

РИСК РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИФНО-α

Фролова К.С., Борисов С.Е.

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

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Разработать комплекс мероприятий, позволяющих снизить риск развития активного туберкулеза у больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне применения генно-инженерных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Под наблюдением ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы» проведен скрининг туберкулеза у 454 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), 167 (36,8%) из которых затем проходили обследование на фоне лечения ингибиторами ФНО-α (от одного до 11 раз). Мониторинг туберкулезной инфекции включал обследование пациентов перед назначением генно-инженерных препаратов, а также мониторинг в ходе лечения не реже 1 раза в 12 месяцев, в большинстве случаев проводился 1 раз в 6 месяцев. Обследование пациента с целью скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции включало: сбор анамнеза, жалоб, физикальное обследование, микробиологическое исследование мокроты (люминесцентная микроскопия, посевы на жидких средах в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960, посевы на плотных средах), рентгенологическое обследование (с компьютерной томографией – КТ – по показаниям), пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л, внутрикожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР – препарат Диаскин-тест®).

РЕЗУЛЬТАТЫ. При скрининговом обследовании ни у одного из пациентов не было выявлено активного туберкулеза органов дыхания либо иной локализации. Сведения о перенесенном ранее туберкулезе были получены у 16 (3,5%) пациентов. При рентгенологическом обследовании у 29 (6,4%) пациентов выявлена патология органов грудной клетки. Из них у 14 (3,0%) человек изменения расценены как остаточные после перенесенного туберкулеза легких, у 15 (3,3%) человек изменения расценены как последствия неспецифических воспалительных процессов. Показанием к проведению превентивной противотуберкулезной терапии являлись положительные результаты иммунологических проб, которые свидетельствовали о высоком риске развития активного туберкулеза (положительная проба с АТР отмечена у 22 (5,4%) из 407 обследованных пациентов). Превентивное противотуберкулезное лечение было проведено 37 пациентам (52 курса превентивной терапии): 25 человек – перед назначением ГИБП (27 курсов, из них два повторных) и 18 больных – на фоне лечения (25 курсов, из них семь повторных). После прохождения скрининга и, при необходимости, превентивного противотуберкулезного лечения, курс лечения ГИБП был начат 167 (36,8%) пациентам, среди которых туберкулез развился у 10 (6,0%) человек, у двух больных – неспецифическая пневмония, у 3 больных – саркоидоз легких, 1 случай идеопатического фиброзирующего альвеолита, 1 случай двустороннего неспецифического плеврита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию по поводу ВЗК, составляют группу риска развития осложнений неинфекционной и инфекционной природы, в том числе, туберкулеза. Нуждаются в тщательном обследовании и наблюдении до назначения, во время лечения ГИБП и после лечения в течении не менее 6 месяцев.

[Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, генно-инженерная биологическая терапия, туберкулез]

RISK OF DEVELOPING ACTIVE TB IN IBD PATIENTS TREATED WITH ATNI-TNF

Frolova K.S., Borisov S.E.

Moscow Research and Clinical Center for TB Control,

Moscow Government Health Department, Moscow, Russia

AIM. To develop an investigation complex for IBD-patients with the anti-TNF therapy to decrease the risk of active TB.

METHODS. In Moscow Research and Clinical Center for TB Control 454 patients with IBD were screened prior to initiation of anti-TNF treatment and 167 (36,8%) of them – during the anti-TNF therapy. Tuberculin skin test (TST) and chest radiography were used for screening and evaluation of pulmonary adverse effects (every 6 months and additionally in cases of any respiratory signs).

RESULTS. Of 454 patients investigated during screening X-ray, chest radiography findings were detected in 29 (6,4%), which required additional investigation, among them in 14 patients, findings considered as residual TB lesions. In the other 15 patients, the radiographic findings caused by previous non-specific pulmonary infections. Positive TST implicates preventive antituberculosis therapy, which was provided 37 patients (before and under anti-TNF therapy). During provided to 167 patients the anti-TNF therapy, were developed pulmonary adverse effects: 10 incidences of active TB lung infection, 3 case of sarcoidosis, 1 case of fibrosing alveolitis, and two case of non-

CONCLUSION. The patients with IBD, treated by anti-TNF therapy, have a risk of development of a wide variety of infectious and non-infectious pulmonary complications, including TB. It is therefore highly important to carefully monitor the patients prior and during the anti-TNF therapy (every 6 months) for a timely detection of pulmonary conditions potentially associated with the treatment.

