвенным колитом по полу и возрасту

Пол		Возраст (лет)						Всего
		0-20	21-30	31-40	41-50	51-60	Старше 60	
Мужчины	абс.	18	64	53	26	30	13	204
	%	4,9	17,3	14,3	7,0	8,1	3,5	55,1
Женщины	абс.	19	48	46	20	17	16	166
	%	5,1	13,0	12,5	5,4	4,6	4,3	44,9
Всего	абс.	37	112	99	46	47	29	370
	%	10,0	30,3	26,8	12,4	12,7	7,8	100,0

При статистической обработке достоверных различий по частоте встречаемости язвенного колита в различных возрастных группах и ее зависимости от пола установлено не было.

Таким образом, исследуемая популяция не отличалась от литературных данных по половозрастному составу больных ВЗК [12, 31].

Оценка характера и тяжести течения ВЗК

При анализе характера и тяжести течения воспалительного заболевания кишечника нами учитывались такие факторы как длительность основного заболевания, наличие кишечных и системных осложнений, проведение оперативного вмешательства. Сведения о течении ВЗК получены у 822 (98,8%) обследованных больных. Продолжительность ВЗК составляла от одного года до 32 лет, в 41,8% случаев она составила более 5 лет (табл. 5).

Таблица 5 – Распределение больных ВЗК по длительности течения основного процесса

Вид патологии		Длительность ВЗК (мес./лет)					Всего
		До 6 мес.	6-12 мес.	1-2 года	2-5 лет	Более 5 лет	
Болезнь Крона	абс.	50	52	85	75	195	456
	%	6,1	6,3	10,3	9,1	23,7	55,5
Язвенный колит	абс.	33	43	65	75	150	366
	%	4,0	5,2	7,9	9,1	18,3	44,5
Всего	абс.	83	95	150	150	344	822
	%	10,1	11,5	18,2	18,2	42,0	100

Течение ВЗК у всех пациентов было достаточно тяжелым (что соответствует показаниям к назначению ГИБП). Кишечные осложнения (наружные и внутренние свищи, стриктуры желудочно-кишечного тракта, анальные трещины, абсцессы и инфильтраты брюшной полости) отмечены у 138 (16,8%, 95%ДИ 14,2-19,3%) пациентов, в большинстве случаев они имели место у больных с болезнью Крона (97,1% из всех больных с выявленными осложнениями, 95%ДИ 94,3-99,9%). Системные осложнения (поражение глаз, артриты и артралгии, узловая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит) выявлены у 97 (11,8%, 95%ДИ 9,6-14,0%) пациентов, при этом существенных различий в группах ВЗК не отмечено (табл. 6).

Таблица 6 – Особенности течения ВЗК

Вид патологии		Кишечные осложнения		Системные осложнения		Всего
		Да	Нет	Да	Нет	
Болезнь Крона	абс.	134	322	54	402	456
	%	16,3	39,2	6,6	48,9	55,5
Язвенный колит	абс.	4	362	43	323	366
	%	0,5	44,0	5,2	39,3	44,5
Всего	абс.	138	684	97	725	822
	%	16,8	83,2	11,8	88,2	100,0

Оперативное вмешательство по поводу основного заболевания и его осложнений проведено 97 (11,8%, 95%ДИ 9,6-14%) пациентам, в большинстве случаев (96%) операции проведены больным с болезнью Крона (табл. 7).

Таблица 7 – Виды оперативного вмешательства, проведенного больным ВЗК

Вид патологии		Вид оперативного вмешательства					Всего
		Колэктомия	Гемикол-эктомия	Резекция кишечника	Операция по поводу осложнений	Без операции	
Болезнь Крона	абс.	4	29	50	9	364	456
	%	0,5	3,5	6,1	1,2	44,2	55,5
Язвенный колит	абс.	2	1	0	2	361	366
	%	0,2	0,1	0	0,2	44,0	44,5
Всего	абс.	6	30	50	11	725	822
	%	0,7	3,6	6,1	1,4	88,2	100,0

Таким образом, больные, которым была показана терапия генно-инженерными биологическими препаратами, имели высокую активность основного заболевания, проявляющуюся кишечными симптомами (частый жидкий стул, примесь крови в кале и т.д.), интоксикационным синдромом, анемией, гипопротеинемией, кишечными осложнениями, внекишечными проявлениями, в ряде случаев подвергались оперативному лечению по поводу основного заболевания и/или его осложнений.

Характер и объем предшествующей иммуносупрессивной терапии у больных воспалительными заболеваниями кишечника

Тяжесть течения ВЗК обусловила широкое применение иммуносупрессивных препаратов. Подавляющее большинство пациентов к моменту скрининга получали иммуносупрессивную терапию в различных комбинациях. Из 832 пациентов на этапе базисной терапии лечились системными глюкокортикостероидами 687 (82,6%, 95%ДИ 80,0-85,6%) пациентов, а 485 пациентов (58,3%, 95%ДИ 54,9-61,6%) принимали цитостатики и антиметаболиты (азатиоприн, метотрексат).

Системные глюкокортикостероиды были включены в базисную терапию до назначения ГИБП при болезни Крона в 74,5% (344 из 462 человек, 95%ДИ 70,5-78,4%) случаях, а при язвенном колите – в 92,7% (343 из 370 человек, 95%ДИ 90-95,4%). Начальная суточная доза системных глюкокортикостероидов составляла 1-2 мг/кг и в дальнейшем сохранялась на уровне 30-60 мг/сутки в зависимости от тяжести состояния.

Цитостатики/антиметаболиты входили в состав базисной терапии при болезни Крона в 64,7% (299 из 462 человек, 95%ДИ 60,4-69,1%) случаях, а при язвенном колите – в 50% (186 из 370 человек, 95% ДИ 45,2-55,4%) случаев (табл. 8).

Таблица 8 – Распределение больных ВЗК, получавших иммуносупрессивные препараты на этапе базисной терапии

ВЗК		Иммуносупрессивные препараты				Всего
		Глюкокортико-стероиды (ГКС)		Цитостатики/анти-метаболиты		
		Да	Нет	Да	Нет	
Болезнь Крона	абс.	344	118	299	163	462
	%	41,3	14,2	35,9	19,6	55,5
Язвенный колит	абс.	343	27	186	184	370
	%	41,2	3,3	22,4	22,1	44,5
Всего	абс.	687	145	485	149	832
	%	82,5	17,5	58,3	41,7	100,0

Из 832 наблюдаемых нами пациентов комбинированную базисную терапию с включением глюкокортикостероидов и цитостатиков до назначения ГИБП получали 412 (49,6 %, 95% ДИ 46,1-52,9%) пациентов, из них 237 (57,5%) – с болезнью Крона и 175 (42,5%) – с язвенным колитом. Монотерапию только глюкокортикостероидами или только цитостатиками до назначения генно-инженерных препаратов проводили у 347 (41,7%, 95%ДИ 38,4-45,0%) пациентов. Терапия без применения иммуносупрессивных препаратов проведена 73 пациентам (8,7%, 95%ДИ 6,8-10,7%), (табл. 9).

Таблица 9 – Распределение больных ВЗК, получавших иммуносупрессивные препараты на этапе базисной терапии в различных комбинациях или без них

ВЗК		Иммуносупрессивные препараты			Всего
		Комбинированная терапия (ГКС + цитоста-тики/антиметаболиты)	Монотерапия (ГКС или цитоста-тики/антиметаболиты)	Без иммуносупрессивных препаратов	
Болезнь Крона	абс.	237	168	57	462
	%	28,5	20,2	6,8	55,5
Язвенный колит	абс.	175	179	16	370
	%	21,1	21,5	1,9	44,5
Всего	абс.	412	347	73	832
	%	49,6	41,7	8,7	100,0

Таким образом, режим базисной иммуносупрессивной терапии пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника до назначения ингибиторов ФНО-α, не отличался более выраженным иммуносупрессивным характером и соответствовал стандартам ведения таких больных [6, 18, 19].

Резюме

Таким образом, с 01 января 2009 года по 31 декабря 2018 года скрининговое обследование на туберкулез перед назначением ГИБП прошло 832 пациента с ВЗК. Больные были направлены в МНПЦ БТ из более чем 50 различных учреждений города Москвы и московской области, занимающихся лечением данной проблемы. Среди обследованных пациентов в 55,5% случаев была диагностирована болезнь Крона, в 44,5% - язвенный колит. Возраст пациентов варьировал от 14 до 76 лет, в 70,8% случаев это были люди молодого трудоспособного возраста до 40 лет. Средний возраст 443 (53,2%) включенных в исследование мужчин составил 33,6 года, а 389 (46,7%) женщин – 36,5 лет. Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника, включенные в исследование, имели различные особенности характера и тяжести течения основного заболевания. Длительность ВЗК варьировалась от менее одного года до 32 лет, в 41,8% случаев она составила более 5 лет. Все включенные больные ВЗК были достаточно тяжелыми, что определяло показания к назначению ГИБП. Кишечные осложнения ВЗК отмечены в 16,8% случаев. Системные осложнения выявлены в 11,8% случаев. Оперативное вмешательство по поводу основного заболевания или его осложнений проведено в 11,8% случаев. В большинстве случаев тяжесть состояния определяла необходимость проведения иммуносупрессивной терапии на ранних этапах основного заболевания с применением системных глюкокортикостероидов, цитостатиков или антиметаболитов в различных комбинациях. В целом ГКС на этапе базисной терапии были назначены в 82,6% случаев, а цитостатики или антиметаболиты в 58,3% случаев. Комбинированная базисная терапия (ГКС + цитостатики или

антиметаболиты) проводилась в 49,6% случаев, а монотерапия одним из иммуносупрессивных препаратов – в 41,7% случаев. В 8,7 % случаев пациенты не получали иммуносупрессивные препараты на ранних этапах лечения.

С учетом того, что достоверно значимых различий при анализе результатов исследования в группах больных болезнью Крона и язвенным колитом не было выявлено, в дальнейшем результаты приведены по общей группе больных воспалительными заболеваниями кишечника.

Таким образом, объем включенных в исследование больных, различный их половозрастной состав, варианты течения ВЗК у больных с различной длительностью заболевания и разнообразной предшествующей системной иммуносупрессивной терапией позволяют надеяться на получение объективных и достоверных результатов, представленных в главах ниже.

ГЛАВА 3. СКРИНИНГ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ ФНО-АЛЬФА

3.1. Методика скринингового обследования

Методика скринингового обследования включала сбор анамнеза, жалоб, физикальное обследование, рентгенологическое обследование (с мультиспиральной компьютерной томографией по показаниям), проведение иммунологических проб, микробиологическое исследование (люминесцентная микроскопия, посевы на жидких средах в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960, посевы на плотных средах) при наличии мокроты.

Этот комплекс исследований базировался на российских правилах обследования групп риска по туберкулезу и учитывал международные рекомендации [10].

3.2. Результаты проведенного скринингового обследования перед назначением ингибиторов ФНО-альфа

3.2.1. Выявление активного туберкулеза на этапе скрининга

По результатам проведенного в центре скринингового обследования 832 больных активного туберкулеза органов дыхания либо иной локализации не было выявлено ни у одного из пациентов.

3.2.2. Выявление посттуберкулезных изменений на этапе скрининга

При анализе анамнестических данных **сведения о перенесенном ранее туберкулезе** были получены у 25 пациентов (3,0%, 95%ДИ 1,8-4,2%), из них 15 из 462 больных болезнью Крона (3,2%, 95%ДИ 1,6-4,7%) и 10 из 370 больных язвенным колитом (2,7%, 95%ДИ 1,0-4,3%) (табл. 10).

Таблица 10 - Распределение больных ВЗК, имевших в анамнезе сведения о перенесенном ранее туберкулезе (n=832)

Вид патологии		Туберкулез в анамнезе		Всего
		да	Нет	
Болезнь Крона	абс.	15	447	462
	%	3,2	96,8	100,0
Язвенный колит	абс.	10	360	370
	%	2,7	97,3	100,0
Всего	абс.	25	807	832
	%	3,0	97,0	100,0

В общей сложности, в ходе скрининга при **рентгенологическом исследовании** изменения в органах грудной клетки, подозрительные в отношении туберкулеза, потребовавшие дополнительного обследования, выявлены у 46 (5,5%, 95%ДИ 4,0-7,0%) пациентов: у 29 из 462 (6,3%, 95%ДИ 4,0-8,5%) больных болезнью Крона, у 17 из 370 (4,6%, 95%ДИ 2,5-6,7%) больных язвенным колитом (табл. 11).

Таблица 11 - Распределение больных ВЗК, у которых при скрининговом рентгенологическом обследовании выявлены изменения в легких (n=832)

Вид патологии		Изменения в легких при рентгенологическом обследовании		Всего
		да	нет	
Болезнь Крона	абс.	29	433	462
	%	6,3	93,7	100,0
Язвенный колит	абс.	17	353	370
	%	4,6	95,4	100,0
Всего	абс.	46	786	832
	%	5,5	94,5	100,0

При этом, в 3,2% случаев (у 27 из 832 обследованных пациентов, 95%ДИ 2,0-4,5%, или у 27 из 46 пациентов с наличием патологии в легких – 58,7%, 95%ДИ 44,4-72,9%) выявленные изменения в органах грудной клетки представлены характерными для перенесенного туберкулеза остаточными изменениями (кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах и/или легочной ткани, фиброзные изменения легочной ткани и плевральных

листков). Из этих 27 под наблюдением фтизиатра находились 10 пациентов: девять из них ранее проходили лечение по поводу туберкулеза органов дыхания, а одну пациентку наблюдали в связи с виражом туберкулиновых проб в детстве.

Помимо пациентов с туберкулезом в анамнезе, у остальных 19 из 46 пациентов с рентгенологическими изменениями (41,3%, 95%ДИ 27,0-55,5%, или 2,3% от 832 обследованных на скрининге, 95%ДИ 1,3-3,3%) связь патологии органов дыхания с туберкулезом была маловероятна. Легочные изменения имели неспецифическую природу у 12 пациентов (26% от числа пациентов с рентгенологической патологией), эти изменения были преимущественно представлены пневмосклерозом и плевральными наслоениями как последствие неспецифических воспалительных процессов, проявлениями хронического бронхита и прочее. Кроме того, у семи пациентов рентгенологическая картина была обусловлена ранее диагностированными фоновыми заболеваниями: саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких у пяти больных, идиопатическим фиброзирующим альвеолитом – у двух больных (4,3% от лиц с рентгенологической патологией).

Клинический пример патологии в легких, выявленной при рентгенологическом обследовании на этапе скрининга.

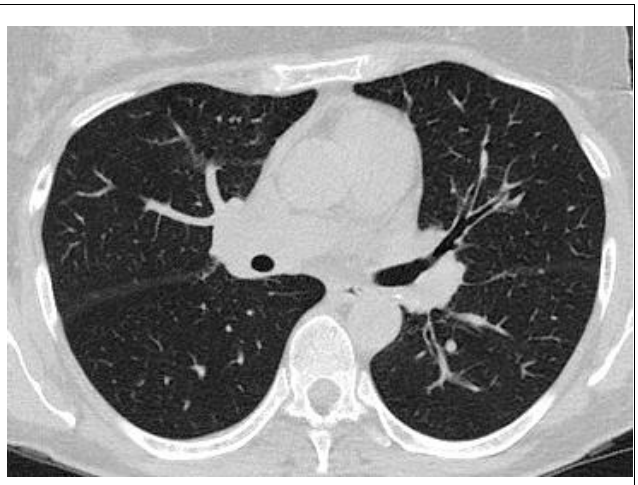
Пациентка М., 1956 г.р. находилась под наблюдением гастроэнтерологов с 1971 года по поводу Болезнь Крона (илеоколит), тяжелого течения, с системными проявлениями (полиартралгии), в фазе обострения с формированием ректовагинального свища и признаками синдрома «сухого глаза».

На ранних этапах получала лечение сульфасалазином, цитостатиками (циклоспорин), глюкокортикостероидами (системно, местно глазные капли) с временным эффектом. В 2003-2004 гг. в связи с высокой клинико-лабораторной активностью проведено лечение инфликсимабом, терапия осложнена развитием побочных эффектов.

В мае 2012 года у пациентки диагностирован генерализованный саркоидоз с поражением ВГЛУ, периферических лимфоузлов, подтвержденный морфологически.

В связи с выявленными изменениями в легких обследована у фтизиатра. Рентгенография органов грудной клетки от 28 мая 2012 года позволяла исключить активный туберкулез органов дыхания у пациентки, признаков активного туберкулеза экстраторакальной локализации также не было выявлено (рис. 4 а и б).

а. КТ-картина увеличенных внутригрудных лимфатических узлов



б. КТ-картина увеличенных внутригрудных лимфатических узлов

Рисунок 4 – МСКТ органов грудной клетки больной М

Пациентке в 2003 году до назначения ГИБП была выполнена только проба Манту, результат был слабоположительный.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным проведена 07 июня 2012 года во время прохождения скрининга, результат отрицательный, что свидетельствовало об отсутствии на тот момент в организме пациентки метаболически активной микобактериальной популяции.

Пациентке после прохождения скринингового обследования был назначен курс лечения адалимумабом, на фоне которого отмечена регрессия проявлений саркоидоза.

3.2.3. Выявление латентной туберкулезной инфекции на этапе скрининга

В данном исследовании при скрининге больных использовали в основном два варианта иммунологических кожных тестов: пробу Манту с 2 ТЕ и пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. По особым показаниям восьми пациентам были проведены тесты на высвобождение интерферона-гамма: одну пациенту в связи с наличием в анамнезе аллергических реакций при проведении кожных проб и отказом от проведения пробы с внутрикожным введением препарата (результат теста – отрицательный), семи пациентам проведены проба с АТР и тест на высвобождение интерферона-гамма (у троих оба теста были положительные, у четырех пациентов оба теста были отрицательные, расхождений результатов не выявлено). Однако эти результаты не учтены в данной работе, так как они выходили за рамки поставленных задач исследования и из-за малого объема данных.

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л в качестве скринингового метода обследования использована у 267 из 832 пациентов (32%, 95%ДИ 28,9-35,3%). В целом положительный результат получен у 77 из 267 пациентов (28,8%, 95%ДИ 23,4-34,3%): из 149 обследованных с болезнью Крона положительные результаты имели 48 пациентов (32,3%, 95% ДИ 24,7-39,7%), из 118 пациентов с язвенным колитом положительная реакция была у 29 пациентов (24,6%, 95%ДИ 16,8-32,3%), частота положительных реакций достоверно не различалась (табл. 12).

Таблица 12 – Результаты пробы Манту в ходе скрининга больных ВЗК (n=267)

Вид патологии		Результат пробы Манту		Всего
		Положит.	Отрицат.	
Болезнь Крона	абс.	48	111	149
	%	32,3	67,8	100,0
Язвенный колит	абс.	29	89	118
	%	24,6	75,4	100,0
Всего	абс.	77	190	267
	%	28,8	71,2	100,0

Проведена оценка результатов пробы Манту у больных ВЗК по характеру реакции (размеру папулы). Гиперергический результат (папула 21 мм и более) пробы Манту получен у 4 из 267 обследованных пациентов (1,5%, 95%ДИ 0-3,0%), а выраженный положительный (папула 15-20 мм) – у 21 из 267 пациентов (7,9%, 95%ДИ 4,6-11,1%). Средней интенсивности результат пробы Манту (папула 10-14 мм) имел место у 38 пациентов (14,2%, 95%ДИ 10,0-18,4%), слабоположительный (папула 5-9 мм) – у 14 пациентов (5,2%, 95%ДИ 2,6-7,9%), у 13 пациентов (4,9%, 95%ДИ 2,3-7,5%) реакция расценена как сомнительная (только гиперемия, папула менее 5 мм). Таким образом, наиболее часто и при болезни Крона, и при язвенном колите отмечены отрицательные и сомнительные результаты пробы Манту – 67,7% и 75,4% соответственно.

Выраженные и гиперергические результаты туберкулиновой пробы при БК наблюдались у 15 пациентов (10,0%, 95%ДИ 5,2-14,9%), при ЯК – у 10 (8,5%, 95%ДИ 3,4-13,5%), т.е. практически с одинаковой частотой (табл. 13).

Таблица 13 – Оценка характера пробы Манту у больных ВЗК, обследованных в ходе скрининга (n=267)

Вид патологии		Результат пробы Манту						Всего
		Отрицат.	Сомнит.	Слабо-полож.	Средней интен.	Полож.	Гипер-эрг.	
Болезнь Крона	абс.	92	9	9	24	12	3	149
	%	61,8	6,0	6,0	16,1	8,1	2,0	100,0
Язвенный колит	абс.	85	4	5	14	9	1	118
	%	72,0	3,4	4,2	11,9	7,7	0,8	100,0
Всего	абс.	177	13	14	38	21	4	267
	%	66,4	4,9	5,2	14,2	7,8	1,5	100,0

Была проведена оценка результатов и характера реакции пробы Манту и в зависимости от половозрастного состава пациентов. При оценке результатов пробы Манту в зависимости от возраста выявлено отсутствие достоверной связи положительного результата с возрастом пациентов: положительный результат в группе больных до 30 лет включительно отмечен у 37 из 124 пациентов (29,8%, 95%ДИ 21,8-37,9%), в возрасте 31-50 лет – у 24 из 94 пациентов (25,5%, 95%ДИ 16,7-34,4%), а старше 50 лет – у 16 из 49

пациентов (32,6%, 95%ДИ 19,5-45,8%), взаимосвязь признаков не достоверна (p = 0,63 по критерию χ^2) (табл. 14).

Таблица 14 – Результаты пробы Манту в разных возрастных группах больных ВЗК (n=267)

Возраст		Проба Манту		Всего
		Положит.	Отрицат.	
До 30 лет	абс.	37	87	124
	%	29,8	70,2	100,0
31-50 лет	абс.	24	70	94
	%	25,5	74,5	100,0
Старше 50 лет	абс.	16	33	49
	%	32,6	67,4	100,0
Всего	абс.	77	190	267
	%	28,8	71,2	100,0

При оценке только выраженных положительных и гиперергических результатов пробы Манту в разных возрастных группах больных ВЗК также не выявлено достоверных различий. Однако можно указать на большую частоту выраженных положительных и гиперергических результатов у лиц до 50 лет. Среди пациентов до 30 лет включительно выраженный положительный и гиперергический результаты отмечены у 12 из 124 пациентов (9,7%, 95%ДИ 4,5-14,9%), в возрасте 31-50 лет – у 10 из 94 пациентов (10,6%, 95%ДИ 4,4-16,9%), а старше 50 лет – только у 3 из 49 пациентов (6,1%, 95%ДИ 0-12,8%).

При оценке результатов пробы Манту у больных ВЗК в зависимости от пола достоверно (p = 0,039 по критерию χ^2) выявлено, что среди мужчин положительный результат пробы Манту получали чаще, чем у женщин. Так, положительный результат пробы Манту отмечен у 48 мужчин (34,3%, 95%ДИ 26,4-42,1%) и у 29 женщин (22,8%, 95%ДИ 15,5-30,1%). При этом, выраженный положительный и гиперергический результаты отмечены у 17 мужчин (12,1%, 95%ДИ 6,7-17,6%) и у 8 женщин (6,3%, 95%ДИ 2,1-10,5%), при таких условиях достоверной взаимосвязи не выявлено (табл. 15).

Таблица 15 – Зависимость результатов пробы Манту от пола (n=267)

Проба Манту		Пол		Всего
		Мужской	Женский	
Положит.	абс.	48	29	77
	%	34,3	10,8	28,8
В т.ч. выраж. положит. + гиперергич.	абс.	17	8	25
	%	12,1	3,0	9,3
Отрицат.	абс.	92	98	190
	%	65,7	77,2	71,2
Всего (положит. + отриц.)	абс.	140	127	267
	%	100,0	100,0	100,0

В наблюдениях также не выявлено достоверной зависимости частоты положительных результатов пробы Манту от длительности основного заболевания, которая обуславливала длительность медикаментозной иммуносупрессии и выраженность клинической симптоматики. Положительный результат пробы Манту в группе пациентов с длительностью основного заболевания до шести месяцев отмечен в 31,5% случаев (5 из 16 обследованных, 95%ДИ 8,5-54,0%), в группе с длительностью ВЗК 6-12 месяцев – в 25,7% (девять из 35 обследованных, 95%ДИ 11,2-40,2%), в группе с длительностью ВЗК от одного года до двух лет – в 29,7% случаев (11 из 37 обследованных, 95%ДИ 15,0-44,5%), в группе с длительностью ВЗК 2-5 лет – в 34,7% случаев (16 из 46 обследованных, 95%ДИ 21,0-48,6%), в группе с длительностью ВЗК более 5 лет – в 26,7% случаев (35 из 131 обследованного, 95%ДИ 19,1-34,3%) (табл. 16).

Таблица 16 – Зависимость результатов пробы Манту от длительности основного заболевания (n=265)

Проба Манту		Длительность ВЗК (мес./лет)					Всего
		До 6 мес.	6-12 мес.	1-2 года	2-5 лет	Более 5 лет	
Положит.	абс.	5	9	11	16	35	76
	%	31,5	25,7	29,7	34,8	26,7	28,7
Отрицат.	абс.	11	26	26	30	96	189
	%	68,5	74,3	70,3	65,2	73,3	71,3
Всего	абс.	16	35	37	46	131	265
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

По данным исследования не было выявлено зависимости результатов пробы Манту от проведенного оперативного лечения по поводу основного заболевания и его осложнений, от наличия или отсутствия кишечных или системных осложнений (табл. 17).

Таблица 17 – Зависимость результатов пробы Манту от особенностей течения основного заболевания (n=265)

Особенности течения ВЗК			Результат пробы Манту			Всего
			Положит.		Отрицат.	
			Всего	Только выраж. полож. + гиперергич.		
Оперативное лечение	Да	абс.	9	4	23	32
		% 95%ДИ	28,1 (12,5-43,7)	12,5 (1,5-24,0)	71,9 (56,3-87,5)	100,0
	Нет	абс.	67	20	166	233
		% 95%ДИ	28,8 (22,9-34,6)	8,6 (4,5-12,2)	71,2 (65,4-77,1)	100,0
Кишечные осложнения	Да	абс.	13	6	27	40
		% 95%ДИ	32,5 (18,0-47,0)	15,0 (3,9-26,1)	67,5 (53,0-82,0)	100,0
	Нет	абс.	63	18	162	225
		% 95%ДИ	28,0 (22,1-33,9)	8,0 (4,4-11,5)	72,0 (66,1-77,9)	100,0
Системные осложнения	Да	абс.	10	3	34	44
		% 95%ДИ	22,7 (10,3-35,1)	6,8 (0-14,3)	77,3 (64,7-89,7)	100,0
	Нет	абс.	66	21	155	221
		% 95%ДИ	29,9 (23,8-35,9)	9,5 (5,6-13,4)	70,1 (64,1-76,2)	100,0

При оценке частоты положительных и отрицательных результатов пробы Манту в зависимости от приема системных глюкокортикостероидов, цитостатиков или антиметаболитов достоверных различий не было выявлено.

