

УДК: 616-002.5:616-002:616.34

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.06>

ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ЛАТЕНТНО ПРОТЕКАЮЩЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Гюлюстан БАБАЕВА канд. мед. наук,

Кенюль КЕРИМОВА канд. мед. наук,

Гамар АХМЕДЗАДЕ

НИИ Легочных Заболеваний МЗ Азербайджанской Республики,

Кафедра Терапии Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей

им. А.Алиева, г. Баку, Азербайджан

e-mail: konul_masnun@mail.ru

Резюме.

Четверть населения мира имеет латентную туберкулезную инфекцию (ЛТБИ). Системная иммуносупрессия является фактором риска реактивации ЛТБИ и развития активного туберкулеза и такая реактивация сопряжена с риском значительной заболеваемости и смертности. Несмотря на растущую глобальную заболеваемость воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и использование иммуносупрессивных методов лечения, текущие рекомендации по тестированию и лечению ЛТБИ у пациентов с ВЗК носят бессистемный характер из-за недостатка доказательств. В настоящее время основная трудность в точной диагностике воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) связана с высокой распространенностью заболеваний, приводящих к имитирующим ВЗК поражениям кишечника.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, туберкулез кишечника, абдоминальный туберкулез.

Summary. Features of detection of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory intestinal diseases.

A quarter of the world's population has latent tuberculosis infection (LTBI). Systemic immunosuppression is a risk factor for the reactivation of LTBI and the development of active tuberculosis, and such reactivation is associated with a substantial risk of morbidity and mortality. Despite the growing global prevalence of inflammatory bowel diseases (IBD) and the use of immunosuppressive therapies, current recommendations for LTBI testing and treatment in IBD patients lack a systematic approach due to a lack of evidence. Currently, the main challenge in accurately diagnosing inflammatory bowel diseases (IBD) is the high prevalence of conditions that lead to intestinal lesions mimicking IBD.

Keywords: inflammatory bowel diseases, tuberculosis, latent tuberculosis infection, gastrointestinal tuberculosis, abdominal tuberculosis.

Rezumat. Caracteristici de detecție a infecției tuberculoase latente la pacienții cu boli inflamatorii intestinale.

Un sfert din populația lumii are infecție latentă cu tuberculoză (LTBI). Imunosupresia sistemică este un factor de risc pentru reactivarea LTBI și dezvoltarea tuberculozei active, iar o astfel de reactivare este asociată cu un risc de morbiditate și mortalitate semnificativă. În ciuda creșterii incidenței globale a bolii inflamatorii intestinale (IBD) și a utilizării terapilor imunosupresoare, recomandările actuale pentru testarea și tratarea LTBI la pacienții cu IBD sunt inconsecvente din cauza lipsei de dovezi. În prezent, principala dificultate în diagnosticul precis al bolilor inflamatorii intestinale (IBD) este asociată cu prevalența ridicată a bolilor care duc la leziuni intestinale care imită IBD.

Cuvinte cheie: boală inflamatorie intestinală, tuberculoză, infecție tuberculoasă latentă, tuberculoză intestinală, tuberculoză abdominală.

Введение.

Туберкулез (ТБ) является серьезной глобальной проблемой здравоохранения и инфекционной причиной смерти: в 2019 г. во всем мире погибло 1,2 миллиона лиц, не инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [49]. После контакта с *Mycobacterium tuberculosis* спектр естественного прогрессирования заболевания варьирует от немедленного очищения организма

до первичной острой инфекции. У большинства инфицированных пациентов иммунный ответ «организм-хозяин» останавливает дальнейший рост микобактерий туберкулеза путем образования гранулем, что приводит к скрытой или латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) [40]. У лиц с ЛТБИ заболевание протекает бессимптомно, но сохраняется риск реактивации и развитие активного туберкулеза. По оценкам, это происходит

примерно у 5–10% общего иммунокомпетентного населения в течение жизни [31]. Важно отметить, что, по оценкам, ЛТБИ затрагивает четверть населения мира [21,46].