[Key words: IBD-patients, anti-TNF therapy, pulmonary complications, tuberculosis, TB]

Адрес для переписки: Фролова Ксения Сергеевна, ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Стромывка, д. 10, Москва;

тел.: +7 (499) 268-08-61, e-mail: ks.frolova@icloud.com

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез – инфекционное заболевание, встречающееся во всех странах мира и которое может потенциально поражать все слои населения. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу во многом зависит от уровня социально-экономического развития и организации медицинской помощи, распространенности медико-биологических и социальных факторов, снижающих сопротивляемость организма человека к инфекциям [19]. Перспективы искоренения туберкулеза связывают как с санацией уже имеющихся очагов инфекции, так и с предотвращением развития клинически манифестированного туберкулеза у лиц с латентной инфекцией [6]. Несмотря на отмеченное в последнее десятилетие во многих странах мира, включая Россию, улучшение эпидемиологической обстановки, сохраняется высокая заболеваемость туберкулезом в группах риска, в том числе среди больных с различными хроническими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями. В частности, к ним относятся пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), число которых весьма велико. В странах Северной Европы и Северной Америки распространенность язвенного колита, в среднем, составляет от 21 до 268, а болезни Крона – от 50 до 200 на 100 тыс. населения, в зависимости от этнической принадлежности и географической зоны [14,17,23,24]. Особенности патологических процессов при ВЗК, хроническое рецидивирующее течение определяют необходимость в длительном, практически пожизненном приеме иммуносупрессивных препаратов, что обуславливает возможное развитие инфекционных и неинфекционных осложнений. Особо неблагоприятным в отношении риска туберкулеза является применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в первую очередь, ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), ключевого медиатора гранулематозного воспаления [18]. Блокирование ФНО- α нарушает процесс формирования гранулем, что приводит к недостаточному ограничению очагов туберкулезной инфекции и способствует генерализации процесса [5].

Повышение риска развития туберкулеза при лечении ГИБП в десятки раз [11,25,26] определило необходимость комплекса мероприятий, направленных на профилактику, выявление и лечение туберкулезной инфекции у данной группы больных. Содержание и объем этих мероприятий зависят от условий применения ГИБП и эпидемической ситуации по туберкулезу в конкретной стране [15,16].

Данная проблема особенно актуальна в России, поскольку, несмотря на стабилизацию основных эпидемиологических показателей в последние годы [13], туберкулез остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. Так, заболеваемость туберкулезом в 2015 году по России составила 57,7 на 100 тыс. населения, а в Москве – 28,0 на 100 тыс. [16,19].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка комплекса мероприятий, позволяющих снизить риск развития активного туберкулеза у больных ВЗК на фоне применения ингибиторов ФНО- α .

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» проведен скрининг туберкулезной инфекции у 454 пациентов с ВЗК, 167 (36,8%) из которых затем обследовали на фоне лечения ингибиторами ФНО- α (от одного до 11 раз). Обследование пациента с целью скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции включало: сбор анамнеза, жалоб, физикальное обследование, микробиологическое исследование мокроты (люминесцентная микроскопия, посевы на жидких средах в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960, посевы на плотных средах), рентгенологическое обследование (с компьютерной томографией – КТ – по показаниям), пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л, внутрикожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР – препарат Диаскинтест®). Обследование на фоне лечения проводили не реже 1 раза в 12 месяцев, в большинстве случаев – 1 раз в 6 месяцев. При появлении интоксикационной и/или респираторной симптоматики проводили внеочередное обследование.

Среди 454 наблюдавшихся пациентов с ВЗК, у 248 (54,6%) человек диагностирована болезнь Крона, у 206 (45,4%) – язвенный колит. Возраст 251 (55,3%) мужчины и 203 (44,7%) женщин варьировал от 14 до 74 лет. Продолжительность заболевания кишечника составляла от одного года до 32 лет. Оперативное вмешательство по поводу основного заболевания и его осложнений проведено 36 (7,9%) пациентам. Кишечные осложнения отмечены у 44 (9,6%) пациентов, системные – у 47 (10,3%) пациентов.

