

временная положительная динамика, но в целом заболевание имело прогрессирующий характер.

**Выводы:**

1. Несмотря на непрерывность и достаточный объем симптоматической терапии, муковисцидоз является неуклонно прогрессирующим заболеванием.
2. Для улучшения прогноза заболевания и качества жизни пациентов необходимо все усилия направить на поиск средств патогенетического действия и разработку методов генной инженерии, направленных на устранение дефекта в структуре гена.

**Литература:**

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. «Муковисцидоз (современные достижения и актуальные проблемы), методические рекомендации», Москва, 2011 г.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. «Муковисцидоз. Ранняя диагностика и лечение», 2008г.
3. Рейдерман М.И. «Муковисцидоз. Генетика, патогенез, клиника», 1974 г.
4. Павлов Г.В., Шардин С.А. «Клиника, диагностика и лечение муковисцидоза у детей и взрослых», Свердловск: изд-во СГМИ, 1987 г., 54 с.

УДК 616-002.5-07:615.275.2

**Ю.Е. Вахрушева, А.В. Захарова, А.А. Таланкина, Д.Е. Екимова  
РАЗВИТИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ  
ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) ИНФЛИКСИМАБОМ.  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАЦИЕНТА С НЯК**

Кафедра фтизиатрии и пульмонологии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Y.E. Vahrusheva, A.V. Zaharova, A.A. Talankina, D.E. Ekimova  
ACTIVE TUBERCULOSIS RISK AFTER TREATMENT WITH TUMOR  
NECROSIS FACTOR (TNF-  $\alpha$ ) INHIBITOR INFLIXIMAB. CLINICAL  
CASE: PATIENT WITH ULCERATIVE COLITIS**

Department of tuberculosis and pulmonology  
Ural state medical university  
Yekaterinburg, Russian Federation

**Контактный e-mail:** [yulya.vahrusheva@mail.ru](mailto:yulya.vahrusheva@mail.ru)

**Аннотация.** В последнее время все чаще появляется информация о случаях ятрогенного туберкулеза (ТБ) (в том числе лекарственно-

обусловленного). В данной статье рассмотрены некоторые аспекты развития ТБ-инфекции на фоне приема ингибиторов ФНО- $\alpha$  с описанием клинического случая, а также представлен возможный алгоритм диагностики и лечения этой патологии.

**Annotation.** Recently there is more and more information about iatrogenic tuberculosis (TB) cases (including drug-induced). This article deals some aspects of tuberculosis infection in patients receiving tumor necrosis factor inhibitors, describes clinical case and shows a possible algorithm for the diagnosis and treatment of this pathology.

**Ключевые слова:** туберкулез, ФНО- $\alpha$ , инфликсимаб, неспецифический язвенный колит (НЯК).

**Keywords:** tuberculosis, TNF- $\alpha$ , infliximab, ulcerative colitis.

В мире увеличивается число пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в основе патогенеза которых велика роль цитокинов, в т.ч. ФНО- $\alpha$ . Применение антицитокиновой терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) позволяет достичь ремиссии в течении заболевания. В частности, инфликсимаб — иммуносупрессивный препарат, содержащий химерные мышино-человеческие моноклональные антитела, селективно подавляющий аутоиммунитет за счет специфического связывания с ФНО- $\alpha$ . Инфликсимаб активно применяется для лечения НЯК, болезни Крона, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита. В то же время, являясь антагонистом ФНО- $\alpha$ , участвующего в формировании гранулем, ограничивающих распространение микобактерий туберкулеза (МБТ), он снижает резистентность организма к инфекционным заболеваниям и, особенно, к ТБ [9].

**Цель исследования** – оценка потенциального риска развития ТБ на фоне лечения ингибитором ФНО- $\alpha$  инфликсимабом, поиск оптимального алгоритма назначения ГИБП, учитывая возможность активации ТБ во время их приема, изучение клинического случая пациента с ТБ, развившимся на фоне приема инфликсимаба по поводу лечения НЯК.

#### **Материалы и методы исследования**

Литературный обзор материала по проблеме, включая данные Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA, США), приказы Министерства здравоохранения РФ, Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ТБ, научные статьи российских и зарубежных авторов, обзор мнений специалистов об алгоритме назначения ГИБП в РФ.

Участие в курации пациента с ТБ, получавшим иммуносупрессивную терапию по поводу лечения НЯК (опрос, осмотр, изучение данных лабораторных и инструментальных методов исследования, оценка состояния пациента в динамике).

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Инфликсимаб был лицензирован в FDA в 1998 году, тогда же начались первые продажи препарата. На протяжении последующих трех лет в FDA поступала информация о случаях развития ТБ у пациентов, принимавших инфликсимаб. Анализ этих клинических данных стал возможен благодаря тому, что в США существует система оповещения FDA - MedWatch. Медицинские работники и пациенты сообщают о побочных явлениях лекарственных препаратов добровольно, а фармацевтические фирмы, ведущие постмаркетинговые исследования, - в обязательном порядке.