Диагностика ЛТБИ открывает окно возможностей как для лечения, так и предотвращения тяжелых осложнений воспалительных заболеваний кишечника, в том числе и формирование группы пациентов- «не ответчиков» на базисную терапию. Такое лечение предотвращает реактивацию и последующее развитие активной туберкулезной инфекции, которая сопряжена с риском значительной заболеваемости и факторов смертности [5,32,50]. Лечение предотвращает передачу инфекции и является важным компонентом ликвидации ТБ в странах с низким уровнем заболеваемости [45,50].

Основным фактором риска реактивации ТБ у пациентов с ЛТБИ является иммуносупрессия или иммунная недостаточность, причем последняя включает первичные иммунодефицитные заболевания и вторичный иммунодефицит. Пациенты с ВЗК довольно часто нуждаются в иммуносупрессивной терапии, включая кортикостероиды, тиопурины, антагонисты фактора некроза опухоли (ФНО), ингибиторы янус-киназ («малые молекулы»), таргетную низкомолекулярную терапию. Эти методы лечения могут воздействовать на иммунологические пути, являющиеся неотъемлемой частью контроля антимикобактериальной активности [29,38]. С другой стороны, мальабсорбция, изменения в нутритивном статусе и активность болезни являются модифицируемыми факторами риска ВЗК, которые самостоятельно могут привести к формированию иммуносупрессивного состояния и повышенному риску оппортунистической инфекции [38].

Учитывая такие риски, удивительно, что рекомендации о том, кто и как должен проводить скрининг на ЛТБИ и вести его у пациентов с ВЗК, носят несколько эмпирический характер. Кроме того, в их реализации наблюдается значительная неоднородность в отношении некоторых важных вопросов: кто должен проходить скрининг, времени его проведения по отношению к началу иммуносупрессивной терапии и ее продолжительности, а также последующих оценок. Неизвестно, является ли наличие одного ВЗК достаточным основанием для скрининга, но в клинической практике начало приема системно действующих иммуномодулирующих препаратов, по-видимому, является триггером для решения вопроса о ЛТБИ. В результате существующих таких неопределенностей данные пациентов с ЛТБИ исключают из протоколов исследований большинства стран (где ТБ встречается очень редко), и формируется не-

хватка реальных данных, которые бы информировали бы клиницистов с точки зрения риска и клинического подхода.

Диагноз ЛТБИ ставится на основании истории болезни, лабораторных анализов и визуализации. Во-первых, пациенты должны быть проверены на наличие факторов риска прошлого воздействия, включая симптомы, личный анамнез и историю поездок в эндемичные регионы. На ЛТБИ указывают доказательства устойчивого иммунологического ответа на антигены *Mycobacterium tuberculosis*, туберкулиновая кожная проба (TST), кожная проба с аллергеном туберкулёзного рекомбинантным (препаратом Диаскинтест) и другими препаратами, содержащими белки ESAT-6 и CFP-10 или анализ высвобождения гамма-интерферона (IGRA) при отсутствии активной туберкулезной инфекции клинически и рентгенологически [1,10,27,35,51]. Скрининг может немного различаться в зависимости от того, проживает ли пациент в эндемичных или неэндемичных по туберкулезу регионах [8,15,19,30,37,42].

Не существует золотого стандарта теста для диагностики ЛТБИ; туберкулиновая кожная проба (ТКП/TST) и квантифероновый тест (IGRA) имеют свои преимущества и недостатки [29,32].

Цель.

Провести сравнительный анализ методов скрининга и диагностики латентной туберкулезной инфекции, абдоминального туберкулеза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Материал и методы.

Для раскрытия темы использованы данные метаанализов, систематических обзоров и основные положения существующих клинических рекомендаций и консенсусов, представленных в PubMed / Medline по ВЗК и ЛТБИ, туберкулезу системы пищеварения. Поиск источников проводился по ключевым словам: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, tuberculosis, latent tuberculosis infection, tuberculosis of the digestive system, intestinal tuberculosis, abdominal tuberculosis / воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, туберкулез пищеварительной системы, туберкулез кишечника, абдоминальный туберкулез.

Результаты и обсуждение

Туберкулиновая кожная проба

Это внутрикожная инъекция очищенного от туберкулина белкового производного (PPD), вызывает реакцию гиперчувствительности, опосредованную Т-клетками, у пациентов с предшествую-

ющим контактом с туберкулезом, что приводит к образованию области уплотнения в месте инъекции в течение 48–72 часов. Затем квалифицированный врач измеряет диаметр уплотнения. Пороговые значения для положительного результата теста основаны на до тестовой вероятности ЛТБИ у пациента, а также на вероятности его прогрессирования в активную форму ТБ.