Из 429 обследованных на фоне базисной терапии больных 364 (80,2%) получали системные глюко-

кортикостероиды, 269 (59,5%) принимали цитостатики и антиметаболиты, при этом большинство из них поучали комбинацию этих препаратов. У всех больных имелись показания к лечению ингибиторами ФНО- α в соответствии с инструкциями по применению препаратов и Российскими клиническими рекомендациями [4,27,28].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Скрининг туберкулезной инфекции перед назначением ГИБП

Скрининговое обследование должно дать ответ 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?

При скрининговом обследовании ни у одного из пациентов не было выявлено активного туберкулеза органов дыхания либо иной локализации. Однако, при анализе анамнестических данных, сведения о перенесенном ранее туберкулезе были получены у 16 (3,5%; 95% ДИ 1,8-5,2%) пациентов. При рентгенологическом обследовании у 29 (6,4%; 95% ДИ 4,1-8,6%) пациентов выявлена патология органов грудной клетки, подозрительная в отношении туберкулеза, потребовавшая дополнительного обследования. Из них у 14 (3,0%; 95% ДИ 1,5-4,7%) больных изменения расценены как остаточные после перенесенного туберкулеза легких (кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах и/или легочной ткани, фиброзные изменения легочной ткани и плевральных листков), у 15 (3,3%; 95% ДИ 1,7-5,0%) – изменения расценены как последствия неспецифических воспалительных процессов (преимущественно пневмосклеротические изменения, плевральные наслоения, как следствие неспецифических воспалительных процессов, проявления хронического бронхита и проч.).

Наиболее сложным вопросом была оценка состояния латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), что возможно лишь с помощью иммунологических методов – туберкулинодиагностики и проб со специфическими туберкулезными антигенами [2,3,7-9]. В настоящее время термином ЛТИ принято определять состояние, характеризующееся

отсутствием типичных для активного туберкулеза изменений в органах и тканях (по крайней мере, определяемых современными методами визуализации) при наличии положительных иммунологических проб [1,2,21]. Считается, что наличие ЛТИ является существенным фактором риска развития клинически манифестированного туберкулеза, особенно у пациентов, подвергающихся иммуносупрессивной терапии [2,4,20].

На этапе скрининга нами использованы как внутрикожная туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ, так и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Решение о наличии ЛТИ у обследуемых пациентов принимали на основании положительных результатов иммунологических проб (Табл. 1). Положительная проба Манту была зафиксирована у 72 (29,8%; 95% ДИ 24,0-35,7%) из 241 обследованных пациентов, а выраженная и гиперергическая реакция – у 24 (10,0%; 95% ДИ 6,2-13,7%).

Имела место достоверная взаимосвязь результата пробы Манту и пола пациентов ($p < 0,05$ по критерию χ^2) – среди мужчин частота положительных результатов была выше и составила 61,1% (44 из 72 чел., 95% ДИ 49,8-72,4%), а среди женщин – только 37,5% (27 из 72 чел., 95% ДИ 26,3-48,7%). При этом достоверных различий в частоте положительных и отрицательных проб Манту в зависимости от возраста, приема системных глюкокортикостероидов, цитостатиков и антиметаболитов выявлено не было. С другой стороны, достоверной была взаимосвязь результатов пробы Манту и наличия посттуберкулезных изменений органов дыхания ($p < 0,01$ по критерию χ^2): у лиц, перенесших туберкулез (излечившихся спонтанно или в результате химиотерапии), положительный результат был отмечен в 80,0% (8 из 10 чел., 95% ДИ 55,1-100,0%), а при отсутствии посттуберкулезных изменений – в 27,7% (64 из 231 чел., 95% ДИ 22,0-33,5%).