В группе больных ВЗК, которым была проведена проба Манту, среди 216 пациентов, получавших ГКС на этапе базисной терапии, положительный результат пробы Манту выявлен у 58 пациентов (26,8%, 95%ДИ 20,9-32,8%), а выраженный положительный и гиперергический – у 19 получавших ГКС (8,8%, 95%ДИ 5,0-12,6%).

Среди 51 пациентов с ВЗК, не получавшего ГКС, положительный результат пробы Манту выявлен у 19 пациентов (37,2%, 95%ДИ 24,0-50,5%), а выраженный положительный и гиперергический – у шести пациентов (11,8%, 95%ДИ 2,9-20,6%).

Из 161 пациента, получавшего цитостатики/антиметаболиты на этапе базисной терапии, положительный результат пробы Манту выявлен у 44 пациентов (27,3%, 95%ДИ 20,4-34,2%), а выраженный положительный и гиперергический – у 18 (11,2%, 95%ДИ 6,3-16,1%).

Среди 106 больных ВЗК, не получавших цитостатики/антиметаболиты, положительный результат пробы Манту выявлен у 33 пациентов (31,1%, 95%ДИ 22,3-40,0%), а выраженный положительный и гиперергический – у семи пациентов (6,6%, 95%ДИ 1,9-11,3%) (табл. 18).

Таблица 18 – Зависимость результатов пробы Манту от объема базисной иммуносупрессивной терапии (n=267)

Проба Манту		Иммуносупрессивные препараты				Всего
		Глюкокортико-стероиды (ГКС)		Цитостатики/анти-метаболиты		
		Да	Нет	Да	Нет	
Положит.	абс.	58	19	44	33	77
	%	26,8	37,2	27,3	31,1	28,8
В т.ч. выр. положит. + гиперергич.	абс.	19	6	18	7	25
	%	8,8	11,8	11,2	6,6	9,3
Отрицат.	абс.	158	32	117	73	190
	%	73,2	62,8	72,7	68,9	71,2
Всего (положит. + отриц.)	абс.	216	51	161	106	267
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Была выявлена достоверная взаимосвязь результатов пробы Манту и наличия посттуберкулезных изменений органов дыхания ($p < 0,0001$ по критерию χ^2): положительный результат был отмечен у 10 (76,9%, 95%ДИ 53,9-99,9%) из 13 пациентов, перенесших туберкулез (излечившихся спонтанно или в результате химиотерапии), а при отсутствии посттуберкулезных изменений – у 67 из 254 пациентов (26,4%, 95%ДИ 20,9-31,8%). Выраженный положительный и гиперергический результаты пробы Манту у лиц, перенесших туберкулез, выявлены у пяти из 13 пациентов

(38,5%, 95%ДИ 11,9-65,0%), а при отсутствии посттуберкулезных изменений – у 20 из 254 пациентов (7,9%, 95% ДИ 4,6-11,2%), взаимосвязь также достоверна (p = 0,0002 по критерию χ^2) (табл. 19).

Таблица 19 – Зависимость результатов пробы Манту от перенесенного туберкулеза в анамнезе (n=267)

Результат пробы Манту		Сведения о туберкулезе в анамнезе		Всего
		Да	Нет	
Положит.	абс.	10	67	77
	%	76,9	26,4	28,8
В т.ч. выраж. положит. + гиперергич.	абс.	5	20	25
	%	38,5	7,9	9,3
Отрицат.	абс.	3	187	190
	%	23,1	73,6	71,2
Всего (положит. + отриц.)	абс.	13	254	267
	%	100,0	100,0	100,0

Также достоверной была взаимосвязь результатов пробы Манту и наличия у больных рентгенологических изменений в органах грудной клетки (p = 0,0022 по точному критерию Фишера): у пациентов с выявленной патологией в легких положительный результат пробы Манту был отмечен у 13 из 23 человек (56,5%, 95%ДИ 36,2-76,8%), а без изменений в легких – у 64 из 244 человек (26,2%, 95%ДИ 20,7-31,7%). Выраженный положительный и гиперергический результаты пробы Манту у пациентов с патологией в легких выявлен у пяти из 23 пациентов (21,7%, 95%ДИ 4,8-38,6%), а при отсутствии изменений у 20 из 244 пациентов (8,2%, 95% ДИ 4,7-11,6%), взаимосвязь также достоверна (p = 0,037 по точному критерию Фишера) (табл. 20).

Таблица 20 – Зависимость результатов пробы Манту от рентгенологических изменений в органах дыхания (n=267)

Результат пробы Манту		Патология при рентгенологическом обследовании ОГК		Всего
		Да	Нет	
Положит.	абс.	13	64	77
	%	56,5	26,2	28,8
В т.ч. выраж. положит. + гиперергич.	абс.	5	20	25
	%	21,7	8,2	9,3
Отрицат.	абс.	10	180	190
	%	43,5	73,8	71,2
Всего (положит. + отриц.)	абс.	23	244	267
	%	100,0	100,0	100,0

Таким образом, результаты пробы Манту с 2 ТЕ не зависят от предшествующей иммуносупрессии, тяжести общего состояния больных, их пола и возраста. В то же время имеется достоверная связь частоты положительных результатов с наличием туберкулеза в анамнезе и посттуберкулезными изменениями в легких. Это доказывает возможность применения пробы Манту для оценки специфического иммунного ответа на туберкулезную инфекцию.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) на этапе скрининга проведена 777 из 832 пациентов (93,4%, 95%ДИ 91,7-95%). Положительные результаты были отмечен у 29 из 777 обследованных пациентов (3,7%, 95%ДИ 2,4-5,0%), среди больных болезнью Крона – у 17 (3,9%, 95% ДИ 2,1-5,8%), среди больных язвенном колитом – у 12 (3,5%, 95%ДИ 1,5-5,4%), т.е. с практически одинаковой частотой (табл. 21).

Таблица 21 – Результаты пробы с АТР в ходе скрининга (n=777)

Вид патологии		Результат пробы с АТР		Всего
		Положит.	Отрицат.	
Болезнь Крона	абс.	17	413	430
	%	3,9	96,1	100,0
Язвенный Колит	абс.	12	89	347
	%	3,5	96,5	100,0
Всего	абс.	29	748	777
	%	3,7	96,3	100,0

При этом преобладали отрицательные результаты пробы с АТР – более 95% в обеих группах. Далее приведена градация пробы с АТР в соответствии с инструкцией, изложенной в монографии «Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции» под ред. академика РАН и РАМН М.А. Пальцева [Пр-9]. Гиперергический результат (папула 15 мм и более) пробы с АТР получен только в 2,4% случаев (у 19 из 777 обследованных пациентов, 95%ДИ 1,3-3,5%), а выраженный положительный (папула 10-14 мм) – всего в 0,8% случаев (у 6 из 777 пациентов, 95%ДИ 0,1-1,4%). Умеренно положительный результат пробы с АТР (папула 6-9 мм) встречался заметно реже – в 0,5% случаев (у четырех из 777 пациентов, 95%ДИ 0-1,0%) и с такой же частотой (у четырех из 777 пациентов, 95%ДИ 0-1,0%) реакция расценена как сомнительная (только гиперемия, папула отсутствует). В группе больных БК выраженный положительный и гиперергический результаты пробы наблюдались у 14 пациентов (3,3%, 95%ДИ 1,6-4,9%), при ЯК – у 11 пациентов (3,2%, 95%ДИ 1,3-5,0%), то есть статистически значимых различий не было (табл. 22).

Таблица 22 – Оценка характера пробы с АТР у больных ВЗК, обследованных в ходе скрининга (n=777)

Вид патологии		Результат пробы с АТР					Всего
		Отрицат.	Сомнит.	Умеренно полож.	Выраж. полож.	Гиперэрг.	
Болезнь Крона	абс.	411	2	3	4	10	430
	%	95,6	0,4	0,7	1,0	2,3	100,0
Язвенный колит	абс.	333	2	1	2	9	347
	%	95,9	0,6	0,3	0,6	2,6	100,0
Всего	абс.	744	4	4	6	19	777
	%	95,8	0,5	0,5	0,8	2,4	100,0

При оценке результатов пробы с АТР в зависимости от возраста выявлено нарастание частоты положительных результатов с возрастом. Так, положительный результат в группе больных ВЗК до 30 лет включительно отмечен у пяти из 343 пациентов (1,5%, 95%ДИ 0,2-2,7%), в возрасте 31-50 лет – у 15 пациентов (4,8%, 95%ДИ 2,4-7,2%), а наибольшее число

положительных результатов отмечено в группе старше 50 лет – у девяти из 123 пациентов (7,3%, 95%ДИ 2,7-11,9%), взаимосвязь признаков достоверна (p = 0,0056 по критерию χ^2) (табл. 23).

Таблица 23 – Результаты пробы с АТР в разных возрастных группах больных ВЗК (n=777)

Возраст		Проба с АТР		Всего
		Положит.	Отрицат.	
До 30 лет	абс.	5	338	343
	%	1,5	98,5	100,0
31-50 лет	абс.	15	296	311
	%	4,8	95,2	100,0
Старше 50 лет	абс.	9	114	123
	%	7,3	92,7	100,0
Всего	абс.	29	748	777
	%	3,7	96,3	100,0

При оценке только выраженных положительных и гиперергических результатов пробы с АТР в разных возрастных группах больных ВЗК также выявлено достоверное увеличение частоты положительных результатов в возрасте старше 50 лет (p = 0,0129 по критерию χ^2). Среди пациентов до 30 лет включительно выраженный положительный и гиперергический результаты отмечены у четырех из 343 человек (1,2%, 95%ДИ 0-2,3%), в возрасте 30-50 лет – у 14 из 311 человек (4,5%, 95%ДИ 0,8-2,7%), а старше 50 лет – уже у семи из 123 человек (5,7%, 95%ДИ 1,6-9,8%).

При оценке результатов пробы с АТР больных ВЗК в зависимости от пола достоверно (p = 0,04 по точному критерию Фишера) выявлено, что среди мужчин положительный результат пробы с АТР отмечен чаще, чем у женщин. Положительный результат пробы с АТР имел место у 20 из 420 мужчин (4,8%, 95%ДИ 2,7-6,8%), а среди 357 женщин – у девяти (2,5%, 95%ДИ 0,9-4,1%). Выраженный положительный и гиперергический результаты отмечены у 17 мужчин (4,0%, 95%ДИ 2,2-5,9%) и у восьми женщин (2,2%, 95%ДИ 0,7-3,8%), при таких условиях показатель достоверности снижается (p = 0,06 по точному критерию Фишера), (табл. 24).

Таблица 24 – Зависимость результатов пробы с АТР от пола пациентов (n=777)

Результат пробы с АТР		Пол		Всего
		Мужской	Женский	
Положит.	абс.	20	9	29
	%	4,8	2,5	3,7
В т.ч. выраж. положит. + гиперергич.	абс.	17	8	25
	%	2,5	2,2	3,2
Отрицат.	абс.	400	348	748
	%	95,2	97,5	96,3
Всего (положит. + отриц.)	абс.	420	357	777
	%	100,0	100,0	100,0

В наших наблюдениях частота положительных результатов пробы с АТР не зависела от длительности основного заболевания. Положительный результат пробы с АТР в группе больных с длительностью основного заболевания до шести месяцев отмечен в 2,5% случаев (2 из 80 обследованных, 95%ДИ 0-5,6%), в группе с длительностью ВЗК 6-12 месяцев – в 3,4% случаев (три из 88 обследованных, 95%ДИ 0-7,2%), в группе с длительностью ВЗК от одного года до двух лет – в 4,1% случаев (шесть из 146 обследованных, 95%ДИ 0,9-7,3%), в группе с длительностью ВЗК 2-5 лет – в 3,5% случаев (пять из 145 обследованных, 95%ДИ 0,5-6,4%), в группе с длительностью ВЗК более 5 лет – в 4,2% случаев (13 из 309 обследованных, 95%ДИ 1,9-6,5%) (табл. 25).

Таблица 25 – Зависимость результатов пробы с АТР от длительности основного заболевания (n=768)

Результат пробы с АТР		Длительность ВЗК (мес./лет)					Всего
		До 6 мес.	6-12 мес.	1-2 года	2-5 лет	Более 5 лет	
Положит.	абс.	2	3	6	5	13	29
	%	2,5	3,4	4,1	3,5	4,2	3,7
Отрицат.	абс.	78	85	140	140	296	739
	%	97,5	96,6	95,9	96,5	95,8	96,3
Всего	абс.	80	88	146	145	309	768
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

По данным проведенного исследования не было выявлено зависимости результатов пробы с АТР от проведенного оперативного лечения по поводу

основного заболевания и его осложнений, а также наличия или отсутствия кишечных или системных осложнений (табл. 26).

Таблица 26 – Зависимость результатов пробы с АТР от особенностей течения основного заболевания (n=768)

Особенности течения ВЗК			Результат пробы с АТР			Всего
			Положит.		Отрицат.	
			Всего	В т.ч. выраж. полож. + гиперергич.		
Оперативное лечение	Да	абс.	3	2	88	91
		% 95%ДИ	3,3 (0-7,0)	2,2 (0-5,2)	96,7 (93,0-100)	100,0
	Нет	абс.	26	20	651	677
		% 95%ДИ	3,8 (2,4-5,3)	2,9 (1,7-4,2)	96,2 (94,7-97,6)	100,0
Кишечные осложнения	Да	абс.	7	5	124	131
		% 95%ДИ	5,4 (1,5-9,2)	3,8 (0,5-7,1)	94,6 (90,7-98,5)	100,0
	Нет	абс.	22	20	615	637
		% 95%ДИ	3,5 (2,0-4,9)	3,4 (0-7,2)	96,5 (95,1-98,0)	100,0
Системные осложнения	Да	абс.	3	3	85	88
		% 95%ДИ	3,4 (0-7,2)	3,4 (0-7,2)	96,6 (92,8-100)	100,0
	Нет	абс.	26	22	654	680
		% 95%ДИ	3,8 (2,4-5,3)	3,2 (1,9-4,6)	96,2 (88,2-92,6)	100,0

При оценке зависимости частоты положительных и отрицательных результатов пробы с АТР от приема системных глюкокортикостероидов, цитостатиков или антиметаболитов достоверных различий не выявлено.

В группе больных ВЗК, которым проведена проба с АТР (777 человек), среди 634 пациентов, получавших ГКС на этапе базисной терапии положительный результат пробы с АТР выявлен у 16 пациентов (2,5%, 95%ДИ 1,3-3,7%), причем у 15 (2,4%, 95%ДИ 1,2-3,6%) пациентов отмечен как выраженный положительный или гиперергический.

Среди 143 пациентов ВЗК, не получавших ГКС, положительный результат пробы с АТР выявлен у 13 пациентов (9,0%, 95%ДИ 4,4-13,8%), а

выраженный положительный или гиперергический – у десяти пациентов (7,0%, 95%ДИ 2,8-11,2%).

Среди 447 пациентов, получавших цитостатики/антиметаболиты на этапе базисной терапии, положительный результат пробы с АТР выявлен у 15 пациентов (3,4%, 95%ДИ 1,7-5,0%), а выраженный положительный и гиперергический – у 12 получавших цитостатики/антиметаболиты (2,7%, 95%ДИ 1,2-4,2%).

Среди 330 пациентов с ВЗК, не получавших цитостатики/антиметаболиты, положительный результат пробы с АТР выявлен у 14 пациентов (4,2%, 95%ДИ 2,0-6,4%), а выраженный положительный и гиперергический – у 13 пациентов (3,9%, 95%ДИ 1,8-6,0%) (табл. 27).

Таблица 27 – Зависимость результатов пробы с АТР от объема базисной иммуносупрессивной терапии (n=777)

Результат пробы с АТР		Иммуносупрессивные препараты				Всего
		Глюкокортико-стероиды (ГКС)		Цитостатики/анти-метаболиты		
		Да	Нет	Да	Нет	
Положит.	абс.	16	13	15	14	29
	%	2,5	9,1	3,4	4,2	3,7
В т.ч. выраж. положит. + гиперергич.	абс.	15	10	12	13	25
	%	2,4	7,0	2,7	3,9	3,2
Отрицат.	абс.	618	130	432	316	739
	%	97,5	90,9	96,6	95,8	96,3
Всего (положит. + отриц.)	абс.	634	143	447	330	777
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Была выявлена достоверная взаимосвязь результатов пробы с АТР и наличия посттуберкулезных изменений органов дыхания ($p < 0,0001$ по критерию χ^2): у пациентов, перенесших туберкулез (излечившихся спонтанно или в результате химиотерапии) положительный результат был отмечен у 10 из 22 пациентов (45,5%, 95%ДИ 24,6-66,3%), а при отсутствии посттуберкулезных изменений – только у 19 из 755 пациентов (2,5%, 95%ДИ 1,4-3,6%). Выраженный положительный и гиперергический результаты пробы с АТР у пациентов, перенесших туберкулез, выявлены у восьми из 22

пациентов (36,3%, 95%ДИ 16,2-56,5%), а при отсутствии посттуберкулезных изменений у 17 из 755 (2,2%, 95% ДИ 1,2-3,3%), различия также достоверны ($p < 0,0001$ по критерию χ^2) (табл. 28).

Таблица 28 – Зависимость результатов пробы с АТР от перенесенного туберкулеза в анамнезе (n=777)

Результат пробы с АТР		Сведения о туберкулезе в анамнезе		Всего
		Да	Нет	
Положит.	абс.	10	19	29
	%	45,5	2,5	3,7
В т.ч. выраж. положит. + гиперергич.	абс.	8	17	25
	%	36,3	2,2	9,3
Отрицат.	абс.	12	736	748
	%	54,5	97,5	96,3
Всего (положит. + отриц.)	абс.	22	755	777
	%	100,0	100,0	100,0

Достоверной была взаимосвязь результатов пробы с АТР и числа пациентов, у которых при рентгенологическом исследовании были выявлены изменения в органах грудной клетки ($p < 0,0001$ по критерию χ^2): с выявленной патологией в легких положительный результат пробы с АТР был отмечен у 11 из 41 пациентов (26,8%, 95%ДИ 13,2-40,4%), а без изменений – у 18 из 736 пациентов (2,4%, 95%ДИ 1,3-3,6%). Выраженный положительный и гиперергический результаты пробы с АТР у лиц с выявленной патологией в легких выявлен у 9 из 41 пациентов (21,9%, 95%ДИ 9,2-34,6%), а при отсутствии изменений у 16 из 736 пациентов (2,2%, 95% ДИ 1,1-3,2%), взаимосвязь также достоверна ($p < 0,0001$ по критерию χ^2) (табл. 29).

Таблица 29 – Зависимость результатов пробы с АТР от рентгенологических изменений в органах дыхания (n=777)

Результат пробы с АТР		Патология при рентгенологическом обследовании ОГК		Всего
		Да	Нет	
Положит.	абс.	11	18	29
	%	26,8	2,4	3,7
В т.ч. выраж. положит. + гиперергич.	абс.	9	16	25
	%	21,9	2,2	3,2
Отрицат.	абс.	30	718	748
	%	73,2	97,6	96,3
Всего (положит. + отриц.)	абс.	41	736	777
	%	100,0	100,0	100,0

Таким образом, результаты пробы с АТР не зависят от предшествующей иммуносупрессии, тяжести общего состояния больных, проведенного ранее оперативного вмешательства по поводу основного заболевания и его осложнений. В то же время отмечена достоверная связь положительных результатов с наличием туберкулеза в анамнезе и выявлением посттуберкулезных рентгенологических изменений, что доказывает возможность ее применения для оценки специфического иммунного ответа на туберкулезную инфекцию.

Сопоставление результатов иммунологических проб на туберкулезную инфекцию

Сопоставление результатов пробы Манту и пробы с АТР проведено на основании данных 230 пациентов, которым обе пробы были проведены в рамках одного и того же скринингового обследования.

В первую очередь необходимо отметить, что положительные результаты пробы с АТР были зарегистрированы достоверно ($p < 0,01$) реже, чем пробы Манту, как у пациентов с посттуберкулезными изменениями, так и без них (для пробы Манту 76,9% и 26,4% соответственно, для пробы с АТР 45,5% и 2,5% соответственно). Аналогичная тенденция результатов проб Манту и с АТР отмечена среди пациентов, у которых была выявлена патология при рентгенологическом обследовании, так и без нее (для пробы

Манту 56,5% и 26,2% соответственно, для пробы с АТР 26,8% и 2,4% соответственно).

При этом следует подчеркнуть, что результаты обеих проб равно не зависели от наличия и длительности иммуносупрессии в прошлом, как медикаментозной, так и обусловленной основным заболеванием. Это доказывает и достоверно большая доля положительных результатов проб у пациентов, перенесших туберкулез.

При сопоставлении результатов пробы Манту и пробы с АТР **по факту положительного либо отрицательного результата** (при любом размере папулы) отмечено совпадение результатов проб у 176 из 230 пациентов (76,5%, 95%ДИ 71,0-82,0%): обе пробы были положительными у 14 пациентов (6,0%, 95%ДИ 3,0-9,1%) и обе отрицательными – у 162 пациентов (70,4%, 95%ДИ 64,5-76,4%). Дискордантные результаты, отмеченные у 54 из 230 обследованных (23,5%, 95%ДИ 18,0-28,9%), в подавляющем большинстве случаев (98,1% – 53 пациента) были обусловлены отрицательной пробой с АТР у пациентов с положительной пробой Манту. Положительный результат пробы с АТР у пациентов с отрицательной пробой Манту имел место только в 1,9% (один пациент) случаев расхождения результатов проб. Таким образом, можно отметить наличие достоверной связи результатов пробы Манту и пробы с АТР по критерию χ^2 ($p < 0,05$) при критерии согласия к (каппа) равном 0,37 (95%ДИ 0,29-0,43), что соответствует допустимому уровню согласия.

При учете факта **наличия только выраженной или гиперергической реакции**, совпадение результатов пробы Манту и пробы с АТР имело место в 93,0% (172 из 185 обследованных, 95%ДИ 89,3-96,7%) а доля дискордантных результатов снизилась до 7,0% (13 пациентов, 95%ДИ 3,3-10,7%) – т.е. уровень согласованности проб достоверно повысился ($p < 0,0001$). Доля пациентов с выраженной или гиперергической пробой Манту и с отсутствием гиперергии при пробе с АТР составила 6,5% (12 пациентов, 95%ДИ 2,9-10,0%), а выраженная или гиперергическая проба с АТР не сопровождалась

подобными результатами пробы Манту всего у 0,5% обследованных (1 пациент) (95%ДИ 0-1,6%). Критерий соответствия к (каппа) в этом случае вырос до оценки уровня соответствия 0,62 (95%ДИ 0,52-0,72), что есть высокий уровень соответствия [Нр-3] (табл. 30 а и б).

Таблица 30 - Сопоставление результатов пробы Манту и пробы с АТР
а) по факту положительного или отрицательного результата

Результат пробы с АТР		Результат пробы Манту			Всего (положит. + отриц.)
		Положит.	В т.ч. выраж. положит. + гиперергич.	Отрицат.	
Положит.	абс.	14	10	1	15
	%	6,1	4,3	0,4	6,5
В т.ч. выраж. положит. + гиперергич.	абс.	5	10	1	-
	%	2,2	4,3	0,4	-
Отрицат.	абс.	53	12	162	215
	%	23,0	5,2	70,5	93,5
Всего (положит. + отриц.)	абс.	67	-	163	230
	%	29,1	-	70,9	100,0

Примечание: % даны от числа общего количества обследованных пациентов (n=230)

б) сопоставление размеров папул пробы Манту и пробы с АТР

Проба Манту	Проба с АТР						Всего
	Отрицат.	Сомнит.	Размер папулы				
			2-5 мм	6-9 мм	10-14 мм	15 мм	
Отрицательная	149	0	0	0	0	1	150
Сомнительная	13	0	0	0	0	0	13
Папула 5-9 мм	12	0	0	0	0	0	12
Папула 10-14 мм	28	1	0	3	0	1	33
Папула 15-20 мм	10	0	0	0	1	8	19
Гиперергическая	2	0	0	0	0	1	3
Всего	214	1	0	3	1	11	230 100,0%

Таким образом туберкулезная проба Манту с 2 ТЕ и проба с АТР, имеющие невысокий уровень соответствия при учете только факта положительного или отрицательного результата, становятся вполне сопоставимыми при учете исключительно выраженных положительных реакций (к = 0,62). Это может быть обусловлено тем, что выраженный иммунный ответ на антигены микобактерий туберкулеза как правило более достоверно отражает наличие активно метаболизирующих и реплицирующихся микобактерий туберкулеза, что является показанием к превентивному приему противотуберкулезных препаратов. Также следует указать, что проба Манту, мобилизующая клетки долгосрочной иммунной памяти, будет дольше сохранять слабо положительные и умеренно положительные результаты, чем опирающаяся преимущественно на клетки-эффекторы проба с АТР (рис. 5).

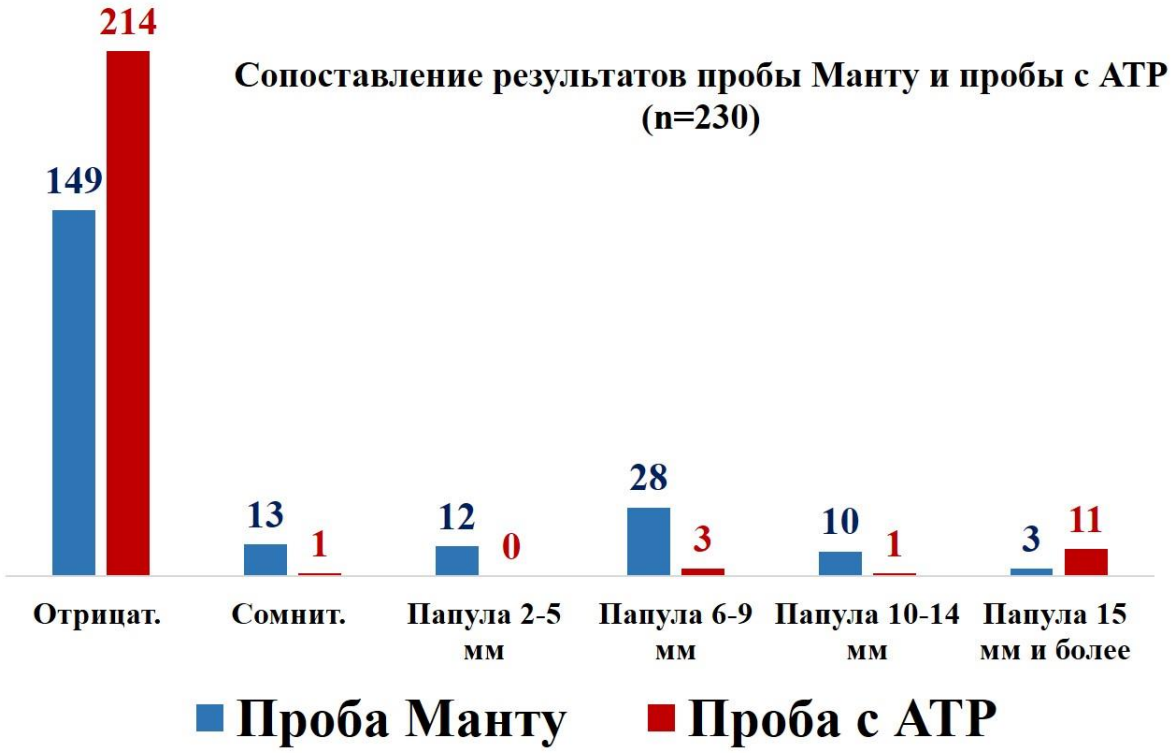


Рисунок 5. Сопоставление результатов пробы Манту и пробы с АТР (по размеру папулы) (n=230)

3.2.4. Превентивное противотуберкулезное лечение, назначенное по результатам скринингового обследования

Превентивное противотуберкулезное лечение по результатам проведенного скрининга было назначено 36 из 832 обследованных пациентов (4,3%, 95%ДИ 2,9-5,7%), из них с болезнью Крона 20 из 462 пациентов (4,3%, 95%ДИ 2,5-6,2%), с язвенным колитом –16 из 370 пациентов (4,3%, 95%ДИ 2,2-6,4%).