Пороговые диагностические значения: [42,50]:

≥ 5 мм - у детей младше 5 лет и лиц с ослабленным иммунитетом (т.е. инфицированных ВИЧ или находящихся на иммуносупрессивной терапии, в том числе при приеме ингибиторов ФНО, химиотерапии и преднизолона >15 мг/день);

≥ 5 мм, но < 10 мм - у пациентов с высокой вероятностью инфицирования и высоким риском прогрессирования;

≥ 10 мм, но < 15 мм - у пациентов, которые могут быть инфицированы и имеют риск прогрессирования от низкого до среднего;

≥ 15 мм - у пациентов, которые инфицированы, с высоким риском прогрессирования.

Хотя существуют национальные критерии положительных пороговых значений туберкулиновой кожной пробы и некоторые из них приведены в Таблице 1.

Недостатки данного метода включают необходимость проведения теста обученным персоналом, риск субъективности клинициста при интерпретации теста и необходимость последующего визита для оценки реакции на инъекцию PPD. Ложноположительные результаты могут быть получены в случае, если у человека есть микобактериальная инфекция, не связанная с туберкулезом, или если он ранее был вакцинирован БЦЖ. И наоборот, ложноотрицательные результаты могут быть получены у лиц с фармакологической иммуносупрессией или иммунодефицитом, недавней

вакцинацией против кори, эпидемического паротита и краснухи, или у лиц с недавним контактом с туберкулезом.

Анализ высвобождения гамма-интерферона (квантифероновый тест/ T-Spot TB/IGRA)

Это анализ включает в себя тестирование крови пациента на Т-клеточный ответ с высвобождением гамма-интерферона на антигены, специфичные для *Mycobacterium tuberculosis* [13,27,30,45]. IGRA дороже, чем TST, и требует венепункции. Существуют два разных IGRA: QuantiFERON Gold (In-Tube и Gold Plus) и T-Spot TB. В тестах QuantiFERON используются специальные пробирки для сбора крови, содержащие специфические антигены ТБ, а затем измеряется продукция гамма-интерферона циркулирующими Т-лимфоцитами, производя подсчет числа, присутствующего в собранных образцах. Оба теста измеряют сенсибилизацию Т-клеток к антигенам ТБ через интерферон-гамма-ответы и здесь считаются фактически эквивалентными.

IGRA может иметь неопределенные результаты. Это относится к неспособности положительного или отрицательного контроля митогена вызвать ожидаемый ответ гамма-интерферона. Две возможности, делающие тест неинтерпретируемым, включают сильную реакцию на отрицательный контроль или слабую реакцию на положительный контроль.

Наличие диагноза ВЗК само по себе, по-видимому, не приводит к повышенной вероятности неопределенного результата, но пациенты, у которых наблюдается обострение ВЗК или активная иммуносупрессия (особенно при дозах преднизолона, эквивалентных ≥ 20 мг/день), по-видимому, находятся в большом риске [8,15,37,48]. Одно из исследований, оценивающее 3002 пациентов, прошедших тестирование с помощью IGRA, показало

Таблица 1.

Положительные пороговые значения туберкулиновой кожной пробы [13]

Положительный туберкулиновый кожный тест	Страна
≥ 5 мм	Бразилия, Испания, Италия, Канада
≥ 10 мм у БЦЖ вакцинированных ≥ 5 мм у БЦЖ не вакцинированных	Китай, Тайвань
≥ 10 мм в общей популяции ≥ 5 мм у иммуносупрессированных	Тайвань
≥ 10 мм	Северная Корея, Франция, Япония
≥ 15 мм в общей популяции ≥ 10 мм или ≥ 5 мм у иммуносупрессированных	Саудовская Аравия
≥ 15 мм у БЦЖ вакцинированных ≥ 6 мм у БЦЖ не вакцинированных	Великобритания

неопределенные или сомнительные результаты у 107 пациентов (3,6%). Неопределенные результаты были более вероятны у лиц, протестированных до начала биологической терапии, по сравнению с другими группами, что может отражать одновременный прием иммунодепрессантов или влияние активности основного заболевания. 23% неоднозначных и 9% неопределенных случаев, что подчеркивает сложность интерпретации этих результатов.