Положительная проба с АТР отмечена у 22 (5,4%; 95% ДИ 3,2-7,6%) из 407 обследованных пациентов, в т.ч. выраженная – у 4 (1,0%; 95% ДИ 0-1,9%) и гиперергическая – у 15 (3,7%, 95% ДИ 1,9-5,5%). В противоположность пробе Манту, положительные реакции на пробу с АТР с возрастом учащались ($p = 0,0169$ по критерию χ^2): у пациентов до 30 лет включительно их было 2,3% (4 из 175 чел., 95% ДИ 0-4,5%), в возрасте 31-50 лет – 6,6% (10 из 150 чел., 95% ДИ 2,7-10,6%), а старше 50 лет – 12,5% (8 из 64 чел., 95% ДИ 4,4-20,6%). В отличие от пробы Манту, достоверной связи результатов в зависимости от пола не выявлено. Также, как и в отношении пробы Манту, не было выявлено достоверной взаимосвязи результатов пробы с АТР и проводимым лечением системными глюкокорти-

Таблица 1. Результаты внутрикожных иммунологических проб на туберкулез

Результат	Иммунологические пробы			
	Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л		Проба с АТР	
	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)
Отрицательный	158	65,6 (59,6-71,6)	385	94,6 (92,4-96,8)
Сомнительный	11	4,6 (1,9-7,2)	1	0,3 (0-0,7)
Положительный	72	29,8 (24,0-35,7)	22	5,4 (3,2-7,6)
в том числе*:				
Слабоположительный	14	5,8 (2,8-8,8)	0	0
Нормергический	34	14,1 (9,7-18,5)	3	0,7 (0-1,6)
Выраженный	20	8,3 (4,8-11,8)	4	1,0 (0-1,94)
Гиперергический	4	1,6 (0-3,3)	15	3,7 (1,8-5,5)
Всего	241	100,0	407	100,0

Примечание: * градации определены в соответствии с действующими инструктивными документами [9, 10].

костероидами, назначением цитостатиков и анти-метаболитов. Аналогичным таковому при пробе Манту было и влияние на результаты пробы с АТР перенесенного туберкулеза ($p < 0,0001$ по критерию χ^2): при наличии посттуберкулезных изменений она была положительной у 50,0% (7 из 14 чел., 95% ДИ 23,7-76,3%), а при отсутствии таковых – только у 3,8% (15 из 393 чел., 95% ДИ 2,0-5,7%).

При сопоставлении результатов пробы Манту и пробы с АТР по факту положительного либо отрицательного результата (при любом размере папулы) отмечено совпадение результатов проб у 76,8% (158 из 207 обследованных, 95% ДИ 68,4-80,4%): обе пробы были положительными у 8,2% (13 чел., 95% ДИ 4,0-12,9%) и обе отрицательными – у 145 (94,1% 95% ДИ 90,4-97,9%) человек. Дискордантные результаты, отмеченные в 49 (23,7% 95% ДИ 17,6-29,5%) из 207 наблюдений, в подавляющем большинстве случаев – у 48 (98,0% (95% ДИ 94,0-100,0%) от всех случаев расхождения результатов и 23,2% (95% ДИ 17,4-28,9%) от числа обследованных пациентов) человек – связаны с 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 одном случае (2,0% (95% ДИ 0-6,0%) от всех случаев расхождения результатов и 0,48% (95% ДИ 0-1,43%) от числа обследованных пациентов) расхождения результатов проб.

Таким образом, можно отметить наличие достоверной связи результатов пробы Манту и пробы с АТР по критерию χ^2 ($p < 0,0001$) при критерии согласия κ (каппа) равном 0,25 (95% ДИ 0,1, 0,4), 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 93,7% (194 из 207 обследованных, 95% ДИ 90,4-97,0%), а доля дискордантных результатов снизилась до

6,3% (13 чел., 95% ДИ 2,9-9,6%) – 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 5,3% (11 чел., 95% ДИ 2,3-8,4%), а выраженная или гиперергическая проба с АТР не сопровождалась подобными результатами пробы Манту всего у 0,1% обследованных (2 чел., 95% ДИ 0-2,3%). Критерий κ в этом случае вырос до 0,52 (95% ДИ 0,3-0,7).

По результатам проведенного скринингового обследования принимали решение о необходимости проведения превентивного противотуберкулезного лечения, как наиболее надежного метода снижения риска развития туберкулеза на фоне иммуносупрессивной терапии [18].

Превентивное противотуберкулезное лечение. в общей сложности, было проведено 37 пациентам (52 курса превентивной терапии): 25 человек – перед назначением ГИБП (27 курсов, из них два повторных) и 18 больных – на фоне лечения (25 курсов, из них семь повторных). Показаниями к превентивной противотуберкулезной терапии, как правило, служили: туберкулез в анамнезе или наличие следов спонтанно излеченного туберкулеза (13 пациентов получили 22 курса: 7 курсов после скрининга и 15 – в ходе лечения), либо выраженные и /или гиперергические результаты иммунологических проб при отсутствии посттуберкулезных изменений (24 пациента – 30 курсов).

Мониторинг туберкулезной инфекции в ходе лечения ГИБП

После прохождения скрининга и, при необходимости, превентивного противотуберкулезного лечения, курс лечения ГИБП был начат 167 (36,8%) пациентам: 96 – с болезнью Крона и 71 – с язвенным колитом. Инфликсимаб получали 109 (65,3%) больных, 42 – адалимумаб (25,25%), 16 – цертолизумаба пэгол (9,6%). Впоследствии у части пациентов возникла необходимость в смене биологического

Таблица 2. Продолжительность курсов ингибиторов ФНО-α

ГИБП	Число курсов		Длительность курсов (месяцы)				Общая длительность курсов (человеко-годы)
	абс.	%	Средняя	Минимальная	Максимальная	Медиана	
Инфликсимаб	109	58,3	29,0	0,8	88,6	21,1	263,7
Адалимуаб	53	28,3	19,0	1,4	57,8	13,1	79,7
Цертолизумаба пэгол	23	12,3	12,63	2,4	46,9	10,1	24,2
Голimumаб	2	1,0	20,2	8,5	32,0	20,2	3,4
Всего	187	100,0					371,0

препарата. Второй курс терапии ГИБП с иным препаратом получили 19 больных: два (10,5%) больных получили инфликсимаб, 9 (47,5%) пациентам назначили адалимуаб, 6 (31,6%) – цертолизумаба пэгол, 1 (5,2%) – устекинумаб, 1 (5,2%) – голимумаб. Третий курс биологической терапии был назначен трем пациентам, двоим назначили адалимуаб, один пациент получил курс голимумаба. Четвертый курс препаратом цертолизумаба пэгол получил один пациент (Табл. 2).

В ходе мониторинга на фоне лечения ГИБП выявлены различные осложнения инфекционного и неинфекционного генеза. Так, из 167 пациентов, получавших ГИБП, туберкулез развился у 10 (6,0%), у двух больных развилась неспецифическая пневмония, у трех – выявлен саркоидоз легких, а также – по одному случаю идиопатического фиброзирующего альвеолита и двустороннего неспецифического плеврита.

Среди 10 заболевших туберкулезом на фоне лечения ГИБП было равное число (по 5 чел. – 50%) мужчин и женщин, в возрасте от 21 до 48 лет на момент выявления туберкулеза. У 5 (50%) из них установлен диагноз болезни Крона, у 5 (50%) – язвенный колит (следовательно, туберкулез развился у 5,2% пациентов с болезнью Крона и 7,7% – с язвенным колитом). Продолжительность ВЗК к моменту выявления туберкулеза составляла от 1 года до 11 лет. В качестве базисной терапии воспалительного заболевания кишечника все больные получали глюкокортикостероиды, аминосалицилаты, иммуносупрессоры (азатиоприн, метотрексат) по стандартным схемам лечения.

Среди заболевших туберкулезом 8 человек получали курс лечения инфликсимабом, один пациент получал курс адалимумаба и один – курс цертолизумаба пэгол. Число человеко-лет, приходившихся на один случай заболеваний туберкулезом, таким образом, составило для инфликсимаба 33,0, для адалимумаба – 79,7 и для цертолизумаба пэгол – 24,2. Длительность приема ГИБП до развития туберкулеза (даты установления диагноза фтизиатром) составила при лечении адалимумабом – 208 дней, цертолизумабом пэгол – 93 дня, инфликсима-

бом – от 28 до 860 дней (в среднем – 266 дней).