Основанием для проведения превентивного противотуберкулезного лечения служили положительные результаты иммунологических проб: положительный результат пробы с АТР и выраженные положительные и гиперергические результаты пробы Манту (папула 15 мм и более). Иные положительные результаты пробы Манту не служили показанием для проведения превентивной терапии (из-за низкой специфичности теста) и всем пациентам для уточнения показаний к превентивному противотуберкулезному лечению выполнялась иммунологическая проба с АТР.

Из 267 пациентов, которым проведена проба Манту, превентивное противотуберкулезное лечение назначено 19 пациентам (7,1%, 95%ДИ 4,0-10,2%), из них проба была положительная у 18 пациентов (94,7%), в том числе у 14 человек (73,7%) результат был расценен как выраженный положительный или гиперергический.

Среди 777 пациентов, которым проведена проба с АТР, превентивное противотуберкулезное лечение назначено 32 пациентам (4,1%, 95%ДИ 2,7-5,5%), из них проба была положительная у 29 пациентов (90,6%), в том числе 26 пациентов (81,2%) результат расценен как выраженный положительный или гиперергический.

Более подробная информация об объеме и длительности превентивного противотуберкулезного лечения, его эффективности будет представлена в главе 6.

3.2.5. Группы пациентов, сформированные на основании результатов скрининга

Таким образом, по результатам скрининга можно выделить следующие группы больных:

- С активным туберкулезом любой локализации;
- С неактивным туберкулезом;
- С наличием высокой вероятности латентной туберкулезной инфекцией (без остаточных посттуберкулезных изменений);
- Без признаков существующего или перенесенного ранее активного туберкулеза (с наличием низкой вероятности латентной инфекции).

Для каждой группы был предусмотрен определенный порядок действий.

1. При подозрении на **активный туберкулез** любой локализации пациентов направляли на комплексное обследование в противотуберкулезное учреждение. Выявление активного туберкулеза является противопоказанием к назначению ингибиторов ФНО-α, и назначение их в этой ситуации невозможно. Пациенты с симптомами активного туберкулеза (клиническая картина, рентгенологические изменения, обнаружение *M. tuberculosis* в мокроте) могут получать иммуносупрессивные препараты (ГКС, цитостатики/антиметаболиты) только по жизненным показаниям и при одновременном назначении полноценного противотуберкулезного лечения с учетом лекарственной устойчивости возбудителя [10]. Длительность противотуберкулезного лечения должен индивидуально определять врач-фтизиатр, стандартные сроки неприемлемы. В дальнейшем вопрос о проведении лечения ингибиторами ФНО-α может быть рассмотрен только после завершения полноценного курса комплексного лечения туберкулеза [234].

2. **Наличие посттуберкулезных изменений органов дыхания** и/или иных органов, а также данных анамнеза о ранее перенесенном туберкулезе

являются факторами, повышающими риск заболевания туберкулезом (рецидива туберкулеза) на фоне применения иммуносупрессивных препаратов, в том числе ингибиторов ФНО-α. Пациентам, у которых при обследовании были выявлены посттуберкулезные изменения или получены данные о перенесенном активном туберкулезе в анамнезе, назначали превентивное противотуберкулезное лечение, объем, и длительность которого варьировались в зависимости от наличия и числа дополнительных факторов риска (эпидемиологических, медицинских (сопутствующие заболевания, возраст, положительные и гиперергические туберкулиновые пробы) и социальных) и общего состояния больного.

3. Положительные результаты иммунологических тестов отражают выявление стойкого иммунного ответа на антигены микобактерий туберкулеза, и, при отсутствии локальных форм (клинических проявлений) активного туберкулеза, определяют **наличие латентной туберкулезной инфекции** [249]. При констатации наличия латентной туберкулезной инфекции больным, которым планировалось назначение ингибиторов ФНО-α (препаратов, повышающих риск развития туберкулеза), в обязательном порядке проводили курс превентивной противотуберкулезной терапии. Поскольку проба Манту для выявления ЛТИ у взрослых мало эффективна из-за высокого процента слабо и умеренно положительных реакций на эту пробу, особенно у вакцинированных БЦЖ, при определении показаний к назначению превентивной терапии исходили из результатов пробы с АТР, в ряде случаев и тестов IGRA.

4. При полном отсутствии как посттуберкулезных изменений в органах дыхания, так и указаний на возможный внелегочный туберкулез, отрицательных результатах иммунологических проб (отсутствии ЛТИ), пациентам выдавали заключение о том, что назначение ингибиторов ФНО-α возможно без проведения мероприятий по профилактике туберкулеза.

Резюме

Таким образом, результаты проведенного скрининга показали, что для больных ВЗК характерна сравнительно небольшая распространенность как посттуберкулезных изменений (по данным рентгенологического обследования, включая компьютерную томографию органов грудной клетки посттуберкулезные изменения выявлены в 3,2% случаев), так и латентной туберкулезной инфекции (2,5% обследованных, не имевших посттуберкулезных изменений органов дыхания).

Иммунологические пробы могут служить для диагностики латентной туберкулезной инфекции у больных ВЗК, несмотря на массивную фоновую иммуносупрессию (более 81,6% пациентов получали ГКС, около 67,5% - цитостатики/антиметаболиты). Нами не выявлено зависимости результатов иммунологических проб от возраста, особенностей течения ВЗК, характера базисной терапии, однако выявлена зависимость результатов пробы Манту и пробы с АТР от пола, среди мужчин положительные результаты встречались чаще, однако небольшой объем исследования не позволяют сделать достоверных выводов.

Отмечена четкая взаимосвязь положительных результатов иммунологических проб с наличием посттуберкулезных изменений в легких и сведений о перенесенном туберкулезе в анамнезе, что определяло в последствии показания к проведению превентивного противотуберкулезного лечения.

Нами отмечена более высокая специфичность пробы с АТР у больных ВЗК на фоне иммуносупрессии в сравнении с пробой Манту, как и среди пациентов без предшествующей иммуносупрессии, что сопоставимо с литературными данными [64]. На скрининге положительный результат пробы с АТР выявлен у 3,7% обследованных, а пробы Манту – у 28,8% обследованных. При сопоставлении результатов проб критерий соответствия каппа = 0,37. Однако при учете только выраженных положительных и гиперергических результатов пробы Манту (папула 15 мм и более),

коэффициент соответствия каппа повысился до 0,62. Таким образом, результат пробы Манту у данной группы больных целесообразно учитывать при получении папулы размером 15 мм и более (выраженный положительный и гиперергический результаты пробы Манту).

В ходе проводимого исследования мы не выявили проявлений неспецифической аллергии на препарат, равно как и сенсибилизации и/или бустер-эффекта при повторных пробах.

По результатам скринингового обследования больных ВЗК перед назначением ГИБП проведение превентивного противотуберкулезного лечения понадобилось в 4,3% случаев. Показаниями к проведению превентивной противотуберкулезной терапии (в различных сочетаниях) были положительная проба с АТР, выраженная положительная и гиперергическая реакция пробы Манту, посттуберкулезные изменения. В большинстве случаев, показанием к проведению превентивного лечения (91%, 30 из 33 пациентов) служили положительные результаты пробы с АТР.

ГЛАВА 4. МОНИТОРИНГ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА

Зарубежные рекомендации по контролю туберкулезной инфекции у пациентов, получающих ГИБП и, в частности, ингибиторы ФНО-α, в первую очередь уделяют внимание скринингу перед началом подобной терапии. Это обусловлено особенностями эпидемиологии туберкулеза в странах Европы, в США и Канаде, в Австралии и других развитых странах [105, 110, 154, 158, 192, 197, 202, 234].

Учитывая особенности России, где, несмотря на успехи последних лет, туберкулез остается достаточно распространенным заболеванием и абсолютное число больных-бактериовыделителей весьма велико [76], не представляется возможным ограничиться только скринингом туберкулеза перед началом иммуносупрессивного лечения. Необходим также мониторинг пациентов с целью выявление появления иммунного ответа на специфические туберкулезные антигены, контроля состояния ранее диагностированной латентной инфекции, выявления пациентов на стадиях минимальной клинико-рентгенологической манифестации в случае развития туберкулеза [10, 46].

Определенное, но окончательно пока не установленное, значение при развитии туберкулеза имеют не только индивидуальные характеристики пациента и эпидемиологическая ситуация, но также – и особенности используемых ГИБП (см. главу «Обзор литературы, пункт 1.2).

4.1. Генно-инженерные биологические препараты, назначенные включенным в исследование пациентам

Включенные в исследование пациенты получали следующие препараты данной группы: инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол и голимумаб. Все они блокируют цитокин фактор некроза опухоли-α.

Ингибитор ФНО-α с иным механизмом действия – блокадой рецепторов – этанерцепт при лечении ВЗК из-за неэффективности в отношении гранулематозного воспаления не применяется.

У наблюдаемой группы пациентов использовали также препарат с иным механизмом действия, разработанный специально для больных ВЗК – ведолизумаб.

Кроме того, у нескольких пациентов с сопутствующей патологией аутоиммунного характера (псориаз, анкилозирующий спондилит), включенных нами в исследование, применяли ГИБП, не предназначенный для лечения ВЗК – устекинумаб. В исследование включены 5 пациентов, которые имели сочетание воспалительного заболевания кишечника и псориатического артрита, по поводу последнего получали терапию устекинумабом, за период наблюдения никто из пациентов активным туберкулезам не заболел.

Также, помимо вышеперечисленных препаратов, в исследование были включены 3 пациента, получавших ингибиторы ФНО-α в рамках клинических исследований (GS-5745, ВСД-055 Биокад и один неизвестный препарат).

Все препараты данной группы назначались врачебной комиссией, являются строго учетными. Пациенты, получающие биологическую терапию, находятся под постоянным наблюдением.

4.2. Особенности терапии генно-инженерными биологическими препаратами

После прохождения скрининга и, при необходимости, превентивного противотуберкулезного лечения, курс лечения ГИБП был начат 446 (из 832 обследованных, 53,6%) пациентам: 285 – с болезнью Крона и 161 – с язвенным колитом. Инфликсимаб получали 197 (44,2%) пациентов, 150 – адалимумаб (33,6%), два (0,44%) пациента – этанцепт, 76 (17,0%) – цертолизумаба пэгол, три (0,7%) пациента получали устекинумаб, 10 (2,2%) – голимумаб, четверо (0,9%) – ведолизумаб, одному (0,2%) пациенту назначен

тофацитиниб, четыре (0,9%) пациента были включены в клинические исследования с применением ингибиторов ФНО-альфа (GS-5745, ВСД-085 и один неизвестный препарат), (рис. 6).

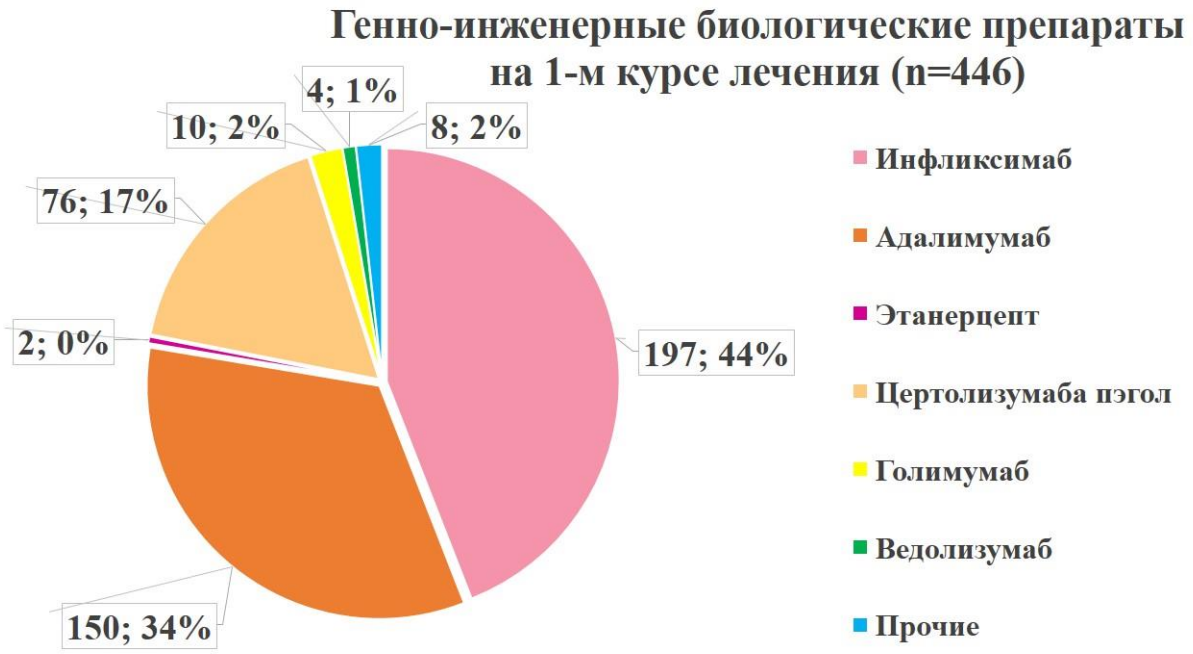


Рисунок 6 – Все генно-инженерные биологические препараты, включенные в исследование

Впоследствии у части пациентов возникла необходимость в смене биологического препарата. Второй курс терапии ГИБП с иным препаратом получил 151 пациент: 20 (13,2%) пациентов получили инфликсимаб, 53 (35,1%) пациентам назначили адалимумаб, 31 (20,5%) – цертолизумаба пэгол, 2 (1,3 %) – устекинумаб, 36 (23,8 %) – голимумаб, 7 (4,6%) – ведолизумаб, двое (1,3%) пациентов получали второй курс лечения в рамках клинического исследования.

Третий курс биологической терапии был назначен 22 пациентам: три пациента получали инфликсимаб, восемь – адалимумаб, пять – цертолизумаба пэгол, четыре – голимумаб, два – ведолизумаб.

Четвертый курс лечения получили 6 пациентов: один больной получил курс инфликсимаба, один – адалимумаба, двое – цертолизумаба пэгола, один получил курс лечения в рамках клинического исследования.

Пятый курс лечения назначен одному пациенту с применением ведолизумаба.

Таким образом, всего проведено 626 курсов лечения биологическими препаратами, из которых в общей сложности инфликсимабом – 221 (542,5 человеко-лет лечения), адалимумабом – 212 (414,0 человеко-лет лечения), цертолизумабом пэголом – 114 (114 человеко-лет лечения), голимумабом – 50 (62,8 человеко-лет лечения), ведолизумабом – 14 (11,6 человеко-лет лечения) (табл. 31, рис. 7, 8).

Таблица 31 – Продолжительность применения ГИБП у пациентов с ВЗК

ГИБП	Число курсов		Длительность курсов (дни)				Общая длительность курсов (человеко-годы)
	абс.	%	Средняя	Мини-мальная	Макси-мальная	Медиана	
Инфликсимаб	221	35,3	883,7	19	4410,0	662,0	542,5
Адалимумаб	212	33,9	703,1	50,0	5812,0	511,5	414,0
Цертолизумаба пэгол	114	18,2	433,4	73,0	1722,0	347,0	136,0
Голимумаб	50	8,0	452,3	93,0	1105,0	394,0	62,8
Ведолизумаб	14	2,2	298,0	61,0	583,0	287,5	11,6
Прочие	15	2,4	-	-	-	-	15,1
Всего	626	100,0	-	-	-	-	1182,0

Рисунок 7 – Общее число курсов ГИБП

Рисунок 8 – Число человеко-лет наблюдения на фоне лечения ГИБП

4.3. Мониторинг туберкулезной инфекции на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа и его результаты

В рамках мониторинга туберкулезной инфекции на фоне лечения ГИБП проводили регулярные плановые обследования, включавшие клиническое обследование, иммунологические пробы и рентгенологическое

исследование. Кроме того, в случае появления длительных (2 недели и более) респираторных или интоксикационных жалоб пациентов направляли к фтизиатру на внеочередное обследование.

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 [10, 234, 155, 160].

Вследствие небольшого абсолютного числа заболевших в нашем исследовании, вычисление общепринятых критериев оценки диагностических тестов (чувствительность, специфичность и проч.) представилось не вполне корректным, однако определенные закономерности могут быть отмечены. При оценке рисков развития туберкулеза и активации иммунных реакций на туберкулезные антигены для определения относительной инцидентности был использован показатель «человеко-время».

4.3.1. Выявление заболевших туберкулезом пациентов на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа

На фоне лечения 446 больных ВЗК ингибиторами ФНО-α туберкулез развился у 14 пациентов (3,1%, 95%ДИ 1,5-4,7%). Подробный клинический анализ этих пациентов будет дан в следующей главе.

Среди заболевших туберкулезом 11 пациентов получали лечение инфликсимабом (5,0% от 221 получавших этот препарат, 95%ДИ 2,1-7,8), два пациента получали цертолизумаба пэгол (1,8% от 114 лечившихся этим препаратом, 95%ДИ 0-4,2%) и один – адалимумаб (0,5% из 212 лечившихся, 95%ДИ 0-1,4%). При этом длительность лечения инфликсимабом до развития туберкулеза составила 49,3 человеко-лет, при лечении цертолизумаба

пэголом – 68 человеко-лет, адалимумабом – 414 человеко-лет (табл. 32, рис. 9).

Таблица 32 – Продолжительность лечения ГИБП до одного случая заболевания туберкулезом

ГИБП	Число курсов	Количество заболевших туберкулезом		Длительность лечения на 1 случай заболевания туберкулезом (человеко-годы)
	абс.	абс.	% 95%ДИ	
Инфликсимаб	221	11	5,0 2,1-7,8	49,3
Адалимумаб	212	1	0,5 0-1,4	414,0
Цертолизумаба пэгол	114	2	1,8 0-4,2	68,0

Рисунок 9 – Длительность лечения ГИБП до развития случая туберкулеза

4.3.2. Мониторинг иммунного ответа на специфические туберкулезные антигены на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа

Для мониторинга иммунного ответа на специфические антигены микобактерий туберкулеза использована проба с АТР как наиболее доступная и информативная, применение которой подтверждено приказом ДЗМ [48, 51].

В ходе мониторинга на фоне лечения ГИБП 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 – 15 пациентам, ведолизумаб – семи пациентам (табл. 33).

Положительная конверсия пробы с АТР отмечена в 6,3% случаев (у 28 пациентов из 442 обследованных повторно, 95%ДИ 4,0-8,6%) (табл. 33).

На фоне лечения **инфликсимабом** появление положительной пробы отмечено в 6,6% случаев (у 12 пациентов 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 трех 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 дней, что составило 21,5 человеко-лет лечения. Усиление пробы с АТР на фоне лечения инфликсимабом в среднем отмечено через 786,7 дней (95%ДИ 1-1099) при медиане 629,0, что соответствует 133,3 человеко-лет.

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%). Средняя длительность лечения адалимумабом 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-лет лечения.

Из 81 пациента, получавшего **цертолизумаба пэгол** и обследованного повторно с применением пробы с АТР, положительная конверсия отмечена в 9,9% (у восьми пациентов, 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 дней, 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-году.

Среди 15 пациентов, получавших **голимумаб** и обследованных повторно с применением пробы с АТР, в 13,3% случаев отмечена положительная конверсия пробы (у двух 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 пациентов, 95%ДИ 20,3-93,9%). При лечении ведолизумабом отмечено только нарастание пробы с АТР (табл. 33, рис. 10).

Таблица 33 – Результаты повторных проб с АТР на фоне лечения ГИБП

ГИБП	Число пациентов с повторной пробой АТР	Результат повторной пробы с АТР (количество больных)								Длительность лечения до 1 конверсии
	абс.	Позитивная конверсия		Усиление пробы		Стабильная проба		Уменьшение пробы		
		абс.	% 95%ДИ	абс.	% 95%ДИ	абс.	% 95%ДИ	абс.	% 95%ДИ	человеко-годы
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	0	-	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	0	-	9	60,0 35,1-84,8	4	26,6 4,2-49,1	7,8
Ведолизумаб	7	0	-	4	57,0 20,3-93,9	3	42,8 6,0-79,6	0	-	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	-

Рисунок 10 – Длительность биологической терапии до развития случая заболевания туберкулезом

Таким образом, достоверных различий как в частоте развития случаев заболевания, так и в частоте положительных конверсий пробы с АТР, при лечении разными ингибиторами ФНО-α не отмечено. Полученные различия статистически не достоверны, однако была выявлена определенная тенденция: на фоне лечения инфликсимабом и цертолизумабом с большей частотой, по сравнению с другими препаратами, отмечены случаи развития активного туберкулеза; положительная конверсия и усиление пробы с АТР в большем проценте случаев отмечены на фоне лечения цертолизумаба пэголом и голимумабом.

Среди 28 пациентов с положительной конверсией пробы с АТР на фоне лечения ГИБП преобладали в возрасте от 30 до 50 лет – 14 из 28 пациентов (50,0%, 95%ДИ 30,6-69,4), в возрастных группах до 30 и после 50 лет распределение пациентов было одинаковое – по 7 (25,0%, 95%ДИ 8,2-41,7%) человек в группе, практически одинаковое количество мужчин и женщин – 15 (53,6%) и 13 (46,4%) соответственно. В 57,1% случаев эти пациенты на этапе базисной терапии получали глюкокортикостероиды, а в 46,4% – цитостатики/антиметаболиты. Только в 17,8% (5 пациентов) случаев

имелись сведения о туберкулезе в анамнезе. И в 42,8% (12 пациентов) случаев при рентгенологическом обследовании выявлены остаточные посттуберкулезные изменения в легких. В 14,3% случаев (четыре пациента) отмечен положительный результат пробы Манту. При оценке размера папулы пробы с АТР у этих пациентов в 89,3% (25 пациентов, 95%ДИ 77,3-100%) случаев результат пробы расценен как выраженный положительный или гиперергический.

Проведен сравнительный анализ данных скринингового обследования пациентов с ВЗК до начала лечения и пациентов с конверсией иммунологических проб на фоне биологической терапии (табл. 34). Пациенты с впервые выявленной положительной конверсией иммунологических проб на фоне биологической терапии имели сходную иммуносупрессивную базисную терапию, в большем проценте случаев было отмечено 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 пациентов до начала лечения ингибиторами ФНО-α и 42,8% у пациентов 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 34 – 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

После выявления положительной конверсии пробы с АТР на фоне лечения ингибиторами ФНО-α **превентивное противотуберкулезное лечение** проведено 19 (67,8%, 95%ДИ 49,8-85,9) пациентам. Не полный охват превентивной противотуберкулезной терапией пациентов с положительной конверсией – т.е. с высокой вероятностью развития ЛТИ – обусловлен совокупностью фактов, 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.

Из 11 заболевших туберкулезом пациентов, которым проба с АТР была проведена исходно, она была повторена у девяти пациентам (в двух других случаях в связи с наличием явных проявлений туберкулеза проба с АТР была сочтена лечащими врачами излишней).

В момент выявления туберкулеза проба с АТР сохранялась отрицательной только у одного из девяти пациентов, у восьми (88,8%) заболевших отмечена положительная конверсия, при чем во всех случаях размер впервые зарегистрированной папулы превышал 15 мм. Исходя из

этого, появление у пациента с ВЗК на фоне терапии ингибиторами ФНО-α положительной пробы с АТР значительно повышает шансы на развитие туберкулеза (ОШ = 115,7, 95%ДИ отношения шансов 14,0-958,1). Таким образом, проба с АТР при наличии факта ее положительной конверсии обладает достаточной диагностической эффективностью (93,4%) при достаточно сбалансированных специфичности (93,5%) и чувствительности (88,8%), что соответствует данным, полученным у пациентов без клинически значимой иммуносупрессии [42, 62, 63].

В ходе мониторинга на фоне лечения ГИБП **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 – двоим пациентам.

По результатам повторных проб Манту появление положительной пробы отмечено в 13% 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 пациентов, 95%ДИ 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-лет лечения.

Положительная конверсия пробы Манту отмечена в 14,3% на фоне лечения **цертолизумаба пэголом** (у двух пациентов из 14 пациентов, получавших этот препарат и обследованных повторно с применением пробы Манту, 95%ДИ 0-32,7%), и усиление пробы Манту — также в 14,3% (у двух пациентов, 95%ДИ 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 двум пациентам, и у обоих она оставалась стабильной (табл. 35).

Таблица 35 – Результаты повторных проб Манту на фоне лечения ГИБП

ГИБП	Число пациентов с повторной пробой Манту	Результат повторной пробы Манту (количество больных)								Длительность лечения до 1 конверсии (человеко-годы)
	абс.	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	0	-	3,7
Голимумаб	2	0	-	0	-	2	100	0	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	

Таким образом, достоверных различий в частоте положительных конверсий пробы с Манту при лечении разными ингибиторами ФНО-α не отмечено. Полученные различия статистически не были достоверны, однако тенденция, отмеченная ранее для пробы с АТР, сохранялась: больший процент положительных конверсий и усилений пробы Манту отмечен на фоне лечения цертолизумаба пэголом и голимумабом.

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

Резюме

Таким образом, из 14 заболевших туберкулезом на фоне биологической терапии пациентов — 11 пациентов получали лечение инфликсимабом, два пациента – цертолизумаба пэголом, одному пациенту был назначен адалимумаб. При этом длительность лечения инфликсимабом до развития туберкулеза составила 49,3 человеко-лет, при лечении цертолизумаба пэголом – 68 человеко-лет, адалимумабом – 414 человеко-лет.