Есть две стратегии, которым можно следовать после получения неопределенного ответа теста IGRA. Во-первых, IGRA следует повторить один раз, используя тот же тест, который был выполнен изначально. В идеале повторное тестирование следует проводить после разрешения обострения заболевания и/или после прекращения приема кортикостероидов и не ранее, чем через 8 недель после первоначального тестирования. Однако пациентов с высоким риском следует направлять к фтизиатру для получения рекомендаций по лечению. Второй вариант - выполнить TST после неопределенного ответа IGRA. Хотя это допустимый метод скрининга, а ТКП надежна после теста IGRA, важно отметить, что результат IGRA не надежен после ТКП, поскольку ТКП может «стимулировать» иммунный ответ через 3 дня [47].

Сравнение результатов анализа

Исследования, непосредственно сравнивающие ТКП и IGRA в одних и тех же популяциях, не позволили сделать окончательный вывод о том, что один из них лучше другого [2,4,11,12,41]. Мета-анализ, включавший пациентов с ВЗК, продемонстрировал умеренное или сильное соответствие между ТКП и IGRA на уровне 85% (доверительный интервал 95%) [ДИ] 77–90 %) [23]. Рекомендации варьируются в зависимости от руководства: более старые руководства рекомендуют использование ТКП [6,7,16,25,33,34], в то время как более поздние руководства одобряют использование IGRA [9,20,43]. Всемирная организация здравоохранения рекомендует ТКП или IGRA в качестве эквивалентных вариантов, с местными практическими факторами, определяющими, какой тест следует использовать. В некоторых руководствах предлагается использовать оба метода, чтобы максимизировать диагностический результат с учетом более вероятного высокого уровня ложноположительных результатов [14,18,24,32,45].

Визуализация

Скрининг на ТБ также включает клиническое обследование и лучевую диагностику грудной

клетки [15,27,38,33,45]. Рентген грудной клетки имеет хорошую чувствительность, но низкую специфичность; у пациентов с рентгенологическими признаками ТБ на рентгенограмме грудной клетки компьютерную томографию (КТ) можно использовать для разграничения между активным и латентным туберкулезом [36] и выявления ложноположительных результатов [26,44]. КТ органов грудной клетки также используется в качестве инструмента скрининга вместо рентгенографии во многих странах, эндемичных по ТБ, или в случаях, когда подозрение на ЛТБИ является высоким, когда риск ложноотрицательных результатов вызывает большую озабоченность. Обоснование этого выдвинуто на первый план в ретроспективном исследовании пациентов с ВЗК в Китае, у 28% из которых была обнаружена ЛТБИ на КТ органов грудной клетки, с совпадением между серологическим анализом и визуализацией [17]. Кроме того, одно из исследований в Индии показывает, что в эндемичных по туберкулезу районах риск реактивации ТБ после начала терапии анти-ФНО можно значительно снизить с помощью строгой стратегии скрининга, включающей сбор анамнеза, ТКП, IGRA, рентгенографию и КТ грудной клетки [22].

Таким образом, как было уже изложено выше скрининг ЛТБИ у пациентов с ВЗК необходим. Но как поступать клиницисту в данных случаях: какие пациенты должны быть привлечены к скринингу ЛТБИ и лечению, как в группе иммуносупрессированных пациентов проводить поиск, каков в данных случаях алгоритм поиска ЛТБИ и дальнейшего наблюдения у пациентов с ВЗК? Ответы на данные вопросы представлены в рисунках 1, 2, 3.

Литература

1. Agarwal S, Das SK, Agarwal GG, Srivastava R. *Steroids decrease prevalence of positive tuberculin skin test in rheumatoid arthritis: implications on anti-TNF therapies.* Interdiscip Perspect Infect Dis 2014; 2014:430134, 1, 5.
2. Amanullah F., Ashfaq M., Khowaja S., Parekh A., Salahuddin N., Lotia-Farrukh I., Khan A.J., Becerra M.C. *High tuberculosis prevalence in children exposed at home to drug-resistant tuberculosis.* Int J Tuberc Lung Dis. 2014; 18(5): 520–7.
3. Australian Government Department of Health. *National position statement for the management of latent tuberculosis infection.* Australian Government Department of Health. Available from: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdi4103-d>.
4. Ayles H., Schaap A., Nota A., Sismanidis Ch., Tembwe R., Haas P.D., Muyoyeta M., Beyers N., Godfrey-Faussett P. *Prevalence of tuberculosis, HIV and*

