



Министерство здравоохранения Республики Казахстан  
Национальный Научный Центр фтизиопульмонологии  
Казахский Национальный Медицинский Университет  
им.С.Д.Асфендиярова



Э.А. БЕРИКОВА, А.С. РАКИШЕВА, Д.А. КАЙБУЛЛАЕВА

## **МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СКРИНИНГУ И МОНИТОРИНГУ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

(Методические рекомендации)

Алматы, 2020

**УДК: 616.9**

**ББК 55.4**

**Б48**

Берикова Э.А., Ракишева А.С., Кайбуллаева Д.А. Методические рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у пациентов, получающих иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты /Алматы: ННЦФ МЗ РК, 2019.- 27с.

**Авторы:**

Берикова Э.А. – к.м.н., медицинский директор ННЦФ МЗ РК

Ракишева А.С. – д.м.н, профессор, кафедры фтизиопульмонологии  
АО «НМУ» им. С.Д. Асфендиярова

Кайбуллаева Д.А. – к.м.н, доцент кафедры гастроэнтерологии  
АО «НМУ» им. С.Д.Асфендиярова

**Рецензенты:**

1. Белова Е.С. – д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии КазМУНО

2. Нерсесов А.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии  
АО «НМУ» им. С.Д.Асфендиярова

3. Исаева Б.Г. – профессор кафедры внутренних болезней АО «НМУ» им. С.Д.Асфендиярова

**ISBN** 978-601-305-277-9

В методических рекомендациях отражены вопросы организации противотуберкулезных мероприятий у больных, получающих иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты. Представлен алгоритм обследования пациентов на наличие туберкулезной инфекции.

Рекомендации предназначены для врачей различных специальностей: ревматологов, фтизиатров, гастроэнтерологов, терапевтов, дерматологов, а также резидентов и врачей интернов.

**УДК: 616.9**

**ББК 5.4**

Утверждено и разрешено к изданию типографским способом  
РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
(Заключение научно-медицинской экспертизы № 131 от «20» мая 2019года)

© Берикова Э.А., Ракишева А.С., Кайбуллаева Д.А.

© ННЦФ, 2019

# СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
<b>Основная часть</b>	
1. Генно-инженерные биологические препараты.....	7
2. Скрининг туберкулезной инфекции у пациентов, получающих ГИБП.....	9
3. Мониторинг туберкулезной инфекции у пациентов на ГИБП.....	16
4. Профилактическое (превентивное) лечение ЛТИ.....	18
5. Клинический случай.....	20
<b>Заключение</b> .....	24
Список использованных источников.....	25

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ

<b>АС</b>	анкилозирующий спондилит
<b>АТР</b>	аллерген туберкулезный рекомбинантный
<b>АЦТ</b>	антицитокиновая терапия
<b>БЦЖ</b>	вакцина против туберкулеза (Bacillus Calmette-Guérin)
<b>ГИБП</b>	генно-инженерные биологические препараты
<b>ДСТ</b>	диаскинтест
<b>ИЛ</b>	интерлейкин
<b>ИФН</b>	интерферон
<b>КУМ</b>	кислотоустойчивые микобактерии
<b>ЛТИ</b>	латентная туберкулезная инфекция
<b>МБТ</b>	микобактерия туберкулеза
<b>КТ</b>	компьютерная томография органов грудной клетки
<b>ОГК</b>	органы грудной клетки
<b>ПЛ</b>	профилактическое (превентивное) лечение
<b>ПТД</b>	противотуберкулезный диспансер
<b>ПТП</b>	противотуберкулезные препараты
<b>ТБ</b>	туберкулез
<b>ФНО</b>	фактор некроза опухоли

## ВВЕДЕНИЕ

*«Врачам я хотел бы сказать, что  
цель медицины – не продление  
жизни. Это устранение страданий  
и улучшение качества жизни»*

*Кристиан Барнард, 1922-2001*

Одним из самых крупных достижений медицины последнего столетия является патогенетическое обоснование и применение биологической терапии. В последние десятилетия в ревматологии и гастроэнтерологии отмечается явный прогресс, связанный с внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). На Западе же исторически сложилось название biologic response modifiers (модификаторы биологического ответа), или в сокращенном виде – biologic drugs, biologic medications (биологические препараты).

Разработка и внедрение генно-инженерных биологических препаратов мощного иммунодепрессивного действия явилось крупнейшим достижением начала XXI века в лечении ревматоидного артрита, псориатического артрита, болезни Крона и некоторых других заболеваний.

ГИБП – это созданные методом генной инженерии биологически активные молекулы (например, антитела), действие которых направлено против конкретных структур, участвующих в сложных взаимодействиях, связанных с активацией иммунных клеток. ГИБП относятся к препаратам таргетной терапии, которые точно воздействуют на основные механизмы развития болезни.

Вот лишь некоторые преимущества этого инновационного метода лечения:

- Высокий лечебный эффект более чем у 50 % ранее резистентных больных
- Патогенетическая направленность
- Частое развитие клинических ремиссий
- В ревматологии: торможение суставной деструкции, торможение развитие остеопороза независимо от лечебного действия
- В терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК): возможность отказаться от стероидов, достижение ремиссии в более короткие сроки и увеличение ее продолжительности; а также лечение свищевой формы болезни Крона
- Снижение частоты госпитализации и уровня смертности

В то же время подавление иммунитета повышает риск развития инфекционных заболеваний, в первую очередь туберкулеза (ТБ), вероятность реактивации латентной инфекции. Риск туберкулеза на фоне терапии ГИБП повышается в 5–10 и более раз [1, 2].

Данные литературы свидетельствуют о том, что на фоне активного применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  в лечении больных ревматоидным артритом (РА) частота активной туберкулезной-инфекции увеличилась в 4 раза [3], а по данным испанского регистра BIOBADASER – в 6,2 раза [4]. Частота ТБ при лечении больных РА инфликсимабом (по данным европейских

стран на 02.2000—08.2006): выявлено 22 (6,37 %) случая ТБ. Из них у 11 больных была легочная и у 11- внелегочная локализация процесса.

Канадские ученые установили, что в Квебеке за период с 1992 по 2003 г. туберкулез у больных РА выявлялся в 10 раз чаще, нежели в популяции, у некоторых больных риск может быть связан с применением цитостатиков и глюкокортикоидов (ГК). Эти данные подтверждают важную роль скрининга на туберкулез до начала любой иммуносупрессивной терапии [5].

На современном этапе развитие туберкулеза отмечено при лечении всеми ГИБП (в большей или меньшей степени) [6-8]. Опасность развития туберкулезной инфекции на фоне биологической терапии непосредственно связана с распространением данной инфекции в популяции.

Если заболевание развивается, то оно имеет ряд морфологических и клинических особенностей:

1. Развитие ТБ возможно в различные сроки после начала лечения ингибиторами фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ИФНО- $\alpha$ ). ТБ может развиваться не только в период лечения ИФНО- $\alpha$ , но и после их отмены, причем иногда через 1 год после получения последней дозы.
2. Поэтому фтизиатрическая настороженность необходима до начала лечения ИФНО- $\alpha$ , в период лечения и после его завершения;
3. ½ и более случаев ТБ на фоне биологической терапии – диссеминированные, генерализованные и внелегочные формы;
4. Морфологическая картина ТБ воспаления нетипична: отсутствует полноценная гранулематозная реакция, преобладают лимфоидная инфильтрация пораженных тканей и интерстициальный фиброз [9].

Полностью предотвратить развитие туберкулеза на фоне лечения ГИБП в принципе невозможно, поскольку это напрямую обусловлено механизмом действия этих препаратов. Поэтому неотъемлемой частью программы применения ГИБП должны быть мероприятия по снижению риска развития туберкулеза. Их содержание и объем зависят от конкретных условий применения ГИБП и эпидемической ситуации по туберкулезу, что требует решения ряда вопросов клинического и организационного характера. Считается, что на ранних этапах лечения ИФНО- $\alpha$  происходит реактивация латентного ТБ-процесса, а в более поздние сроки – развитие ТБ- инфекции *de novo*. У таких пациентов могут возникнуть проблемы в лечении ТБ, обусловленные низкой эффективностью стандартных терапевтических схем [2].

Исходя из представленных данных, проблема снижения риска развития активного туберкулеза у пациентов, получающих биологические препараты в Казахстане, особенно актуальна. Такие больные нуждаются не только в скрининге туберкулеза перед началом лечения, но и в регулярном дальнейшем обследовании, которое направлено на исключение развития активного процесса и мониторинг латентной туберкулезной инфекции [10-18].

# 1. ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

К биологическим препаратам, применяемым в ревматологии, лечении воспалительных заболеваний кишечника и псориаза, относятся:

## 1. Ингибиторы ФНО:

- инфликсимаб (Ремикейд® и биосимиляры) – химерное моноклональное антитело к ФНО- $\alpha$ ;
- адалимумаб (Хумира® и биосимиляры) – человеческое моноклональное антитело к ФНО- $\alpha$ ;
- голимумаб (Симпони®) – человеческое моноклональное антитело к ФНО- $\alpha$ ;
- этанерцепт (Энбрел®) – человеческий рекомбинантный белок-рецептор к ФНО;

## 2. Анти-В-клеточные препараты:

- ритуксимаб (Мабтера®) – химерное моноклональное антитело к антигену CD20, осуществляет лизис В- лимфоцитов;

## 3. Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов

- абатацепт (Оренсия®) – молекула CTLA4, препятствующая взаимодействию Т-лимфоцитов и макрофагов.

## 4. Моноклональные антитела, обладающие специфичностью к интерлейкинам:

- тоцилизумаб (Актемра®) – моноклональное гуманизированное антитело к рецептору ИЛ-6;
- устекинумаб (Стелара®) – моноклональные антитела класса IgG1к к субъединице р40 ИЛ-12 и ИЛ-23.

## 5. Ингибиторы молекул адгезии:

- ведолизумаб (Энтивью®) – гуманизированные моноклональные антитела IgG1 к  $\alpha4\beta7$ -интегринам;
- натализумаб (Тизабри®) – моноклональные антитела к  $\alpha4\beta1$ -интегрину

## 6. Ингибитор Янус-киназ 1 и 3 (JAK 1 и JAK 3) тофацитиниб (Ксельжанс®/Яквинус®).

Генно-инженерные (биологические) препараты – это созданные методом генной инженерии биологически активные молекулы (например, антитела), действие которых направлено против конкретных структур, участвующих в сложных взаимодействиях, связанных с активацией иммунных клеток. ГИБП относятся к препаратам таргетной терапии, которые точечно воздействуют на основные механизмы развития болезни. Биологическая терапия в настоящее время все шире внедряется в медицинскую практику. Накоплен значительный опыт по применению антицитокиновой терапии при лечении пациентов, страдающих анкилозирующим спондилитом (АС), ревматоидным и псориатическим артритом, болезнью Крона и язвенным колитом; подтверждена их высокая эффективность и удовлетворительный профиль безопасности.

Учитывая, то, что все ГИБП являются препаратами иммуносупрессивного типа, для них характерно повышение частоты инфекций в несколько раз, в т. ч. серьезных. Но спектр их несколько различается. Ингибиторы ФНО избирательно блокируют образование гранулем и увеличивают риск туберкулезной инфекции. При лечении тоцилизумабом, абатацептом чаще наблюдаются неспецифические инфекционные процессы. Абатацепт, благодаря своему мягкому иммуномодулирующему действию, ассоциируется с более низким риском развития инфекций по сравнению с другими ГИБП, но все равно риск повышен. Для этанерцепта частота туберкулезной инфекции несколько ниже согласно данным некоторых регистровых исследований, хотя и не все исследования это подтверждают. Наибольший риск развития ТБ вызывают прием препаратов, ингибирующих ФНО- $\alpha$  (инфликсимаба, адалимумаба) или анти-В-клеточного препарата ритуксимаба.

В последние десятилетия в ревматологии и гастроэнтерологии отмечается явный прогресс, связанный с внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В то же время применение этих препаратов ассоциируется с нарастающим риском развития инфекций разнообразной природы и локализации, включая оппортунистические (инвазивные микозы, пневмоцистная пневмония и др.), а также повышенный риск реактивации латентной инфекции, в первую очередь туберкулеза (ТБ).

Снижение риска заболевания туберкулезом при терапии ГИБП достигается:

- проведением скрининга врачом фтизиатром до начала лечения ингибиторами ФНО,
- тщательным мониторингом в процессе терапии и наблюдением после проведенных курсов [19-27],
- назначением анти-интегриновых антител с селективным воздействием на кишечник, не обладающим установленной системной иммуносупрессивной активностью [28, 29]. Однако, для подтверждения профиля безопасности при воспалительных заболеваниях кишечника и латентном туберкулезе в условиях реальной клинической практики, следует оговориться, что исследования с применением Ведолизумаба проводились в регионах, не относящихся к эндемичным по туберкулезу.

Во время анти-ФНО терапии следует тщательно наблюдать за пациентами, включая пациентов с отрицательной реакцией на туберкулин, для выявления развития симптомов и признаков, позволяющих заподозрить туберкулез (симптомы интоксикации или локальные симптомы в зависимости от пораженного органа). В случае выявления симптомов, подозрительных на туберкулез, следует провести стандартное диагностическое обследование (клиническое, рентгенологическое, лабораторное).

В случае подтверждения активного туберкулеза следует немедленно прекратить анти-ФНО терапию и назначить режим противотуберкулезного лечения в соответствии с существующими стандартами. Возобновлять отмененное из-за развития туберкулеза лечение блокаторами ФНО не рекомендуется [30]. Фактором, обеспечивающим эффективность лечения заболеваний, при которых применяются биологические препараты и борьбы с туберкулезом, является повышение уровня компетентности врачей различных специальностей по вопросам диагностики и профилактики туберкулеза.

## 2. СКРИНИНГ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГИБП

Врач-специалист центра (ревматолог, гастроэнтеролог) до назначения ГИПБ обязан обеспечить обследование больных на туберкулез.

Обследование на туберкулез является обязательным для каждого больного, которому предполагается проведение терапии с использованием ГИБП [31].

В результате скринингового обследования должны быть даны **ответы на следующие вопросы:**

1. Имеет ли у больного место **активный туберкулез** органов дыхания или какой-либо внелегочной локализации?
2. Имеются ли у больного неактивные изменения после перенесенного активного туберкулеза, излеченного спонтанно или в результате лечения? В этом случае необходимо определение активности туберкулезного процесса.
3. Имеет ли место у больного **латентная туберкулезная инфекция**?
4. Необходима оценка риска активации, а у детей решение вопроса о проведении химиопрофилактики.

Активность туберкулезного процесса, наличие латентного туберкулеза или остаточных посттуберкулезных изменений устанавливается фтизиатром на основании анамнеза (наличие контакта с больным туберкулезом), клинического, лабораторного, бактериологического, молекулярно-генетического, лучевого и иммунологических методов исследования.

### **Факторы риска развития активного туберкулеза [9, 10]:**

1. Эпидемические
  - наличие контакта с больным туберкулезом;
  - туберкулез в анамнезе.
2. Медико-биологические:
  - ВИЧ-инфекция;
  - сахарный диабет;
  - ХОБЛ;
  - силикоз (или иные пневмокониозы);
  - прием иммунодепрессантов.
3. Социальные:
  - алкоголизм,
  - наркомания/токсикомания,
  - пребывание в местах заключения.

Исходя из того, что случаи развития туберкулеза возможны на фоне лечения всеми обладающими иммуносупрессивным действием ГИБП, и принимая во внимания высокий

уровень распространения туберкулеза в нашей стране, представляется необходимым проведение скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции перед назначением и в ходе лечения всеми ГИБП.

**Скрининг туберкулезной инфекции перед назначением ГИБП включает** выявление характерных для активного заболевания жалоб и симптомов:

**Сбор анамнеза** – при этом должны быть в обязательном порядке установлены:

1. наличие или отсутствие в прошлом у больного активного туберкулеза любой локализации или
2. прохождение им обследования в противотуберкулезных учреждениях,
3. наличие контакта с больным туберкулезом (в семье, среди родственников, на работе, в кругу друзей и знакомых – в прошлом или в настоящее время),
4. при контакте с больным-бактериовыделителем следует уточнить данные о лекарственной чувствительности выделяемых им МБТ.

**Выявление подозрительных на активный ТБ симптомов:**

1. Симптомы воспалительного заболевания органов дыхания (грудные):
  - продолжительный кашель (более 2-х недель);
  - кровохарканье,
  - боли в груди,
  - одышка
2. Симптомы интоксикации:
  - потеря веса
  - повышенная потливость, особенно ночная,
  - повышение температуры,
  - общая слабость, быстрая утомляемость

При наличии хотя бы одного из этих симптомов проводят **обследование для полного исключения туберкулезной инфекции!**

Во время **клинического исследования**, кроме тщательного сбора анамнеза и детализации жалоб, необходимо провести **осмотр больного** и **физикальное обследование**, при этом необходимо помнить, что при туберкулезном воспалении аускультативные данные могут быть скудными.

**Рентгенологическое исследование.**

**Флюорографическое исследование** пациентов при скрининге на туберкулез перед назначением ГИБП нецелесообразно и необходимо проводить как минимум **рентгенографию** органов грудной клетки в двух проекциях.

Проведение **компьютерной томографии (КТ)** грудной клетки, необходимо в обязательном порядке в тех случаях, когда рентгенологически были выявлены изменения в легких. Обязательными показаниями к КТ являются любые выявленные при рентгенографии изменения органов дыхания, анамнестические указания на перенесенный ранее туберкулез

органов дыхания, а также – впервые выявленные положительные пробы с АТР – Диаскинтестом или тестов in vitro – QuantiFERON®-TB Gold / T-SPOT.TB.

При выявлении ограниченных участков затемнения легочной ткани, инфильтратов, округлых образований, полостных образований, диссеминированных процессов в легких, очагов невысокой и средней плотности, увеличения в размерах внутригрудных лимфатических узлов, жидкости в плевральной полости необходимо исключение активного туберкулеза.

### **Исключение латентной туберкулезной инфекции.**

**Латентная туберкулезная инфекция (ЛТБИ)** – это состояние, при котором МБТ присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на иммунологические тесты, в том числе на аллергены туберкулезные, при отсутствии клинических и рентгенологических признаков ТБ.

Критериями диагностики латентного туберкулеза являются:

- положительные реакции на иммунологические тесты (туберкулиновые кожные пробы – Манту, АТР, а также IGRA-тесты),
- отсутствие клинических проявлений активного туберкулеза,
- отсутствие проявлений активного туберкулеза органов дыхания по данным лучевого обследования (Обзорная рентгенограмма/КТ ОГК)
- отсутствие проявлений туберкулеза внелегочных локализаций.

Для решения вопроса о латентной туберкулезной инфекции, кроме туберкулиновой пробы Манту 2 ТЕ, применяются пробы с использованием специфических туберкулезных антигенов (протеинов ESAT-6 и CFP-10) – кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) –

- ДИАСКИНТЕСТ® – Аллерген туберкулезный Рекомбинантный (АТР), или
- Пробы на высвобождение ИФН- $\gamma$  in vitro (IGRA тесты):
  - T-SPOT.TB
  - QuantiFERON®-TB Gold

Тестирование на ЛТИ проводится в том числе – лицам, относящимся к группе высокого риска по ТБ: начинающие биологическую терапию, особенно ингибиторами ФНО- $\alpha$  и получающие иммуносупрессивную терапию (глюкокортикоиды, цитостатики, и другие).

АТР – Диаскинтест® – это инновационный тест для диагностики туберкулезной инфекции, в его состав входят два рекомбинантных белка антигена – ESAT и CFP10, характерных только для вирулентных микобактерий туберкулеза (*M.tuberculosis* и *M.bovis*). Представляет собой комплекс рекомбинантных белков CFP-10 и ESAT-6, продуцируемых *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT, и предназначен для внутрикожного применения (чувствительность – 98-100%, специфичность – 90-100%).

Техника проведения внутрикожной пробы с Диаскинтестом® аналогична технике пробы Манту с 2 ТЕ: 0,1 мл препарата вводят внутрикожно в область внутренней поверхности средней трети предплечья.

Учет результатов реакции Диаскинтеста® проводится через 72 часа врачом или специально обученной медицинской сестрой. Прозрачной линейкой измеряют поперечный (по отношению к оси предплечья) размер инфильтрата (папулы) в миллиметрах. При отсутствии инфильтрата измеряют гиперемию.

- Отрицательная – полное отсутствие инфильтрата (папулы) и гиперемии или при наличии «уколочной реакции» (синюшность размером 2-3мм);
- Сомнительная – гиперемия (любого размера без инфильтрата);
- Положительная – инфильтрат (папула) любого размера;
- Гиперергическая – при размере инфильтрата 15мм и более, а также везикуло-некротических изменениях, независимо от размера инфильтрата.

Положительная реакция на ДСТ расценивается как проявление наличия в организме пациента активной туберкулезной инфекции. Это может быть проявлением, как активного туберкулеза (заболевания), так и высокого риска его развития.

Иногда положительная реакция на ДСТ появляется несколько позднее, чем развивается активный туберкулез. Сомнительная реакция на ДСТ отражает высокий риск развития заболевания туберкулезом и требует повторного проведения. Отрицательная реакция на ДСТ, как правило, позволяет исключить наличие активной туберкулезной инфекции. Исключения составляют случаи анергии при тяжелых заболеваниях, с иммунодефицитом, в том числе при тяжелых формах туберкулеза.

Таким образом, АТР – важный (хотя и не абсолютный) метод для диагностики активной туберкулезной инфекции. Диагноз устанавливается с учетом результатов комплексного обследования.

К альтернативным методам обследования на туберкулезную инфекцию относятся диагностические тесты *in vitro*, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами  $\gamma$ -интерферона. IGRA тесты рекомендованы Всемирной Организацией Здравоохранения для диагностики латентной туберкулезной инфекции.

В настоящее время существует два коммерческих диагностических теста, основанных на данной технологии. В одном из них, **QuantiFERON®-TB Gold**, используется твердофазный иммуносорбентный анализ для измерения антиген-специфичной продукции  $\gamma$ -интерферона циркулирующими Т-клетками в цельной крови (под влиянием антигенов ESAT-6, CFP-10 и TB7.7).

Другой тест, **T-SPOT.TB** (Зарегистрирован в Казахстане в 2017 году (регистрационное удостоверение РК-ИМН-5N№017026), с помощью техники Elispot определяет количество мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих  $\gamma$ -интерферон. В обоих случаях для проведения исследования осуществляется забор крови из вены.

**T- SPOT.TB** – метод диагностики скрытого (латентного) или активного туберкулеза. Тест определяет наличие микобактерий туберкулеза по реакции на них иммунной системы организма. Материалом для анализа служит венозная кровь.

#### **Преимущества T-SPOT.TB:**

- Высокая специфичность (99%) и высокая чувствительность (98%)

- Не имеет противопоказаний и ограничений.
- Материал для анализа можно сдавать в любое время суток.
- Процедурный кабинет нужно посетить только один раз (в отличие от пробы Манту и АТР).
- Выявляет любую форму туберкулеза (скрытую или активную).
- Определяет инфекцию, вне зависимости от ее локализации (легкие, кости и т. д.).
- Безопасность и отсутствие побочных реакций;
- Не дает ложноположительных результатов в случае вакцинации БЦЖ;
- На результаты анализа не влияют индивидуальные особенности пациента (наличие аллергии, соматических заболеваний, кожных патологий, прием лекарственных препаратов, вакцинация BCG в прошлом).

T-SPOT.TB используется при проведении скрининга среди пациентов, относящихся к группам риска по развитию туберкулеза (например, ВИЧ-инфицированных). Кроме того, тест T-SPOT.TB может использоваться в качестве дополнительного диагностического метода при обследовании пациентов с подозрением на туберкулез при отрицательных результатах других диагностических тестов (при аутоиммунных заболеваниях или получении иммуносупрессивной терапии). Тест указан во всех рекомендательных документах Американской торакальной ассоциации (ATS), Центра по контролю за заболеваниями (CDC) и т.д. [26].

Результат может быть получен в течение 32 часов после забора крови. Положительные результаты тестов *in vitro* указывают на активность туберкулезной инфекции (как и АТР) и предполагают назначение КТ органов грудной клетки для исключения локального туберкулеза.

Отрицательный результат тестов *in vitro* (T-SPOT.TB) при отсутствии клинических симптомов заболевания (респираторного и интоксикационного характера, других локальных патологических проявлений) позволяет врачу-фтизиатру выдать справку об отсутствии у пациента в настоящий момент активного туберкулеза. Тест T-SPOT.TB, рекомендованный ВОЗ, внедрен с 2018 года в клинико-диагностической лаборатории ННЦФ МЗ РК.

Иммунологические тесты *in vitro* **T-SPOT.TB** и **QuantIFERON®-TB Gold** проводятся как альтернативные методы, они не входят в программу гарантированного объема бесплатной медицинской помощи гражданам и проводятся на платной основе.

Выбор между пробой с Диаскинтестом, *T-SPOT.TB* и *QuantIFERON®-TB Gold* должен проводиться с учетом их доступности и наличия противопоказаний.

По результатам диссертационного исследования Кочеткова Я.А., 2012г. –результаты пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТОМ® и теста *QuantIFERON®-TB Gold* достоверно коррелируют между собой, но повседневное использование последнего затруднено вследствие высокой стоимости и необходимости специализированной лаборатории.

При наличии у пациентов **положительных результатов** диагностических тестов, необходимо **полное дообследование** для исключения активного туберкулеза, назначение КТ органов грудной клетки.

Оценку результатов скринингового обследования производит фтизиатр, который должен дать заключение:

- о наличии или отсутствии активного туберкулеза,
- посттуберкулезных изменений,
- оценить вероятность наличия у пациента латентной инфекции и
- определить целесообразность проведения химиопрофилактики

При подозрении на **активный туберкулез любой локализации** обследование должно быть продолжено в противотуберкулезном учреждении, с применением расширенного микробиологического, лучевого и дополнительных методов исследования (бактериологических, молекулярно-генетических тестов, эндоскопических исследований, а при необходимости – и хирургических).

- При наличии признаков перенесенного ранее туберкулеза любой локализации или только латентной инфекции должен быть оценен риск развития активного туберкулеза. Следует учитывать, что само лечение ГИБП, в первую очередь ингибиторами ФНО- $\alpha$ , является фактором, существенно повышающим риск заболевания туберкулезом.
- При наличии подозрительных на внелегочный туберкулез жалоб необходимо обследование больного в противотуберкулезном учреждении, располагающем возможностями для проведения специализированного обследования для исключения или подтверждения предположений о туберкулезе различных внелегочных локализаций.

**Активный туберкулез любой локализации** является противопоказанием к назначению ГИБП. Вопрос о лечении ГИБП может быть повторно рассмотрен только после завершения полноценного курса комплексного лечения туберкулеза в соответствии с действующими нормативно-правовыми актами (Приказ № 994 от 28 декабря 2017 года)

**Наличие посттуберкулезных изменений органов дыхания и/или иных органов**, а также указания об установлении в прошлом диагноза активного туберкулеза являются факторами, повышающими риск заболевания туберкулезом (рецидива туберкулеза).

### **Остаточные изменения после излеченного туберкулеза**

Наличие остаточных изменений после излеченного туберкулеза устанавливается как по данным анамнеза (перенесенный туберкулез), так и по данным клинико-рентгенологического и лабораторного обследования. Следует отметить, что не всегда в анамнезе пациента имеются указания на перенесенный ранее туберкулезный процесс. Туберкулез, особенно первичный, который развивается преимущественно в детском возрасте, может протекать бессимптомно с самопроизвольным излечением. Остаточные изменения рентгенологически характеризуются высокой интенсивностью теней, четкостью контуров с верхнедолевой, чаще субплевральной локализацией. Кроме того, могут выявляться изменения посттуберкулезной этиологии: участки фиброза, плотные очаги, сосудистые аневризмы. Клинические проявления туберкулеза при остаточных посттуберкулезных изменениях отсутствуют. Реакция на АТР должна быть отрицательной. Диагноз остаточных посттуберкулезных изменений и активного туберкулеза устанавливается фтизиатром на основании данных комплексного обследования.

**При полном отсутствии как посттуберкулезных изменений в легких**, так и указа-

ний на возможный внелегочный туберкулез, необходимо оценить вероятность наличия у больного **латентной туберкулезной инфекции**, что повышает риск развития активного туберкулеза на фоне лечения ГИБП. При этом следует учитывать результаты проб на высвобождение ИФН-γ и/или пробы с рекомбинантным туберкулезным антигеном (АТР – Диаскинтест®).

#### **Ограничения для применения ингибиторов ФНО-А:**

1. Активный туберкулез любой локализации
2. Наличие посттуберкулезных изменений (большие остаточные изменений – БОИ) – высокий риск рецидива;
3. Латентная туберкулезная инфекция (положительные тесты АТР/Т-SPOT.TB) – повышает риск развития активного туберкулеза на фоне лечения ГИБП, при этом следует учитывать результаты иммунологических проб: АТР (Диаскинтеста®), при возможности – Т-SPOT.TB, QuantiFERON®-TB, у детей также – Манту 2 ТЕ.

## 3. МОНИТОРИНГ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГИБП

Невозможно ограничиться только скринингом перед началом лечения ГИБП. Необходимо проведение регулярного обследования на фоне терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$ . необходимо проведение исследования на туберкулез не реже 1 раза в 6 месяцев, которое должно дать ответы на следующие вопросы:

- Не развился ли у пациента активный туберкулез?
- Каково состояние латентной туберкулезной инфекции?

Развитие на фоне лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  активного туберкулеза у пациентов с отрицательными результатами скрининга указывает на необходимость проведения регулярного мониторинга на инфекцию *M.tuberculosis* в ходе лечения.

В связи с достаточно высокой вероятностью контакта больных, получающих ГИБП, с источниками туберкулезной инфекции, невозможно ограничиться, по примеру большинства стран Европы, только скринингом перед началом приема ГИБП. На фоне лечения ГИБП больные должны регулярно проходить обследования, в ходе которых должно быть исключено развитие активного туберкулеза и оценена динамика состояния латентной туберкулезной инфекции. Наблюдение за больными со стороны фтизиатра следует продолжать еще в течение 6 месяцев после завершения терапии ГИБП.

В целом, контрольное обследование должно включать клиническое обследование, проведение диагностических проб и рентгенографии легких в двух проекциях.

**При появлении клинической симптоматики** – интоксикационных, респираторных, либо подозрительных на развитие активного внелегочного туберкулеза различных локализаций жалоб – внеочередное обследование на туберкулез должно быть проведено безотлагательно.

- В случае появления **респираторной симптоматики** (кашель, отделение мокроты, кровохаркание или кровотечение, боли в груди, одышка) или интоксикационного синдрома (повышение температуры тела, потливость, слабость, снижение массы тела) необходимо проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки (при возможности КТ), микробиологического: микроскопия, молекулярно-генетическое – G-Xpert – Xpert MTB/RIF, с последующей консультацией фтизиатра.
- При появлении **интоксикационного синдрома**, но отсутствии респираторных жалоб, необходимо исключить возможность внелегочного туберкулеза, для чего следует тщательно выяснить наличие жалоб, способных вызвать подозрение на туберкулез различных локализаций.
- В случае подтверждения активного туберкулеза следует немедленно прекратить лечение ГИБП и назначить режим противотуберкулезного лечения в соответствии с клиническими протоколами лечения.
- Отмененное из-за развития активного туберкулеза лечение ГИБП может быть возобновлено по специальному заключению фтизиатра и только после эффективного

завершении курса полноценного комплексного лечения туберкулеза.

- Для решения вопроса о развитии активного туберкулезного процесса на фоне лечения ГИБП, необходимо применять пробы с использованием специфических туберкулезных антигенов: проба с АРТ – ДИАСКИНТЕСТ, тест *QuantiFERON®-TB Gold* или T-SPOT.TB.
- Результаты пробы с препаратом Аллерген туберкулезный рекомбинантный – АТР (ДИАСКИНТЕСТ) и теста *QuantiFERON®-TB Gold* достоверно коррелируют между собой, но повседневное использование последнего затруднено вследствие высокой стоимости и необходимости специализированной лаборатории.
- При появлении у больных с ранее отрицательной пробой положительной или гиперергической пробы, необходимо проведение клинического, рентгенологического и лабораторного исследования с целью исключения активного туберкулеза.
- Положительный результат проб на высвобождение ИФН-γ и/или пробы с АТР (Диаскинтест<sup>®</sup>) со значительной степенью вероятности указывает на высокий риск перехода латентной инфекции в клинически манифестированное заболевание и требует прекращения терапии ГИБП.
- Терапия ГИБП может быть возобновлена через 8 недель после начала противотуберкулезной терапии. Как альтернатива может рассматриваться переход на лечение менее опасными в отношении развития активного туберкулеза ГИБП.
- При отрицательных результатах проб на высвобождение ИФН-γ и/или пробы с Диаскинтест<sup>®</sup>, терапия ГИБП может быть продолжена.

Пациентов, получающих ГИБП следует отнести к группе высокого риска заболевания туберкулезом, поскольку иммуносупрессивная терапия в подавляющем большинстве случаев должна продолжаться длительно – то есть, с учетом ее эффективности – десятилетиями.

Алгоритм ведения пациента перед назначением ГИБП представлен на Рисунке 1.

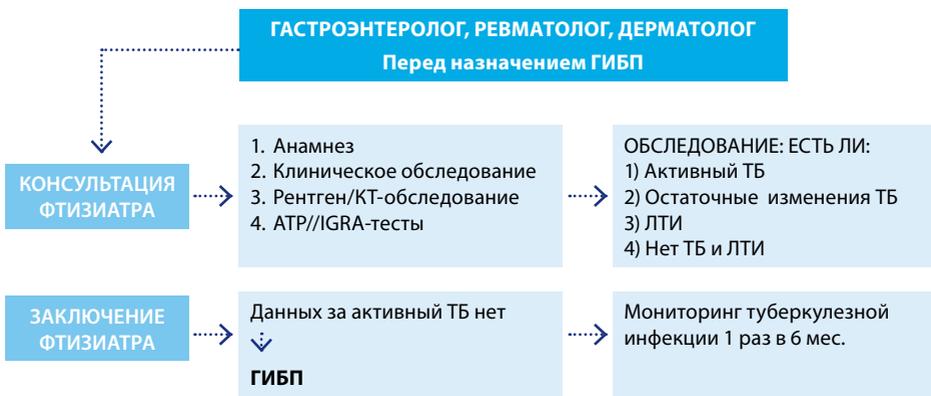


Рисунок 1 – Алгоритм ведения пациента перед назначением ГИБП

## 4. ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ (ПРЕВЕНТИВНОЕ) ЛЕЧЕНИЕ ЛТИ

Профилактическое лечение назначается детям, подросткам и взрослым, у которых по результатам клинического, рентгенологического (томографического), лабораторного и иммунологического исследования, исключен активный ТБ.

Профилактическое лечение назначается:

1. Детям, инфицированным микобактериями туберкулеза, получающим лечение иммуносупрессивными препаратами: базовая гормональная терапия 1 месяц и более (преднизолон в дозе  $\geq 15$  мг/сутки или его эквивалент), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), иммунодефицитами первичного и вторичного генеза, до начала лечения антагонистами факторов некроза опухоли-  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и получающим антагонисты туморонекротического фактора- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ );
2. Взрослым, получающим биологическую терапию при положительном результате пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и отсутствии активного туберкулеза;
3. Лицам, получающим иммуносупрессивную терапию, при наличии остаточных посттуберкулезных изменений в виде кальцинатов в легких/корнях, при исключении активного процесса.

Профилактическое лечение ЛТИ детям, подросткам и взрослым назначается за 1 месяц до начала биологической терапии, в том числе ФНО- $\alpha$  и продолжается на фоне ГИБП.

Перед назначением профилактического лечения (ПЛ) исследуются ферменты печени (АЛТ, АСТ), билирубин, ГТТ крови.

Профилактическое лечение назначается после получения информированного письменного добровольного согласия пациента (родители или официальные представители).

Профилактическое лечение ЛТИ назначается и контролируется врачами-фтизиатрами организаций ПМСП, проводится в организациях ПМСП в амбулаторных условиях, или на дому, а также в организованных коллективах.

Схемы лечения ЛТИ в зависимости чувствительности к противотуберкулезным препаратам (ПТП) индексного случая и суточные дозировки приема ПТП для взрослых и детей проводятся согласно действующего Приказа по туберкулезу.

Противопоказанием для назначения профилактического лечения ЛТИ является эпилепсия, органические поражения центральной нервной системы, заболевания печени (в т.ч. активный гепатит) и почек с нарушением их функции.

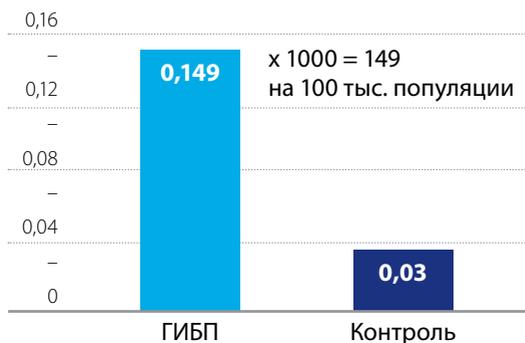
В процессе профилактического лечения ЛТИ постоянно проводится клинический мониторинг за проявлениями нежелательных явлений на ПТП и ежемесячно контрольное обследование (анализ крови, мочи, биохимический анализ крови).

По данным Carmona L., с соавт., 2005 соблюдение рекомендаций по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у пациентов, получающих биологические препараты, привело к снижению частоты активного туберкулеза среди пациентов, включенных

в BIOBADASER, на 78 % ( $p=0,008$ ), а среди пациентов с РА – на 83 %, при этом частота достигла показателей, характерных для контрольной популяции пациентов с РА, не получающих биологические препараты [32].

Однако, полностью предотвратить развитие туберкулеза на фоне лечения ГИБП невозможно, поэтому неотъемлемой частью национальной программы применения ГИБП должны быть мероприятия по снижению риска развития туберкулеза.

На Рисунке 2 представлена данные мета-анализа и Кохрейновский анализ частоты нежелательных явлений при лечении ГИБП (2011).



**Нежелательные явления при лечении ГИБП: частота развития ТБ повышена по сравнению с популяцией**

*Singh JA., Wells GA., Christensen R et al. Cochrane Database Syst Rev 2011 Feb 16:2. CD008794*

Рисунок 2 – Частота нежелательных явлений при лечении ГИБП (Мета-анализ и Кохрейновский анализ)

По данным анализа, включавшего 19 041 пациента, которые получали адалимумаб в 36 глобальных клинических исследованиях при псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите, псориазе, ювенильном РА и болезни Крона в течение 10 лет, заболеваемость ТБ при РА составила 0,29 на 100 пациентов-лет.

Таким образом, ревматологам, гастроэнтерологам, фтизиатрам и врачам других специальностей следует учитывать в своей практической деятельности появление новой группы высокого риска заболевания туберкулезом – пациентов, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами.

Как свидетельство развития туберкулезного процесса на фоне лечения ГИБП у пациента с болезнью Крона мы приводим клинический случай пациента А.

## 5. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 42 года. клинический диагноз: болезнь Крона, тонкой и толстой кишки. (A2, L3, B1), умеренной степени активности. CDAI –201

Внекишечные проявления: Афтозный стоматит.

Дебют заболевания с 2010 года начался с афтозного стоматита. С марта 2016 года присоединился диарейный синдром, наличие крови в стуле. В марте 2017 года верифицирован диагноз, начата терапия сульфасалазином. С февраля 2018 года после скрининга на инфекции (ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, туберкулез, вирусы Эпштейн-Барр и цитомегаловирус) и онкопатологию, начата иммуносупрессивная терапия азатиоприном в комбинации с ингибитором ФНО альфа (Рисунок 3)



Рисунок 3 – лабораторно-эндоскопические данные перед индукцией иммунобиологической терапии. По колоноскопии: Терминальный язвенный илеит. SES – SD= 16 баллов (высокой степени активности).

На фоне терапии отмечен положительный клинический ответ; на 16 неделе терапии динамика (Рисунок 4)



Рисунок 4 – лабораторно-эндоскопические данные на фоне иммунобиологической терапии. По колоноскопии: рубцы терминального отдела подвздошной кишки. SES – SD= 3 балла (минимальная активность).

Перед 18 недель терапии пациент предъявлял жалобы на охриплость голоса. Консультирован ЛОР врачом: Острый двухсторонний гайморит. Рекомендована пункция и катертизация гайморовой пазухи. На рентгенографии органов грудной клетки – картина хронического бронхита.

После пункции гайморовых пазух проведена антибактериальная терапия препаратами цефалоспоринового ряда и местной терапии состояние пациента улучшилось.

Перед 24 недель терапии пациент предъявляет жалобы на периодическое повышение температуры тела до 38-39°C в течение последней недели, кашель, общую слабость. Лабораторно признаки активности воспалительного процесса (СОЭ 41 мм/час, СРБ – 105 мг/л, ФК 70,0 мг/кг), анемического синдрома (Цветовой показатель – 0,78, Гемоглобин – 11,5 g/dL).

Мокрота на МБТ двукратно методом микроскопии дала в одной порции – отрицательный результат, во второй – положительный результат.

Результат исследования на XpertMTB/Rif от 11.09.18 г.: ТБ положительно, Rif чувствительный.

Обзорная рентгенограмма: Осумкованный плеврит справа, не исключается выпот в левой плевральной полости. Интерстициальные изменения в легких, хронический бронхит

УЗИ плевральных полостей: выраженный правосторонний гидроторакс со швартами (объем 1200-1400 мл), незначительный левосторонний гидроторакс (объем 300-350 мл).

КТ ОГК Лимфаденопатия. Плеврит справа с инфильтрацией легочной ткани в S8, S9, S10 нижней доле правого легкого (специфический процесс?) (Рисунок 5)

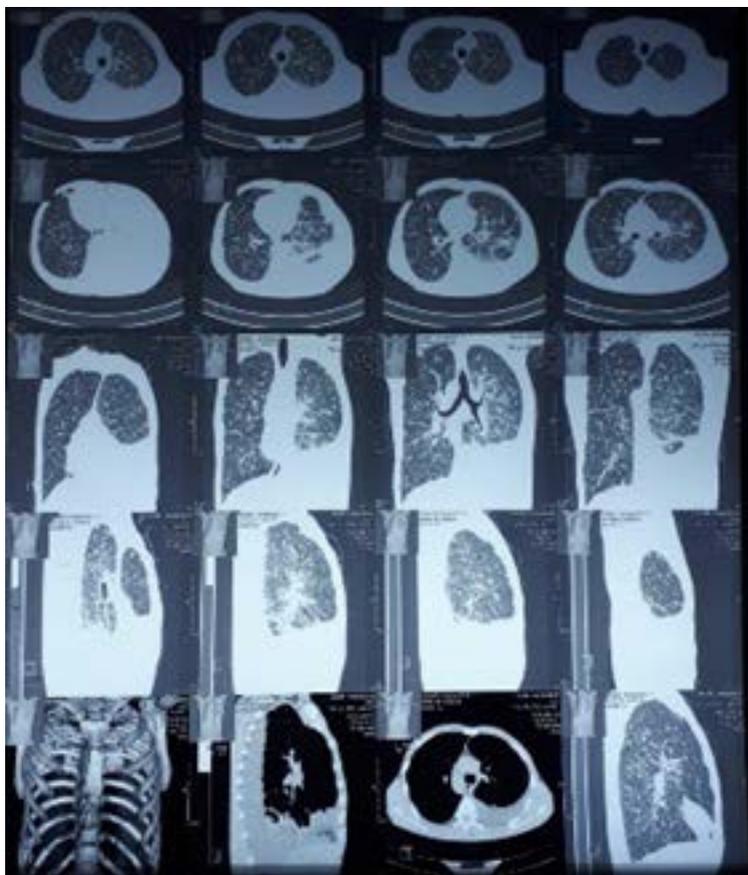


Рисунок 5 – КТ органов грудной клетки пациента А.

Торакальным хирургом произведено дренирование правой плевральной полости по Сельдинчеру. Без осложнений. Получено 500 мл воздуха и 20 мл серозно-геморрагической жидкости.

**Рентген грудной клетки (контроль после плевральной пункции)** состояние после плевральной пункции справа. Отрицательная динамика. Пневмоторакс справа. Кардиомегалия. Остаточная жидкость в правой плевральной полости. Интерстициально-очаговые изменения в легких, возможно как вторичные изменения при системных заболеваниях, (диссеминированный туберкулез?) (Рисунок 6).



*Рисунок 6 – Рентгенография грудной клетки пациента А.*

Консультация фтизиатра от 12.09.18: Диссеминированный туберкулез легких. МТ(+). Экссудативный плеврит справа. I категория, Новый случай. МТБ(+), R-чувствительный.

Подано экстренное извещение Ф058 в ДООЗ о бактериовыделении, пациент переведен для дальнейшей терапии в противотуберкулезное учреждение.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует возможность развития туберкулеза при применении иммуносупрессивных препаратов в комбинации с ингибитором ФНО альфа. На фоне применения ГИБП у пациента развился диссеминированный процесс в легких, осложненный плевритом. Практические врачи, принимая решение о назначении блокаторов ФНО, должны в первую очередь знать и помнить о нежелательных явлениях при их применении. Настороженность на протяжении всего лечения позволяет многократно снизить риск развития туберкулеза у пациентов, получающих ингибиторы ФНО- $\alpha$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спектр ГИБП систематически пополняется новыми препаратами с различными механизмами действия. Расширяются показания к использованию биологической терапии. Это влечет за собой возможность развития туберкулеза у лиц, получающих ГИБТ, определяет необходимость скрининга туберкулезной инфекции до и в процессе лечения. Сегодня следует говорить о формировании новой группы высокого риска развития туберкулеза. В связи с высокой распространенностью латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза в нашей стране, риск развития туберкулеза у данной категории больных в нашем регионе чрезвычайно высок.

С одной стороны – развитие активного туберкулеза является поводом к немедленной отмене терапии ГИБП на очень длительный срок, что может привести к прогрессированию основного заболевания. С другой стороны – больные туберкулезом данной категории очень сложны в курации и у них выше риск летального исхода в связи с возможностью развития остропрогрессирующих и внелегочных форм туберкулеза. Ситуация осложняется так же высоким распространением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью *M. Tuberculosis* (МЛУ-ТБ). В связи с этим особое значение в диагностике приобретают быстрые молекулярно-генетические методы определения ДНК возбудителя и его лекарственной чувствительности в случаях развития активного туберкулеза –G-Хpert, Hain-test. Важным аспектом является и более широкое внедрение в диагностический и скрининговый процесс у данной категории пациентов мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ).

Пациенты, получающие лечение ГИБП нуждаются не только в скрининге туберкулеза перед началом лечения, но и в регулярном обследовании в дальнейшем, направленном на исключение развития активного туберкулеза и мониторинг латентной туберкулезной инфекции с периодичностью обследования 1 раз в 6 месяцев.

Больные с ревматологическими заболеваниями, болезнью Крона, НЯК, получающие лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$ , должны рассматриваться как группа высокого риска развития туберкулеза, что требует сотрудничества ревматологов, гастроэнтерологов и фтизиатров на всех этапах ведения пациента.

Для обоснованного ответа на вопросы наличия активного туберкулеза, необходимо проведение комплексного обследования, обязательно включающего клинические, рентгенологические, иммунологические методы, а при необходимости микробиологическое исследование мокроты или иного патологического материала, с обязательным применением молекулярно-генетических исследований (G-Хpert – Хpert МТВ/RIF, Hain-test). Для решения вопроса о латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) требуется проведение исследований для выявления специфического клеточного иммунного ответа на антигены МБТ: кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – АТР, проб на высвобождение ИФН- $\gamma$  in vitro T-SPOT.TB, QuantiFERON®-TB.

Врачам разных специальностей – ревматологам, гастроэнтерологам, фтизиатрам, дерматологам следует учитывать в своей практической деятельности появление новой группы высокого риска заболевания туберкулезом – пациентов, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами, поскольку иммуносупрессивная терапия в подавляющем большинстве случаев, должна продолжаться длительно, а с учетом ее эффективности – десятилетиями.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Wolfe F. et al., Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. // *Send to Arthritis Rheum.* 2003; 48(6):1530-42.2003
2. Белов Б.С., Наумцева М.С., Тарасова Г.М., Буханова Д.В. Биологическая терапия и инфекции у больных ревматоидным артритом // *Ж. Медицинский Совет*, 2016, № 11, С.106-116
3. Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345(15): 1098-1104.
4. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(8): 2122-2127.
5. Hayward K., Wallace C. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Research & Therapy.* – 2009. – N11. – P. 216.
6. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. 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. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(7):1884-1894.
7. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A; et al. 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). *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(3): 522-528.
8. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology.* 2014;53(10):1872-85.
9. Дедова Е.В. Эффективность и безопасность терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) при воспалительных заболеваниях суставов и позвоночника / Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150, 2015
10. Xi Xie, Fen Li, Jin-Wei Chen, Jia Wang. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- $\alpha$  biological therapy: From bench to bedside // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2014) 47, 268e274
11. Samra SR, Habeeb M. et al. Tuberculosis chemoprophylaxis in rheumatoid arthritic patients receiving tumor necrosis factor inhibitors or conventional therapy // *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* (2015) 64, 109–113
12. Диагностика туберкулезной инфекции при планировании и проведении терапии блокаторами ФНО- $\alpha$  у больных ревматическими заболеваниями: Пособие для врачей. Ред. М.И. Перельман, Е.Л. Насонов. М., 2008. 40 с.

13. Diagnostics of tuberculosis infection at planning and performance of therapy by TNF-alpha blockers in rheumatic diseases patients: Guide for doctors. Ed. by M.I. Perelman, E.L. Nasonov. M., 2008. 40 p.
14. Борисов С.Е., Лукина П.В. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. Данные на сайте: [www.rheumatolog.ru/files/natrec21.pdf/](http://www.rheumatolog.ru/files/natrec21.pdf/) Borisov S.E., Lukina G.V. Recommendations on screening and monitoring of tuberculosis infection in patients administering gene engineering biological drugs. Data on the web-site
15. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Гунтупова Л.Д., Слогодская Л.В., Кочетков Я.А., Филиппов А.В., Кубракова Е.П. Опыт фтизиатрического сопровождения ревматологических больных, получающих блокаторы фактора некроза опухоли- $\alpha$  // Совершенствование мед. помощи больным туберкулезом: Мат. Всерос. научно-практ. конф. с межд. участием 21-23 октября 2010 г. – СПб, 2010.- С. 315-316.
16. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогодская Л.В., Кочетков Я.А., Гунтупова Л.Д., Куликовская Н.В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туберкулез и болезни легких.- 2011.- № 6.- С. 42-50.
17. Борисов С.Е., Слогодская Л.В., Кочетков Я.А., Гунтупова Л.Д. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции при лечении ревматологических больных блокаторами фактора некроза опухоли- $\alpha$  // 18-й Российский нац. конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов.- М., 2011.- С. 252.
18. Слогодская Л.В., Кочетков Я.А., Филиппов А.В. Диаскинтест® – новый метод выявления туберкулеза // Туберкулез и болезни лёгких.- 2011.- № 6. – С. 17-22.
19. Слогодская Л.В., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Литвинов В.И. Чувствительность и специфичность Диаскинтеста у больных туберкулезом и нетуберкулезными заболеваниями лёгких // Российский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 15-19.
20. Слогодская Л.В., Кочетков Я.А., Филиппов А.В., и др. Возможности применения ДИАСКИНТЕСТА® при туберкулезе у детей и взрослых// В кн.: Научные труды к 70-летию В.И. Литвинова. – М.:МНПЦБТ, 2011. – с.40-51.
21. Borisov S., Lukina G., Guntupova L., Slogotskaya L., Kochetkov Ya. Screening and monitoring of tuberculosis in patients on tumor necrosis factor antagonist therapy // Eur. Resp. J.- 2011.- Vol. 38.- Suppl. 55 / 21st Annual Congress Abstracts.- 501s.
22. Borisov S., Slogotskaya L., Guntupova L., Kochetkov Ya., Makarova N. // Tuberculosis infection in rheumatologic patients treated with tumor necrosis factor antagonists // Int. J. Tuberc. Lung Dis.- 2011.- Vol. 15.- N 11.- Suppl. 2. 42nd World Conf. On Lung Health of the Intern. Union Against TB and Lung Dis.: Abstract Book 2011.- S. 126.
23. Белов Б.С., Наумцева М.С., Тарасова Г.М. Биологическая терапия и инфекции у больных ревматоидным артритом//Ж. Медицинский Совет, 2016, № 11, с.106-116
24. Буряк И.С., Мучаидзе Р.Д., Данцев В.В., Волков К.Ю. Туберкулез на фоне терапии ингибитором ФНО- $\alpha$  инфликсимабом по поводу болезни Бехчета // РМЖ. 2015. No 25. С. 1515–1517.

25. Кочетков Я.А. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных при лечении ингибиторами фактора некроза опухоли- $\alpha$ /Автореферат дис. канд., Москва, 2012, 23с.
26. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А. Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях/Клинические рекомендации, Москва, 2017
27. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. – ВОЗ, 2015. – 36с.
28. Siew C Ng, Hilmi I.N. et al. Low Frequency of Opportunistic Infections in Patients Receiving Vedolizumab in Clinical Trials and Post-Marketing Setting. Inflammatory Bowel Diseases, 2018. Volume 24, Issue 11. – Pages 2431–2441
29. Zerôncio M., Blake A., Rana-Khan Q. et al. Tuberculosis in patients treated with vedolizumab: clinical trial and post-marketing case series. European Chrons Colitis Organisation, 2017. P647
30. Насонов Е.Л., Козлов Р.С., Якушин С.Б. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен. Клиническая микробиологическая антимикробная химиотерапия, 2006. – Том 8, № 4. С.14-24.
31. Руководство по менеджменту случаев туберкулеза с сохраненной чувствительностью и лекарственной устойчивостью в Республике Казахстан, Алматы, 2019.
32. Carmona L., GomezReino J.J., Valverde V.R., et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. Arthritis Rheum 2005; 52:176672.