Вероятность развития латентной туберкулезной инфекции оценивается по появлению положительной конверсии иммунологических проб на туберкулез (пробы с АТР и пробы Манту). На фоне применения ГИБП положительная конверсия пробы Манту впервые зарегистрирована у 13,0% обследованных (у 10,0% на инфликсимабе, 21,9% – на адалимумабе, 14,4% – на цертолизумаба пэголе). Причем на один случай конверсии пробы Манту приходилось 29,6 человеко/лет лечения инфликсимабом, 4,3 человеко/лет лечения адалимумабом, 3,7 человеко/года лечения цертолизумаба пэголом.

Положительная конверсия пробы с АТР впервые зарегистрирована на фоне биологической терапии в 6,3% случаев (на инфликсимабе — в 6,6%, на адалимумабе — в 3,8%, на цертолизумаба пэголу — в 9,9%, на голимумабе — в 13,3%). Причем на один случай конверсии пробы с АТР приходилось 21,5 человеко/года лечения инфликсимабом, 41,7 человеко/лет лечения

адалимумабом, 6,2 человеко/лет лечения цертолизумаба пеголом, 7,8 человеко/лет лечения голимумабом.

Достоверных различий как в частоте развития случаев заболевания, так и в частоте положительных конверсий пробы с АТР и пробы Манту, при лечении разными ингибиторами ФНО-α не отмечено. На фоне лечения инфликсимабом и цертолизумабом с большей частотой (по сравнению с другими препаратами) отмечены случаи развития активного туберкулеза; положительная конверсия и усиление пробы с АТР в большем проценте случаев отмечены на фоне лечения цертолизумаба пэголом и голимумабом. Однако полученные различия статистически не достоверны.

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

Также отмечено, что предшествующее применение иммуносупрессивных препаратов на этапе базисной терапии не коррелирует с частотой положительных конверсий иммунологических проб на фоне биологической терапии. Достоверно значимым фактором риска появления положительных конверсий иммунологических проб являются туберкулез в анамнезе и наличие посттуберкулезных изменений в легких, что свидетельствует о том, что у пациентов с ВЗК на фоне лечения ингибиторами ФНО-α происходит оживление туберкулезной инфекции.

По нашему мнению, тенденции достаточно ясные, а достоверные различия не достигнуты из-за малого числа наблюдений в исследовании. Полученные нами данные подтверждаются результатами опубликованных в литературе исследований, проведенными в иной эпидемической обстановке [123, 163].

ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА СЛУЧАЕВ ТУБЕРКУЛЕЗА, РАЗВИВШИХСЯ У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ФНО-АЛЬФА

На фоне лечения 446 пациентов с ВЗК ингибиторами ФНО-α туберкулез развился у 14 (3,1%, 95%ДИ 1,5-4,8%) пациентов. 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) [47]. Однако следует подчеркнуть, что показатель сформирован на основании учета пациентов, направляемых к фтизиатру, 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).

5.1. Характеристика пациентов, заболевших туберкулезом на фоне лечения ингибиторами ФНО-альфа

Все заболевшие впоследствии пациенты перед назначением ингибиторов ФНО-α прошли скрининговое обследование на туберкулез. Однако у трех заболевших до 2015 года туберкулезом, когда были введены клинические рекомендации по мониторингу туберкулезной инфекции у пациентов ревматологического профиля, получающих ГИБП [55], скрининговое обследование на туберкулез включало только рентгенологическое исследование.

Среди заболевших, возраст которых составлял от 18 до 68 лет на момент выявления, было восемь мужчин и шесть женщин; шесть пациентов получали терапию ГИБП по поводу болезни Крона, а восемь по поводу язвенного колита. 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, заболевшие туберкулезом пациенты не подвергались оперативному лечению по поводу ВЗК.

У заболевших туберкулезом пациентов с ВЗК не было выявлено достоверно более интенсивной иммуносупрессии: ГКС в качестве базисной терапии получали 12 пациентов (85,7%, среди не заболевших туберкулезом – 82,5%), а иммуносупрессоры (азатиоприн) и антиметаболиты по стандартным схемам лечения были назначены только девяти пациентам (64,0%, среди не заболевших туберкулезом – 58,3%).

Туберкулез в анамнезе отмечен у 7,1% заболевших (одна из 14 пациентов) и у 3,0% из не заболевших (25 из 832 обследованных, p = 0,913). Единственная заболевшая туберкулезом пациентка с перенесенным туберкулезом в анамнезе, 67 лет, имела кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах (при отрицательных пробах Манту и пробе с АТР, вследствие чего превентивная противотуберкулезная терапия ей назначена не была). У остальных 13 пациентов при скрининге изменений органов дыхания рентгенологическими методами выявлено не было.

При анализе клинико-рентгенологических и лабораторных характеристик туберкулезного процесса у больных ВЗК на фоне лечения ингибиторами ФНО-α отмечена разнообразность его проявлений (табл. 36).

Таблица 36 – Основные сведения о пациентах с воспалительными заболеваниями кишечника, заболевших туберкулезом на фоне лечения ингибиторами ФНО-альфа

№ п/п	Ф.И.О., пол, год рождения	Диагноз ВЗК*	Базисная терапия**	Лечение ингибиторами ФНО-альфа	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: колэктомию 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 Lnz, Mfx, 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 Cap, Mfx, Lnz, 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 Mfx, Cap, Pt 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 Mfx в связи с противопоказаниями к E, 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 Km, PAS 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. – цертолизумаба пэгол (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,	БК	МСЗ	10.2014 г. –	Инфильтративный туберкулез	Проведена интенсивная фаза

	1996		ГКС	01.2016 г. – инфликсимаб (9 инфузий) 01–05.2017 г. – цертолизумаба пэгол (5 введений)	нижней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ+, ЛУ не выявлена. Инфильтративно-язвенный туберкулез ЛБ$_8$.	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 бронхов 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	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 – К50), ЯК – язвенный колит (код по МКБ-10 – К51)

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

*** РХТ – режим химиотерапии; ПТП – противотуберкулезные препараты; Bdq – бедаквилин, Mfx – моксифлоксацин, Cap – капреомицин, Pt – протионамид, Lnz – линезолид, Am – амикацин, Km – канамицин, Cs – циклосерин, H – изониазид, Mer - меропенем

5.2. Характеристика туберкулезного процесса, развившегося у больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа

Туберкулезный процесс у заболевших был представлен самыми различными формами (табл. 37). 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 полисерозит (плеврит и перикардит). У трех пациентов процесс в легких имел диссеминированный характер, у одного из них – также в сочетании с поражением бронхов. Еще у трех пациентов туберкулез имел выраженные черты первичного с поражением внутригрудных лимфоузлов и легких (в одном случае – с лимфобронхиальным свищем). У трех пациентов туберкулезный процесс имел генерализованный характер. В одном случае легочный процесс был представлен казеозной пневмонией и туберкулезные очаги были также обнаружены в печени, селезенке, почках. 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. Наличие полостей распада выявлено только у 4 из 14 заболевших (28,6%).

Бактериовыделение зафиксировано у 12 из 14 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.

Таблица 37 – Характеристики туберкулезного процесса, развившегося у больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне терапии ингибиторами ФНО-α

	Количество больных (*n* = 14)	
	абс.	%
Форма туберкулеза		
Инфильтративный	5	35,7
Диссеминированный	3	21,4
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.

5.3. Особенности иммунного ответа на специфический туберкулезные антигены у пациентов, заболевших туберкулезом

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 виража 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.

Из 11 пациентов, впоследствии заболевших туберкулезом, которым исходно была проведена проба с АТР, 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 превышали 15 мм. Следует отметить, что при разнообразии клинических и рентгенологических проявлений развившегося на фоне биологической терапии туберкулеза иммунологические реакции были однотипны с преобладанием выраженных положительных и гиперергических результатов.

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.

5.4. Особенности биологической терапии пациентов, заболевших туберкулезом

Среди заболевших туберкулезом 11 пациентов получали лечение инфликсимабом (5,0% от 221 получавших этот препарат, 95%ДИ 2,0–7,9%), два пациента получали цертолизумаба пэгол (1,8% от 114 лечившихся этим препаратом, 95%ДИ 0–4,2%) и один – адалимумаб (0,5% лечившихся, 95%ДИ 0–1,4%). 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 колебалась от трех недель до 3,5 лет. Период лечения, приходившийся на один случай заболевания туберкулезом, составил для инфликсимаба 49,3 человеко–лет, для цертолизумаба пэгола – 414 человеко–лет и для адалимумаба – 68 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).

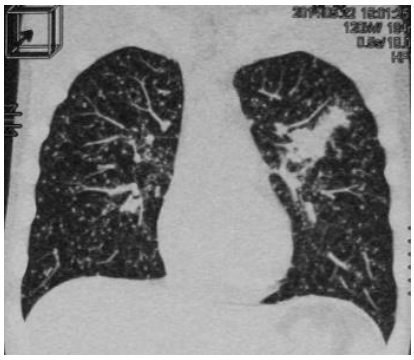
5.5. Особенности противотуберкулезной терапии пациентов, заболевших туберкулезом, с клиническими примерами

Лечение пациентов проводили в соответствии с действующими Федеральными клиническими рекомендациями с учетом спектра лекарственной устойчивости выделенных микобактерий [52]. 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 продолжали базисную терапию по поводу ВЗК, включавшую салицилаты (сульфасалазин, месалазин) и ГКС с системным действием, причем приходилось учитывать снижение эффективности последних при одновременном приеме рифампицина, мощного индуктора микросомальных ферментов печени. При обострении 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.

Клиническое наблюдение 1. Пациент Б, 29 лет, с 2010 г. страдающий язвенным колитом. В качестве базисной терапии получал сульфасалазин, глюкокортикостероиды (в максимальной дозе 30 мг/сутки в пересчете на преднизолон *per os*), 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. 11 а, б).



а.

б.

Рисунок 11 - Больной Б., 29 лет. МСКТ 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

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 дозу метилпреднизолона увеличивали до 32 мг в сутки, также получал месалазин 3,0 г 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. 12 а, б). 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.

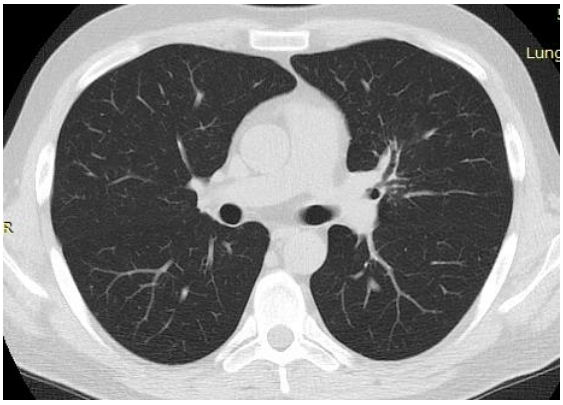
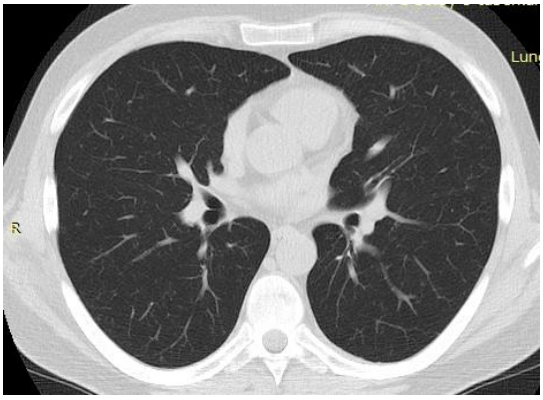
а.	б.
	

Рисунок 12 – Больной Б., 29 лет. МСКТ 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

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% случаях 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 при регулярном наблюдении пациентов у фтизиатра позволяло добиться излечения с минимальными остаточными изменениями даже при распространенных процессах. Примером служит клиническое наблюдение 2.

Клиническое наблюдение 2. Пациент В., 28 лет, с 2006 г. страдает болезнью Крона, получал лечение ГКС (в максимальной дозе 30 мг/сутки в пересчете на преднизолон *per os*), 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 МСКТ органов грудной клетки от 05 ноября 2013 г. выявлены участок инфильтрации легочной ткани в верхней доле левого легкого, очаги обсеменения, выпот в полость перикарда и двусторонний гидроторакс (рис. 13 а, б, в). 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/сутки), месалазин (3,0г в сутки).

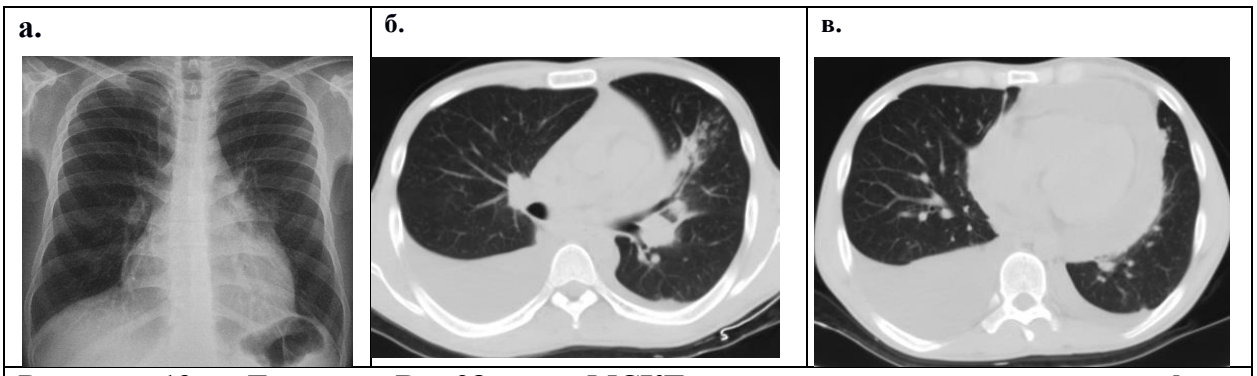


Рисунок 13 - Больной В., 28 лет. МСКТ органов грудной клетки на фоне противотуберкулезного лечения (практически полное рассасывание инфильтрации в легочной ткани и жидкости в плевральных полостях и полости перикарда): а, б – срезы в коронарной проекции, в – реконструкция в аксиальной проекции

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. 14 а, б, в). Пациент продолжил наблюдение у фтизиатра по месту жительства, в октябре 2015г. констатировано клиническое излечение.

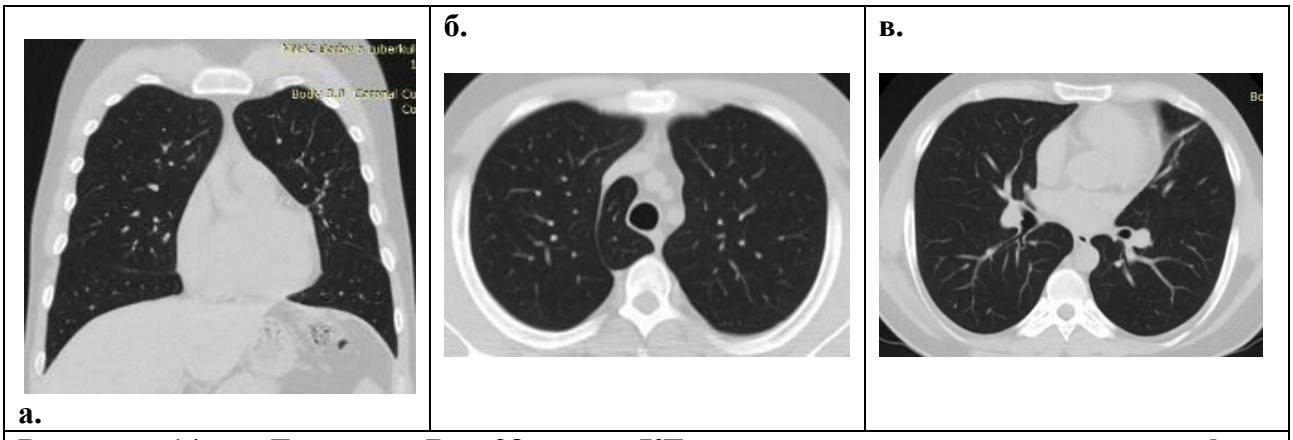


Рисунок 14 - Больной В., 28 лет. КТ органов грудной клетки на фоне противотуберкулезного лечения (практически полное рассасывание инфильтрации в легочной ткани и жидкости в плевральных полостях и полости перикарда): а, б – срезы в аксиальной проекции, в – реконструкция в корональной проекции

В итоге, клиническое излечение констатировано у 10 пациентов, они продолжают наблюдаться фтизиатром (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 дальнейшем в ряде случаев интенсивной иммуносупрессии

ГКС и цитостатиками, не отмечено. Четыре пациента 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 туберкулезом. У наблюдаемых нами 446 пациентов, помимо активного туберкулеза, на фоне биологической терапии в 2,7 % случаев (12 из 446 пролеченных ГИБП, 95%ДИ 1,2-4,2%) были выявлены и иные заболевания: у шести пациентов развилась неспецифическая пневмония, у одного пациента пневмония имела вирусную природу, у трех – выявлен саркоидоз легких, а также по одному случаю идиопатического фиброзирующего альвеолита и двустороннего неспецифического плеврита.

Возможность нетуберкулезного инфекционного либо иммунного воспаления необходимо обязательно учитывать при проведении дифференциально-диагностических мероприятий при развитие респираторной симптоматики у пациентов с ВЗК на фоне лечения ингибиторами ФНО-α. Возможные диагностические трудности иллюстрируют клинические наблюдения 3 и 4.

Клиническое наблюдение 3. Больной К., 38 лет, с 2008 г. получал лечение по поводу саркоидоза ВГЛУ и легких плаквенилом, системными ГКС (в максимальной дозе 30 мг/сутки в пересчете на преднизолон *per os*) до 2009 г. – с эффектом. В 2009 г установлен диагноз язвенного колита, по поводу которого проведен курс лечения метронидазолом и сульфасалазином, 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. 15 а, б, в). В дифференциально-диагностическом ряду рассматривали туберкулез, саркоидоз, злокачественный опухолевой процесс.

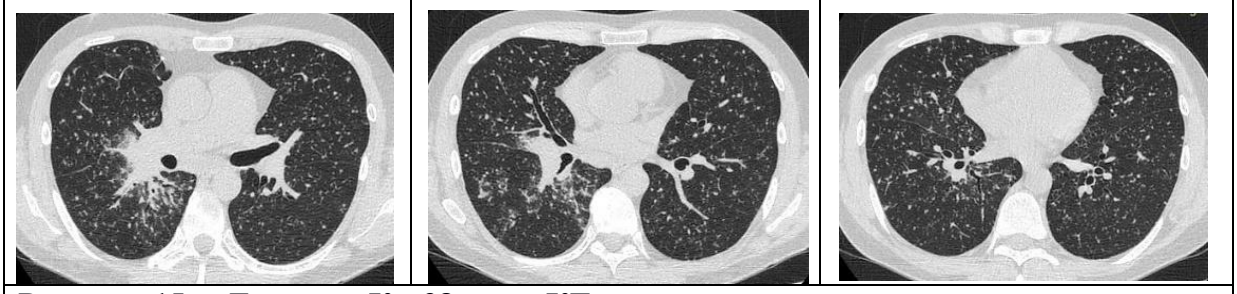


Рисунок 15 – Больной К., 38, лет. КТ органов грудной клетки при выявлении изменений в легочной ткани: а, б, в – срезы в аксиальной проекции

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, 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 достигнута полная нормализация состояния, стойкое прекращение бактериовыделения, рассасывание легочной диссеминации (рис. 16 а, б, в), излечение туберкулеза бронхов. Пациент выписан под наблюдение филиала по месту жительства для продолжения лечения до завершения основного курса и подтверждения клинического излечения.

Рисунок 16 – Больной К., 38 лет. МСКТ органов грудной клетки на фоне противотуберкулезного лечения (рассасывание очагово-инфильтративных изменений, нормализация правого корня): а, б, в – 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 (3,0г в сутки), системные ГКС (в максимальной дозе 30 мг/сутки в пересчете на преднизолон *per os*). В связи с отсутствием эффекта 13 июля 2017 г. пациенту выполнено однократное введение голимумаба, а 17 июля 2017 г. выполнена колопроктэктомия с формированием илеостомы по Бруку. 19 июля 2017 г. развилась клиника двусторонней пневмонии (рис. 17 а, б).

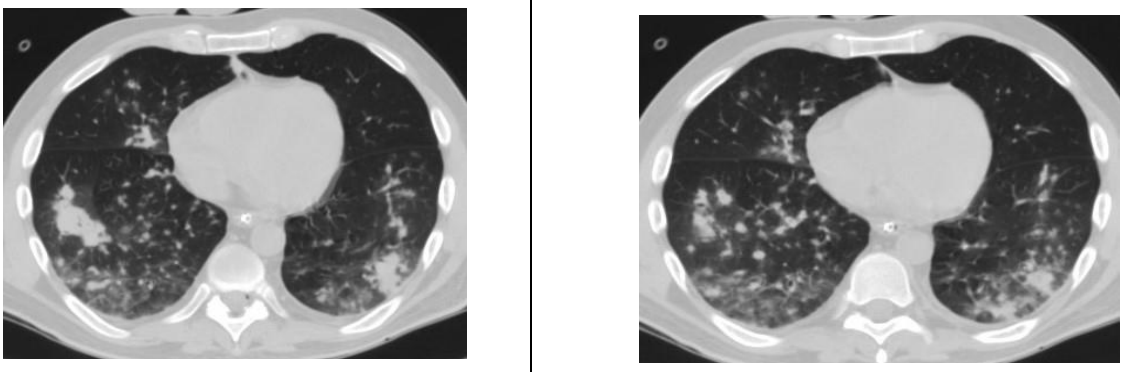


Рисунок 17 – Больной Ф., 45 лет. МСКТ органов грудной клетки при выявлении изменений в легочной ткани (многочисленные очаги, местами сливного характера, в обоих легких): а, б – срезы в аксиальной проекции

Терапия антибактериальными препаратами широкого спектра действия (меропенем, ципрофлоксацин) в течение 10 дней с эффектом. При

контрольной МСКТ органов грудной клетки отмечено практически полное рассасывание инфильтрации с формированием поствоспалительного пневмофиброза (рис. 18 а, б).

а.	б.

Рисунок 18 – Больной Ф., 45 лет. МСКТ органов грудной клетки на фоне 10-тидневной терапии ципрофлоксацином и меропенемом (практически полное рассасывание очагов и зон инфильтрации легочной ткани с формированием пневмофиброза): а, б – срезы в аксиальной проекции

Резюме

На фоне лечения 446 пациентов с ВЗК ингибиторами ФНО-α туберкулез развился у 14 (3,1%, 95%ДИ 1,5-4,8%) пациентов.

Заболевшие туберкулезом пациенты разных возрастных категорий имели различную длительность основного заболевания, не отличались более тяжелым течением воспалительных заболеваний кишечника, базисную иммуносупрессивную терапию получали в стандартных схемах (получали 85,7% заболевших, иммуносупрессоры (азатиоприн) и антиметаболиты — 64,0% пациентов.

Все заболевшие впоследствии туберкулезом пациенты перед назначением ингибиторов ФНО-α прошли скрининговое обследование на туберкулез. Сведения о туберкулезе в анамнезе отмечены у одной пациентки (7,1% заболевших). У остальных 13 пациентов при скрининге изменений органов дыхания рентгенологическими методами не было выявлено.

Туберкулезный процесс у заболевших был представлен самыми различными формами, в большинстве случаев (78,6%) с поражением только органов грудной клетки, а в ряде (21,4%) — имел генерализованный характер. В 28,6 % случаев выявлено наличие полостей распада.

Бактериовыделение зафиксировано у 85,7% заболевших, с МЛУ — в 33,3% случаев бактериовыделения.

Таким образом, достоверно выраженных взаимосвязей между особенностями течения ВЗК, предшествующей иммуносупрессивной терапией и развитием туберкулеза на фоне лечения ингибиторами 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 не установленных контактах в ходе лечения.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным является, несмотря на проводимую пациентам иммуносупрессивную терапию, приемлемым методом мониторинга ЛТИ, поскольку адекватно отражает риск клинической манифестации туберкулеза. Так, из 9 заболевших пациентов, которым проведена повторно проба с АТР в момент выявления активного туберкулеза, у восьми (88,8%) пациентов отмечена положительная конверсия.

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 от, например, ВИЧ-инфекции.

Несмотря на сопутствующую патологию и ограничение в выборе противотуберкулезных препаратов вследствие тяжелой патологии пищеварительного тракта, лечение туберкулеза у больных ВЗК было высоко эффективно. 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 было необходимо продолжение иммуносупрессивной (глюкокортикостероидами в дозе 0,5–1,0 мг/кг) и противовоспалительной терапии препаратами производными аминосалициловой кислоты, что не сказывалось на переносимости противотуберкулезного лечения.

ГЛАВА 6. ОПТИМИЗАЦИЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ ФНО-АЛЬФА

Несмотря на сравнительно небольшую фоновую распространенность туберкулезной инфекции (посттуберкулезных изменений и ЛТИ) среди больных ВЗК, представленные в предыдущих главах результаты исследования доказывают, что больные ВЗК, получающие ингибиторы ФНО-α, формируют группу высокого риска заболевания туберкулезом, с увеличением заболеваемости в сравнении с общей популяцией не менее, чем в 5-10 раз [151, 156, 235, 238]. Это связано в первую очередь с непосредственным действием того или иного генно-инженерного биологического препарата.

Снижение опасности заболевания туберкулезом в группах риска, обусловленных различными биологическими факторами, представляет собой серьезную задачу противотуберкулезной службы во всем мире [234].

Ключевым моментом снижения риска развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО-α является постоянное фтизиатрическое сопровождение больных ВЗК, получающих данные препараты, как группы высокого риска. Алгоритм комплекса мероприятий по профилактики туберкулеза должен включать скрининг на туберкулез перед назначением и мониторинг в ходе лечения ингибиторами ФНО-α, а также при выявлении показаний проведение превентивного противотуберкулезного лечения. Обследование на туберкулез как перед назначением, так и в ходе лечения биологическими препаратами должно включать рентгенологическое исследование и проведение иммунологических проб [10].

6.1. Оценка эффективности мероприятий по профилактике туберкулеза у больных воспалительными заболеваниями кишечника, получающих лечение ингибиторами ФНО-α

До 2014 года не существовало четких рекомендаций относительно мониторинга туберкулезной инфекции у пациентов, получающих ингибиторы ФНО-α. После опубликования результатов исследования по мониторингу туберкулезной инфекции у больных ревматологического профиля [10], с 2015 года данный принцип ведения больных был четко соблюдаем у всех пациентов, получающим ингибиторы ФНО-α, в том числе больных воспалительными заболеваниями кишечника.

Алгоритм мониторинга туберкулезной инфекции у пациентов, получающих ингибиторы ФНО-α, включал обследование на туберкулез перед назначением данных препаратов, а также мониторинговые обследования один раз в шесть месяцев в ходе проведения биологической терапии.

Таким образом, пациенты, получавшие ингибиторы ФНО-α, были разделены на 2 группы:

1. С 2009 года по конец 2014 года (до введения алгоритма обследования на туберкулез) – 135 больных;
2. С 2015 года по конец 2018 года (после введения алгоритма обследования на туберкулез) – 331 больной.

Пациенты в обеих группах не отличались по объему базисной иммуносупрессивной терапии на ранних этапах, были идентичны по возрастному составу.

Среди 135 пациентов, наблюдавшихся с 2009 по 2014 гг. на фоне биологической терапии, выявлено восемь (5,9%, 95%ДИ 1,9-9,9%) пациентов с активным туберкулезом, из них два пациента вообще не проходили скрининговое обследование и не наблюдались в центре до момента заболевания. Из восьми заболевших в период с 2009 по 2014 года у троих пациентов не пройден полноценный скрининг перед назначением генно-инженерных биологических препаратов: двое пациентов попали под наблюдение центра уже заболевшими (по данным медицинской документации они прошли только рентгенологическое исследование), одному пациенту на этапе скрининга проведено только рентгенологическое

исследование. На фоне лечения ингибиторами ФНО-α из шести пациентов, наблюдавшихся в МНПЦ БТ, полноценный мониторинг, включавший повторный пробы с АТР и рентгенологическое исследование прошли только трое больных. Еще трое заболевшим на этапе мониторинга проведено только рентгенологическое исследование (табл. 38).

Среди 331 пациента, наблюдавшегося с 2015 по 2018 гг. на фоне лечения ингибиторами ФНО-α, шесть (1,8%, 95%ДИ 0,4-3,3%) пациентов заболело активным туберкулезом. Все прошли полное скрининговое обследование до начала лечения и наблюдались один раз в шесть месяцев во время приема ингибиторов ФНО-α. Каждое обследование включало рентгенологическое исследование и иммунологические пробы (табл.38).

Таблица 38. – Сравнительный анализ данных пациентов и алгоритма фтизиатрического обследования до и после введения клинических рекомендаций в 2015 году

Характеристика больных	*Количество пациентов за период 2009-2014*	*Количество пациентов за период 2015-2018*
Количество обследованных больных с ВЗК	135	331
Язвенный колит	3	2
Болезнь Крона	3	4
Средний возраст	35,6	36,1
Объем базисной терапии		
Глюкокортикостероиды	4	6
Цитостатики/антиметаболиты	4	4
Скрининг		
Проба с АТР	5	6
Рентгенологическое исследование	6	6
Мониторинг	6	6
Проба с АТР	3	6
Рентгенологическое исследование	6	6
Без скрининга и мониторинга в МНПЦ БТ	2	-
Количество заболевших туберкулезом на фоне лечения ингибиторами ФНО-α	**8**	**6**
Относительный риск развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО-α 0,49 при 90%ДИ 0,33-0,73 Различия статистически значимы		

Следует отметить, что длительность лечения ингибиторами ФНО-α до развития признаков активного туберкулеза не зависела от объема и кратности обследования на туберкулез: у пациентов в обеих группах туберкулез развивался в различные сроки – от трех недель до 3,5 лет максимально (см. глава 5, табл. 36).

При анализе клинических форм туберкулеза в обеих группах были представлены как распространенные процессы с множественной локализацией, так и ограниченные только с поражением легких (см. глава 5,

табл. 36).

Это позволяет сделать вывод, что характер туберкулезного процесса и сроки его развития у больных ВЗК на фоне лечения ингибиторами ФНО-α не зависят от кратности и объема обследования на туберкулез, а в большей степени связаны с непосредственным действием биологических препаратов данной группы.

По данным исследования, после введения с 2015 года строгого алгоритма обследования на туберкулез больных ВЗК относительный риск развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО-α снизился в 2 раза (ОР 0,49 при 90%ДИ 0,33-0,73).

Таким образом, скрининг на туберкулез перед началом терапии и регулярный мониторинг в ходе лечения ингибиторами ФНО-α являются ключевыми механизмами снижения риска развития туберкулеза за счет определения у пациентов факторов риска развития туберкулеза (остаточных посттуберкулезных изменений, сведений о туберкулезе в анамнезе, ЛТИ) и раннего выявления признаков специфического иммунного ответа на туберкулезные антигены.

6.2. Характеристика больных воспалительными заболеваниями кишечника, получавших превентивное противотуберкулезное лечение

Опыт работы с больными ВИЧ-инфекцией, с тесными контактами с больными туберкулезом показал, что наиболее эффективной (если не единственной) мерой по снижению риска развития туберкулеза является назначение противотуберкулезных препаратов в виде химиопрофилактики или превентивного противотуберкулезного лечения [8, 59, 70, 75].

Так, в данном исследовании для снижения риска развития активного туберкулеза у больных ВЗК на фоне терапии ингибиторами ФНО-α при выявлении показаний пациентам проводили превентивную терапию (ППТ).

Показаниями для проведения превентивной терапии служили:

1. Выявление положительных иммунологических проб с констатацией наличия латентной туберкулезной инфекции (при отсутствии

клинико-рентгенологических проявлений туберкулеза)

2. Наличие посттуберкулезных изменений

3. Перенесенный туберкулез в анамнезе

Также при установлении показаний к проведению, при определении объема и длительности превентивной противотуберкулезной терапии учитывали наличие дополнительных факторов риска (эпидемиологических, медицинских, социальных).

Объем и длительность превентивной химиотерапии у больных ВЗК при наличие показаний определяли в рамках международных и российских клинических рекомендаций с индивидуальным подходом и учетом состояния и возможной переносимости противотуберкулезных препаратов [10, 55].

По результатам проведенного скрининга **перед началом лечения ингибиторами ФНО-α,** превентивное противотуберкулезное лечение было назначено 36 из 832 обследованных пациентов (4,3%, 95%ДИ 2,9-5,7%), 20 (2,4%, 95%ДИ 1,4-3,4%) пациентов с болезнью Крона, 16 (1,9%, 95%ДИ 0,9-2,8%) – с язвенным колитом.

Превентивное противотуберкулезное лечение в 42% (15 из 36 пациентов, 95%ДИ 25-58,3%) случаев было назначено пациентам в возрасте от 30 до 50 лет, в возрастных группах до 30 лет и старше 50 лет процентное соотношение было одинаково – около 30%. В 64% (23 из 36 пациентов, 95%ДИ 47,6-80,1%) случаев это были лица мужского пола.

При оценке базисной терапии ВЗК эти больные только в 44,4% (16 из 36 пациентов, 95%ДИ 27,6-61,2%) случаев получали лечение глюкокортикостероидами и в 50% (18 из 36 пациентов, 95%ДИ 33,1-66,9%) случаев – лечение цитостатиками/антиметаболитами. Среди всех обследованных на скрининге пациентов ГКС были включены в базисную терапию в 82,5% случаев, а антиметаболиты/цитостатики – в 58,3%.

В 33,3% (12 из 36 пациентов, 95%ДИ 17,4-49,3%) случаев эти пациенты имели в анамнезе сведения о перенесенном туберкулезе и в 38,9% (14 из 36

пациентов, 95%ДИ 22,4-55,4%) случаев при рентгенологическом обследовании у них выявлены посттуберкулезные изменения в легких.

При оценке иммунного ответа на специфические туберкулезные антигены положительный результат пробы Манту выявлен в 94,7% случаев (18 из 19 обследованных с помощью пробы Манту, 95% ДИ 84,0-100%), причем у 14 (73,7% от обследованных) пациентов результат расценен как выраженный положительный или гиперергический.

Проба с АТР проведена 32 (88,9%, 95%ДИ 78,6-99,1%) пациентам, которым в последствии назначено превентивное противотуберкулезное лечение, из них положительный результат получен в 90,6% случаев (29 из 32 пациентов, 95%ДИ 80,1%-100%), причем у 26 пациентов (81,2% от обследованных) результат расценен как выраженный положительный или гиперергический.

В последующем, **на фоне лечения ингибиторами ФНО-**α, во время мониторинга туберкулезной инфекции еще у 19 (из 446 получавших лечение ингибиторами ФНО-α, 4,3%, 95%ДИ 2,4-6,1%) пациентов были выявлены показания к проведению превентивной противотуберкулезной терапии.

Среди них также незначительно преобладали пациенты в возрасте от 30 до 50 лет – 47,4% (9 из 19 пациентов), а в группах до 30 и старше 50 лет отмечено равное процентное распределение – по 26,3% (по 5 пациентов). Мужчин и женщин было 57,9% и 42,1% соответственно. Только в 26,3% случаев у этих пациентов базисная терапия ВЗК включала глюкокортикостероиды и в 47,3% цитостатики/антиметаболиты. Тогда как среди всех обследованных на скрининге пациентов ГКС были включены в базисную терапию в 82,5% случаев, а антиметаболиты/цитостатики – в 58,3%.

Сведения о перенесенном туберкулезе в анамнезе имелись в 26,3% случаев (5 из 19 пациентов). А в 36,8% случаев (7 из 19 пациентов) при рентгенологическом обследовании отмечены посттуберкулезные изменения в

легких. Проба Манту проведена только восьми пациентам (42,1%), в 87,5% случаев имела выраженный положительный или гиперергический характер.

Как более достоверный метод выявления иммунного ответа на специфические антигены микобактерий, у таких пациентов в основном использовалась проба с АТР, она проведена в 94,7% случаев (18 из 19 пациентов), и у 17 (94,4%) пациентов результат пробы был положительный, причем у всех отмечена папула 15 мм и более. При этом в целом на этапе скрининга положительный результат пробы с АТР выявлено только в 3,7% случаев.

Так, **всего на этапе скрининга и в ходе лечения ингибиторами ФНО-**α превентивная противотуберкулезная терапия назначена в общей сложности 55 пациентам. Показаниями для ее проведения являлись (в различных сочетаниях): положительная проба с АТР (ППТ назначена 46 из 50 обследованных с пробой АТР, 92,0%), выраженные положительные и гиперергические результаты пробы Манту (ППТ назначена 21 из 27 обследованных с пробой Манту, 77,8%), выявление посттуберкулезных изменений со стороны органов дыхания при рентгенологическом обследовании (38,2%, 21 из 55 обследованных рентгенологически и получавших ППТ), туберкулез в анамнезе (30,1%, 17 из 55 пациентов получавших ППТ).

Таким образом, пациенты, у которых были выявлены показания к проведению курса превентивного противотуберкулезного лечения как на этапе скрининга, так и на фоне биологической терапии, не отличались более выраженной иммуносупрессивной базисной терапией, в большем проценте случаев были отмечены наличие туберкулеза в анамнезе (30,1% у лиц, которым показано было превентивное лечение и 3,2% у не имевших показаний к превентивному лечению после скрининга) и остаточные посттуберкулезные изменения в легких (38,2% у пациентов, которым было показано превентивное лечение и 3,0% у не имевших показаний к превентивному лечению после скрининга), а также положительный результат

пробы с АТР (92,0% у пациентов, которым было показано превентивное лечение и 3,7% у не имевших показаний к превентивному лечению после скрининга).

6.3. Объем, длительность и переносимость превентивного противотуберкулезного лечения, проводимого больным воспалительными заболеваниями кишечника

Превентивное противотуберкулезное лечение назначали на 12 недель, в большинстве случаев проводили монотерапию изониазидом (78,2%, 43 из 55 пациентов), 10 (18,1%) пациентов получали два препарата (изониазид и пиразинамид – восемь пациентов, изониазид и этамбутол – два пациента), один – изониазид, пиразинамид и этамбутол, и еще один пациент – изониазид, этамбутол, моксифлоксацин. Несмотря на тяжелую патологию кишечника, пациенты переносили противотуберкулезные препараты вполне удовлетворительно и лишь в одном случае (1,8%) пришлось отменить прием изониазида с пиразинамидом из-за усугубления гастроинтестинальной симптоматики к концу второй недели приема данных препаратов.

6.4. Мониторинг иммунологических проб после проведения превентивного противотуберкулезного лечения больным воспалительными заболеваниями кишечника

В дальнейшем, на фоне лечения ингибиторами ФНО-α, непосредственно после проведения курса превентивной противотуберкулезной терапии у 37 (из 55 получавших ППТ, 67,3%) 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 ППТ 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 ППТ, 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).

Резюме

Таким образом, комплекс мероприятий по профилактике и снижению риска развития туберкулеза у больных воспалительными заболеваниями кишечника, должен включать не только скрининговое обследование на туберкулез перед назначением ингибиторов ФНО-α, но и регулярный мониторинг один раз в шесть месяцев на фоне проведения биологической терапии. Обследование на туберкулез должно включать рентгенологическое исследование и повторные пробы с АТР. Соблюдение алгоритма обследования на туберкулез больных ВЗК, получающих ингибиторы ФНО-α, в 2 раза снижает риск развития туберкулеза.

Проведение превентивного противотуберкулезного лечения больным ВЗК как на этапе скрининга, так и в ходе лечения ингибиторами ФНО-α при наличии показаний, в 4 раза снижает риск развития туберкулеза, несмотря на выраженное иммуносупрессивное действие данных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы ФНО-α высоко эффективны при лечении больных ВЗК. Однако применение этих препаратов значительно повышает риск развития туберкулеза, в зависимости от применяемого препарата и эпидемической ситуации по туберкулезу в конкретной стране, что делает эту проблему особенно актуальной в России.

С учетом тяжести течения ВЗК и необходимости практически пожизненного применения ингибиторов ФНО-α, пациенты с данной патологией нуждаются в постоянном фтизиатрическом сопровождении для обеспечения безопасности в отношении риска развития туберкулеза.

Целью данного исследования была разработка комплекса мероприятий по профилактике, выявлению и лечению туберкулезной инфекции для повышения безопасности лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа больных воспалительными заболеваниями кишечника.

В ГБУЗ «Московский научно-практический центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» в течение 2009-2018 гг. проведен скрининг туберкулезной инфекции у 832 больных воспалительными заболеваниями кишечника, 446 (53,6%) из которых затем обследовались на туберкулез в ходе лечения генно-инженерными биологическими препаратами (от 1 до 11 раз). Обследование с целью скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции включало: сбор анамнеза, жалоб, физикальное обследование, рентгенологическое обследование, применение иммунологических проб, микробиологические исследования. Обследование в ходе лечения проводили не реже 1 раза в 12 месяцев, в большинстве случаев – 1 раз в 6 месяцев. При появлении жалоб и симптоматики, схожей с проявлениями туберкулеза, пациенты с ВЗК направлялись на внеочередное обследование к фтизиатру.

Общая характеристика пациентов

Пациенты были направлены на обследование из различных учреждений Москвы и Московской области. Среди 832 пациентов с ВЗК, у

462 (55,5%, 95%ДИ 52,1-58,9%) диагностирована болезнь Крона, а у 370 (44,5%, 95%ДИ 41,0-47,8%) – язвенный колит. В исследование было включено 443 (53,2%, 95%ДИ 49,8-56,6%) мужчины и 389 (46,7%, 95%ДИ 43,3-50,1%) женщин. Возраст мужчин и женщин варьировал от 14 до 76 лет, составляя в среднем 33,6 года (95%ДИ 32,4–34,8 года) у мужчин и 36,5 года (95%ДИ 35,1–37,8 года) у женщин. При статистическом сопоставлении частоты диагностики болезни Крона и язвенного колита в различных возрастных и половых группах достоверных закономерностей выявлено не было.

Проведена оценка **характера и тяжести течения воспалительных заболеваний кишечника** у обследованных больных. Продолжительность ВЗК у пациентов составляла от одного года до 32 лет, в 41,8% случаев она составила более 5 лет. Течение ВЗК у всех пациентов было достаточно тяжелым (что соответствует показаниям к назначению ГИБП). Кишечные осложнения (наружные и внутренние свищи, стриктуры желудочно-кишечного тракта, анальные трещины, абсцессы и инфильтраты брюшной полости) отмечены у 138 (16,8%, 95%ДИ 14,2-19,3%) пациентов, в большинстве случаев они имели место у больных болезнью Крона (97,1% из всех больных с выявленными осложнениями, 95%ДИ 94,3-99,9%). Системные (поражение глаз, артриты и артралгии, узловая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит) – у 97 (11,8%, 95%ДИ 9,6-14,0%) пациентов, существенных различий в группах ВЗК не выявлено. Оперативное вмешательство по поводу ВЗК и их осложнений проведено 97 (11,8%, 95%ДИ 9,6-14,0%) пациентам, в большинстве случаев (96%) операции проведены больным с болезнью Крона. Пациенты, которым была показана терапия ингибиторами ФНО-α, имели высокую активность основного заболевания.

Подавляющее большинство пациентов к моменту скрининга уже получали **базисную иммуносупрессивную терапию** в различных комбинациях. Из 832 больных на этапе базисной терапии 687 (82,6%, 95%ДИ

80,0-85,6%) человек лечили системными глюкокортикостероидами, а 485 (54,9-61,6%) пациентов принимали цитостатики и антиметаболиты (азатиоприн, метотрексат). Начальная суточная доза глюкокортикостероидов составляла 1-2 мг/кг и оставалась на уровне 30-60 мг/сутки в зависимости от тяжести состояния. Комбинированную базисную терапию (ГКС + цитостатики или антиметаболиты) проводили в 49,6% случаев, а монотерапию одним из иммуносупрессивных препаратов – в 41,7% случаев. Без применения иммуносупрессивных препаратов лечили всего 73 пациента (8,7%, 95%ДИ 6,8-10,7%). Режим базисной иммуносупрессивной терапии включенных в исследование пациентов соответствовал стандартам ведения больных ВЗК.

Результаты скрининга на туберкулез больных воспалительными заболеваниями кишечника перед назначением ингибиторов ФНО-α

Перед началом лечения ингибиторами ФНО-α возникла необходимость уточнения наличия у больных ВЗК **проявлений туберкулезной инфекции**.

При анализе анамнестических данных сведения о перенесенном ранее туберкулезе были получены у 25 пациентов (3,0%, 95%ДИ 1,8-4,2%). В ходе скрининга при рентгенологическом исследовании у 46 (5,5%, 95%ДИ 4,0-7,0%) пациентов выявлены изменения в органах грудной клетки, подозрительные в отношении туберкулеза, потребовавшие дополнительного обследования: у 29 (6,3%) из 462 пациентов с болезнью Крона, у 17 (4,6%) из 370 – с язвенным колитом. При этом, в 3,2% случаев (у 27 из 832 обследованных пациентов, 95%ДИ 2,0-4,5%, или у 27 из 46 пациентов с патологией в легких – 58,7%, 95%ДИ 44,4-72,9%) выявленные изменения в органах грудной клетки представлены характерными для перенесенного туберкулеза остаточными изменениями (кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах и/или легочной ткани, фиброзные изменения легочной ткани и плевральных листков). У остальных 19 из 46 пациентов (41,3%, 95%ДИ 27,0-55,5%) патология в органах дыхания не имела связи с туберкулезом. Легочные изменения имели неспецифическую природу у 12

пациентов (26% от числа пациентов с рентгенологической патологией), эти изменения были преимущественно представлены пневмосклерозом и плевральными наслоениями как последствие неспецифических воспалительных процессов, проявлениями хронического бронхита и прочее. Кроме того, у семи пациентов рентгенологическая картина была обусловлена ранее диагностированными фоновыми заболеваниями: саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких у пяти больных, идиопатическим фиброзирующим альвеолитом – у двух больных (4,3% от лиц с рентгенологической патологией).

С учетом того, что достоверно значимых различий при анализе результатов исследования в группах больных болезнью Крона и язвенным колитом не было выявлено, в дальнейшем результаты приведены по общей группе больных воспалительными заболеваниями кишечника.

Дли оценки **состояния латентной туберкулезной инфекции** в ходе скрининга пациентам проводили иммунологические пробы.

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л в качестве скринингового метода обследования использована у 267 из 832 (32%, 95%ДИ 28,9-35,3%) пациентов. Положительный результат получен у 77 из 267 обследованных пациентов (28,8%, 95%ДИ 23,4-34,3%). Выраженные и гиперергические результаты туберкулиновой пробы в целом наблюдались у 25 (9,4%, 5,8-12,9%) обследованных.

При оценке результатов пробы Манту у больных ВЗК в зависимости от пола достоверно (p = 0,039 по критерию χ^2) выявлено, что среди мужчин положительный результат пробы Манту получали чаще, чем у женщин. Так, положительный результат пробы Манту отмечен у 48 мужчин (34,3%, 95%ДИ 26,4-42,1%) и у 29 женщин (22,8%, 95%ДИ 15,5-30,1%). При этом, выраженный положительный и гиперергический результаты отмечены у 17 мужчин (12,1%, 95%ДИ 6,7-17,6%) и у 8 женщин (6,3%, 95%ДИ 2,1-10,5%).

Проведенный анализ не выявил достоверной зависимости результатов пробы Манту от возраста, длительности и характера течения ВЗК, объема

базисной иммуносупрессивной терапии (лечение глюкокортикостероидами и/или цитостатиками/антиметаболитами), наличия кишечных или системных осложнений, а также проведенного оперативного лечения.

С другой стороны, выявлена достоверная взаимосвязь результатов пробы Манту с наличием у больных посттуберкулезных изменений и остаточных посттуберкулезных изменений в легких.

Положительный результат пробы Манту был отмечен у 10 (76,9%, 95%ДИ 53,9-99,9%) из 13 пациентов, перенесших туберкулез (излечившихся спонтанно или в результате химиотерапии), а при отсутствии посттуберкулезных изменений – у 67 из 254 пациентов (26,4%, 95%ДИ 20,9-31,8%) (p < 0,0001 по критерию χ^2). Выраженный положительный и гиперергический результаты пробы Манту у пациентов, перенесших туберкулез, выявлены у пяти из 13 пациентов (38,5%, 95%ДИ 11,9-65,0%), а при отсутствии посттуберкулезных изменений – у 20 из 254 пациентов (7,9%, 95% ДИ 4,6-11,2%), (p = 0,0002 по критерию χ^2).

Таким образом, результаты пробы Манту с 2 ТЕ не зависят от предшествующей иммуносупрессии, тяжести общего состояния больных, их пола и возраста. В то же время имеется достоверная связь частоты положительных результатов с наличием туберкулеза в анамнезе и посттуберкулезными изменениями в легких. Это доказывает возможность применения пробы Манту для оценки специфического иммунного ответа на туберкулезную инфекцию.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) на этапе скрининга проведена 777 из 832 (93,4%, 95%ДИ 91,7-95%) пациентов. Положительный результат был отмечен у 29 из 777 обследованных пациентов (3,7%, 95%ДИ 2,4-5,0%). Выраженный положительный и гиперергический результаты отмечены 3,2% случаев (25 из 77 обследованных, 95%ДИ 2,0-4,5%).

Выявлено нарастание частоты положительных результатов пробы с АТР с возрастом. Так, положительный результат в группе больных ВЗК до 30

лет включительно отмечен у пяти из 343 пациентов (1,5%, 95%ДИ 0,2-2,7%), а в группе старше 50 лет – у девяти из 123 пациентов (7,3%, 95%ДИ 2,7-11,9%). При оценке только выраженных положительных и гиперергических результатов пробы с АТР в разных возрастных группах больных ВЗК также выявлено достоверное увеличение частоты положительных результатов в возрасте старше 50 лет (до 30 лет – 1,2% случаев, старше 50 лет – 5,7% случаев) ($p = 0{,}0129$ по критерию χ^2).

При оценке результатов пробы с АТР больных ВЗК в зависимости от пола достоверно ($p = 0{,}04$ по точному критерию Фишера) выявлено, что среди мужчин положительный результат пробы с АТР отмечен чаще, чем у женщин. Положительный результат пробы с АТР имел место у 20 из 420 мужчин (4,8%, 95%ДИ 2,7-6,8%), а среди 357 женщин – у девяти (2,5%, 95%ДИ 0,9-4,1%). Выраженный положительный и гиперергический результаты отмечены у 17 мужчин (4,0%, 95%ДИ 2,2-5,9%) и у восьми женщин (2,2%, 95%ДИ 0,7-3,8%), при таких условиях показатель достоверности снижается ($p = 0{,}06$ по точному критерию Фишера).

Достоверной была взаимосвязь результатов пробы с АТР и наличия посттуберкулезных изменений органов дыхания ($p < 0{,}0001$ по критерию χ^2): у лиц, перенесших туберкулез (излечившихся спонтанно или в результате химиотерапии), положительный результат был отмечен у 10 из 22 пациентов (45,5%, 95%ДИ 24,6-66,3%), а при отсутствии посттуберкулезных изменений – только у 19 из 755 пациентов (2,5%, 95%ДИ 1,4-3,6%). Выраженный положительный и гиперергический результаты пробы с АТР у пациентов, перенесших туберкулез, выявлены у восьми из 22 пациентов (36,3%, 95%ДИ 16,2-56,5%), а при отсутствии посттуберкулезных изменений у 17 из 755 (2,2%, 95% ДИ 1,2-3,3%), различия также достоверны ($p < 0{,}0001$ по критерию χ^2).

При этом следует подчеркнуть, что результаты обеих проб равно не зависели от длительности и характера течения ВЗК, проведенного оперативного лечения по поводу основного заболевания и его осложнений,

наличия кишечных или системных осложнений, объема и длительности иммуносупрессии в прошлом, как медикаментозной, так и обусловленной основным заболеванием. Это доказывает и достоверно большая доля положительных результатов проб у лиц, перенесших туберкулез.

Сопоставление результатов пробы Манту и пробы с АТР проведено на основании данных 230 пациентов, которым обе пробы были проведены в рамках одного и того же скринингового обследования.

В первую очередь необходимо отметить, что положительные результаты пробы с АТР были зарегистрированы достоверно ($p < 0,01$) реже, чем пробы Манту, как у пациентов с посттуберкулезными изменениями, так и без них (для пробы Манту 76,9% и 26,4% соответственно, для пробы с АТР 45,5% и 2,5% соответственно). Аналогичная тенденция результатов проб Манту и с АТР отмечена как среди пациентов, у которых была выявлена патология при рентгенологическом обследовании, так и без нее (для пробы Манту 56,5% и 26,2% соответственно, для пробы с АТР 26,8% и 2,4% соответственно).

При сопоставлении результатов пробы Манту и пробы с АТР **по факту положительного либо отрицательного результата** (при любом размере папулы) отмечено совпадение результатов проб у 176 из 230 пациентов (76,5%, 95%ДИ 71,0-82,0%): обе пробы были положительными у 14 пациентов (6,0%, 95%ДИ 3,0-9,1%) и обе отрицательными – у 162 пациентов (70,4%, 95%ДИ 64,5-76,4%). Дискордантные результаты, отмеченные у 54 из 230 обследованных (23,5%, 95%ДИ 18,0-28,9%), в подавляющем большинстве случаев (98,1% – 53 пациента) были обусловлены отрицательной пробой с АТР у пациентов с положительной пробой Манту. Положительный результат пробы с АТР у пациентов с отрицательной пробой Манту имел место только в 1,9% (один пациент) случаев расхождения результатов проб. Таким образом, можно отметить наличие достоверной связи результатов пробы Манту и пробы с АТР по критерию χ^2 ($p < 0,05$) при

критерии согласия к (каппа) равном 0,37 (95%ДИ 0,29-0,43), что соответствует допустимому уровню согласия.

При учете факта **наличия только выраженной или гиперергической реакции**, совпадение результатов пробы Манту и пробы с АТР имело место в 93,0% (172 из 185 обследованных, 95%ДИ 89,3-96,7%) а доля дискордантных результатов снизилась до 7,0% (13 пациентов, 95%ДИ 3,3-10,7%) – т.е. уровень согласованности проб достоверно повысился (p < 0,0001). Доля пациентов с выраженной или гиперергической пробой Манту и с отсутствием гиперергии при пробе с АТР составила 6,5% (12 пациентов, 95%ДИ 2,9-10,0%), а выраженная или гиперергическая проба с АТР не сопровождалась подобными результатами пробы Манту всего у 0,5% обследованных (1 пациент) (95%ДИ 0-1,6%). Критерий соответствия к (каппа) в этом случае вырос до оценки уровня соответствия 0,62 (95%ДИ 0,52-0,72), что есть высокий уровень соответствия.

Таким образом туберкулезная проба Манту с 2 ТЕ и проба с АТР, имеющие невысокий уровень соответствия при учете только факта положительного или отрицательного результата, становятся вполне сопоставимыми при учете исключительно выраженных положительных реакций (к = 0,62).

По результатам скринингового обследования больных ВЗК перед назначением ингибиторов ФНО-α, **проведение превентивного противотуберкулезного лечения** понадобилось в 4,3% случаев (36 из 832 обследованных). Показаниями для лечения являлись положительные результаты пробы с АТР, выраженные или гиперергические результаты пробы Манту, выявление посттуберкулезных изменений, туберкулез в анамнезе (в разных сочетаниях).

Мониторинг туберкулезной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника в ходе лечения ингибиторами ФНО-α

Включенные в исследование больные получали следующие препараты из группы ингибиторов ФНО-α: инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб, GS-5745, ВСД-055 Биокад и один неизвестный ингибитор ФНО-α (в рамках клинического исследования), а также биологические препараты других групп: ведолизумаб, устекинумаб. Все препараты были назначены врачебной комиссией и являются строго учетными. Пациенты, получающие биологическую терапию, находились под постоянным наблюдением.

После прохождения скрининга и, при необходимости, превентивного противотуберкулезного лечения, первый курс лечения ГИБП был начат 446 (из 832 обследованных, 53,6%) пациентам: 285 – с болезнью Крона и 161 – с язвенным колитом. Инфликсимаб получали 197 (44,2%) пациентов, 150 – адалимумаб (33,6%), два (0,44%) пациента – этанцепт, 76 (17,0%) – цертолизумаба пэгол, три (0,7%) пациента получали устекинумаб, 10 (2,2%) – голимумаб, четверо (0,9%) – ведолизумаб, одному (0,2%) пациенту назначен тофацитиниб, четыре (0,9%) пациента были включены в клинические исследования с применением ингибиторов ФНО-α (GS-5745, ВСД-085 и один неизвестный препарат).

Впоследствии у части пациентов возникла необходимость в смене биологического препарата. Второй курс терапии ГИБП с иным препаратом получил 151 пациент: 20 (13,2%) получили инфликсимаб, 53 (35,1%) пациентам назначили адалимумаб, 31 (20,5%) – цертолизумаба пэгол, два (1,3 %) – устекинумаб, 36 (23,8 %) – голимумаб, семь (4,6%) – ведолизумаб, двое (1,3%) пациентов получали второй курс лечения в рамках клинического исследования. Третий курс биологической терапии был назначен 22 пациентам: три пациента получали инфликсимаб, восемь – адалимумаб, пять – цертолизумаба пэгол, четыре – голимумаб, два – ведолизумаб. Четвертый курс лечения получили шесть пациентов: один получил курс инфликсимаба, один – адалимумаба, двое – цертолизумаба пэгола, один получил курс

лечения в рамках клинического исследования. Пятый курс лечения назначен одному пациенту с применением ведолизумаба.

Таким образом, всего проведено 626 курсов лечения различными биологическими препаратами, в общей сложности инфликсимаб получал 221 пациент (542,5 человеко-лет), адалимумаб – 212 пациентов (414,0 человеко-лет), цертолизумаба пэгол – 114 пациентов (114 человеко-лет), голимумаб – 50 пациентов (62,8 человеко-лет), ведолизумаб – 14 пациентов (11,6 человеко-лет).

На фоне лечения 446 больных ВЗК ингибиторами ФНО-α туберкулез развился у 14 (3,1%, 95%ДИ 1,5-4,7%) пациентов.

Среди заболевших туберкулезом лечение инфликсимабом получали 11 пациентов (5,0% от 221 получавших этот препарат, 95%ДИ 2,1-7,8), два пациента получали цертолизумаба пэгол (1,8% от 114 лечившихся этим препаратом, 95%ДИ 0-4,2%) и один – адалимумаб (0,5% из 212 лечившихся, 95%ДИ 0-1,4%). При этом длительность лечения инфликсимабом до развития туберкулеза составила 49,3 человеко-лет, при лечении цертолизумаба пэголом – 68 человеко-лет, адалимумабом – 414 человеко-лет.

Для мониторинга иммунного ответа на специфические антигены микобактерий туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО-α использовали как наиболее доступную и информативную пробу с АТР.

В ходе мониторинга на фоне лечения ингибиторами ФНО-α 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 – 15 пациентам, ведолизумаб – 7 пациентам.

По результатам повторных проб с АТР на фоне лечения ингибиторами ФНО-α появление положительной пробы отмечено в 6,3% случаев (у 28 из 442 обследованных повторно, 95%ДИ 4,0-8,6%).

На фоне лечения **инфликсимабом** появление положительной пробы отмечено в 6,6% случаев, а усиление пробы с переходом в более высокую градацию – в 1,6%. Средняя длительность лечения инфликсимабом до положительной конверсии пробы с АТР составила 21,5 человеко-лет лечения, для усиления пробы с АТР – 133,3 человеко-лет.

На фоне лечения **адалимумабом** появление положительной пробы с АТР отмечено в 3,8% случаев. Средняя длительность лечения адалимумабом до положительной конверсии пробы составила 41,7 человеко-лет лечения.

Положительная конверсия на фоне лечения **цертолизумаба пэголом** отмечена в 9,9% случаев, а усиление пробы – в 3,7%. Средняя длительность лечения цертолизумаба пэголом до положительной конверсии пробы с АТР составила 6,2 человеко-лет лечения, до усиления пробы – 31,9 человеко-год.

Положительная конверсия пробы с АТР среди 15 пациентов, получавших **голимумаб** и обследованных, отмечена в 13,3% случаев, средняя продолжительность лечения голимумабом до одной конверсии составила 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. При лечении ведолизумабом отмечено только нарастание пробы с АТР.

Таким образом, достоверных различий как в частоте развития случаев заболевания, так и в частоте положительных конверсий пробы с АТР, при лечении разными ингибиторами ФНО-α не отмечено. Хотя полученные различия были статистически не достоверны, однако была выявлена определенная тенденция: на фоне лечения инфликсимабом и цертолизумабом с большей частотой (по сравнению с другими препаратами) отмечены случаи развития активного туберкулеза; положительная конверсия и усиление пробы с АТР в большем проценте случаев отмечены на фоне лечения цертолизумаба пэголом и голимумабом.

Пациенты с впервые выявленной положительной конверсией иммунологических проб на фоне биологической терапии не отличались более выраженной иммуносупрессивной базисной терапией, в большем проценте случаев были отмечены наличие туберкулеза в анамнезе (3,2% у пациентов до начала лечения и 17,8% у пациентов с положительной конверсией на фоне биологической терапии) и остаточные посттуберкулезные изменения в легких (3,0% у пациентов до начала лечения ингибиторами ФНО-α и 42,8% у пациентов 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.

После выявления положительной конверсии пробы с АТР на фоне лечения ингибиторами ФНО-α **превентивное противотуберкулезное лечение** проведено в 67,8% случаев. Не полный охват превентивной противотуберкулезной терапией пациентов с положительной конверсией – т.е. с высокой вероятностью развития ЛТИ – обусловлен совокупностью фактов, включающих соматическое состояние больных и высокий риск развития нежелательных побочных реакций на фоне приема противотуберкулезных препаратов. Показания к ППТ определяли индивидуально в каждом случае конверсии.

Из 11 заболевших туберкулезом пациентов, которым проведена проба с АТР исходно, она была повторена у девяти пациентов (в двух случаях в связи с наличием явных проявлений туберкулеза проба с АТР была сочтена лечащими врачами излишней).

В момент выявления туберкулеза проба с АТР сохранялась отрицательной только у одного из девяти пациентов, у восьми (88,8%) заболевших отмечена положительная конверсия, при чем во всех случаях размер впервые зарегистрированной папулы превышал 15 мм.

Исходя из этого, появление у больных ВЗК на фоне терапии ингибиторами ФНО-α положительной пробы с АТР значительно повышает шансы на развитие туберкулеза (ОШ = 115,7, 95%ДИ отношения шансов

14,0-958,1). Таким образом, проба с АТР при наличии факта ее положительной конверсии обладает достаточной диагностической эффективностью (93,4%) при достаточно сбалансированных специфичности (93,5%) и чувствительности (88,8%), что соответствует данным, полученным у пациентов без клинически значимой иммуносупрессии.

В ходе мониторинга на фоне лечения ГИБП **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% случаев (у 18 из 138 обследованных повторно с применением пробы Манту, 95%ДИ 7,4-18,7%).

На фоне лечения **инфликсимабом** в 10% случаев отмечено появление положительной конверсии пробы Манту, усиление пробы – в 7,8% случаев. Средняя длительность лечения инфликсимабом до положительной конверсии пробы Манту составила 29,6 человеко-лет лечения.

На фоне лечения **адалимумабом** появление положительной пробы Манту отмечено в 21,9% случаев, усиление пробы Манту – в 9,4%. Средняя продолжительность лечения адалимумабом до положительной конверсии пробы Манту составила 4,3 человеко-года.

Положительная конверсия пробы Манту отмечена в 14,3% на фоне лечения **цертолизумаба пэголом** и усиление пробы Манту — также в 14,3%. Средняя длительность лечения до положительной конверсии при лечении цертолизумаба пэголом составила 3,7 человеко-года.

При лечении **голимумабом** проба Манту проведена повторно двум пациентам, и у обоих она оставалась стабильной.

Достоверных различий как в частоте развития случаев заболевания, так и в частоте положительных конверсий пробы с АТР и пробы Манту, при лечении разными ингибиторами ФНО-α не отмечено. На фоне лечения

инфликсимабом и цертолизумабом с большей частотой (по сравнению с другими препаратами) отмечены случаи развития активного туберкулеза; положительная конверсия и усиление пробы с АТР в большем проценте случаев отмечены на фоне лечения цертолизумаба пэголом и голимумабом. Однако полученные различия статистически не достоверны.

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

По нашему мнению, тенденции достаточно ясные, а достоверные различия не достигнуты из-за малого числа наблюдений в исследовании. Полученные нами данные подтверждаются результатами опубликованных в литературе исследований, проведенными в иной эпидемической обстановке.

Характеристика туберкулеза, развившегося на фоне лечения ингибиторами ФНО-α

На фоне лечения 446 больных ВЗК ингибиторами ФНО-α туберкулез развился у 14 (3,1%, 95%ДИ 1,5-4,8%) пациентов.

Все заболевшие впоследствии пациенты перед назначением ингибиторов ФНО-α прошли скрининговое обследование на туберкулез. Однако у трех заболевших туберкулезом до 2015 года, когда были введены клинические рекомендации по мониторингу туберкулезной инфекции у пациентов ревматологического профиля, получающих ГИБП [55], скрининговое обследование на туберкулез включало только рентгенологическое исследование, у остальных заболевших проведен в полном объеме.

Среди заболевших, возраст которых составлял от 18 до 68 лет на момент выявления, было восемь мужчин и шесть женщин; шесть пациентов получали терапию ГИБП по поводу болезни Крона, а восемь по поводу язвенного колита. 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 больных ВЗК и достоверно более интенсивной иммуносупрессии: ГКС в качестве базисной терапии получали 12 пациентов (85,7%, среди не заболевших туберкулезом – 82,5%), а иммуносупрессоры (азатиоприн) и антиметаболиты по стандартным схемам лечения были назначены только девяти пациентам (64,0%, среди не заболевших туберкулезом – 58,3%).

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 3,0% не заболевших (25 из 832 обследованных, p = 0,913). У остальных 13 (92,9%) заболевших пациентов при скрининге изменений органов дыхания рентгенологическими методами не выявлено.

Туберкулезный процесс у заболевших был представлен самыми различными формами. В 35,7% случаев процесс в легких расценен как инфильтративный, в 21,4% случаев имел диссеминированный характер. Еще в 21,4% случаев туберкулез имел выраженные черты первичного с поражением внутригрудных лимфоузлов и легких (в одном случае – с лимфобронхиальным свищем). В 21,4% случаев туберкулезный процесс имел генерализованный характер. Внелегочные локализации отмечены в периферических лимфатических узлах, внутрибрюшных лимфатических узлах, ткани печени, селезенки, почек, в одном случае отмечен туберкулезный хориоретинит.

Наличие полостей распада выявлено только у 4 (28,6%) из 14 заболевших.

Бактериовыделение зафиксировано у 12 из 14 пациентов (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.

Исходно положительная проба Манту была отмечена только у двух заболевших туберкулезом (14,3%). Проба с АТР была проведена на этапе скрининга 11 пациентам (у трех остальных ограничились пробой Манту) и у всех была отрицательной.

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 пациентов, у восьми остальных (88,8%) отмечено появление положительных результатов, причем размеры папулы во всех случаях превышали 15 мм. Следует отметить, что при разнообразии клинических и рентгенологических проявлений развившегося на фоне биологической терапии туберкулеза иммунологические реакции были однотипны с преобладанием выраженных положительных и гиперергических результатов.

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 (5,0% от 221 получавших этот препарат, 95%ДИ 2,0–7,9%), два пациента получали цертолизумаба пэгол (1,8% от 114 лечившихся этим препаратом, 95%ДИ 0–4,2%) и один – адалимумаб (0,5% лечившихся, 95%ДИ 0–1,4%). Несмотря на достоверное статистическое различие между числом 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 колебалась от трех недель до 3,5 лет. Период лечения, приходившийся на один случай заболевания туберкулезом, составил для инфликсимаба 49,3 человеко–лет, для цертолизумаба пэгола – 414 человеко–лет и для адалимумаба – 68 человеко–лет.

Лечение пациентов проводили в соответствии с действующими Федеральными клиническими рекомендациями с учетом спектра лекарственной устойчивости выделенных микобактерий [52]. 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). Еще у пяти пациентов без множественной лекарственной устойчивости возбудителя отмечена плохая переносимость противотуберкулезных препаратов и/или противопоказаний к их назначению. Это требовало модификации стандартных 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 продолжали базисную терапию по поводу ВЗК, включавшую салицилаты (сульфасалазин, месалазин) и ГКС с системным действием (у 10 из 14 пациентов доза ГКС вынужденно составляла 0,5–1,0 мг/кг (в пересчете на преднизолон) в сутки *per os*).

У наблюдаемых нами 446 пациентов, помимо активного туберкулеза, на фоне биологической терапии в 2,7 % случаев (12 из 446 пролеченных ГИБП, 95%ДИ 1,2-4,2%) были выявлены и иные заболевания: у шести больных развилась неспецифическая пневмония, у одного пациента

пневмония имела вирусную природу, у трех – выявлен саркоидоз легких, а также по одному случаю идиопатического фиброзирующего альвеолита и двустороннего неспецифического плеврита.

Возможность нетуберкулезного инфекционного либо иммунного воспаления необходимо обязательно учитывать при проведении дифференциально-диагностических мероприятий при развитие респираторной симптоматики у больных ВЗК на фоне лечения ингибиторами ФНО-α.

Оптимизация предотвращения развития туберкулеза у больных ВЗК, получающих терапию ингибиторами ФНО-альфа

Несмотря на сравнительно небольшую фоновую распространенность туберкулезной инфекции (посттуберкулезных изменений и ЛТИ), больные ВЗК, получающие ингибиторы ФНО-α, формируют группу высокого риска заболевания туберкулезом с увеличением заболеваемости в сравнении с общей популяцией не менее, чем в 5-10 раз [151, 156, 235, 238]. Это связано в первую очередь с непосредственным действием того или иного генно-инженерного биологического препарата.

Ключевым моментом снижения риска развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО-α является постоянное фтизиатрическое сопровождение больных ВЗК, получающих данные препараты, как группы высокого риска. Алгоритм комплекса мероприятий по профилактики туберкулеза должен включать скрининг на туберкулез перед назначением и мониторинг в ходе лечения ингибиторами ФНО-α один раз в шесть месяцев, а также, при выявлении показаний, проведение превентивного противотуберкулезного лечения. Обследование на туберкулез как перед назначением, так и в ходе лечения биологическими препаратами, должно включать рентгенологическое исследование и проведение иммунологических проб.

Пациенты, включенные в исследование и получавшие ингибиторы ФНО-α, были разделены на 2 группы:

1. С 2009 года по конец 2014 года (до введения алгоритма обследования на туберкулез) – 135 больных;

2. С 2015 года по конец 2018 года (после введения алгоритма обследования на туберкулез) – 331 больной.

Пациенты в обеих группах не отличались по объему базисной иммуносупрессивной терапии на ранних этапах, были идентичны по возрастному составу.

Среди 135 пациентов, наблюдавшихся с 2009 по 2014 гг. на фоне биологической терапии, выявлено восемь (5,9%, 95%ДИ 1,9-9,9%) случаев активного туберкулеза, из них у троих пациентов не был пройден полноценный скрининг перед назначением генно-инженерных биологических препаратов: два пациента попали под наблюдение центра уже заболевшими (по данным медицинской документации они прошли только рентгенологическое исследование), одному пациенту на этапе скрининга проведено только рентгенологическое исследование. На фоне лечения ингибиторами ФНО-α из шести пациентов, наблюдавшихся в МНПЦ БТ, полноценный мониторинг, включавший повторный пробы с АТР и рентгенологическое исследование прошли только трое больных. Еще троим заболевшим на этапе мониторинга проведено только рентгенологическое исследование.

Среди 331 пациента, наблюдавшегося с 2015 по 2018 гг. на фоне лечения ингибиторами ФНО-α, шесть (1,8%, 95%ДИ 0,4-3,3%) человек заболело активным туберкулезом. Все прошли полное скрининговое обследование до начала лечения и наблюдались один раз в шесть месяцев во время приема ингибиторов ФНО-α. Каждое обследование включало рентгенологическое исследование и иммунологические пробы.

По данным исследования, после введения строгого алгоритма обследования на туберкулез больных ВЗК с 2015 года относительный риск развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО-α снизился в 2 раза (ОР 0,49 при 90%ДИ 0,33-0,73).

Таким образом, скрининг на туберкулез перед началом терапии и регулярный мониторинг в ходе лечения ингибиторами ФНО-α являются ключевыми механизмами снижения риска развития туберкулеза за счет определения у пациентов факторов риска развития туберкулеза (остаточных посттуберкулезных изменений, сведений о туберкулезе в анамнезе, ЛТИ) и раннего выявления признаков специфического иммунного ответа на туберкулезные антигены.

Наиболее эффективной, если не единственной, мерой по снижению риска развития туберкулеза является назначение противотуберкулезных препаратов в виде химиопрофилактики или превентивного противотуберкулезного лечения [8, 59, 70, 75].

Объем и длительность превентивной химиотерапии у больных ВЗК, при наличии показаний, определяли в рамках международных и российских клинических рекомендаций с индивидуальным подходом и учетом состояния и возможной переносимости противотуберкулезных препаратов [10, 55].

Всего на этапе скрининга и в ходе лечения ингибиторами ФНО-α **превентивная противотуберкулезная терапия** (ППТ) была назначена в общей сложности 55 пациентам. Показаниями для ее проведения являлись (в различных сочетаниях): положительная проба с АТР (в 92,0% случаев назначения ППТ), выраженные положительные и гиперергические результаты пробы Манту (в 77,8% случаев назначения ППТ), выявление посттуберкулезных изменений со стороны органов дыхания при рентгенологическом обследовании (38,2% получавших ППТ), туберкулез в анамнезе (30,1% получавших ППТ).

Пациенты, у которых были выявлены показания к проведению курса превентивного противотуберкулезного лечения как на этапе скрининга, так и на фоне биологической терапии, не отличались более выраженной иммуносупрессивной базисной терапией. Среди них в большем проценте случаев были отмечены наличие туберкулеза в анамнезе (30,1% – у пациентов, которым показано было превентивное лечение и 3,2% – у не

имевших показаний к превентивному лечению после скрининга) и остаточные посттуберкулезные изменения в легких (38,2% – у пациентов, которым показано было превентивное лечение и 3,0% – у не имевших показаний к превентивному лечению после скрининга), а также положительные результаты пробы с АТР (92,0% – у пациентов, которым показано было превентивное лечение и 3,7% у не имевших показаний к превентивному лечению после скрининга).

Превентивное противотуберкулезное лечение назначали на 12 недель, в большинстве случаев проводили монотерапию изониазидом (78,2%), в 18,1% случаев назначены два препарата (изониазид и пиразинамид – восемь пациентов, изониазид и этамбутол – два пациента), один – изониазид, пиразинамид и этамбутол, и еще один пациент – изониазид, этамбутол, моксифлоксацин. Несмотря на тяжелую патологию кишечника, пациенты переносили противотуберкулезные препараты вполне удовлетворительно и лишь в одном случае (1,8%) пришлось отменить прием изониазида с пиразинамидом из-за усугубления гастроинтестинальной симптоматики к концу второй недели приема данных препаратов.

В дальнейшем, на фоне лечения ингибиторами ФНО-α, непосредственно после проведения курса превентивной противотуберкулезной терапии у 37 (из 55 получавших ППТ, 67,3%) 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 ППТ 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 ППТ, туберкулез развился у 14 пациентов. Соответственно, риск развития туберкулеза после проведения превентивного противотуберкулезного лечения снизился в 4 раза (ОР = 0,26 при 90% 0,02-2,77).

Таким образом, комплекс мероприятий по профилактике и снижению риска развития туберкулеза у больных воспалительными заболеваниями кишечника, должен включать не только скрининговое обследование на туберкулез перед назначением ингибиторов ФНО-α, но и регулярный мониторинг один раз в шесть месяцев на фоне проведения биологической терапии. Обследование на туберкулез должно включать рентгенологическое исследование и повторные пробы с АТР. Соблюдение алгоритма обследования на туберкулез больных ВЗК, получающих ингибиторы ФНО-α, в 2 раза снижает риск развития туберкулеза.

Проведение превентивного противотуберкулезного лечения больным ВЗК как на этапе скрининга, так и в ходе лечения ингибиторами ФНО-α, при наличии показаний, в 4 раза снижает риск развития туберкулеза, несмотря на выраженное иммуносупрессивное действие данных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Для больных ВЗК характерна сравнительно небольшая распространенность как посттуберкулезных изменений (по данным рентгенологического обследования, включая КТ - 3,2%), так и латентной туберкулезной инфекции (2,5% обследованных, не имевших посттуберкулезных изменений органов дыхания).

2. Туберкулез развился на фоне лечения ингибиторами ФНО-альфа у 14 (3,1%, 95%ДИ 1,5-4,8%) пациентов, причем развитие туберкулеза не связано с особенностями течения ВЗК, характером базисной терапии или наличием посттуберкулезных изменений. Риск развития туберкулеза в большей степени связан с применением того или иного биологического препарата. На один случай заболевания приходилось 49,3 человеко/лет лечения инфликсимабом, 68,0 человеко/лет лечения цертолизумаба пеголом, 414,0 человеко/лет лечения адалимумабом.

3. Туберкулезный процесс, который развился на фоне лечения ингибиторами ФНО-альфа у больных ВЗК, отличается разнообразием клинических проявлений и вариантов течения. Отмечены случаи с чертами первичного процесса и классические варианты, характерные для пациентов без иммуносупрессии. Лечение туберкулеза у больных ВЗК было высоко эффективным (прекращение бактериовыделения в 100% случаев, закрытие полостей распада в 100% случаев), несмотря на тяжелую сопутствующую патологию и высокий риск непереносимости ряда противотуберкулезных препаратов.

4. Иммунологические пробы могут служить методом диагностики латентной туберкулезной инфекции у больных ВЗК, несмотря на массивную фоновую иммуносупрессию. На скрининге положительный результат пробы с АТР выявлен у 3,7% обследованных, а пробы Манту – у 28,8% обследованных при критерии соответствия = 0,37. При учете только выраженных положительных и гиперергических результатов проб коэффициент соответствия повысился до 0,62. На фоне лечения

ингибиторами ФНО-α конверсия пробы Манту отмечена у 13,0% обследованных, конверсия пробы с АТР – у 6,3%. Из 9 пациентов, которым проведена повторно проба с АТР в момент выявления активного туберкулеза, у восьми (88,8%) пациентов отмечена положительная конверсия.

5. Показаниями к проведению превентивной противотуберкулезной терапии перед назначением и на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа (в различных сочетаниях) являются положительная проба с АТР, выраженная положительная и гиперергическая реакция пробы Манту и наличие посттуберкулезных изменений. При выявлении показаний превентивное противотуберкулезное лечение проведено в общей сложности 6,6% случаев (55 из 832 пациентам, 95%ДИ 4,9-8,3%).

6. Фтизиатрическое сопровождение больных ВЗК при массивной иммуносупрессии с использованием ингибиторов ФНО-α должно включать скрининг больных и мониторинг на фоне лечения с назначением превентивной противотуберкулезной терапии и ориентировкой на иммунологические пробы (положительная проба с АТР или выраженные результаты пробы Манту (папула 15 мм и более) с учетом дополнительных факторов риска (сведения о туберкулезе анамнезе, наличие посттуберкулезных изменений).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения безопасности лечения ингибиторами ФНО-альфа больных воспалительными заболеваниями кишечника необходимо постоянное фтизиатрическое сопровождение.

2. Фтизиатрическое сопровождение при лечении ингибиторами ФНО-альфа должно включать комплекс мероприятий по раннему выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза у данной группы больных.

3. Больные ВЗК, получающие лечение ингибиторами ФНО-альфа, нуждаются не только в скрининге туберкулеза перед началом лечения, но и в регулярном обследовании в дальнейшем не реже 1 раза в 6 месяцев, направленном на исключение развития активного туберкулеза и мониторинг латентной туберкулезной инфекции.

4. Обследование на туберкулез как на этапе скрининга, так и входе лечения ингибиторами ФНО-альфа должно включать клиническое обследование, рентгенологическое исследование и иммунологические пробы на туберкулез (проба с АТР или проба Манту с 2 ТЕ, но следует учитывать только выраженные положительные результаты последней).

5. При выявлении показаний (положительный результат пробы с АТР и/или выраженный положительный или гиперергический результат пробы Манту, наличие остаточных изменений в легких после спонтанно излеченного или в ходе медицинских мероприятий туберкулеза) как перед назначением, так и в ходе лечения ингибиторами ФНО-альфа показано проведение превентивного противотуберкулезного лечения.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авербах М. М. Повышенная чувствительность замедленного типа и инфекционный процесс / М. М. Авербах, В. Я. Гергерт, В. И. Литвинов // М.: Медицина, 1974. – 246 с.

2. Авербах М. М. Роль центральных органов иммунитета, Т- и В-систем, межклеточного взаимодействия и медиаторов в устойчивости к туберкулезу / М. М. Авербах, В. И. Литвинов, В. Я. Гергерт, Ю. М. Галкин // Иммунология и иммунопатология туберкулеза / под ред. М. М. Авербаха. – М.: Медицина, 1976. – С. 89–105.

3. Ахриева Х.М. Особенности гранулематозного воспаления при болезни Крона / Х. М. Ахриева, О. В. Зайратьянц, А. С. Тертычный // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – том 6. – № 2. – С. 101–107.

4. Белоусова Е. А. Инфликсимаб (ремикейд) в лечении рефрактерных форм болезни Крона / Е. А. Белоусова, Н. А. Морозова, Н. В. Никитина // РМЖ, 2005. – Т. 7 – № 1. – С. 28–32.

5. Белоусова Е. А. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения / Е. А. Белоусова, Н. В. Никитина, О. М. Цодикова // Фарматека. – 2013. – №2. – С.42–46.

6. Белоусова Е. А. Биологическая стратегия в лечении воспалительных заболеваний кишечника / Е. А. Белоусова // Фарматека. – 2006. – № 6. – с. 10–17.

7. Белоусова Е. А. Инфликсимаб: 10 лет успешного применения при воспалительных заболеваниях кишечника / Е. А. Белоусова, С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – №19 (1). – С. 10 – 15.

8. Богородская Е. М. Профилактика туберкулеза в группах высокого риска как основа снижения заболеваемости в г. Москве в относительно благоприятной эпидемиологической ситуации / Е. М. Богородская, С. Е. Борисов, Л. В. Мохирева, А. Д. Ильченко, М. В. Синицын // Московская медицина. – 2016. – №1. – С. 85.

9. Богородская Е. М. Клинические рекомендации по диагностике латентной туберкулезной инфекции, химиопрофилактике заболевания в группах риска у взрослых / Е. М. Богородская, Л. В. Слогоцкая // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2017. – 1. – С. 28–59.

10. Борисов С. Е. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты / С. Е. Борисов, Г. В. Лукина, Л. В. Слогоцкая и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №6 – С. 42–50.

11. Валуйских Е. Ю. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника / Е. Ю. Валуйских, И. О. Светлова, С. А. Курилович, М. Ф. Осипенко, В. Н. Максимов, М. И. Воевода // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. – Т. 18. – № 6. – С. 68–74.

12. Воробьев Г. И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Г. И. Воробьев, И. Л. Халиф. – М.: Миклош 2008; 400 с.

13. Воробьев Г. И. Антицитокиновая терапия воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы) / Г. И. Воробьев, И. Л. Халиф, П. А. Макарчук и др. // Колопроктология, 2010. – №1 (31). – С. 42-48.

14. Голышева С. В. Качество жизни больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона до и после операции / С. В. Голышева // Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – Москва: Первый МГМУ им. Сеченова, 2007. – 24 с.

15. Головенко А. О. Ведолизумаб в лечении воспалительных заболеваний кишечника: кому и как? / А. О. Головенко, О. А. Головенко // Медицинский совет. – 2018. – 14. – С. 44-49.

16. Златкина А. Р. Лечение хронических болезней органов пищеварения / А. Р. Златкина // М., 1994. – 334 с.

17. Златкина А. Р. Современные аспекты патогенеза воспалительных заболеваний кишечника / А. Р. Златкина, Е. А. Белоусова, К. В.

Беззубик и др. // Альманах клинической медицины. – МОНИКИ, 1998. – С. 93-107.

18. Ивашкин В. Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шелыгин, Д. И. Абдулганиева и др. // РЖГГК. – 2015. – №1. – С. 48–65.

19. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шелыгин, И. Л. Халиф, Е. А. Белоусова, О. С. Шифрин, Д. И. Абдулганиева, и др. // Колопроктология. – 2013. – №2. – 60. – С. 7–29.

20. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина (ред.). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.

21. Инструкция по применению препарата Диаскинтест®.

22. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Симзия®.

23. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Симпони®.

24. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ремикейд®.

25. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Хумира®.

26. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Энтивио®.

27. Капуллер Л. Л. Патологоанатомические изменения толстой кишки при неспецифических воспалительных заболеваниях кишечника / Л. Л. Капуллер // В кн: Воробьев Г.И., Халиф И.Л. ред. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. – М.: Миклош; 2008. – С. 71–105.

28. Капуллер Л. Л. Неспецифическое гранулематозное воспаление при

болезни Крона / Л. Л. Капуллер, Е. А. Конович // Архив патологии. – 2012. – №5. – С. 57–60.

29. Каратеев Д. Е. Вопросы безопасности терапии ингибиторами ФНО-α / Д. Е. Каратеев // Современная Ревматология. – 2009. – №3. – С. 33–38.

30. Кочетков Я. А. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных при лечении ингибиторами фактора некроза опухоли альфа / Я. А. Кочетков / Автореферат диссертации. – М. – 2012. – 23 с.

31. Князев О. В. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера. Сегодня. Завтра / О. В. Князев, Т. В. Шкурко, Н. А. Фадеева и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – №139 (3). – С. 4–12.

32. Курдина М. И. Антицитокиновая терапия – новое направление в лечении псориаза / М. И. Кудрина // Вестник дерматологии и венерологии, 2005. – № 1. – С. 24–28.

33. Левитан М. Х. Неспецифический язвенный колит и беременность / М. Х. Левитан, Р. Смесова // Врачебное дело. – 1981. – № 3. – С. 29–32.

34. Литвинов В. И. Латентная туберкулезная инфекция: свойства возбудителя; реакции макроорганизма; эпидемиология и диагностика (IGRA-тесты, ДИАСКИНТЕСТ® и другие подходы), лечение / В. И. Литвинов // М.: МНПЦБТ, 2016. – 196 с.

35. Литвинов В. И. Иммуноморфология и иммунологическое значение повышенной чувствительности замедленного типа при туберкулезе / В. И. Литвинов // дис. … доктора мед. Наук. – М., 1974. – 387 с.

36. Литвинов В. И. Повышенная чувствительность замедленного типа в противотуберкулезном иммунитете / В. И. Литвинов, М. М. Авербах, В. Я. Гергерт и др. // Иммунология и иммунопатология / под ред. М. М. Авербаха. – М.: Медицина, 1976. – С. 50-72.

37. Лукина Г. В. Применение инфликсимаба у больных ревматоидным артритом в клинической практике (по данным российского регистра) /

Г. В. Луника, Я. А. Сигидин, Е. Л. Насонов // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81. – №. 8. – С. 65-59.

38. Литвинов В. И. Эффективность применения нового диагностического препарата DIASKINTEST® у детей для выявления и диагностики туберкулеза / В. И. Литвинов, А. М. Шустер, Л. В. Слогоцкая и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – Т. 86. – № 4. – С. 19–22.

39. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.: ил.

40. Насонов Е. Л. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен / Е. Л. Насонов, Р. С. Козлов, С. Б. Якушин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – №4. – С. 314–324.

41. Насонов Е.Л. Перспективы применения полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли (адалимумаб) при ревматоидном артрите / Е. Л. Насонов // Клин. фармакол. Терапия. – 2007. – №1. – С. 71–74.

42. Пальцев М. А. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. акад. РАН И РАМН М. А. Пальцева. – М.: Изд-во «Шико», 2011. – 256 с.

43. 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.

44. Перельман М. И. (ред.) Фтизиатрия: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 512 с.

45. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2015 г. / под ред. Е. М. Богородской, В. И. Литвинова, Е. М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2016. – 244 с.

46. 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.

47. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2018 г. / под ред. Е. М. Богородской, В. И. Литвинова, Е. М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2019. – 216 с.

48. 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».

49. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 20.01.2016 г. №23 «О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 17.04.2015 г. №308».

50. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 27.06.2012 г. №584 «О дальнейшем внедрении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (раствор для внутрикожного введения) в государственных учреждениях здравоохранения города Москвы» (утратил силу).

51. Приказ Минсоцздравразвития России от 29.10.2009 г. №855 (дополнение приложения №4 «Инструкция по применению туберкулиновых проб» к Приказу Минздрава РФ 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»).

52. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. №951.

«Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» // [Электронный ресурс]
https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/ (Дата обращения 07.05.2019 г.)

53. Приказ Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. N 109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации" (с изменениями и дополнениями).

54. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. № 124н “Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза” Зарегистрирован в Минюсте РФ 31 мая 2017 г. Регистрационный № 46909.

55. 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 г.

56. Рудакова А. В. Эффективность затрат на адалимумаб при болезни крона (обзор зарубежных фармакоэкономических исследований) / А. В. Рудакова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – №9. – С. 113-119.

57. Санитарно-эпидемиологические правила 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).

58. Сафонова С. Г. Современные подходы к ускоренной диагностике и определению лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза с использованием бактериологических и молекулярно-генетических методов / С. Г. Сафонова, Е. Ю. Носова, К. Ю. Галкина и соавт. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – №4. –

С. 11–15.

59. Синицын М. В. Химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / М. В. Синицын, Л. Б. Аюшеева // Московская медицина. – 2016. – № S1. – 12. – С. 188-189.

60. Сигидин Я. А. Адалимумаб в терапии раннего ревматоидного артрита / Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина // Научно-практическая ревматология. – 2008. – №2. – С. 56-59.

61. Слогоцкая Л. В. Чувствительность нового кожного теста «Диаскинтест®» при туберкулезной инфекции у детей и подростков / Л. В. Слогоцкая, В. И. Литвинов, А. В. Филиппов и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – №1. – С. 10–15.

62. Слогоцкая Л. В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным, содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, в диагностике, выявлении, и определении активности туберкулезной инфекции / Л. В. Слогоцкая // автореферат диссертации. – М. 2011. – 45 с.

63. Слогоцкая Л. В. Чувствительность и специфичность ДИАСКИНТЕСТА® у больных туберкулезом и нетуберкулезными заболеваниями легких / Л. В. Слогоцкая, А. В. Филиппов, Я. А. Кочетков, П. П. Сельцовский, В. И. Литвинов // Российский Медицинский Журнал. – 2011. – № 4. – С. 15–18.

64. Слогоцкая Л. В. Чувствительность и специфичность ДИАСКИНТЕСТА при внелегочной локализации туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией и без нее / Л. В. Слогоцкая, А. В. Филиппов, Я. А. Кочетков, П. П. сельцовский, В. И. Литвинов // Иммунология. – 2011. – Т. 32. – №3. – С. 116–119.

65. Слогоцкая Л. В. Сравнительные результаты нового кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6 и лабораторного теста QuantiFERON-GIT / Л. В. Слогоцкая, Д. А. Иванова, Я. А. Кочетков и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2012. -

№10. – С. 27-33.

66. Слогоцкая Л. В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. / Л. В. Слогоцкая, О. Ю. Сенчихина, Г. В. Никитина, Е. М. Богородская // Педиатрическая фармакология. – 2015. – №1. – С. 99–103.

67. Слогоцкая Л. В. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможность массового скрининга / Л. В. Слогоцкая, Е. М. Богородская // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – №5. – С. 5–16.

68. Фиокки К. Этиопатогенез воспалительных заболеваний кишечника / К. Фиокки (перевод с Английского: Головенко А. О.) // Колопроктология. – 2015. - №1(51). – С. 5–20.

69. Фролькис А. В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность / А. В. Фролькис // СПб., 1995. – 288 с.

70. Фролова О. П. Подходы к усовершенствованию противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией и критерии ее оценки / О. П. Фролова, И. В. Щукина, О. А. Новоселова, В. А. Стаханов, А. Б. Казенный // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. – 2016. - №1. – С. 79-82.

71. Халиф И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите / И. Л. Халиф // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – т.16. – №3. – с.58–62.

72. Халиф И.Л. Биологическая (антицитокиновая) терапия при болезни Крона: эффективность и потеря ответа / И. Л. Халиф, М. В. Шапина // Доказательная гастроэнтерология. – 2013. – №3. – С. 17–23.

73. Халиф И. Л. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования) / И. Л. Халиф, М. В.

Шапина, А. О. Головенко, Е. А. Белоусова, Е. Ю. Чашкова, А. В. Лахин, О. В. Князев, А. Ю. Барановский, Н. Н. Николаева, А. В. Ткачев // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. – 2018. – 28(3). – P. 54-62.

74. Харитонов А.Г. Эффективность и безопасность применения ведолизумаба при болезни Крона (обзор литературы) / А. Г. Харитонов // Колопроктология. – 2017. – №3(61). – С. 71–79.

75. Цыбикова Э. Б. Химиопрофилактика туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией в субъектах Российской Федерации с высоким уровнем распространенности ВИЧ-инфекции / Э. Б. Цыбикова, Н. А. Зубова // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. - №2. – С. 16-25.

76. ЦНИИОИЗ / Центр мониторинга по туберкулезу /Аналитические обзоры / Ситуация по туберкулезу в 2018 года.

77. https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf

78. Шапина М. В. Применение цертолизумаба пэгола при болезни Крона (обзор литературы) / М. В. Шапина, И. Л. Халиф, Б. А. Нанаева // Колопроктология. – 2016. – №3(57). – С. 102 – 108.

79. Abitbol Y. Negative Screening Does Not Rule Out the Risk of Tuberculosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease Undergoing Anti-TNF Treatment: A Descriptive Study on the GETAID Cohort / Y. Abitbol, D. Laharie, J. Cosnes et al. // J Crohns Colitis. – 2016. – Vol. 10. – №10. – P. 1179–85.

80. Agudo B. Adalimumab-Receiving Ulcerative Colitis Patient Suffered Latent Tuberculosis Reactivation Despite Correct Chemoprophylaxis and was Successfully Treated while on Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy / B. Agudo, G. Díaz, Y. González-Lama // J Crohns Colitis, 2016. – Vol. 10. – №12. – P. 1453–1454.

81. Mc Alindon M. E. Cytokines and the gut / M. E. Mc Alindon, Y. R. Mahida // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 1997. – 9 (11). – P. 1045–1050.

82. Allan R. N. Inflammatory Bowel Disease / R. N. Allan et al. // London: Churchill Livingstone. - 1997. – 976 p.

83. Andersen P. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? / P. Andersen, T. M. Doherty, M. Pai, K. Weldingh // Trends Mol Med. – 2007. – Vol. 13. – №5. – P. 175–82.

84. Andersen P. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? / P. Andersen, T. M. Doherty, M. Pai, K. Weldingh // Trends Mol Med. – 2007. – Vol. 13. – №5. – P. 175-82.

85. Appel H. , Scheer R, Haibel H, Wu P, Spiller I, Brandt H, Song IH, Rudwaleit M, Thiel A, Sieper J. In vitro observations of T cell responsiveness to recall antigens during tumor necrosis factor-alpha-blocking therapy in patients with ankylosing spondylitis / H. Appel, R. Scheer, H. Haibel, P. Wu, I. Spiller, H. Brandt, I. H. Song, M. Rudwaleit, A. Thiel, J. Sieper // The Journal of rheumatology. – 2007. – Vol. 34. – №11. – P. 2264 – 2270.

86. Askling J. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden / J. Askling, C. M. Fored, L. Brandt, E. Baecklund, L. Bertilsson, L. Coster, P. Geborek, L. T. Jacobsson, S. Lindblad, J. Lysholm, S. Rantapaa-Dahlqvist, T. Saxne, V. Romanus, L. Klareskog, N. Feltelius // Arthritis and rheumatism. – 2005. – Vol. 52. – №7. – P. 1986 – 1992.

87. Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations / G. Van Assche, A. Dignass, B. Bokemeyer et al. // J Crohns Colitis. – 2013. – 7(1). – P. 1–33.

88. Van Assche G. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: Special situations / G. Van Assche, A. Dignass, W. Reinisch et al. // J Crohns Colitis. – 2010. – 4(1). – P. 63–101.

89. Van Assche G. The second European evidence-based Consensus on the

diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis / G. Van Assche, A. Dignass, J. Panes, L. Beaugerie, … European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) // J Crohns Colitis. – 2010. – Vol. 4. – №1. – P. 7–27.

90. Beglinger C. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy / C. Berlinger, J. Dudler, C. Mottet, L. Nicod, F. Seibold, P. M. Villiger, J. P. Zellweger // Swiss Med Wkly. – 2007. – Vol. 137(43-44). – P. 620 – 622.

91. Bernstein C. N. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases / C. N. Bernstein, F. Shanahan // Gut. – 2008. – Vol. 57. – P. 1185–91.

92. Bernstein C. N. The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables / C. N. Bernstein, A. Kraut, J. F. Blanchard et al. // Am J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96 (G). – P. 2117–2125.

93. Billioud V. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review / V. Billioud, W. Sandborn, L. Peyrin-Biroulet // Am. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 106. – № 4. – P. 674–684.

94. BIOBADASER Scientific Committee. BIOBADASER: Spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases // Rev Esp Reumatol. – 2002. – Vol. 29. – P. 292 –299.

95. Blonski W. Safety of biologics in inflammatory bowel disease / W. Blonski, G. R. Lichtenstein // Curr. Treat. Options Gastroenterol. – 2006. – Vol. 9. – P. 221-233.

96. Braegger C. P. Epidemiology of inflammatory bowel disease: is there a shift towards onset at a younger age? Swiss IBD Cohort Study Group / C. P. Braegger, P. Ballabeni, D. Rogler, S. R. Vavricka, M. Friedt, V. Pittet // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2011. – Vol. 53(2). – P. 141–4.

97. Brassard P. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada / P. Brassard, A. M. Lowe, S. Bernatsky, A. Kezouh, S.

Suissa // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 61(3). – P. 300–4.

98. Brassard P. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis / P. Brassard, A. Kezouh, S. Suissa // Clin Infect Dis. – 2006. – Vol. 43(6). –P. 717-722.

99. Breedveld F. Therapeutic monoclonal antibodies / F. Breedveld // Lancet, 2000. – Vol. 355. – P. 735–740.

100. Brent L. C. Systematic review and meta-analysis on the association of tuberculosis in Crohn's disease patients treated with tumor necrosis factor-α inhibitors (Anti-TNFα) / L. C. Brent, A. Qasem, R. C. Sharp, L. S. Abdelli, A. Saleh // World J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 24(25). – P. 2764–2775.

101. British Thoracic Society. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-a treatment / British Thoracic Society // Thorax 2005. – Vol. 60. – P. 800–805.

102. Burisch J. East-West gradent in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort / J. Burisch, N. Pedersen, S. Cukovic-Cavka et al. // Gut. – 2014. – Vol. 63 (4). – P. 588-97.

103. Carmona L. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis / L. Carmona, C. Hernández-García, C. Vadillo, E. Pato, A. Balsa, I. González-Alvaro, M. A. Belmonte, X. Tena, R. Sanmartí, EMECAR Study Group // J Rheumatol. – 2003. – Vol. 30(7). – P. 1436–9.

104. Carmona L. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists / L. Carmona, J. J. Gomez-Reino, V. Rodriguez-Valverde, D. Montero, E. Pascual-Gomez, E. M. Mola, L. Carreno, M. Figueroa // Arthritis and rheumatism. – 2005. – Vol. 52(6). – P. 1766 – 1772.

105. Carpio D. Tuberculosis in anti-tumor necrosis factor-treated inflammatory bowel disease patients after the implementation of preventive measures: compliance with recommendations and safety of retreatment / D. Carpio, A. Jauregui-Amezaga, R. de Francisco et al. // J Crohns Colitis. – 2016. – Vol. 10. – P. 1186–1193.

106. Cekic C. Latent tuberculosis screening tests and active tuberculosis infection rates in Turkish inflammatory bowel disease patients under anti-tumor necrosis factor therapy / C. Cekic, F. Aslan, S. Vatansever, F. Topal et al. // Ann. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 28(2). – P. 241-246.

107. Chang K. C. Systematic review of interferon-gamma release assays in tuberculosis: focus on likelihood ratios / K. C. Chang, C. C. Leung // Thorax. – 2010. – Vol. 65(3). – P. 271-6.

108. Chapman A.P. PEGylated antibodies and antibody fragments for improved therapy: Rev. / A. P. Chapman // 2002. – Vol. 54. – P. 531-545.

109. Chapman A. P. Therapeutic antibody fragments with prolonged in vivo half-lives / A. P. Chapman, P. Antoniw, M. Spitali et al. // Nat. Biotechnol. – 1999. – Vol. 17. – P. 780-783.

110. Chebli J. M. A guide to prepare patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF-alpha therapy / J. M. Chebli, P. D. Gaburri, L. A. Chebli et al. // Med Sci Monit. – 2014. – Vol. 20. – P. 487–498.

111. Choy E.H. Efficacy of a novel pegylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial / E. H. Choy, B. Hazleman, M. Smith, K. Moss, L. Lisi, D. G. Scott, J. Patel, M. Sopwith, D. A. Isenberg // Rheumatology (Oxford), 2002. – Vol. 41(10). – P. 1133 – 7.

112. Colombel J. F. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn’s disease: the CHARM trial / J. F. Colombel, W. J. Sandborn, P. Rutgeerts, R. Enns, S. B. Hanauer, R. Panaccione et al. // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 52–65.

113. Colombel J. SONIC: A randomized, doubleblind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathrioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy / J. Colombel, P. Rutgeerts, W. Reinisch et al. // Gut. – 2008. – Vol. 57. – Suppl. II. – A-1.

114. Colombel J. F. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with

Crohn's disease / J. F. Colombel, D. A. Schwartz, W. J. Sandborn, M. A. Kamm, G. D'Haens, P. Rutgeerts et al. // Gut. – 2009. – Vol. 58. – P. 940 – 948.

115. Dalton H.R. Inflammatory Bowel Disease / H. R. Dalton, D. P. Jewell // Corona, Astra – 1993. – P. 125–145.

116. Van Deventer S. J. H. Tumor necrosis factor and Crohn's disease / S. J. H. Van Deventer // Gut, 1997. – 40 (4). – P. 443–448.

117. Diel R. Evidance-based comparison of commercial Interferon-gamma release assays for detecting active tuberculosis: a metaanalysis / R. Diel, R. Loddenkemper, A. Nienhaus et al. // Chest. – 2009. – Vol. 137. – P. 952–968.

118. Diel R. Interferon-γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / M. Sester M, G. Sotgiu, C. Lange, C. Giehl, E. Girardi, G. B. Migliori, A. Bossink, K. Dheda, R. Diel, J. Dominguez, M. Lipman, J. Nemeth, P. Ravn, S. Winkler, E. Huitric, A. Sandgren, D. Manissero // Eur Respir J. – 2011. – Vol. 37(1). – P.100–11.

119. Diel R. Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases / R. Diel, B. Hauer, R. Loddenkemper, B. Manger, K. Kruger // Pneumologie (Stuttgart, Germany). – 2009. – Vol. 63(6). – P. 329 – 334.

120. Dignass A. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management / A. Dignass, J. O. Lindsay, A. Sturm et al. // J Crohns Colitis. – 2012. – Vol. 6(10). – P. 991–1030.

121. Dignass A. The second European evidence based Consensus on the diagnosis and managemenпо t of Crohn's disease: Current management / A. Dignass, G. Van Assche, J. O. Lindsay et al. // J Crohns Colitis. – 2010. – Vol. 4(1). – P. 28–62.

122. D'Inca R. Articular manifestations in inflammatory bowel disease patients: a prospective study / R. D'Inca, M. Podswiadek, A. Ferronato et al. // Dig

Liver Dis. – 2009. – 41(8). – P. 565–9.

123. Dixon W. G. Rates of Serious Infection, Including Site-Specific and Bacterial Intracellular Infection, in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Anti—Tumor Necrosis Factor Therapy / W. G. Dixon, K. Watson, M. Lunt et al. // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54. – P. 2368–2376.

124. Dixon W. G. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) / W. G. Dixon, K. L. Hyrich, K. D. Watson, M. Lunt, J. Galloway, A. Ustianowski , D. P. Symmons // Ann Rheum Dis 2010. – Vol. 69(3). – P. 522 – 528.

125. De Dombal F.T. // Inflammatory Bowel Diseases, 2nd ed. / F. T. De Dombal // Oxford Medical Publications. – 1993. – P. 121–125.

126. Dretzke J. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease / J. Dretzke, R. Edlin, J. Round et al. // Health Technol. Assess. – 2011. – Vol. 15 (6).

127. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: medical treatment / J. Torres, S. Bonovas, G. Doherty, T. Kucharzik … G. Fiorino // J Crohns Colitis. – 2019.

128. Ehlers S. Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept? / S. Ehlers // Clin Infect Dis. – 2005. – Vol. 41(3). – P. 199 – 203.

129. Etchevers M. J. Optimizing the Use of Tumour Necrosis Factor Inhibitors in Crohn’s Disease: A Practical Approach / M. J. Etchevers, I. Orda, E. Richart // Drugs 2010. – 70. – P. 109—120.

130. Feagan B. G. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn’s disease: results from the CHARM study / B. G. Feagan, R. Panaccione, W. J. Sandborn, G. R. D’Haens, S. Schreiber, P. J. Rutgeerts et al. // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135. – P. 1493 – 1499.

131. Feagan B. Rapid response to vedolizumab therapy in biologic-naïve patients

with inflammatory bowel diseases / B. Feagan, K. Lasch, T. Lissoos, C. Cao, A. Wojtowicz et al. // J Clin Gastroenterol. – 2018.

132. Feagan B. G. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis / B. G. Feagan, P. Rutgeerts, B. E. Sands, S. Hanauer, J. F. Colombel, W. J. Sandborn et al. // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 369. – P. 699–710.

133. Feillet H. Increased incidence of inflammatory bowel disease: the price of the decline of infectious burden? / H. Feillet, J-F. Bach // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 20. – P. 560– 564.

134. Fidder H. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study / H. Fidder, F. Schnitzler, M. Ferrante, M. Noman, K. Katsanos, S. Segaert, L. Henckaerts, G. Van Assche, S. Vermeire, P. Rutgeerts // Gut. – 2009. – Vol. 58(4). – P. 501 – 508.

135. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: therapeutic implications / C. Fiocchi // Chinese J. Dig. Dis. – 2005. – Vol. 6. – P. 6–9.

136. Flynn J. L. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice / J. L. Flynn, M. M. Goldstein, J. Chan, K. J. Triebold, K. Pfeffer, C. J. Lowenstein, R. Schreiber, T. W. Mak, B. R. Bloom // Immunity. – 1995. – Vol. 2(6). – P. 561 – 572.

137. Fonager K. Change in incidence of Crohn’s disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on National Registry of Patients, 1981–1992 / K. Fonager, H. T. Sorensen, J. Int J. Olsen // Epidemiol. – 1997. – Vol. 26. – P. 1003–1008.

138. Fonseca J. E. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases candidate for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors / J. E. Fonseca, H. Lucas, H. Canhão et al. // Acta Reumatol Port. – 2008. – Vol. 33(1). – P. 77–85.

139. Fonseca J. E. Tuberculosis in rheumatic patients treated with tumour

necrosis factor alpha antagonists: the Portuguese experience / J. E. Fonseca, H. Canhão, C. Silva, C. Miguel, M. J. Mediavilla, A. Teixeira, W. Castelão, P. Nero, M. Bernardes, A. Bernardo, E. Mariz, F. Godinho, M. J. Santos, M. Bogas, M. Oliveira, M. J. Saavedra, A. Barcelos, M. Cruz, R. A. Santos, L. Maurício, M. Rodrigues, G. Figueiredo, A. Quintal, J. V. Patto, A. Malcata, J. C. da Silva, D. Araújo, F. Ventura, J. Branco, M. V. Queiroz; Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia // Acta Reumatol Port. – 2006. – Vol. 31(3). – P. 247 – 253.

140. Global tuberculosis report 2016. – Geneva: World Health Organization. – 2016. [http://www.who.int/ tb/publications/global_report/en/].

141. Gomez-Reino J. J. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection / J. J. Gomez-Reino, L. Carmona, M. Angel Descalzo, Biobadaser Group // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 57. – P. 756–761.

142. Gomez-Reino J. J. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report / J. J. Gomez-Reino, L. Carmona, V. R. Valverde, E. M. Mola, M. D. Montero // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 48(8). – P. 2122 – 2127.

143. Gomollón F. Third European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management / F. Gomollón, A. Dignass, V. Annese, H. Tilg, G. Van Assche, J. Lindsay J et al. // J Crohns Colitis. – 2017. – Vol. 11(7). – P. 3–25.

144. Hamdi H. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists / H. Hamdi, X. Mariette, V. Godot, K. Weldingh, A. M. Hamid, M. V. Prejean, G. Baron, M. Lemann, X. Puechal, M. Breban, F. Berenbaum, J. C. Delchier, R. M. Flipo, B. Dautzenberg, D. Salmon, M. Humbert, D. Emilie // Arthritis research & therapy. – 2006. – Vol. 8(4). – R114.

145. Hanauer S.B. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn’s disease: the CLASSIC-I trial / S. B. Hanauer, W. J. Sandborn, P. Rutgeerts, R. N. Fedorak, M. Lukas, D. Macintosh et al. // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130(2). – P. 323–332.

146. Hanauer S. Maintenance Infliximab for Crohn’s Disease: the ACCENT I Randomised Trial / S. Hanauer, B. Feagan, G. Lichtenstein et al. // Lancet. – 2002. –359. – P. 1541–1549.

147. Haug A. Epidemiolody of ulcerative colitis in Western Norway / A. Haug, E. Schrumpf, S. Barsted, Fluge et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 1988. – Vol. 23. – P. 517–522.

148. Harbord M. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management / M. Harbord, K. Eliakim, B. Bettenworth, K. Karmiris, K. Katsanos, U. Kopylov et al. // J Crohns Colitis. – 2017. – Vol. 11(7). – P. 769–784.

149. Hernández-Cruz B. Tuberculosis prophylaxis in patients with steroid treatment and systemic rheumatic diseases. A case-control study / B. Hernández-Cruz, S. Ponce-de-León-Rosales, J. Sifuentes-Osornio, A. Ponce-de-León-Garduño, E. Díaz-Jouanen // Clin Exp Rheumatol. – 1999. – Vol. 17(1). – P. 81–7.

150. Hinojosa J. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn’s disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective open-label, multicentre trial / J. Hinojosa, F. Gomollyn, S. Garcнa, G. Bastida, J. L. Cabriada, C. Saro et al. // Aliment Pharmacol Ther. – 2007. – Vol. 25. – P. 409 – 418.

151. Hoentjen F. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. / F. Hoentjen, A. A. Bodegraven // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15(17). – P. 2067–73.

152. Hommes D. W. Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease / D. W. Hommes, B. Oldenburg, A. A. van Bodegraven, R. A. van Hogezand, D. J. de Jong, M. J. Romberg-Camps, J. van der Woude, G.

Dijkstra; Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC) // Neth J Med. – 2006. – Vol. 64(7). – P. 219 – 29.

153. Hong S. N. Risk of incident Mycobacterium tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based study in South Korea / S. N. Hong, H. J. Kim, K. H. Kim, S. J. Han, I. M. Ahn, H. S. Ahn // Aliment Pharmacol Ther. – 2017. – Vol. 45(2). – P. 253 – 263.

154. Iannone F. Diagnosis of latent tuberculosis and prevention of reactivation in rheumatic patients receiving biologic therapy: international recommendations / F. Iannone, F. Cantini, G. Lapadula // J Rheumatol Suppl. – 2014. – Vol. 91. – P. 41–46.

155. Jauregui-Amezaga A. Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening / A. Jauregui-Amezaga, F. Turon, I. Ordas, M. Gallelo et al. // J. Crohn's Colitis. – 2013. – Vol. 7(3). – P. 208-212.

156. Juan J. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection / J. Juan, Gomez-Reino et al. // Arthritis care & research. – 2007. – V. 57. – I. 5. – P. 756–761.

157. Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean Guidelines for Tuberculosis. Seoul: MEDrang Inc, 2011.

158. Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis. Korean guidelines for tuberculosis. 2nd ed. / Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis // Cheongju: Korean Centers for Disease Control and Prevention, 2014.

159. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000 / Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society // Thorax. – Vol. 55. – P. 887–901.

160. Joven B. Does anti-tumor necrosis factor treatment modify the tuberculin PPD response? B. Joven, R. Almadovar, M. Galindo // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65. – P. 699.

161. Jungsil L. Efficacy of Treatment for Latent Tuberculosis in Patients Undergoing Treatment with a Tumor Necrosis Factor Antagonist / L. Jungsil, K. Eunyoung, J. J. Eun et al. // Ann Am Thorac Soc. – 2017. – Vol. 14(5). – P. 690–697.

162. Kamat N. Effectiveness and safety of adalimumab biosimilar in inflammatory bowel disease: A multicenter study / N. Kamat, S. Kedia, U. C. Ghoshal et al. // Indian J Gastroenterol, 2019. – Vol. 38(1). – P. 44–54.

163. Keane J. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent / J. Keane, S. Gershon, R. P. Wise et al. // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 345(15). – P. 1098–1104.

164. Kestens C. Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor-α agents / C. Kestens, M. G. van Oijen, C. L. Mulder, A. A. van Bodegraven, G. Dijkstra, D. de Jong, C. Ponsioen, B. A. van Tuyl, P. D. Siersema, H. H. Fidder, B. Oldenburg // Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). – Clin Gastroenterol Hepatol. – 2013. – Vol. 11(7). – P. 826—831.

165. Kim H. A. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population / H. A. Kim, C. D. Yoo, H. J. Baek, E. B. Lee, C. Ahn, J. S. Han, S. Kim, J. S. Lee, K. W. Choe, Y. W. Song // Clin Exp Rheumatol. – 1998. – Vol. 16(1). – P. 9–13.

166. Kindler V. Sappino AP, Grau GE, Piguet PF, Vassalli P. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection / V. Kindler, A. P. Sappino, G. E. Grau, P. F. Piguet, P. Vassalli // Cell. – 1989. – Vol. 56(5). – P. 731 – 740.

167. Koike R. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis / R. Koike, T. Takeuchi, K. Eguchi et al. // Mod Rheumatol. – 2007. – Vol. 17(6). – P. 451–8.

168. Lakatos L. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study / L. Lakatos, T. Pandur, G. David et al. // World J Gastroenterol. –2003. – Vol. 9(10). – P. 2300–7.

169. Latella, G. Results of the 4th scientific workshop of the ECCO (I): pathophysiology of intestinal fibrosis in IBD / G. Latella, G. Rogler, G. Bamias et al. // J. Crohns Colitis. – 2014.

170. Lahiri M. Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis / M. Lahiri, W. G. Dixon // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2015. – Vol. 29(2). – P. 290–305.

171. Lee C. K. A Prospective Study to Monitor for Tuberculosis During Anti-tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Immune-mediated Inflammatory Diseases / C. K. Lee, S. H. V. Wong, G. Lui et al. // J Crohns Colitis, 2018. – Vol. 12(8). – P. 954–962.

172. Lichtenstein G.R. Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn's Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREAT™ Registry. / G. R. Lichtenstein, B. G. Feagan, R. D. Cohen // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 107(9). –P. 1409–22.

173. Lichtenstein G. R. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults / G. R. Lichtenstein, E. V. Loftus, K. L. Isaacs, M. D. Regueiro, L. B. Gerson, B. E. Sands // Am J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 113(4). – P. 481-517.

174. Ling D. I. Are interferon-γ release assays useful for diagnosing active tuberculosis in a high-burden setting? / D. I. Ling, M. Pai, V. Davids et al. // Eur Respir J. – 2011. – Vol. 38(3). – P. 649–56.

175. Listing J. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents / J. Listing, A. Strangfeld, S. Kary, R. Rau, U. von Hinueber, M. Stoyanova-Scholz et al. // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P. 3403–12.

176. Loftus E. V. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis / E.

V. Loftus, J. F. Colombel, B. G. Feagan, S. Vermeire, W. J. Sandborn, B. E. Sands et al. // J Crohns Colitis. – 2017. – Vol. 11(4). – P. 400-411.

177. Lypez Palacios N. Adalimumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. An open-label study / N. Lypez Palacios, J. L. Mendoza, C. Taxonera, R. Lana, M. Fuentes Ferrer, M. Dнaz-Rubio // Rev Esp Enferm Dig. – 2008. – Vol. 100. – P. 676 – 681.

178. Mack U. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement / U. Mack, G. B. Migliori, M. Sester, … TBNET. // Eur Respir J. – 2009. – Vol. 33(5). – P. 956–73.

179. Machingaidze S. Predictive value of recent QuantiFERON conversion for tuberculosis disease in adolescents / S. Machingaidze, S. Verver, H. Mulenga, D. A. Abrahams, M. Hatherill, W. Hanekom, G. D. Hussey, H. Mahomed // Am J Respir Crit Care Med. – 2012. – Vol. 186(10). – P. 1051–6.

180. Magro F. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease / F. Magro, C. Langner, A. Driessen et al. // J. Crohns. Colitis. – 2013. – Vol. 7. – P. 827– 851.

181. Matulis G. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay / G. Matulis, P. Jüni, P. M. Villiger, S. D. Gadola // Ann Rheum Dis. – 2008. – Vol. 67(1). – P. 84–90.

182. Mariette X. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers / X. Mariette, D. Salmon // Ann Rheum Dis. – 2003. – Vol. 62. – P 791.

183. Mazzucchelli L. Expression of interleukin-8 gene in inflammatory bowel disease is related to the histological grade of active inflammation / L. Mazzucchelli, C. Hauser, K. Zgraggen et al. // Am J Pathol. – 1994. – Vol. 144 (5). – P. 997–1007.

184. Mendelof A. I. The epidemiology of chronic inflammatory bowel disease / A. I. Mendelof // Inflammatory Bowel Disease. Ed. by G. Jarnerot. – 1992. –

P. 15–34.

185. Menzies D. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research / D. Menzies, M. Pai, G. Comstock // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146. – P. 340–354.

186. Mohan V. P. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology / V. P. Mohan, C. A. Scanga, K. Yu, H. M. Scott, K. E. Tanaka, E. Tsang, M. M. Tsai, J. L. Flynn, J. Chan // Infection and immunity. – 2001. – Vol. 69(3). – P. 1847 – 1855.

187. Molodecky N. A. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review / N. A. Molodecky, I. S. Soon, D. Rabi et al. // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142(1). – P. 46-54.

188. Moucaut A. The effect of introducing IGRA to screen French healthcare workers for tuberculosis and potential conclusions for the work organization / A. Moucaut, A. Nienhaus, B. Courtois et al. // J Occup Med Toxicol. – 2013. – Vol. 7(8). – P. 12.

189. Mourn B. Incidence of inflammatory bowel disease in southeastern Norway: evaluation of methods after 1 year of registration. Southeastern Norway IBD Study Group of Gastroenterologists / B. Mourn, M. H. Vatn, A. Ekbom et al. // Digestion. – 1995. – Vol. 56(E). – P. 377–381.

190. Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease (including a review of technology appraisal guidance 40) / NICE technology appraisal guidance 187 // Issue date. - November 2019. https://www.nice.org.uk/Guidance/TA187.

191. Nienhaus A. IFN-γ release assay versus tuberculin skin test for monitoring TB infection in healthcare workers / A. Nienhaus, F. C. Ringshausen, J. T. Costa, A. Schablon, D. Tripodi // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2013. – Vol. 11. – P. 37–48.

192. Nordgaard-Lassen I. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment / I. Nordgaard-Lassen, J. F. Dahlerup, E. Belard et al. // Dan Med J. – 2012. – Vol. 59. – C4480.

193. Orchard T. R. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history / T. R. Orchard, B. P. Wordsworth, D. P. Jewell // Gut. – 1998. – Vol. 42(3) – P. 387–91.

194. Papadakis K.A. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease // K. A. Papadakis, S. R. Targan // Ann Rev Med. –2000. – Vol. 51. – P. 289–298.

195. Papadakis K. A. Safety and efficacy of adalimumab (D2E7) in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab / K. A. Papadakis, O. A. Shaye, E. A. Vasiliauskas, A. Ippoliti, M. C. Dubinsky, J. Birt et al. // Am J Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 75 – 79.

196. Park D. I. Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 1: risk assessment / D. I. Park, T. Hisamatsu, M. Chen et al. // Intest Res., 2018. – Vol. 16(1). – P. 4–16.

197. Park D. I. Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 2: management / D. I. Park, T. Hisamatsu, M. Chen et al. // Intest Res. – 2018. – Vol. 16(1). – P. 17–25.

198. Park S-J. Comparison of LTBI treatment regimens for patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy / S-J. Park, K-W. Jo, B. Yoo, C-K. Lee, Y.-G. Kim, S-K. Yang, J-S. Byeon, K.-J. Kim, B. D. Ye, S-H. Park, T. S. Shim // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19(3). – P. 342–8.

199. Peyrin-Biroulet L. Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: an openlabel study / L.

Peyrin-Biroulet, C. Laclotte, M. A. Bigard // Aliment Pharmacol Ther. – 2007. – Vol. 25. – P. 675 – 680.

200. Roach D. R. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection / D. R. Roach, A. G. Bean, C. Demangel et al. // J Immunol. – 2002. – Vol. 169. – P. 4620 – 4627.

201. Pollock N. Interferon γ-release assays for diagnosis of latent tuberculosis in healthcare workers in low-incidence of settings: pro and cons / N. Pollock, A. McAdam, M. Pai et al. // Clin. Chem. – 2014. – Vol. 60 (5). – P. 714 – 718.

202. Prevention Committee of the Japanese Society for Tuberculosis. Treatment Committee of the Japanese Society for Tuberculosis. Treatment guidelines for latent tuberculosis infection / Prevention Committee of the Japanese Society for Tuberculosis // Kekkaku. – 2014. – Vol. 89. – P. 21–37.

203. Price I. B. Inflammatory Bowel Diseases / I. B. Price // Corona, Astra. – 1993. – P. 269–294.

204. Probert C. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: A randomised controlled trial / C. Probert, S. Hearing et al. // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 998-1002.

205. Russell A. S. Arthritis, inflammatory bowel disease, and histocompatibility antigens / A. S. Russell // Ann Intern Med. – 1977. – Vol. 86(6). – P. 820–1.

206. Rutgeerts P. A Critical Assessment of new Therapies in Inflammatory Bowel Diseases / P. Rutgeerts // J Gastroenterol Hepatol. – 2002. – Vol. 17(S1) – P. 176-185.

207. Rutgeerts P. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease – seven years on / P. Rutgeerts et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 23 – P. 451-463.

208. Saliu O. Y. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity / O. Y. Saliu, C. Sofer, D. S. Stein, S. K. Schwander, R. S. Wallis // The Journal of infectious diseases. – 2006. – Vol.

194(4). – P. 486 – 492.

209. Sanborn W. Steroid-dependent Crohn's disease / W. Sanborn // Scand J Gastroenterol. – 2000. – Vol. 14. – Suppl. C(17). – P. 49–53.

210. Sandborn W. J. Biologic therapy of inflammatory bowel disease / W. J. Sandborn, S. R. Targan // Gastroenterology. – 2002. – 122. – 6. – P. 1592–608.

211. Sandborn W. J. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians / W. J. Sandborn, S. B. Hanauer // Am J Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97(12). – P. 2962 – 2972.

212. Sandborn W. J. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease / W. J. Sandborn, S. Hanauer, Jr E. V. Loftus, W. J. Tremaine, S. Kane, R. Cohen et al. // Am J Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 1984 – 1989.

213. Sandborn W. J. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial / W. J. Sandborn, P. Rutgeerts, R. Enns, S. B. Hanauer, J. F. Colombel, R. Panaccione et al. // Ann Intern Med. – 2007. – Vol. 38(146) – P. 829– 838.

214. Sandborn W.J. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial / W. J. Sandborn, S. B. Hanauer, P. Rutgeerts et al. // Gut. – 2007. – Vol. 56(9). – P. 1232–1239.

215. Sandborn W. J. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease / W. J. Sandborn, B. G. Feagan, S. Stoinov et al. // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 228-238.

216. Sandborn W. Longterm maintenance of remission with no dose escalation after reinduction with certolizumab pegol in patients with Crohn's disease exacerbation: 3-year results from the PRECiSE 4 Study / W. Sandborn, S. Schreiber, S. Hanauer et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104. – P. 448.

217. Sandborn W. J. Certolisumab pegol in patients with moderate to severe

Crohn's disease and secondary failure to infliximab / W. J. Sandborn, M. T. Abreu, G. D'Haens et al. // Clin Gastr Hepatol. – 2010. – Vol. 8. – P. 688-695.

218. Sandborn W. J. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease / W. J. Sandborn, B. G. Feagan, P. Rutgeerts, S. Hanauer, J. F. Colombel, B. E. Sands et al. // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 369. – P. 711–721.

219. Sands B. E. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed / B. E. Sands, B. G. Feagan, P. Rutgeerts, J. F. Colombel, W. J. Sandborn, R. Sy et al. // Gastroenterology. – 2014. – Vol. 147. – P. 618–627.

220. Sasindran S. J. *Mycobacterium tuberculosis* infection and inflammation: what is beneficial for the host and for the bacterium? / S. J. Sasindran, J. B. Torrelles // Front. Microbio. – 2011. – Vol. 2. – P 2.

221. Sartor R. B. Gastroenterology / R. B. Sactor // 1994. – Vol. 106 (2). – P. 533–89.

222. Scallon B. , Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, Wagner C. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists / B. Scallon, A. Cai, N. Solowski, A. Rosenberg, X. Y. Song, D. Shealy, C. Wagner // The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. – 2002. – Vol. 301(2). – P. 418 – 426.

223. Schaberg T. Latent tuberculosis infection: recommendations for preventive therapy in adults in Germany / T. Schaberg, B. Hauer, W. H. Haas, J. Hohlfeld, R. Kropp, R. Loddenkemper, G. Loytved, K. Magdorf, H. L. Rieder, D. Sagebiel // Pneumologie, 2004. – Vol. 58(4). – P. 255–270.

224. Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. Therap Adv Gastroenterol. – 2011. – Vol. 4(6). – P. 375-89.

225. Schreiber S. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease / S. Schreiber, P. Rutgeerts, R. N. Fedorak et al. // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129. – P. 807-818.

226. Schreiber S. Subcutaneous certolizumab pegol is well tolerated by patients with active Crohn's disease: results from two phase III studies (PRECISE 1 and 2) / S. Schreiber, B. G. Feagan, S. B. Hanauer et al. // J. Crohn's Colitis. – 2007. – Vol. 1(9). – Abstract P021.

227. Schreiber S. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease / S. Schreiber, M. Khaliq-Kareemi, I. C. Lawrance et al. // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 537. – P. 239-250.

228. Schreiber S. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease / S. Schreiber, M. Khaliq-Kareemi, I. C. Lawrance, O. Thomsen, S. B. Hanauer, J. McColm, R. Bloomfield, W. J. Sandborn, PRECISE 2 Study Investigators // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 357(3). – P. 239 – 250.

229. Shivananda S. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD) / S. Shivananda, J. Lennard-Jones, R. Logan et al. // Gut. – 1996. – Vol. 39(5). – P. 690–7.

230. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection: American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 221-247.

231. Seong S. S. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers / S. S. Seong, C. B. Choi, J. H. Woo, K. W. Bae, C. L. Joung, W. S. Uhm, T. H. Kim, J. B. Jun, D. H. Yoo, J. T. Lee, S. C. Bae // J Rheumatol. – 2007. – Vol. 34(4). – P. 706 – 711.

232. Singh J. A. The risk of serious infection with biologics in treating patients with rheumatoid arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis / J. A. Singh, C. Cameron, S. Noorbaloochi, T. Cullis, M. Tucker, R. Christensen, E. T. Ghogomu, D. Coyle, T. Clifford, P. Tugwell,G. A. Wells // Lancet. – 2015. – Vol. 18. – Suppl. 386(9990). – P. 258–265.

233. Söderlund S. Inflammatory bowel disease confers a lower risk of colorectal cancer to females than to males / S. Söderlund, F. Granath, O. Broström, P. Karlén, R. Löfberg, A. Ekbom, J. Askling // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138(5). – P. 1697–703.

234. Solovic I. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement / I. Solovic, M. Sester, J. J. Gomez-Reino et al. // Eur Respir J. – 2010. – Vol. 36(5). – P. 1185–206.

235. Stallmach, A. Adverse effects of biologics used for treating IBD / A. Stallmach, S. Haqel, T. Bruns // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 24. – P. 167–82.

236. Sussman D. Comparison of medical costs among patients using adalimumab and infliximab: a retrospective study (compares) / D. Sussman, N. Kubiliun, J. Chao et al. // Gut. – 2011. – Vol. 60. – A136.

237. Targan S. R. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor for Crohn's disease / S. R. Targan, S. J. H. Van Deventer et al. // N Engl J Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 1029–1035.

238. Tubach. F. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry / F. Tubach, D. Salmon, P. Ravaud et al. // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 60(7). – P. 1884–94.

239. Theis V. S. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease / V. S. Theis, J. M. Rhodes // Aliment Pharmacol Ther. – 2008. – Vol. 27(1). – P. 19 – 30.

240. Vavricka S. R. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort / S. R. Vavricka, L. Brun, P. Ballabeni et al. // Am J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 106(1). – P. 110–9.

241. Vermeire S. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease / S. Vermeire, E. V. Loftus, J. F. Colombel, B. G. Feagan, W. J. Sandborn, B. E. Sands et al. // J Crohns Colitis. – 2017. – Vol. 1. – Suppl. 11(4). – P. 412-

424.

242. Veronese F. M. PEGylation, successful approach to drug delivery / F. M. Veronese, G. Pasut // Drug Discov. Today. – 2005. – Vol. 10. – P. 1451-1458.

243. Wallis R. S. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: correction / R. S. Wallis, M. Broder, J. Wong, D. Beenhouwer // Clin Infect Dis. – 2004. – Vol. 39(8). – P. 1254 – 1255.

244. Wallis R. S. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks / R. S. Wallis // The Lancet infectious diseases. – 2008. – Vol. 8(10). – P. 601 – 611.

245. Wang X. Risk of tuberculosis in patients with immune-mediated diseases on biological therapies: a population-based study in a tuberculosis endemic region / X. Wang, S. H. Wong, X. S. Wang et al. // Rheumatology (Oxford), 2018. – Vol. 58(5). – P. 803 – 810.

246. Wilhelm S. A review of infliximab use in ulcerative colitis / S. Wilhelm, K. McKenney, K. Rivait, P. Kale-Pradhan // Clin. Ther. – 2008. – Vol. 30. – P. 223 – 230.

247. Winter T. A. Intravenous CDP870, a pegylated Fab' fragment of a humanized antitumor necrosis factor antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease: an exploratory study / T. A. Winter, J. Wright, S. Ghosh et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 20. – P. 1337 – 1346.

248. Wolfe F. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy / F. Wolfe, K. Michaud, J. Anderson, K. Urbansky // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50(2). – P. 372 – 379.

249. WHO. Latent TB Infection: update and consolidated guidelines for programmatic management // WHO. – 2018. – P. 74.

250. Yazdanbakhsh M. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis / M. Yazdanbakhsh, P. G. Kremsner, R. van Ree // Science. – 2002. – Vol. 296 – P. 490–494.

251. Youdim A. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients / A. Youdim, E. A. Vasiliauskas, S. R. Targan, K. A. Papadakis, A. Ippoliti, M. C. Dubinsky et al. // Inflamm Bowel Dis. – 2004. – Vol. 10. – P. 333 – 338.

252. Zorzi F. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn's disease: a single center study / F. Zorzi, S. Zuzzi, S. Onali, … L. Biancone // Aliment Pharmacol Ther. – 2012. – Vol. 35(12). – P. 1397–1407.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТР	*Аллерген туберкулезный рекомбинантный*
БК	*Болезнь Крона*
БЦЖ *(BCG)*	*(Bacillus Calmette-Guerin) – противотуберкулезная вакцина*
ВЗК	*Воспалительные заболевания кишечника*
ГИБП	*Генно-инженерные биологические препараты*
ГКС	*Глюкокортикостероиды*
ДНК	*Дезоксирибонуклеиновая кислота*
ДЗМ	*Департамент здравоохранения Москвы*
ЖКТ	*Желудочно-кишечный тракт*
ИЛ	*Интерлейкин*
ИНФ-	*Интерферон*
МСКТ	*Мультисрезовая компьютерная томография*
ЛТИ	*Латентная туберкулезная инфекция*
МНПЦ БТ	*Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы*
ПЦР	*Полимеразная цепная реакция*
ППД-Л	*PPD (purified protein derivative) очищенный туберкулин М. Линниковой*
ПТП	*Противотуберкулезные препараты*
ППТ	*Превентивная противотуберкулезная терапия*
РХТ	*Режим химиотерапии*
ТЕ	*Туберкулиновые единицы*
ФНО-	*Фактор некроза опухоли*
ЯК	*Язвенный колит*
AERS	*Purified protein derivative (препарат очищенного туберкулина)*
BSRBR	*British Society for Rheumatology Biologics Register*
IG$_1$	*Иммуноглобулин G$_1$*
IGRA	*Interferon-Gamma Release Assays (иммуноферментный метод определения антиген-стимулированной индукции гамма-интерферона)*
FDA	*Food and Drug Administration*