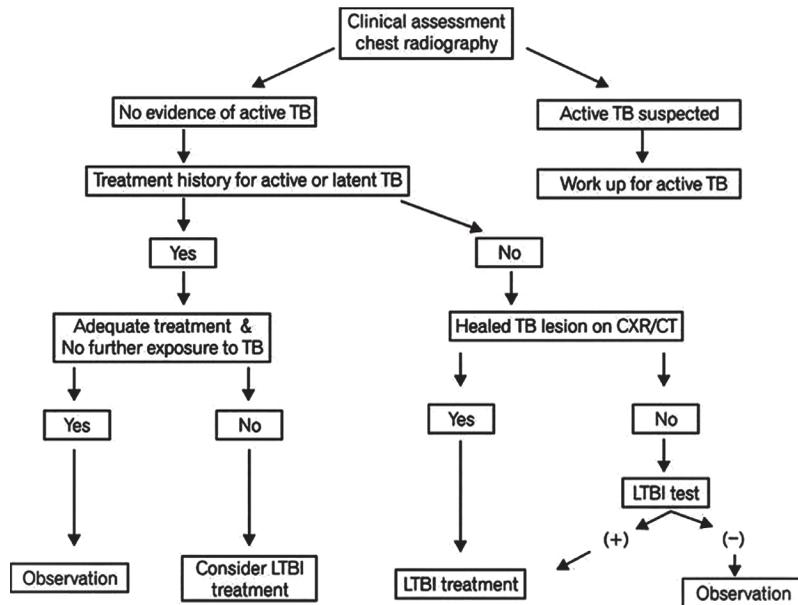


Рисунок 1. Алгоритм отбора кандидатов, нуждающихся в лечении латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ). TB, tuberculosis; CXR, chest radiography; CT, computed tomography (адаптировано по Shim T.S.) [19]

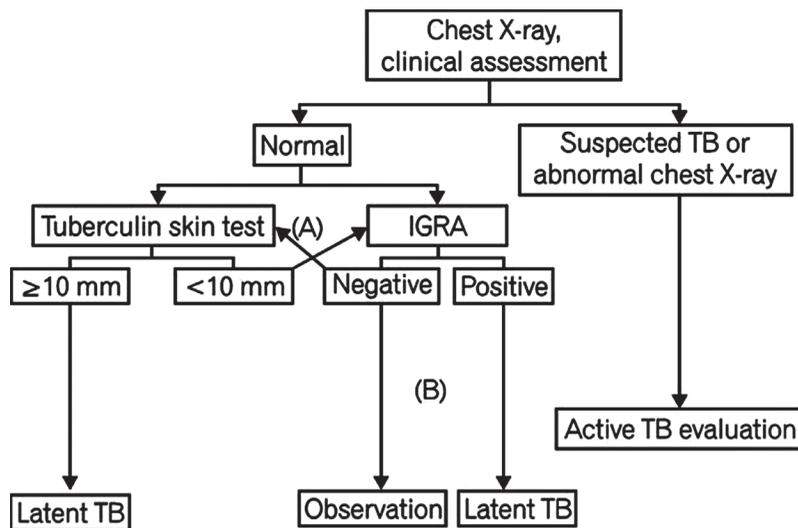


Рисунок 2. Диагностика латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) у взрослых с ослабленным иммунитетом (адаптировано по Shim T.S.) [19].