Выявленные формы туберкулезного процесса носили как первичный, так и вторичный характер. У четырех больных процесс трактовался как инфильтративный, среди них у одного больного выявлено сочетание инфильтративного туберкулеза с поражением бронхов, в одном случае инфильтративный туберкулез был осложнен плевритом, у одного пациента отмечены явления полисерозита. В одном случае отмечено поражение внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ) в сочетании с легочным компонентом. В трех случаях процесс трактовался как диссеминированный туберкулез. Также отмечен один случай генерализованного туберкулеза с легочным компонентом (казеозная пневмония), поражением ВГЛУ, печени, селезенки, почек. Бактериовыделение зафиксировано у 7 (70%) из 10 больных. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) микобактерий туберкулеза выявлена у 4 пациентов (57% от числа бактериовыделителей). Наличие распада легочной ткани зафиксировано у 2 (20%) больных (Табл. 3).

Лечение пациентов проводили в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [10], с учетом спектра лекарственной устойчивости выделенных микобактерий туберкулеза. Противотуберкулезная терапия в большинстве случаев была затруднена и неоднократно корректировалась из-за плохой переносимости препаратов, зачастую осложнялась обострениями течения ВЗК, что требовало увеличения дозы глюкокортикостероидов до 0,5-1,0 мг/кг в сутки *per os*. У двух пациентов лечение проведено в соответствии с I/III режимам химиотерапии, у четырех реализован IV режим химиотерапии, а еще у четырех пациентов вследствие плохой переносимости терапии потребовалась коррекция режима химиотерапии с включением препаратов резервного ряда, обладающими двойным спектром действия (фторхинолоны, линезолид).

Продолжительность противотуберкулезной химиотерапии в условиях стационара составила от 5 до 18 месяцев (в среднем, 9 месяцев) и продолжалась в амбулаторных условиях под контролем фтизиа-

Таблица 3. Основные характеристики пациентов с ВЗК, заболевших туберкулезом на фоне лечения ингибиторов ФНО-α

№ п/п	Ф.И.О., пол, год рождения	Воспалительное заболевание	Базисная терапия	Лечение ингибиторами ФНО-α	Форма туберкулеза	Осложнения	Состояние на апрель 2017 г.
1	Б.Д.М., м. 1984	ЯК	Салюф, ГКС системно	Инфликсимаб 3 инфузии в февралю – марте 2014 г.	Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации. МБТ(+)	нет	Клиническое излечение после 9 месяцев стандартной химиотерапии по режиму I
2	Ц.М.В., ж. 1965	ЯК	АЗА	Инфликсимаб 8 инфузий в сентябре 2011 – февраль 2012	Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада, МБТ(+), МЛУ. МЛУ (HRES)	Инфильтративный туберкулез ВДБ справа.	Клиническое излечение туберкулеза в ноябре 2013 г.
3	Р.В.А., ж., 1979	БК	Сульф. ГКС	Инфликсимаб 2 инфузии в февралю – марте 2014	Генерализованный туберкулез с поражением ВГЛУ, легких (казеозная пневмония), печени, селезенки, почек. МБТ(+), ЛЧ.	нет	Наблюдение в филиале по м/ж
4	В.А.А., м. 1988	БК	Сульф. ГКС, АЗА	С февраля 2013 – адальимуаб. С июня 2013 – хумира	Инфильтративный туберкулез в/доли левого легкого, МБТ (+), МЛУ (HRS).	Туб перикардит, двухсторонний плеврит	Наблюдение в филиале по м/ж
5	М.Т.А., ж. 1981	ЯК	Сульф. ГКС, МТ	Инфликсимаб 2007	Инфильтративный туберкулез в доли правого легкого, МБТ (-)	Правосторонний плеврит	2008 – резекция в/доли правого легкого. Наблюдение в филиале по м/ж
6	Г.А.Ю., ж. 1990	ЯК	ГКС	Инфликсимаб 4 инфузии с февраля 2012 по август 2012	Инфильтративный туберкулез в/доли правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ (+), МЛУ (HRS).	нет	Клиническое излечение. 2013 – колэктомия, илеостомия, удаление культи прямой кишки в 2014 г.
7	Ш.А.С., м. 1964	БК	ГКС	Инфликсимаб 4 инфузии с июня 2011	Диссеминированный туберкулез, МБТ(+), ЛЧ.	нет	Наблюдение в филиале по м/ж
8	З.И.А., м. 1984	БК	Сульф+ГКС+АЗА	Инфликсимаб 2009-дек 2012 – 18 инфузий	Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ (+), МЛУ (SRH)	нет	Закончил основной курс лечения в ПТД по м/ж
9	Д.З.А., ж. 1947	ЯК	Месал+ГКС+АЗА	Инфликсимаб 4 инфузии март 2015-май 2015	Генерализованный туберкулез: милиарный туберкулез легких, МБТ(-), туберкулез периферических (шейных) лимфатических узлов. активная фаза	нет	Наблюдение в филиале по м/ж
10	П.В.А., м. 1998	БК	Месал+ГКС+АЗА	Цертолизумаб пэгол 6 инфузий с 14.07.2016	ТВГЛУ + Инфильтративный туберкулез н/доли левого легкого, МБТ (-).	нет	Продолжает стационарное лечение

тра до завершения основного курса.

У всех пациентов на фоне терапии отмечена положительная клинико-рентгенологическая динамика, рассасывание очагово-инфильтративных изменений в легких, разрешение явлений плеврита/полисерозита, излечение туберкулеза бронхов. В результате лечения прекращение бактериовыделения достигнуто у всех семи больных-бактериовыделителей; закрытие полостей распада отмечено у обоих пациентов с деструктивными процессами в легких.

Помимо развития туберкулеза – клинически манифестированной туберкулезной инфекции – у 15 пациентов (9,0%, 95% ДИ 4,6-13,4%) на фоне лечения было отмечено появление положительной пробы Манту и у 12 – пробы с АТР, что рассматривали как показание к превентивному лечению.

ВЫВОДЫ

Больные ВЗК, получающие иммуносупрессивную терапию, представляют группу риска развития осложнений неинфекционной и инфекционной природы, в первую очередь, туберкулеза. Вследствие этого они нуждаются в тщательном обследовании и наблюдении фтизиатра до начала и во время лечения иммуносупрессивными препаратами. Так, скрининг на туберкулез перед назначением ГИБП проведен у 454 пациентов с ВЗК, 167 (36,8%) из которых затем обследовали на фоне лечения ингибиторами ФНО- α (от одного до 11 раз). Иммунологические пробы, проводимые как на этапе скрининга, так и во время проведения биологической терапии, позволяют своевременно выявить и дифференцировать как активный туберкулез, так и латентную туберкулезную инфекцию. По результатам проведенного обследования принимали решение о необходимости проведения превентивного противотуберкулезного лечения, как наиболее надежного метода снижения риска развития туберкулеза на фоне иммуносупрессивной терапии.

Превентивное противотуберкулезное лечение, в общей сложности, было проведено 37 пациентам (52 курса превентивной терапии): 25 человек – перед назначением ГИБП (27 курсов, из них два повторных) и 18 больных – на фоне лечения (25 курсов, из них семь повторных).

В ходе мониторинга на фоне лечения ГИБП выявлены различные осложнения инфекционного и неинфекционного генеза. Из 167 пациентов, получавших ГИБП, туберкулез развился у 10 (6,0%),

Варианты туберкулеза, выявленного на фоне биологической терапии, могут быть различными

по распространенности, форме, выраженности интоксикационного синдрома. Туберкулезный процесс может носить как первичный, так и вторичный характер.

Своевременное выявление, индивидуальный режим химиотерапии с учетом лекарственной чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам в сочетании с патогенетическим лечением обеспечивают положительный прогноз в лечении туберкулеза у данной категории больных.

Разработанный алгоритм скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции позволит специалистам общей практики и фтизиатрам придерживаться единой тактики ведения данной группы больных, что поможет избежать ошибок при оценке результатов обследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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 соавт. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – с. 42-50.
2. Клинические рекомендации по диагностике латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактике заболевания в группах риска у взрослых. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2017. – 88 с.
3. Кожная проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ®» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. Акад. РАН и РАМН М.А.Пальцева. 2-е изд. – М.: Изд-во Шико, 2011. – 256 с.
4. Литвинов, В.И. Латентная туберкулезная инфекция – миф или реальность? / В.И.Литвинов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – с. 3-9.
5. Насонов, Е.Л. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен / Е.Л.Насонов, Р.С.Козлов, С.Б.Якушин // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2006. – т. 8. – № 4. – с. 38-48.
6. Постановление Правительства Российской Федерации от 25 декабря 2001 г. № 892 «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации».
7. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы № 584 от 27 июня 2012 г. «О дальнейшем внедрении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (раствор для внутрикожного введения) в государственных учреждениях города Москвы» (пункты 4.2 и 4.3).

8. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы № 308 от 17 апреля 2015 г. «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».
9. Приказ Минздравсоцразвития России № 855 от 29 октября 2009 г. «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109» (Дополнить приложение № 4 «Инструкция по применению туберкулиновых проб» приложением № 2 «Рекомендации по применению аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (раствора для внутрикожного введения)».
10. Приказ Минздрава «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ» № 109 от 21 марта 2003 г. Приложения № 4 «Инструкция по применению туберкулиновых проб».
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»
12. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника. Колопроктология. – 2013. – № 3 (45) (приложение).
13. 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.
14. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект). Рос. журнал гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – № 6. – с. 66-82.
15. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза» (Утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22 октября 2013 г. № 60, зарегистрированы в Минюсте России 6 мая 2014 г. № 32182).
16. British Thoracic Society recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment / British Thoracic Society Standards of Care Committee // Thorax. – 2005. – v. 60. – p. 800-805.
17. Burisch, J. Inflammatory bowel disease epidemiology. / J.Burisch, P.Munkholm // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2013. – № 29 (4). – p. 357-362.
18. Çekiç, C. Latent tuberculosis screening tests and active tuberculosis infection rates in Turkish inflammatory bowel disease patients under anti-tumor necrosis factor therapy / C.Çekiç, F.Aslan, S.Vatansever et al. // Ann. Gastroenterol. – 2015 Apr-Jun. – № 28 (2). – p. 241-246.
19. Global tuberculosis report 2016. – Geneva: World Health Organization. – 2016. [http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/]
20. Jauregui-Amezaga, A. Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening / A.Jauregui-Amezaga, F.Turon, I.Ordás et al. // J. Crohns Colitis. – 2013 Apr 1. – № 7 (3). – p. 208-12.
21. Joven, B. Does anti-tumour necrosis factor a treatment modify the tuberculin PPD response? / B.Joven, R.Almodovar, M.Galindo // Ann.Rheum. Dis. – 2006. – v. 65. – p. 699.
22. Kappelman, M.D. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. / M.D.Kappelman, S.L.Rifas-Shiman, K.Kleinman et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – № 5. – p. 1424-1429.
23. Marchal, J. Environment and epidemiology of inflammatory bowel disease // in Inflammatory bowel disease. Ed. Satsangi J., Sutherland L. / J.Marchal, R.Hilsden // Churchill-Livingstone. – 2003. – P. 17-28.
24. Ponder, A. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. // Ponder A., Long M.D. / A.Ponder, M.D.Long // Clin. Epidemiol. – 2013. – № 5. – p. 237-247.
25. Singh, J. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview / J.Singh, G.Wells, R.Christensen et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – Issue 2. – CD008794.
26. Solovic, I. The risk of tuberculosis related to tumor necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement / I.Solovic, M.Sester, J.Gomez-Reino et al. // Eur. Respir. J. – 2010. – v. 36 (5). – p. 1185-1206.
27. Stange, E.F. European evidence based consensus on the diagnostic and management of Crohn's disease: definitions and diagnostic / E.F.Stange, S.P.L.Travis, S.Vermeire et al. // Gut. – 2006. – v. 55. (Suppl. 1). – p. 1-15.
28. Stange, E.F. European evidence based consensus on the diagnostic and management of ulcerative colitis: definitions and diagnostic / E.F.Stange, S.P.L.Travis, S.Vermeire et al. // J. Crohns Colitis. – 2008 Mar. – № 2 (1). – p. 1-23.