Результатом данной кампании стало внесение в 2001 году в инструкцию к инфликсимабу информации о том, что: 1) он противопоказан больным с активным и латентным ТБ, 2) больные, принимающие инфликсимаб, должны тщательно наблюдаться и обследоваться на предмет ТБ.

В базе данных FDA было идентифицировано 130 больных с инфликсимаб-ассоциированным ТБ. Диагноз был установлен в среднем через 10 месяцев от начала терапии. У 37% обнаружена легочная локализация, у 42% - внелегочная, у 21% - диссеминированный ТБ. 19 пациентов (15%) умерли от ТБ. Из 19 умерших больных большинство получали инфликсимаб по поводу ревматоидного артрита (68%).

Также представляем результаты некоторых других исследований. По данным F. Cantini с соавторами, Прато, Италия, среди 4590 пациентов, принимавших инфликсимаб, выявлено 10 случаев развития ТБ (0,21%) [7].

По данным многоцентрового рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования, проводившегося с марта 2002 года по март 2005 года, опубликованного P. Rutgeerts с соавторами, ТБ был диагностирован в 0,7% случаев [8].

Joseph Keane, M.D. сообщил о 70 случаях развития ТБ на фоне анти-ФНО- $\alpha$ -терапии. Средний возраст пациентов составлял 57 лет. 47 пациентов принимали препарат для лечения ревматоидного артрита, 18 - болезни Крона и 5 - других типов артрита [5].

В исследовании E.V. Arkema из Каролинского института, Стокгольм, Швеция, указано, что у пациентов, получавших ГИБП по поводу ревматоидного артрита, наблюдалось четырехкратное увеличение риска ТБ (4,2%) по сравнению с пациентами, не получавшими ГИБП [2].

В ретроспективном исследовании пациентов с НЯК, получавших анти-ФНО- $\alpha$  терапию, Sem Çekiç, Измир, Турция, наблюдал развитие ТБ у 4,7% пациентов [6].

Таким образом, удельный вес пациентов с развившимся на фоне иммуносупрессии ФНО- $\alpha$  ТБ составил порядка 0,11%.

Подобная ситуация наблюдается и в РФ, поэтому врачи-клиницисты должны хорошо представлять себе риск развития ТБ у больных, которым назначается инфликсимаб, и использовать все возможные методы его ранней диагностики [9]. В связи с этим актуален вопрос разработки плана обследования пациентов перед назначением ГИБП с иммуносупрессивным

действием. Один из таких алгоритмов представлен Н.С. Белоусовой с соавторами в 2013 г. (рис. 1) [4].



Рис. 1. Алгоритм обследования пациентов на ТБ перед назначением ГИБП. ЦАТ – цент антицитокиновой терапии, ПТД – противотуберкулезный диспансер, ДСТ – Диаскинтест®, МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки

Обследование на ТБ включает: сбор жалоб и анамнеза (в т.ч. данные о тубконтакте, наличии активного или латентного ТБ), результаты проводимых ранее диагностических проб, клиническое обследование, иммунодиагностику, рентгенографию ОГК (либо - МСКТ), трехкратное микроскопическое исследование мокроты (простая бактериоскопия по Циль-Нельсену, люминесцентная микроскопия), ПЦР и посев мокроты [4].

В качестве скринингового метода 1 раз в 6 месяцев должно проводиться клиническое обследование, обзорная рентгенография ОГК и внутрикожная туберкулиновая проба Манту (ПМ) с 2 ТЕ PPD-L [1]. При положительной реакции на ПМ необходимо проведение пробы с рекомбинантным ТБ-антигеном (ДСТ). Мнения об эффективности проведения других диагностических проб на наличие активной ТБ-инфекции (QuantiFERON-TB Gold) при терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  противоречивы [3]. При появлении клинической симптоматики должно быть проведено внеочередное комплексное обследование на ТБ. Подытоживая все вышесказанное, представляем алгоритм ведения пациента фтизиатром (рис. 2).

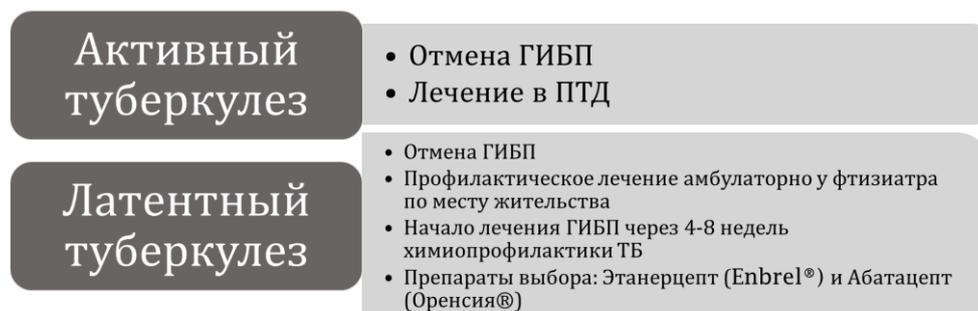


Рис. 2. Алгоритм лечения пациента с ТБ, развившимся на фоне лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$

Также заслуживает внимания клинический случай пациента с НЯК. Мужчина С., 23 года, при поступлении жаловался на кашель со слизистой мокротой, слабость, жидкий стул до 4р/сут. с примесью алой крови. В 2009 г. был диагностирован НЯК, проводились курсы гормонотерапии и базисной терапии, затем начал лечение инфликсимабом. Перед его назначением ТБ выявлен не был (тубконтакт отрицал, ДСТ-отрицательный, рентгенография ОГК - без патологии). Через год на плановом рентгенологическом обследовании выявлены изменения в легких в сочетании с генерализованной полилимфаденопатией. Поставлен диагноз - диссеминированный ТБ, начато лечение по 1 режиму химиотерапии (ХТ).

Через 2 месяца проведена медиастиноплевроскопия справа, выявлен бронхоаденит туберкулезной этиологии, затем - туберкулезный хориоретинит. Пациент заочно консультирован в Московском научно-практическом центре борьбы с ТБ: вероятен диагноз генерализованного ТБ, развившегося на фоне лечения ингибитором ФНО- $\alpha$  и патогенетически проявляющегося как первичный процесс (полилимфаденопатия) с последующей диссеминацией (легочный процесс и очаговый хориоретинит). Сформирован индивидуальный режим ХТ (последовательная терапия: этамбутол, пипразинамид, капостат, левофлоксацин, парааминосалициловая кислота, протионамид, циклосерин) в течение 6 месяцев.

При анализе промывных вод бронхов люминесцентным методом однократно найдены МБТ. На КТ в начале болезни: туберкулезный бронхоаденит в фазе инфильтрации, осложнённый диссеминированным ТБ лёгких с наличием инфильтратов в верхних долях с обеих сторон.

На КТ через 6 месяцев от начала заболевания – положительная динамика (новых очагов и фокусов не выявлено, рубцевание полостей распада).

#### **Выводы:**

1. Риск развития ТБ на фоне приема ингибитора ФНО- $\alpha$  инфликсимаба возрастает. Проведенный обзор литературы подтверждает тот факт, что причиной ТБ после анти-ФНО- $\alpha$ -терапии может быть невозможность образования гранул для отграничения жизнеспособной МБТ.

2. Удельный вес пациентов с развившимся на фоне иммуносупрессии ФНО- $\alpha$  ТБ составил порядка 0,11%.

3. При назначении любого ингибитора ФНО- $\alpha$  все врачи-клиницисты должны быть насторожены в отношении ТБ-инфекции. Необходимо оценить возможный риск и при необходимости направить все усилия на его снижение, используя методы ранней диагностики ТБ.

4. В современный алгоритм ведения пациентов, которым назначены ГИБП, должны быть включены следующие аспекты: клиническое обследование, иммунодиагностика, рентгенография (или МСКТ) ОГК.

#### **Литература:**

1. Александрова Е.Н., Диатроптов М.Е., Насонов Е.Л. Новые лабораторные тесты, основанные на определении продукции интерферона  $\gamma$  in

vitro, в диагностике латентной туберкулезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями при планировании и проведении лечения ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  // Научно-практическая ревматология. 2010. № 4. С. 54-59.

2. Белоусова Н.С., Пьянзова Т.В., Копылова И.Ф. Диагностика и профилактика туберкулеза у больных, получающих иммуносупрессивные ГИБП в Кемеровской области: методические рекомендации для врачей. Кемерово: Департамент охраны здоровья Кемеровской области, 2013. 15 с.

3. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: [приказ № 951: принят Минздравом РФ 29 дек. 2014 г.]. – М.: Маркетинг, 2014. – 41 с.

4. Arkema E. V., Jonsson J., Baecklund E. et. al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? // Annals of the Rheumatic Diseases. 2013. № 10. P. 2229-2237.

5. Cantini F., Niccoli L. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance // Journal of Rheumatology Supplement. 2014. № 91. P. 47-55.

6. Çekiç C., Aslan F., Vatansever S. et. al. Latent tuberculosis screening tests and active tuberculosis infection rates in Turkish inflammatory bowel disease patients under anti-tumor necrosis factor therapy // Annals of Gastroenterology. 2015. № 28(2). P. 241-246.

7. Keane J., Gershon S., Wise R. et. al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$  – neutralizing agent // The New England Journal of Medicine. 2001. V. 345. № 15. P. 1098-1104.

8. Raval A., Akhavan-Toyserkani G. Brief Communication: Characteristics of Spontaneous Cases of Tuberculosis Associated with Infliximab // Annals of Internal Medicine. 2007. V. 147. № 10. P. 699-703.

9. Rutgeerts P., Sandborn W. J., Feagan B. G. et. al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // The New England Journal of Medicine. 2005. V. 353. № 23. P. 2462-2476.

УДК 616-06

**Ю.Ю. Воротняк, А.Р. Сулейманова, М.И. Фоминых  
ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО  
СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ И  
НЕВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СУСТАВОВ**

Кафедра факультетской терапии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Y.Y. Vorotnyak, A.R. Suleymanova, M.I. Fominykh**