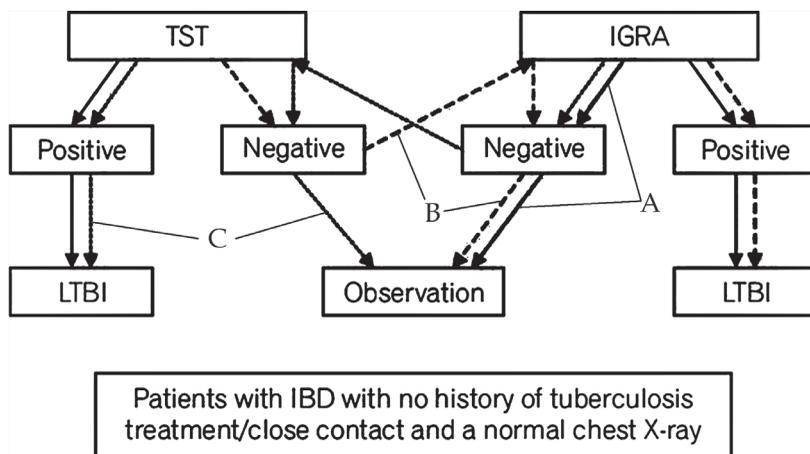


Рисунок 3. Алгоритм диагностики латентной туберкулезной инфекции у больных ВЗК. А – если в анамнезе имеется прививка БЦЖ; В – начните с туберкулиновой кожной пробы (ТКП); С – начните с анализа высвобождения гамма-интерферона (IGRA). ЛТБИ, латентная туберкулезная инфекция. (адаптировано по Dong H et al.)

- respiratory symptoms in two Zambian communities: implications for tuberculosis control in the era of HIV.* PLoS ONE. 2009; 4(5):e5602.
5. Bastian I, Shephard L, Lumb R. *Revised guidelines for Australian laboratories performing mycobacteriology testing.* Commun Dis Intellig. 2021; 44. <http://dx.doi.org/10.33321/cdi.2020.44.2>
 6. Beglinger Ch., Dudler J., Mottet Ch., Nicod L., Seibold F., Villiger P.M., Zellweger J.-P. *Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy.* Swiss Med Wkly. 2007; 137(43-44): 620-2.
 7. British Thoracic Society standards of care C. *BTS recommendations for assessing risk and for managing mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment.* Thorax. 2005; 60(10): 800-5.
 8. Brown J., Kumar K., Reading J., Harvey J., Murthy S., Capocci S., Hopkins S., Seneviratne S., Cropley I., Lipman M. *Frequency and significance of indeterminate and borderline quantiferon gold TB IGRA results.* Eur Respir J. 2017; 50(4): 1701267.
 9. Cantini F., Nannini C., Niccoli L., Iannone Fl., Delogu G., Garlaschi G., Sanduzzi A., Matucci A., Prignano F., Conversano M., Goletti D., SAFE BIO (Italian Multidisciplinary Task Force for Screening of Tuberculosis Before and During Biologic Therapy). *Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice.* Autoimmun Rev. 2015; 14(6): 503-9.
 10. Chekich C., Aslan F., Vatansever S., Topal F., Yüksel E.S., Alper E., Dallı A., Ünsal B. *Latent tuberculosis screening tests and active tuberculosis infection rates in Turkish inflammatory bowel disease patients under anti-tumor necrosis factor therapy.* Ann Gastroenterol. 2015; 28(2): 241-6.
 11. Corbett E.L., Zezai A., Cheung Y.B., Bandason T., Dauya E., Munyati Sh.S., Butterworth A.E., Rusikaniko S., Churchyard G.J., Mungofa St., Hayes R.J., Mason P.R. *Provider-initiated symptom screening for tuberculosis in Zimbabwe: diagnostic value and the effect of HIV status.* Bull World Health Organ. 2010; 88(1): 13-21.
 12. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S. *National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents.* J Am Acad Dermatol. 2008; 59(2): 209-17.
 13. Dong Il Park Tadakazu Hisamatsu Tadakazu Hisamatsu Minhu Chen et al. *Asian organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 1: Risk assessment.* Intestinal Res. 2018;16(1):4-16.
 14. Duarte R., Campaignha S., Cotter J., Rosa B., Varela P., Correia A., Canhão H., Fonseca J. E. *Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy.* Acta Reumatol Port. 2012; 37(3): 253-9.
 15. Fehily S.R., Al-Ani A.H., Abdelmalak J., Rentch C., Zhang E., Denholm J., Johnson D., Ng S. C., Sharma V., Rubin D.T., Gibson P.R., Christensen B. *Review article: latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases receiving immunosuppression—risks, screening, diagnosis and management.* Aliment Pharmacol Ther. 2022;56: 6-27.
 16. Fonseca J.E., Lucas H., Canhão H., Duarte R., Santos M.J., Villar M., Faustino A., Raymundo E. *Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors - March 2008 update.* Rev Port Pneumol. 2008; 14(2): 271-83.
 17. Ford A.C., Bernstein Ch.N., Khan Kh.J., Abreu M.T., Marshall J.K., et al. *Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis.* Am J Gastroenterol. 2011; 106(4): 590-9.
 18. Fujikawa A., Fujii T., Mimura S., Takahashi R., Sakai M., et al. *Tuberculosis contact investigation using interferon-gamma release assay with chest x-ray and computed tomography.* PLoS ONE. 2014; 9(1):e85612.
 19. Hakimian S, Popov Y, Rupawala A, Salomon-Escoto K, Hatch S, et al. *The conundrum of indeterminate QuantiFERON-TB Gold results before anti-tumor necrosis factor initiation.* Biol Targets Ther. 2018; 12: 61-67. <http://dx.doi.org/10.2147/btt.s150958>
 20. Hodkinson B, Van Duuren E, Pettipher C, Kalla A, South African R, Arthritis A. *South African recommendations for the management of rheumatoid arthritis: an algorithm for the standard of care in 2013.* S Afr Med J. 2013; 103(8 Pt 2): 576-85.
 21. Houben RM, Dodd PJ. *The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling.* PLoS Med. 2016; 13(10):e1002152.
 22. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. *Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis.* Arthritis Care Res. 2006; 55(1): 19-26.
 23. Kavanagh PM, Gilmartin JJ, O'Donnell J, O'Flanagan D. *Tumour necrosis factor-alpha and tuberculosis: guidance from the national TB advisory Committee.* Ir Med J. 2008; 101(1): 6-7.
 24. Keith PJ, Wetter DA, Wilson JW, Lehman JS. *Evidence-based guidelines for laboratory screening for infectious diseases before initiation of systemic immunosuppressive agents in patients with autoimmune bullous dermatoses.* Br J Dermatol. 2014; 171(6): 1307-17.
 25. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N. *Japan College of R. update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis.* Mod Rheumatol. 2007; 17(6): 451-8.
 26. Kumar P, Vuyyuru SK, Kante B, Sahu P, Goyal S, Madhu D. et al. *Stringent screening strategy significantly reduces reactivation rates of tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease on anti-TNF*

- therapy in tuberculosis endemic region.* Aliment Pharmacol Ther. 2022; 55 (11):1431-1440.
27. Lewinsohn D.M., Leonard M.K., LoBue Ph.A., Cohn D.L., Daley Ch.L., Desmond E., Keane J., Lewinsohn D.A., Loeffler A.M., Mazurek G.H., O'Brien R.J., Pai M., Richeldi L., Salfinger M., Shinnick T.M., Sterling T.R., Warshauer D.M., Woods G.L. *Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children.* Clin Infect Dis. 2017; 64(2): 111– 5.
 28. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. *ACG clinical guideline: Management of Crohn's disease in adults.* Am J Gastroenterol. 2018; 113 (4): 481– 517.
 29. Lorenzetti R., Zullo A., Ridola L., Diamanti A.P., Laganà B., Gatta L., Migliore A., Armuzzi A., Hassan C., Bruzzese V. *Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials.* Ann Med. 2014; 46(7): 547– 54.
 30. Mazurek G.H., Jereb J., Vernon A., LoBue Ph., Goldberg St., Castro K.; IGRA Expert Committee; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010.* MMWR Recomm Rep. 2010; 59(RR-5): 1– 25.
 31. Menzies NA, Cohen T, Salomon JA. *Evidence sources on the natural history of latent tuberculosis infection.* Lancet Infect Dis. 2018; 18(8): 834– 5.
 32. Mir Viladrich I., Tello E.D., Solano-López G., Longo Fr.J.L., Samsó C.T., Martínez P.S., Lacasa X.M., Gasalla M.G., Sargatal J.D., Guillén-Arias M., García J.M. *Consensus document on prevention and treatment of tuberculosis in patients for biological treatment.* Arch Bronconeumol. 2016; 52(1): 36– 45.
 33. Mok CC, Tam LS, Chan TH, Lee GK, Li EK. *Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology.* Clin Rheumatol. 2011; 30 (3): 303– 12.
 34. Nordgaard-Lassen I., Dahlerup J.F., Belard E., Gerstoff J., Kjeldsen J., Kragballe K., Ravn P., Sørensen I.J., Theede K., Tjelle L. *Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment.* Dan Med J. 2012; 59 (C4480): 2011.
 35. Papay P., Eser Al., Winkler S., Frantal S., Primas Ch., Miehsler W., Novacek G., Vogelsang H., Dejacó Cl., Reinisch W. *Factors impacting the results of interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in routine screening for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases.* Inflamm Bowel Dis. 2011; 17(1): 84– 90.
 36. Piccazzo R, Paparo F, Garlaschi G. *Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review.* J Rheumatol Suppl. 2014; 91: 32– 40.
 37. Qumseya BJ, Ananthakrishnan AN, Skaros S, Bonner M, Issa M, Zadvornova Y, et al. *QuantIFERON TB gold testing for tuberculosis screening in an inflammatory bowel disease cohort in the United States.* Inflamm Bowel Dis 2011; 17(1): 77– 83.
 38. Rahier J.F., Magro F., Abreu C., Armuzzi A., Ben-Horin S., Chowers Y., Cottone M., de Ridder L., Doherty G., Ehehalt R., Esteve M., Katsanos K., Lees C.W., Macmahon E., Moreels T., Reinisch W., Tilg H., Tremblay L., Veereman-Wauters G., Vigez N., Yazdanpanah Y., Eliakim R., Colombel J.F.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). *Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease.* J Crohn's Colitis. 2014; 8(6): 443– 68
 39. Ran Z., Wu K., Matsuoka K., Jeon Y.T., Wei Sh.Ch., et al. *Asian Organization for Crohn's and colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology practice recommendations for medical management and monitoring of inflammatory bowel disease in Asia.* J Gastroenterol Hepatol. 2020; 36: 637– 45.
 40. Rao M., Ippolito G., Mfinanga S., Ntoumi Fr., Yeboah-Manu D., Vilaplana Cr., Zumla A., Maeurer M. *Latent TB infection (LTBI) - mycobacterium tuberculosis pathogenesis and the dynamics of the granuloma battleground.* Int J Infect Dis. 2019; 80S: S58– 61.
 41. Shahidi N, Fu YT, Qian H, Bressler B. *Performance of interferon-gamma release assays in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis.* Inflamm Bowel Dis. 2012; 18(11): 2034– 42.
 42. Shim T.S.. *Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Diseases due to Initiation of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy.* Intestinal Res. 2014; 12(1):12-19.
 43. Smith C.H., Anstey A.V., Barker J.N., Burden A.D., Chalmers R.J.G., Chandler D.A., Finlay A.Y., Griffiths C.E.M., Jackson K., McHugh N.J, McKenna K.E., Reynolds N.J., Ormerod A.D. *British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009.* Br J Dermatol. 2009; 161(5): 987– 1019.
 44. Song D.J., Tong J.L., Peng J.Ch., Cai Ch.W., Xu X.T., et al. *Tuberculosis screening using IGRA and chest computed tomography in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective study.* J Dig Dis. 2017; 18(1): 23– 30.
 45. Tahiri M., Goh K.L., Abbas Z., Epstein D., Min-Hu Ch., Mulder Ch., Puri A., Schultz M., LeMair A. *Digestive tract tuberculosis.* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2021, p.1-32
 46. Trauer J.M, Moyo N., Tay E.-L., Dale K., Ragonnet R., McBryde E.S., Denholm J.T. *Risk of active tuberculosis in the five years following infection...15%?* Chest. 2016; 149 (2): 516– 25.
 47. van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. *Within-subject variability of interferon-g assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review.* PLoS ONE. 2009; 4(12):e8517.

48. Vortia E., Uko V.E., Yen-Lieberman B., Frawley J., Worley S.E., Danziger-Isakov L., Kaplan B., Mahajan L. *Low indeterminate rates associated with use of the QuantiFERON-TB gold in-tube test in children with inflammatory bowel disease on long-term infliximab*. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 24(4): 877– 82.
49. World health organisation. *Global tuberculosis report*. Geneva: World Health Organisation; 2021.
50. World Health Organisation. *Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management*. Geneva: WHO; 2018. Report No.: WHO/CDS/TB/2018.4.
51. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. *Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection*. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO