

УДК 616-002.5:616.72-002.77-035.2

ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ – АЛЬФА

Н.В. Макарова

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

В лечении ревматических заболеваний широко внедрена генно-инженерная биологическая терапия, длящаяся десятилетиями до достижения стойкой ремиссии. Для блокады аутоиммунного воспаления используются ингибиторы ключевого цитокина – фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) или его рецепторов. Прерывание реакций цитокинового каскада может приводить к дефектам иммунной защиты, неполноценности новых или дестабилизации ранее существовавших гранул и развитию туберкулезной инфекции. Без проведения скрининговых процедур риски развития туберкулеза существенно возрастают. В связи с этим требуется регулярное фтизиатрическое сопровождение на весь срок терапии ингибиторами ФНО-α.

В обзоре детально рассмотрены роль ФНО-α в иммунологическом ответе при туберкулезе, влияние препаратов, блокирующих этот цитокин, риски развития туберкулеза на фоне их приема у больных с ревматологической патологией, возможности снижения этого риска за счет скрининга, мониторинга и превентивной терапии.

Ключевые слова: ревматические заболевания, ингибиторы ФНО-альфа, туберкулезная инфекция, скрининг, превентивная терапия

Для цитирования: Макарова Н.В. Туберкулезная инфекция у ревматологических больных, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли – альфа // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2025. – Т. 13, №1. – С. 59-73.
<https://doi.org/10.54921/2413-0346-2025-13-1-59-73>

TUBERCULOSIS INFECTION IN RHEUMATOLOGICAL PATIENTS RECEIVING TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA INHIBITORS

N.V. Makarova

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow

Genetically engineered biological therapy has been widely introduced in the treatment of rheumatic diseases, lasting for decades until stable remission is achieved. Inhibitors of tumor necrosis factor alpha (TNF-α), a key cytokine, or its receptors are used to block autoimmune inflammation.

Interruption of cytokine cascade reactions can lead to defects in immune defense, inadequacy of new or destabilization of previously existing granulomas, and development of tuberculosis infection. Without screening procedures, the risks of tuberculosis increase significantly. In this regard, regular phthisiatric support is required for the entire period of therapy with TNF-α inhibitors.

The review examines in detail the role of TNF-α in the immunological response to tuberculosis, the effect of drugs that block this cytokine, the risks of developing tuberculosis when taking them in patients with rheumatological pathology, and the possibilities of reducing this risk through screening, monitoring, and preventive therapy.

Key words: rheumatic diseases, TNF-alpha inhibitors, tuberculosis infection, screening, preventive therapy

For citations:

For citation: Makarova N.V. Tuberculosis infection in rheumatological patients receiving tumor necrosis factor-alpha inhibitors (2025). *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 13, No 1, pp. 59-73. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2025-13-1-59-73>

Риск развития туберкулеза, будь то активация латентной туберкулезной инфекции или инфекция de novo, остается предметом интереса у врачей, курирующих пациентов с иммуноопосредованной ревматической патологией как группы риска, связанного с медикаментозной иммуносупрессией. Роль одного из ведущих иммуносупрессивных агентов в этой группе в настоящее время принадлежит генно-инженерным

биологическим препаратам (ГИБП) из группы блокаторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) [2, 3, 60].

Ревматические заболевания

Ревматические заболевания – гетерогенная группа заболеваний, относящихся к числу распространенных и тяжелых форм патологии человека, в основе патогенеза которых лежит хроническое аутоиммунное воспаление с дисрегуляцией

иммунных реакций, избыточной активацией медиаторов воспаления, в частности провоспалительных цитокинов [3,78]. Ревматические заболевания, число которых превышает 100–150 нозологий, могут быстро приводить к инвалидности, а нередко и к уменьшению продолжительности жизни пациентов, что обусловлено как тяжестью самого заболевания, так и нежелательными эффектами медикаментозного лечения [3, 11].

Ревматические воспалительные заболевания и риск развития туберкулеза

Давно известно, что пациенты с аутоиммунными ревматическими заболеваниями имеют повышенный риск инфекционных осложнений, особенно туберкулеза, как за счет лежащего в основе заболеваний иммунного дисбаланса, так и за счет ассоциации с иммуносупрессивной терапией [32, 36], при этом существует прямая зависимость между эффективностью иммуносупрессии и вероятностью развития туберкулеза. Это обусловлено широким распространением в мире латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и особенностями микроорганизма – возбудителя туберкулеза, его жизненным циклом, в частности его способностью персистировать в организме человека в «дремлющем» состоянии, а также вариабельным ответом макроорганизма за счет различия вида и числа иммунокомпетентных клеток и продуцируемых ими медиаторов [10].

Имеются данные о возможной роли в развитии туберкулеза базисной противовоспалительной терапии (глюкокортикоидных препаратов (ГКС), сульфасалазина, метотрексата, лефлуномида, пенициллина, циклоспорина, антималярийных препаратов 4-аминохинолинового ряда, циклофосфамида, азатиоприна и др.) [33, 72]. К значимым факторам риска развития туберкулеза любой локализации разными исследователями отнесены: сам факт терапии ГКС при ревматических заболеваниях [30], кумулятивная и средняя суточная дозы глюкокортикоидов в целом и особенно в первый год терапии, а также пульс-терапия глюкокортикоидами [67]. При этом отмечена взаимосвязь риска развития не только туберкулеза, но и нетуберкулезных микобактериозов с приемом ГКС, лефлуномида, гидроксихлорохина и других [33].

Отмечено, что чем выше заболеваемость туберкулезом в стране, тем выше частота выявления туберкулеза среди больных ревматическими заболеваниями еще до внедрения терапии ГИБП [95,106]. Так, в Испании риск заболеваемости туберкулезом среди пациентов с ревматоидным артритом (РА) выше в 4–6 раз, в Швеции – в 2 раза, в Корее – в 9 раз [95], в Канаде – в 10 раз [30] по сравнению с общей популяцией; среди населения США не отмечено изменений заболеваемости туберкулезом при РА [95]. По данным тех же авторов, уже в первые годы использования ингибиторов ФНО- α риски развития туберкулеза резко возрастают: в США – до 8 раз, в Испании – до 53 раз, в Корее – до 30 раз, в Швеции и Франции – почти до

8 раз. Степень этого роста максимальна при сочетанной терапии ингибитором ФНО- α (любой группы) и ГКС [52].

Напротив, при сочетании с ГИБП таких базисных противовоспалительных препаратов, как сульфасалазин и гидроксихлорохин отмечено снижение риска инфицирования и заболевания туберкулезом [72]. Сульфасалазин является пролекарством сульфопиридина и 5-аминосалициловой кислоты; его протективный эффект связывают с антибактериальным действием сульфаниламидного компонента [72]. Гидроксихлорохин обладает лизосомотропным ингибирующим действием [116], важным в контексте иммунного ответа при туберкулезе [48].

Возрастающее число генно-инженерных биологических средств и их биоаналогов, их широкое использование при ревматических заболеваниях требует учитывать факторы риска развития туберкулеза, выполнять базовые рекомендации по его предотвращению на фоне длительного узкоспециализированного иммуносупрессивного лечения.

Иммуноморфологические особенности туберкулеза

Туберкулез – инфекционное гранулематозное заболевание, вызываемое *Mycobacterium tuberculosis complex* (МБТ). После попадания в макроорганизм МБТ находятся в макрофагах. Отличительной морфологической чертой туберкулеза является туберкулезная гранулема, клеточный состав которой представлен МБТ-содержащими макрофагами (часто эпителиоидными), многоядерными гигантскими клетками (образованными слиянием макрофагов), лимфоцитами (CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками и В-клетками), нейтрофилами и иногда фибробластами. Антимикобактериальный иммунный ответ зависит от взаимодействия между этими клетками-хозяевами, а также сложного рецепторного, ферментативного и цитокинового контроля [41, 55, 74]. В большинстве случаев туберкулезные гранулемы имеют некротический центр, известный как казеозный некроз. Организацию большого числа иммунных клеток в объединенную структуру поддерживает постоянное присутствие антигена. МБТ способны сохраняться в макрофагах и в казеозном центре гранулемы, но не размножаться; их репликация ингибируется в условиях низких значений pH среды казеозного центра [74]. С позиции макроорганизма гранулема функционирует как иммунная микросреда, содержащая *M. tuberculosis*, локализуя воспалительную реакцию за счет иммунологического и физического контроля в месте внедрения патогена и препятствующая диссеминации процесса; с большей долей вероятности *M. tuberculosis* также выигрывают от «укрытия» в гранулеме, что предполагает коэволюцию хозяина и патогена и обоюдное развитие механизмов выживания за счет гранулемообразования [48, 74].

В исследованиях 1950-х гг. получен рост *M. tuberculosis* из гранулем, выделенных из легких человека с латентно протекающей инфекцией [105]. Проявления латентной туберкулезной

инфекции многогранны, отличаются степенью репликации патогена, сопротивлением хозяина, генетической вариабельностью человека и МБТ, выраженностью воспаления [10], что важно учитывать наряду с любым результатом иммунологических проб с туберкулезными аллергенами. Очевидно, что статус бактерий в грануле требует дальнейшего изучения [8,74].

Ингибирование любого звена в каскаде иммунологических реакций может привести к снижению устойчивости иммунного ответа и стабильности гранулемы, что в свою очередь может способствовать неполноценности как свежих гранул, так и уже сформированных. Контроль инфекции организмом человека не предполагает полную стерилизацию [10,74]. Хотя большая часть микобактерий в грануле после инфицирования может быть уничтожена, возникшие «пробелы» в иммунном контроле, благоприятные для микроба, могут привести к реактивации инфекции в месте гранулемы. Эти свойства помогают *M. tuberculosis* поддерживать высокий уровень инфицированности населения Земли многие тысячелетия – примерно одна четверть населения мира инфицированы *M. tuberculosis*, по данным ВОЗ [114].

Роль ФНО- α в иммунном ответе при туберкулезе

ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа, плейотропный цитокин, который сравнивают с «пожарной сигнализацией», ключевой компонент одной из важных систем обнаружения опасности для организма человека. ФНО- α играет как провоспалительную, так и защитную, противовоспалительную роль [22]; вырабатывается преимущественно моноцитами и макрофагами в ответ на стимулы, активирующие toll-подобные рецепторы, но также может экспрессироваться активированными Т-клетками, В-клетками и NK-клетками [22]. ФНО- α является мультипотентным цитокином, который играет роль в апоптозе, активации клеток, рекрутировании и дифференцировке клеток [22]. Он встречается в виде тримера в двух формах: растворимой и трансмембранной [22], и необычен тем, что активирует биологические эффекты через два различных рецептора (tumor necrosis factor receptors, TNFR). Первый, TNFR1 p55, представляет собой гомотримерный рецептор, присутствующий во всех клетках, связывается с растворимой формой ФНО- α , что в дальнейшем вызывает провоспалительную реакцию. Доказано, что высвобождение интерлейкинов 1 или 6 (ИЛ-1 или ИЛ-6) в большей части зависит от предшествующего высвобождения ФНО- α [22, 82]. Он активирует NF- κ B (универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла), митоген-активируемые протеинкиназы, а также антиапоптотические программы, и в ответ происходит образование других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестиму-

лирующий фактор (GM-CSF) и пр. Особую роль играют рецепторы цитокинов. Известно, что мыши, нокаутные по TNFR-1, имеют существенно сниженные воспалительные реакции и таким образом защищены от многих заболеваний [115]. Вторым рецептор, TNFR2 p75, имеет гораздо более ограниченное распределение в тканях и активирует различные сигнальные пути, он важен для репаративных процессов и регуляции гомеостаза. С этой формой рецептора связывается преимущественно трансмембранная форма ФНО [22]. Для нокаутов TNFR2 характерно выраженное проявление патологических процессов [77]. Предполагалось, что селективная блокада TNFR1 может быть клинически более ценной, чем блокада самого ФНО- α , и это сначала доказано в работах с нокаутными мышами, а потом и при терапии ингибиторами ФНО- α у человека [22].

Исторически название ФНО- α (ранее – эндотоксининдуцированного сывороточного фактора) связано с одним из его первых установленных свойств – приводить к некрозу подкожных опухолей у мышей [22]. Последующие исследования показали, что ФНО- α играет важную роль в развитии рака яичников, кожи, молочной железы, толстой кишки и других видов опухолей [22]; участвует в липидном, жировом, углеводном, минеральном обмене [18, 22]. ФНО- α появляется после травмы или стресса в течение первых минут, тогда как, например, ИЛ-1 и ИЛ-6 появляются намного позже [82]. В суперсемейство ФНО также входят лимфотоксины α и β [22], а также рецепторы LIGHT, экспрессируемые Т-лимфоцитами в ответ на вирусы герпеса и гепатита С. Секретция ФНО- α усиливается при всех вирусных заболеваниях (гриппе, гепатите, вирусе герпеса, новой коронавирусной инфекции [18] и др.), с возможным развитием как провоспалительного (с гибелью пораженных вирусом клеток), так и противовоспалительного действия. ФНО- α играет важное значение в патогенезе заболеваний, вызванных бактериальными возбудителями [5], особенно в элиминации внутриклеточно расположенных патогенов (туберкулез, сальмонеллез, листериоз, при паразитарных инфекциях), участвует в защите при грибковых инвазиях [91]. При анорексии и лихорадке резко повышается уровень ингибиторов ФНО- α и ИЛ-1, растворимых рецепторов ФНО- α (sTNFR1 и sTNFR2) и рецепторного антагониста ИЛ-1, которые блокируют связывание цитокинов с их рецепторами и ингибируют их биологические эффекты [48]. При сепсисе падение уровня ФНО- α в крови может служить маркером развития септического шока [18].

Хорошо известно, что ФНО- α играет чрезвычайно важную роль в активации макрофагов, формировании и функционировании гранул при хроническом иммунном воспалении. Это воспаление, с одной стороны, обеспечивает защиту от инфекций (особенно с внутриклеточным персистированием возбудителя), с другой – является основой патологического процесса при ряде тяжелых заболеваний, к которым относятся

ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, кожный псориаз, псориатический артрит, язвенный колит, болезнь Крона и другие [7,11]. Доказано, что ФНО- α находится на вершине «каскада» провоспалительных цитокинов, и его блокирование могло бы клинически повлиять на сложный воспалительный процесс при ревматоидном артрите с повышенной экспрессией множества провоспалительных цитокинов [82].

Эффективный иммунный ответ при туберкулезе включает дифференцировку специфических Т-клеток для секреции соответствующего профиля цитокинов Th1-клетками и формирование гранул, в которых активированные эпителиоидные макрофаги ограничивают рост микобактерий. ФНО- α имеет решающее значение для образования, поддержания гранулемы и контроля инфекции *M. tuberculosis*, для оптимальной координации всех аспектов противотуберкулезного иммунитета [11]. Он является важным сигнальным цитокином для активации макрофагов в сочетании с интерфероном-гамма (ИФН- γ) и ИЛ-4, увеличивает фагоцитарную способность макрофагов и усиливает уничтожение микобактерий за счет NO-индуцибельной синтетазы в сочетании с ИФН- γ [28]. ФНО- α может лишать микобактерии их внутриклеточного «убежища», индуцируя апоптоз инфицированных альвеолярных макрофагов (что доказано *in vitro* [62]); ингибирование ФНО- α в свою очередь ингибирует апоптоз [62]. Считается, что ФНО- α участвует в формировании творожистого некроза, так как клетки, инфицированные *M. tuberculosis*, с помощью ФНО- α становятся высокочувствительными к киллингу [62]. Благодаря стимуляции продукции хемокинов (CCL-2, -3, -4, -5, -8), а также экспрессии молекул адгезии эндотелиальных клеток (CD54) ФНО- α имеет решающее значение для рекрутирования воспалительных клеток, приводя к сфокусированному накоплению мононуклеаров [88], поддерживая их жизнеспособность в очаге инфекции. У мышей с дефицитом ФНО- α или TNFRp55 не происходит адекватного гранулемообразования, и они не способны контролировать *M. tuberculosis* [10, 43], так как передача сигналов через TNFRp55 необходима для модуляции Т-клеточного ответа. При дефиците этого рецептора становится очевидным опосредованное гиперактивированными Т-клетками разрушение тканей, которое представлено в виде дезорганизованных, диффузных, некротизирующих инфильтратов смешанной клеточности [43, 50]. Даже формирующиеся гранулемы не могут поддерживаться при отсутствии передачи сигналов ФНО- α , быстро распадаются, что приводит к деструкции легочной ткани, вызывая смерть инфицированного животного [43]. Быстрое прогрессирование туберкулеза отмечено у мышей, у которых ФНО- α нейтрализуется во время хронической фазы инфекции: в исследовании V.P. Mohan и соавторов (2001), мыши, зараженные микобактериями 4–6 месяцев назад, умерли в течение трех недель лечения антителами к ФНО- α [80].

В исследованиях на моделях туберкулеза у приматов [8, 35, 49] макаки *Synomolgus* заражались низкой дозой *M. tuberculosis* непосредственно в легкие через бронхоскоп. Примерно у половины обезьян развивался первичный туберкулез в течение первых 6 месяцев, у оставшейся половины – латентная туберкулезная инфекция. Гранулемы у обезьян с латентной инфекцией были хорошо организованы, часто фиброзированы и/или кальцинированы, содержали очень мало бактерий; клетки внутри таких гранул характеризовались высоким уровнем экспрессии ФНО- α (по данным гибридизации *in situ* и анализа мессенджерной РНК) [8, 51, 73].

При туберкулезе ФНО- α считается ответственным за развитие тканевых поражений и некроза. У человека уровень сывороточного ФНО- α существенно выше у больных туберкулезом и первично инфицированных, чем у неинфицированных [15, 79], но снижается у больных с рецидивами туберкулеза органов дыхания, на фоне распространенных деструктивных изменений в легких, при неблагоприятном течении заболевания [16].

В целом, как уже отмечено, ФНО- α играет ключевую роль в ответе макроорганизма на туберкулезную инфекцию, а его ингибирование может приводить к серьезным инфекционным осложнениям, порой трудным для дифференциальной диагностики из-за схожей структуры аутоиммунных и некоторых инфекционных гранул.

Ингибиторы ФНО- α

В настоящее время существует пять одобренных ингибиторов ФНО- α [17]:

- **инфликсимаб** (первый зарегистрированный препарат Remicade®) – химерное мышино-человеческое моноклональное антитело класса IgG, обладает высоким специфическим аффинитетом к ФНО- α , быстро связывается и образует устойчивое соединение с обеими формами человеческого ФНО- α (растворимой и трансмембранной);
- **этанерцепт** (первый зарегистрированный препарат Enbrel®) – гибридная димерная белковая молекула, состоящая из ФНО-рецептора TNFR2 с молекулярной массой 75 kD, соединенная с Fc-фрагментом (CH2 и CH3 области) человеческого IgG1, продуцируется с применением технологии рекомбинантной ДНК на клетках яичников китайского хомяка; препарат является конкурентным ингибитором связывания ФНО- α с его рецепторами на поверхности клетки;
- **адалимумаб** (первый зарегистрированный препарат Humira®) – полностью человеческое моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека, селективно связывается с ФНО- α и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия ФНО- α с поверхностными клеточными рецепторами TNFR p55 и p75;

– **голимумаб** (первый зарегистрированный препарат Simponi®) – полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG1k, которое вырабатывается линией клеток мышиной гибридомы с применением технологии рекомбинантной ДНК; образует высокоаффинные, стабильные комплексы «антиген-антитело» как с растворимыми, так и с трансмембранными биоактивными формами ФНО-α человека, предотвращая связывание ФНО-α с его рецепторами;

– **цертOLIзумаб пэгoл**, пегилированный Fab-фрагмент (первый зарегистрированный препарат Cimzia®) – обеспечивает дозозависимую нейтрализацию связанного с мембраной и растворимого человеческого ФНО-α; пегилирование позволяет увеличить время циркуляции в организме до 14 суток и способствует распределению с концентрацией непосредственно в зоне воспаления.

Кроме того, в разработке находятся многие другие молекулы; разрабатываются по принципу дженериков и/или уже используются многие «биоаналоги» (biosimilars), в том числе российского производства [9]. Например, у адалимумаба существует более десяти зарегистрированных только в США биоаналогов, у инфликсимаба и ритуксимаба – по четыре [83].

Ингибиторы ФНО-α были разработаны для лечения бактериального сепсиса и септического шока в 60-е годы XX века; в 1985 г. впервые использованы в ревматологии [83]. По результатам многочисленных исследований и накопленного клинического опыта, эти препараты улучшают результаты лечения пациентов с аутоиммунными заболеваниями, особенно у тех, кто не реагирует на обычные иммунодепрессанты [3]. Кроме применения у ревматологических пациентов [3, 82] и при септическом шоке, блокаторы ФНО-α также эффективно использовались при остром респираторном дистресс-синдроме, тяжелом гриппе, вентилятор-индуцированных повреждениях легких, контрактурах Дюпюитрена, когнитивных нарушениях у пожилых людей после ИВЛ и спинальной анестезии. Получены данные о положительном эффекте этих препаратов в отношении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом; в то же время в исследованиях инфликсимаба и этанерцепта констатируется увеличение смертности у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью без ревматоидного артрита [82].

При попытке использования комбинированных биологических препаратов, например, сочетания этанерцепта с ингибитором ИЛ-1 анакинрой [53] или с анти-CD4⁺ препаратом абатацептом [110], ожидаемого клинического эффекта при ревматических болезнях не получено, но значимо выросли риски серьезных инфекций.

Терапия антагонистами ФНО-α требует осторожности в отношении туберкулеза, серьезных бактериальных инфекций и лимфом, что важно учитывать при дифференциальной диагностике. За первые 10 лет практического использования

отмечено, что риск серьезных нежелательных явлений нарастает при увеличении дозы ингибиторов ФНО-α независимо от продолжительности лечения [6].

Предпринимались попытки предварительного математического моделирования рисков развития туберкулеза в отношении вводимых в клиническую практику препаратов-ингибиторов ФНО-α [109].

Важно отметить, что в мышиных и других животных моделях оценки влияния разных ингибиторов ФНО-α на активацию туберкулеза могут сильно различаться. Это может объясняться различиями в связывании ФНО-α в месте локализации инфекции, степени сродства и avidности к мембраносвязанной или растворимой форме ФНО-α между препаратами-ингибиторами, апоптоза клеток вследствие связывания антител и проникновения анти-ФНО-препаратов в гранулема и внутрь нее. Так, в отличие от человека у макака инфликсимаб не блокирует ФНО-α в связи с образованием антител к мышиному белку, что затрудняет оценку роли ФНО-α при туберкулезе в модели, чрезвычайно похожей на туберкулез человека [101]. В исследованиях с использованием ¹²⁵I-меченого ФНО-α показано, что инфликсимаб связывается сразу с двумя формами растворимого ФНО (мономерной трансмембранной и тримерной) с образованием относительно стабильных комплексов, тогда как связывание этанерцепта ограничивается тримерной формой с формированием относительно нестабильных комплексов, что приводит к высвобождению диссоциированного ФНО-α [93]. За счет большей avidности связывания с трансмембранным ФНО-α инфликсимаб значительно эффективнее ингибирует трансмембранную ФНО-опосредованную активацию эндотелиальных клеток человека, чем этанерцепт [93]. Особенности связывания ФНО-α разными препаратами могут объяснять вариабельность клинической эффективности при разных патологических процессах у людей, а также риски туберкулеза.

Несмотря на указанные особенности разных препаратов-ингибиторов [93], сывороточная концентрация каждого из них превышает нормально наблюдаемые в крови уровни ФНО-α [73]. Например, концентрация цертолизумаба пэгoла, необходимая для ингибирования 90% ФНО-α *in vitro* (IC90), составляет всего 4 нг/мл [59]. Даже такая минимальная доза способна повлиять на целый каскад реакций в организме. В то же время остается неизвестным фактическое отношение концентрации препаратов к уровню ФНО-α *in situ* – в легких и/или гранулемах, что также может быть причиной различий в исходах как у животных, так и у людей [73].

Риск развития туберкулеза при приеме ингибиторов ФНО-α

Повышенный риск развития туберкулеза на фоне приема ингибиторов ФНО-α является признанным фактом; туберкулез наряду с другими бактериальными и вирусными инфекциями

считается потенциальным инфекционным осложнением генно-инженерной биологической терапии [91]. Количественные оценки этого риска варьируют, по данным разных исследований.

Обеспокоенность в отношении риска туберкулеза возникла впервые после исследования *J. Keane и соавторов* (2001) [61], в котором зарегистрировано 70 случаев туберкулеза в популяции из 249 131 пациента (0,03%), получавших инфликсимаб или этанерцепт в период с 1998 по 2001 г. Сообщаемая частота выявления туберкулеза в связи с терапией инфликсимабом была намного выше, чем зарегистрированная частота других оппортунистических инфекций, связанных с этим препаратом. Кроме того, частота зарегистрированных случаев туберкулеза среди пациентов, получавших инфликсимаб, была выше базовых показателей заболеваемости среди населения данных регионов.

В этот же период появляется ряд описаний случаев туберкулеза с летальным исходом на фоне терапии инфликсимабом, преимущественно у пожилых больных со стертым течением заболевания и противоречивыми результатами скрининга на туберкулез [81, 108].

Сообщения о туберкулезе после введения в ревматологическую практику инфликсимаба подняли вопросы относительно заболеваемости туберкулезом у пациентов с ревматоидным артритом в целом и о влиянии инфликсимаба на этот показатель. *F. Wolfe и соавторы* (2004) оценили частоту развития туберкулеза при ревматоидном артрите в двух когортах: до широкого применения инфликсимаба (период 1998–1999 гг., 10 782 пациентов) и на фоне его применения (2000–2002 гг., 6460 пациентов), на основе анкетирования пациентов с последующим анализом медицинских карт и отчетов врачей [113]. В первой когорте показатель заболеваемости туберкулезом в течение жизни составил 696 случаев на 100 тыс. пациентов (95% доверительный интервал [95% ДИ] 547–872), включая 76,8% до клинических проявлений ревматоидного артрита. При проспективном наблюдении в этой когорте за 16 173 пациенто-лет наблюдения развился 1 случай туберкулеза, что составляет 6,2 случая (95% ДИ 1,6–34,4) на 100 тыс. больных. Во второй когорте на фоне применения инфликсимаба отмечено 52,5 случая заболевания (95% ДИ 14,3–134,4) на 100 тыс. пациенто-лет воздействия. В трех из четырех случаев заболевание развилось у пациентов с туберкулезом в анамнезе; ни одного случая не отмечено после проведения превентивного лечения, а также у лиц с недавними отрицательными результатами кожных проб. На основе сопоставления полученных результатов с показателями заболеваемости туберкулезом среди населения США, по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (в 1999 и 2000 годах соответственно 6,4 и 5,8 на 100 тыс. человек), авторы делают вывод, что вне применения инфликсимаба риск заболевания туберкулезом у больных ревматоидным артритом не повы-

шен, в то время как применение препарата повышает этот риск почти в 9 раз [113].

Аналогичное исследование с несколькими другими результатами проведено в Корее для больных с анкилозирующим спондилитом. Согласно полученным данным, в период 2002–2009 гг. в когорте пациентов с анкилозирующим спондилитом, ранее не получавших блокаторы ФНО- α , риск туберкулеза был выше, чем в общей популяции (308 и 69,8 на 100 тыс. пациенто-лет). Применение блокаторов ФНО- α увеличивало этот показатель до 561 на 100 тыс. пациенто-лет; тем не менее статистически значимого увеличения относительного риска заболевания среди больных анкилозирующим спондилитом в зависимости от применения блокаторов ФНО- α (адалимумаба, инфликсимаба, этанерцепта) при сравнении когорт не получено (отношение рисков 0,53; 95%ДИ 0,144–1,913) [65]. При сопоставлении стандартизированных по возрасту и полу показателей среди больных, получающих ингибиторы ФНО- α , с таковыми в общей популяции, словенскими авторами *Z. Rotar et al.* (2020) получено соотношение показателей 52:6,7 на 100 000 пациенто-лет [89].

По данным глобального систематического обзора *N. Jahnich и соавторов* (2023) [60], включившего 84 обсервационных исследования (в том числе 4 постмаркетинговых) периода 2004–2022 гг., число случаев инфицирования или реактивации туберкулеза у взрослых и детей, получавших ингибиторы ФНО- α при разных воспалительных заболеваниях (чаще ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, псориазе, язвенном колите и болезни Крона в среднем составило 10 на 1000 пациентов. Из 138 592 пациентов, подвергшихся воздействию по крайней мере одного ингибитора ФНО- α , у 1320 человек развился активный туберкулез (1% пациентов) [60].

По данным систематического обзора с мета-анализом 22 рандомизированных клинических исследований (*F. Khelghati et al.*, 2024), терапия блокаторами ФНО- α связана с увеличением риска заболевания туберкулезом в 1,5 раза (95%ДИ 1,03–2,26). Максимальным этот риск был у больных ревматоидным артритом (ОР = 2,25, 95%ДИ 1,13–4,45) [64].

Кроме вида заболевания, риск развития туберкулеза на фоне терапии блокаторами ФНО- α может различаться в зависимости от некоторых других факторов. Так, по данным некоторых исследователей, значимую роль играет выбор препарата. Максимальная заболеваемость туберкулезом характерна для пациентов, получающих инфликсимаб (52,5–2558 на 100 000) [102, 113]; при терапии цертолизумаба пэголом этот показатель достигает 474,3 на 100 000, голимумабом – 172,1 на 100 000 пациентов [102], адалимумабом – 90–215 на 100 000 [102]. Наименьшие значения заболеваемости отмечены на фоне терапии этанерцептом – от полного отсутствия случаев заболевания до показателя 80 на 100 000 пациентов [65, 102].

В то же время, по данным мета-анализа 2024 года, не обнаружено значимых различий заболеваемости в подгруппах пациентов, получавших разные препараты [64].

Туберкулез может манифестировать на разных сроках от начала лечения блокаторами ФНО- α ; каждый конкретный случай требует дальнейшего определения взаимосвязи с реактивацией или реинфекцией [47]. В исследовании *J. Keane et al.* (2001) туберкулез развивался в среднем в течение 12 недель от начала терапии инфликсимабом, у 48 больных – после трех и менее инфузий препарата [61]. При анализе данных Словенского национального регистра сроки от начала терапии до развития туберкулеза составили 74–724 дня; описаны случаи манифестации заболевания через год и более после завершения терапии адалимумабом [89]. В международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании цертолизумаба пэгзола (III фаза) сроки развития туберкулеза у пациентов достигали 169 дней от начала терапии [63]. В целом «периодом риска» считают первый год иммуносупрессивной терапии.

Заболевание туберкулезом на фоне генно-инженерной биологической терапии возможно в любом возрасте. Тем не менее есть мнение, что риск заболевания может быть выше у больных старшего возраста [32, 89], с коморбидной патологией (ХОБЛ, бронхиальной астмой, сахарным диабетом, хронической болезнью почек [60, 116]; количественной оценки этого риска не проводилось.

В качестве фактора риска должны рассматриваться данные о наличии туберкулеза в анамнезе; тем не менее точные оценки влияния этого фактора остаются неясными. Так, в японском пострегистрационном исследовании эффективности и безопасности этанерцепта среди 13 894 пациентов с ревматоидным артритом у 12 (0,1%) в течение 6 месяцев развился туберкулез [65]. Туберкулез в анамнезе имел место у 877 (6,3%) из всех пациентов регистра, но данные о реактивации в данной подгруппе отсутствуют.

Кроме того, на риск заболевания, несомненно, оказывает влияние эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в регионе проживания пациента. С увеличением объема назначений ингибиторов ФНО- α в разных странах появились данные о региональных различиях в рисках заражения туберкулезом. Обоснована необходимость в оценке этих рисков, что позволяет создать доказательную базу для скрининга и эпидемиологического мониторинга туберкулеза среди лиц, получающих иммуносупрессивную терапию; имеющиеся рекомендации по скринингу не всегда учитывают региональные различия.

Так, самая низкая заболеваемость туберкулезом среди получающих ингибиторы ФНО- α отмечена в Северной Америке (США и Канаде – 0,1%, или один случай на 1000 получавших лечение) и Австралии (случаи не зарегистрированы). Среди предрасполагающих факторов отмечены наличие туберку-

леза в анамнезе; принадлежность к негроидной или монголоидной расе, наличие сопутствующей патологии (диабета, хронической болезни почек) [60, 112]. Случаи туберкулеза при терапии ингибиторами ФНО- α отмечены в 4 раза чаще на континентах с высоким уровнем заболеваемости (Азия, Южная Америка и Африка – 14 случаев туберкулеза на 1000 пациентов), в то время как в Северной Америке, Австралии – 3 случая туберкулеза на 1000 пациентов), $p < 0,00001$ [60]. Полученные данные подтвердили и расширили результаты систематического обзора *Sartori N.S. и соавт.* (2020 г.), где также сообщается о более высокой частоте выявления туберкулеза среди пациентов с ревматическими заболеваниями, получающих ингибиторы ФНО- α , в Азии и Южной Америке по сравнению с Европой и Северной Америкой [92].

По данным обзора 2023 года выявлена корреляция между уровнем заболеваемости туберкулезом у пациентов, получающих ингибиторы, и бременем туберкулеза среди населения стран и континентов, согласно данным ВОЗ [60, 114]. Так, в странах с относительно высоким бременем (Бразилии, Китае, Индии, Таиланде, Южной Корее, Южной Африке) заболеваемость составляла 19 случаев туберкулеза на 1000 пациентов, более чем в 3 раза превышая аналогичный показатель для стран с низким бременем (4 случая на 1000 пациентов, $p < 0,00001$) [60]. Активный туберкулез развился в южноафриканской когорте у 7,7% пациентов, в индийской – у 12% [60]. Упомянулось о более высоком риске для уроженцев «эндемичных» территорий [32], случаях развития заболевания после посещения региона с высокой распространенностью туберкулеза [89]. Возможно, следует рекомендовать пациентам, получающим ингибиторы ФНО- α , воздерживаться от подобных путешествий.

Следует отметить особенности туберкулезного процесса, развивающегося на фоне терапии блокаторами ФНО- α . По данным абсолютного большинства исследователей, к ним относятся: частая генерализация процесса с гематогенной диссеминацией [29, 89], наличие внелегочных поражений, преимущественно органов брюшной полости [23, 24, 44, 57, 84, 103, 117]. Частыми являются упоминания об отрицательных результатах скрининга на туберкулез у заболевших (по данным кожных иммунологических проб и рентгенографии грудной клетки) [24, 25, 29, 89, 98], что указывает на необходимость регулярного мониторинга туберкулезной инфекции в ходе лечения [7].

Таким образом, заболеваемость туберкулезом на терапии ингибиторами ФНО- α значимо повышается и отмечена на все препараты данной группы. Преобладают генерализованные и внелегочные формы, частота и сроки развития туберкулеза варьируют. Существуют указания на более высокие риски развития заболевания у больных ревматоидным артритом, на фоне терапии инфликсимабом, у коморбидных пациентов более старшего возраста. Существует зависимость от базового

уровня заболеваемости туберкулезом в разных регионах. Указанные факторы могут быть использованы при оценке индивидуального риска манифестации туберкулеза и определении показаний к превентивной терапии.

Меры по снижению риска туберкулеза у больных, получающих ингибиторы ФНО-альфа

Появление и рост числа случаев туберкулеза как серьезного нежелательного инфекционного осложнения [100] у пациентов, получающих ингибиторы ФНО- α , способствовали разработке скрининговых процедур до начала лечения этими препаратами и мониторинга возможного развития туберкулеза при их длительном использовании [1, 21, 32, 34, 36, 38, 42, 69, 76, 87, 100]. Скрининговые процедуры в разных странах, кроме клинического обследования и сбора анамнеза, включают методы лучевой диагностики, кожные и/или лабораторные тесты с туберкулезными антигенами [1, 21, 32, 34, 36, 38, 42, 76, 100].

Следует заметить, что состояния или методы лечения, которые нарушают клеточно-опосредованный иммунный ответ, могут поставить под угрозу чувствительность тестов на определение латентной туберкулезной инфекции. Приблизительно 80% пациентов, у которых рассматривается терапия ингибиторами ФНО- α , длительно принимают иммунодепрессанты, модифицирующие болезнь (DMARDS), среди которых часто используются глюкокортикостероиды [97]. Терапия глюкокортикостероидами до и во время кожной пробы с туберкулином повышает вероятность ее отрицательного результата, а также может повлиять на результат лабораторных тестов на высвобождение интерферона- γ клетками крови (IGRA), в частности, за счет увеличения вероятности сомнительного результата [117]. Неверно полагаться на один результат IGRA тестов для принятия решения о профилактической противотуберкулезной терапии в группах высокого риска. Встречается как несоответствие между положительной кожной туберкулиновой пробой (иногда резко положительной) и отрицательным тестом IGRA, так и между двумя лабораторными тестами (QuantiferonTB-Gold и T-SPOT.TB) [107]. Процент совпадений результатов тестов IGRA и туберкулиновых проб выше в странах с низкой заболеваемостью туберкулезом и низкой долей вакцинированных БЦЖ [27, 59, 68, 85, 99, 106]. Следует отметить, что при ревматоидном артрите проба Манту обладает низкой чувствительностью [86], а также может дать ложноположительные результаты при вакцинации БЦЖ или инфицировании нетуберкулезными микобактериями.

Усиление ответа на введение туберкулина с помощью повторного двухэтапного тестирования, как это рекомендуется в некоторых руководствах, в том числе в Южной Корее [71], может увеличить вероятность положительного результата, но часто повторное введение туберкулина не проводится из-за трудностей с повторным посещением лечебного учреждения

[56]. Вероятность положительного теста IGRA также может быть повышена за счет предшествующей кожной туберкулиновой пробы; это было показано при коинфекции ВИЧ [45] и может иметь место и у пациентов, принимающих иммуносупрессанты [46], но требует дальнейшего изучения.

Учитывая ограничения существующей иммунодиагностики среди получающих иммуносупрессанты, в некоторых рекомендациях предлагают проводить профилактическую терапию независимо от результатов иммунологических тестов, полагаясь на эпидемиологические риски в качестве основы. Например, в Великобритании среди пациентов, получающих ингибиторы ФНО- α , профилактическая противотуберкулезная терапия рекомендуется родившимся в Южной Азии или Африке, в популяции которых годовой риск туберкулеза (при терапии ингибиторами ФНО) превышает риск гепатотоксичности при профилактической терапии [32].

Расширение критериев профилактической терапии способствует увеличению количества пациентов, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить развитие активного туберкулеза. Но данное лечение неизбежно может приводить к нежелательным побочным эффектам и задержкам в старте биологической терапии, что необходимо принимать во внимание наряду с экономической эффективностью.

Внедрение обязательного скринингового обследования для выявления ЛТИ перед терапией ингибиторами ФНО привело к значительному уменьшению числа новых случаев туберкулезной инфекции у этих пациентов по всему миру [46].

Так, в Румынии на фоне высокого риска заболеваемости туберкулезом после введения скрининга в 2005–2006 гг. среди 945 больных, получающих инфликсимаб, выявлено только 5 (0,52%) случаев туберкулеза ($p < 0,01$), тогда как до скрининговых мероприятий на туберкулез (в 2001–2004 гг.) среди 345 больных, получавших инфликсимаб, выявлено 22 (6,37%) случая туберкулезной инфекции [26].

По данным испанского регистра BIOBADASER, до введения обязательного скрининга риск развития туберкулеза при использовании ингибиторов ФНО- α был выше по сравнению с общей популяцией в 19 раз [53], при полном выполнении рекомендаций по скринингу на туберкулез это соотношение снизилось до 1,8 (при неполном составляя 13, т.е. почти в 7 раз выше).

На Тайване национальная программа скрининга и лечения ЛТИ до начала применения биологических препаратов стартовала в 2012 г.; в 2010 г. уже были разработаны клинические рекомендации о необходимости скрининга и проведении 9-месячного курса превентивной терапии при наличии ЛТИ, с началом за месяц до биологической терапии [71].

В большинстве стран иммунологический скрининг включает применение IGRA-теста и кожной туберкулиновой пробы. Так, поскольку вакцинация БЦЖ на Тайване проводится

повсеместно, латентную туберкулезную инфекцию определяют с помощью IGRA-тестов QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) [38]. Если результаты теста IGRA расценивают как неопределенные/сомнительные, проводят пробу Манту с туберкулином, в котором положительный результат определяют как диаметр уплотнения ≥ 5 мм после внутрикожной инъекции 2 туберкулиновых единиц PPD RT-23 (Statens Serum Institut, Дания).

В Южной Корее, где заболеваемость туберкулезом составляет 86 на 100 тыс. населения, скрининг на латентную инфекцию до начала терапии ингибиторами ФНО- α предполагает либо тест на высвобождение IFN- γ (тест IGRA), либо туберкулиновую кожную пробу (при пороговом значении размера папулы 10 мм) и рентгенограмму грудной клетки [70]. Данные небольшого исследования среди пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Корее показали, что к 2013 г. скрининг с помощью тестов IGRA проводился у 90% пациентов, а кожная проба с туберкулином выполнялась менее чем у 40% [66].

На национальном уровне в Южной Корее за период с 2011 по 2013 год проведена оценка программы скрининга на туберкулез перед терапией ингибиторами ФНО- α [69]: в когорте из 10 863 пациентов, получавших эту терапию по различным показаниям, всего зарегистрировано 100 случаев туберкулеза. Охват информации по населению жителей Южной Кореи за счет базы данных национальных страховых компаний, куда вносится информация о профилактическом лечении рифампицином, изониазидом или обоими препаратами, – почти 100%, и по этим внесенным в базу данным проводили учет заболеваемости туберкулезом. Заболеваемость активным туберкулезом была значительно ниже у пациентов, получавших любую профилактическую терапию (всего 22,7%), по сравнению с теми, кто ее не получал (4,07/1000 человеко-лет против 12,34/1000 человеко-лет). Значительно ниже риск был у тех, кто прошел полный курс профилактической терапии, что подчеркивает важность соблюдения режима лечения. Исследование ограничено тем, что невыполнение всех рекомендаций скрининга на туберкулез не имеет отражения в базе, и одним из возможных объяснений высоких показателей заболеваемости туберкулезом среди не получавших профилактического лечения является отказ пациентов от лечения либо приобретение инфекции уже после скрининга.

Так, в Португалии, стране со средним уровнем заболеваемости туберкулезом (17 на 100 000 населения), для скрининга, помимо данных анамнеза, физикального обследования, используют рентгенологическое исследование органов грудной клетки, кожный тест с туберкулином (положительный результат более 5 мм у лиц с иммунодефицитом и более 10 мм у лиц без иммуносупрессии), а с 2008 года – тесты IGRA. Вакцинация БЦЖ в Португалии проводилась детям, рожденным в 1965–2016 гг. Национальные рекомендации по скринингу ЛТИ перед началом биологической терапии утверждены в 2006 г., с их

пересмотром – в 2012 г. [87]. За период 2006–2019 гг. A. Valido и соавторы (2020) описывают пять случаев туберкулеза, а за период 1999–2006 гг. – три, все на терапии ингибиторами ФНО- α ; суммарно из 942 пациентов португальского регистра *Reuma.pt* это составляет 0,85% [102].

В Российской Федерации изначально скрининговое обследование при планировании терапии блокаторами ФНО- α включало данные жалоб, анамнеза, факторов риска, результаты туберкулиновой пробы и рентгенологического исследования [9]. Если по результатам скрининга обнаруживают сочетание факторов риска развития туберкулеза и положительной туберкулиновой пробы (с разной градацией для разных контингентов) независимо от прививки БЦЖ при отсутствии клинико-рентгенологических признаков активного туберкулеза [4, 12], констатируют наличие ЛТИ и показаний к превентивной терапии. К факторам риска могут быть отнесены ВИЧ-инфекция, предшествовавший близкий контакт с больным туберкулезом, типичные рентгенологические признаки перенесенного туберкулеза (единичные кальцинаты и плевральные изменения не являются основанием для превентивной терапии); иммуносупрессивная терапия; заболевания, предрасполагающие к реактивации туберкулеза, такие как диабет, цирроз, алкоголизм.

С 2009 г. в программу скрининга внедрена кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®), согласно приказу Минздравсоцразвития от 29.10.2009 № 855 [1]. В программе скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты, определено значение использования как пробы с Диаскинтестом, так и тестов IGRA для диагностики ЛТИ [1,7], которые в сравнении с классической туберкулиновой пробой Манту позволяют более чем в 2 раза сократить показания для применения превентивной противотуберкулезной терапии [7]. В момент обследования популяция активно метаболизирующих микобактерий может быть незначительной; для определения показаний к превентивному лечению основное значение имеет наличие в анамнезе туберкулеза любой локализации или рентгенологических изменений, характерных для перенесенного туберкулеза; отсутствие клинической симптоматики и характер иммунологических проб играют второстепенную роль [1]. В связи с этим целесообразно приоритетное назначение превентивного лечения пациентам с туберкулезом в анамнезе, однако его объем и длительность должны варьировать в зависимости от наличия и числа дополнительных факторов риска эпидемиологического (контакт с больными туберкулезом), медицинского (сопутствующие заболевания, возраст, положительные и гиперергические результаты пробы Манту с 2 ТЕ, проб на высвобождение ИФН- γ , пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным) и социального характера [1,7].

Длительность и схема превентивной противотуберкулезной терапии зависит от соматической патологии, повышающей риски развития туберкулеза, эпидемиологического анамнеза, развития нежелательных реакций в сочетании с базисной противоревматической терапией [1]. Сроки варьируют от 3 до 9 месяцев. Отдается предпочтение монотерапии изониазидом, в некоторых странах – рифампицину, реже – сочетанию из двух препаратов и более [1, 2, 3, 71].

Поскольку ни один из используемых в настоящее время режимов этиотропного лечения больных туберкулезом не обеспечивает стерилизацию организма человека от возбудителя туберкулеза, важно учитывать проведение в прошлом противотуберкулезного лечения и его адекватность перед назначением иммуносупрессоров [1]. Необходимо помнить, что при любых результатах скрининга у данных больных будет иметь место сочетание двух существенных факторов, предрасполагающих к развитию активного туберкулеза – аутоиммунный сбой и фармакологическое ингибирование цитокинового каскада иммунного ответа.

Во многих иностранных руководствах представлены различные подходы к скринингу на туберкулез [32, 100, 104]; оценка этих подходов часто затруднена, поскольку в большинстве стран, в которых на этапе внедрения в практику чаще всего назначали анти-ФНО-терапию, заболеваемость туберкулезом низкая. В рекомендациях Американской коллегии ревматологов скрининг на туберкулез обязателен как до, так и в процессе лечения любыми ингибиторами ФНО-α [90]. Так, в США в исследовании среди пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших ингибиторы ФНО-α, за 7210 человеко-лет наблюдения скрининг на туберкулез прошли только 72–86% пациентов, и только у двух развился активный туберкулез [57].

С фтизиатрической точки зрения ограничиться скринингом на старте невозможно, так как наблюдения демонстрируют развитие туберкулеза спустя год и более от начала длительной, иногда пожизненной биологической терапии. В совместном французско-швейцарском исследовании 44 случая туберкулеза возникли после терапии ингибиторами ФНО-α у пациентов с изначально отрицательным иммунологическим результатом скрининга на туберкулез (25 туберкулин-отрицательные, 15 – IGRA положительные/туберкулин-отрицательные), в 57% случаев туберкулез развился более чем через год после начала терапии ГИБП, а 36% данной когорты имели дополнительные факторы риска заражения туберкулезом [20]. Полученные результаты подтверждают необходимость длительного мониторинга у пациентов группы риска, особенно актуального в странах с высоким бременем туберкулеза, таких как Корея, ЮАР, Тунис и другие [20,75].

Существующие тест-системы не являются золотым стандартом для выявления ЛТИ, поэтому необходимы дальнейший

поиск «генов dormancy», разработка новых диагностических систем и выведение целевых продуктов [10, 40] – тестов на определение начальной стадии туберкулеза с высокой прогностической ценностью для развивающегося туберкулеза [94] и на персистентную инфекцию, которые в случае отрицательного результата исключат риск реактивации [39, 111]. В ожидании появления таких тестов алгоритмы скрининга необходимо оптимизировать с учетом условий отдельных стран: универсального решения не существует.

При лечении ингибиторами ФНО-α сроки повторного комплексного обследования больных для выявления признаков «латентной инфекции» или манифестного туберкулеза варьируют в интервале 3 [7], 6 месяцев [1, 32, 96] и/или 12 месяцев [13, 14, 96]. Имеются различия как в кратности фтизиатрического обследования, так и в схемах и сроках превентивного лечения в разных странах и на разных континентах, но повсеместно отмечены положительные результаты от их проведения перед терапией ГИБП независимо от уровня распространенности туберкулеза на данной территории. Доказано, что несоблюдение рекомендаций увеличивает вероятность развития туберкулеза [56], выполнение же скрининговых мероприятий снижает риски развития активного туберкулеза в 2 раза или до общепопуляционной нормы [12, 19, 56], а проведенное превентивное лечение как на этапе первичного скрининга, так и при продолжении терапии ГИБП – в 4 раза [19]. Однако большинство имеющихся исследований имеют те или иные ограничения: короткий период наблюдения, неполный учет коморбидности и сочетания с другими иммуносупрессорами.

Безусловно, введение скрининговых процедур направлено на снижение рисков развития туберкулеза. Контроль приверженности и эффективности скрининга на туберкулез имеет решающее значение для длительного безопасного использования генно-инженерных и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов. В долгосрочной перспективе риски могут варьировать: нельзя исключить генетическое влияние на воспалительный процесс при длительном использовании биологической терапии, существенные изменения эпидемиологической обстановки (пандемия новой коронавирусной инфекции, миграционные потоки в ходе военных действий) и другие факторы, что требует длительного мониторинга пациентов, получающих ингибиторы ФНО-α.

И несомненно, тщательный мониторинг необходим в случае решения о возобновлении биологической терапии пациенту, заболевшему туберкулезом, несмотря на все перечисленные превентивные мероприятия. В отдельных публикациях ранее были описаны случаи успешного повторного назначения ингибиторов ФНО-α (инфликсимаба) [54]. По данным систематического обзора *T.T. Brehm et al.* (2024), включившего 67 публикаций, рецидив туберкулеза отмечен у 14 (3,8%, 95%ДИ 2,1–6,3%)

из 368 пациентов, повторно начавших лечение ингибиторами ФНО- α . Авторы делают вывод об относительной безопасности возобновления приема анти-ФНО- α у пациентов с текущим или предшествующим туберкулезом и необходимостью дальнейшего лечения основного заболевания [31].

Учитывая успехи молекулярной биологии, открытие новых цитокинов и других молекул, создание препаратов-ингиби-

торов (в будущем – и активаторов) цитокинов, нужно предполагать, что оценка возможного влияния подобной терапии на контроль туберкулезной инфекции, долгосрочное влияние на инфекционные риски являются основополагающими векторами фтизиатрической работы на многие годы.

Литература

1. Борисов С.Е., Лукина Г.В. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты / клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – 2018. – URL: <https://www.rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii/> (дата обращения 20.12.2024)
2. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогоцкая 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.
3. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. – 549 с.
4. Диагностика туберкулезной инфекции при планировании и проведении терапии блокаторами ФНО- α (пособие для врачей) / под ред. акад. М.И. Перельмана и акад. Е.Л. Насонова. – М., 2008. – 40 С.
5. Зинина Е.П., Царенко С.В., Лозунов Д.Ю. и др. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии: обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2021. – № 1. – С. 77-89. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89
6. Каратеев Д.Е. Вопросы безопасности терапии ингибиторами ФНО- α // Современная ревматология. – 2009. – № 3. – С. 33-37. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-bezopasnosti-terapii-ingibitorami-fno-a> (дата обращения: 29.03.2025).
7. Кочетков Я.А. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных при лечении ингибиторами фактора некроза опухоли альфа: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – С. 129.
8. Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 63-74. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>
9. Лечение аутоиммунных заболеваний: продукция компании Biocad. URL: <https://biocad.ru/products/autoimmune> (дата обращения 23.12.2024)
10. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция: свойства возбудителя; реакции макроорганизма; эпидемиология и диагностика (IGRA-тесты, Диаскинтест и другие подходы), лечение. – Москва: МНПЦ борьбы с туберкулезом, 2016. – 194 с.
11. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба у больных ревматоидным артритом в клинической практике (по данным Российского регистра) // Терапевтический архив. – 2009. – № 8. – С. 15.
12. Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А. Эволюция представлений о лекарственном туберкулезе при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/evolyutsiya-predstavleniy-o-lekarstvennom-tuberkuleze-pri-revmatoidnom-artrite> (дата обращения: 29.06.2023).
13. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (с изменениями и дополнениями): раздел VIII «Профилактика туберкулеза». URL: <https://base.garant.ru/400342149/> (дата обращения 23.12.2024)
14. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» (с изменениями и дополнениями). URL: <https://base.garant.ru/71688450/> (дата обращения 20.12.2024).
15. Салина Т.Ю. Значение фактора некроза опухолей в диагностике и течении туберкулезного процесса: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 1994. – 24 с.
16. Сартаева Г.Ш. Клинико-иммунологические особенности течения рецидивов туберкулеза органов дыхания у детей и подростков на современном этапе: Дисс. ... канд. мед. наук. – Алматы, 2010. – 86 с.
17. Справочник лекарственных средств Видаль. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/> (дата обращения 23.12.2024)
18. Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Фактор некроза опухоли α и его роль в патологии // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 9. – С. 523-527. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527
19. Фролова К. С. Профилактика, выявление и лечение туберкулезной инфекции у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2020. – 26 с.
20. Abitbol Y., Laharie D., Cosnes J., et al. GETAID. Negative screening does not rule out the risk of tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease undergoing anti-TNF treatment: a descriptive study on the GETAID cohort // J Crohn's Colitis. – 2016. – Vol. 10. – P. 1179-1185.
21. Acevedo-Vasquez E., Ponce de Leon D., Gamboa-Cardenas R. Latent infection and tuberculosis disease in rheumatoid arthritis patients // Rheum Dis Clin North Am. – 2009. – Vol. 35. – P. 163-71.

22. Aggarwal B.B., Gupta S.C., Kim J.H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey // *Blood*. – 2012. – Vol. 119, № 3. – P. 651-665.
23. Antolín J., Azahara M., Hernández C., Blanco M., Mao L., Cigüenza R. Tuberculous peritonitis after treatment with adalimumab // *Scand J Infect Dis*. – 2008. – Vol. 40, № 8. – P. 677-8. doi: 10.1080/00365540701877320.
24. Azevedo V.F., Paiva E., Tosin T., et al. Splenic tuberculosis in a patient with ankylosing spondylitis treated with adalimumab // *Reumatismo*. – 2011. – Vol. 63, № 3. – P. 171-4. doi: 10.4081/reumatismo.2011.171.
25. Azevedo V.F., Parchen C., Coelho S.A., Lacerda D.C., Hirth C.G. Tuberculous myositis in a patient with ankylosing spondylitis treated with adalimumab // *Rheumatol Int*. – 2009. – Vol. 29, № 11. – pP1381-4. doi: 10.1007/s00296-008-0837-8.
26. Balanescu A.R. et al. Tuberculosis in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab — the Romanian experience // *Arthr Rheum*. – 2006. – Vol. 54(Suppl. 9). – S405.
27. Bartalesi F., Vicidomini S., Goletti D. et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases // *European Respiratory Journal*. – 2009. – Vol. 33, № 3. – P. 586-593.
28. Bekker L.G., Freeman S., Murray P.J., Ryffel B., Kaplan G. TNF-alpha controls intracellular mycobacterial growth by both inducible nitric oxide synthase-dependent and inducible nitric oxide synthase-independent pathways // *J Immunol*. – 2001. – Vol. 166. – P. 6728-34.
29. Blanco Pérez J.J., Aranda Torres A., Pego Reigosa J.M. et al. Tuberculosis pulmonar en relación con adalimumab: estudio de 3 casos [Pulmonary tuberculosis associated to adalimumab: a study of 3 cases] // *Arch Bronconeumol*. – 2010. – Vol. 46, №4. – P. 203-5. doi: 10.1016/j.arbres.2009.07.007.
30. Brassard P., Lowe A.M., Bernatsky S. et al. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada // *Arthritis Rheum*. – 2009. – Vol. 61, №3. – P. 300-4. doi: 10.1002/art.24476.
31. Brehm T.T., Reimann M., Köhler N., Lange C. (Re-)introduction of TNF antagonists and JAK inhibitors in patients with previous tuberculosis: a systematic review // *Clin Microbiol Infect*. – 2024. – Vol. 30, № 8. – P. 989-998. doi: 10.1016/j.cmi.2024.04.011.
32. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment // *Thorax*. – 2005. – Vol. 60, №10. – P. 800-5. doi: 10.1136/thx.2005.046797.
33. Brode S.K., Jamieson F.B., Ng R. et al. Increased risk of mycobacterial infections associated with anti-rheumatic medications // *Thorax*. – 2015ю – Vol. 70. – P. 677-682. pmid:25911222.
34. Cantini F., Nannini C., Niccoli L. et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice // *Autoimmunity reviews*. – 2015. – Vol. 14. – P. 503-509. pmid:25617816;
35. Capuano S.V., Croix D.A., Pawar S. et al. Experimental Mycobacterium tuberculosis infection of cynomolgus macaques closely resembles the various manifestations of human M. tuberculosis infection // *Infect Immun*. – 2003. – Vol. 71, №10. – P. 831-44. doi: 10.1128/IAI.71.10.5831-5844.2003.
36. Carmona L., Gómez-Reino J.J., Rodríguez-Valverde V. et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists // *Arthritis Rheum*. – 2005. – Vol. 52, № 6. – P. 1766-72. doi: 10.1002/art.21043.
37. Carmona L., Hernandez-Garcia C., Vellido C. et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis // *J Rheumatol*. – 2003. – Vol. 30. – P. 1436-9
38. Chen Y.H., Su W.J., Shen G.H. et al. Screening and management of tuberculosis infection in patients scheduled for tumor necrosis factor -alpha inhibitors: consensus recommendations from the Taiwan Rheumatology Association [Chinese] // *Formosan Journal of Rheumatology*. – 2012. – Vol. 26. – P. 8-14.
39. Cobelens F., Kik S., Esmail H. et al. From latent to patent: rethinking prediction of tuberculosis // *Lancet Respir Med*. – 2016. – URL: pii:S2213-2600(16)30419-2.
40. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259176/WHO-HTM-TB-2017.18-eng.pdf>
41. da Silva M. V., Figueiredo A. A., Machado J. R. et al. T cell activation and proinflammatory cytokine production in clinically cured tuberculosis are time-dependent and accompanied by upregulation of IL-10 // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 6. – e65492.
42. Diel R., Hauer B., Lodenkemper R. et al. Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases // *Pneumologie*. – 2009. – Vol. 63. – P. 329-34.
43. Ehlers S., Benini J., Kutsch S. et al. Fatal granuloma necrosis without exacerbated mycobacterial growth in tumor necrosis factor receptor p55 gene-deficient mice intravenously infected with Mycobacterium avium // *Infect Immun*. – 1999. – Vol. 67. – 3571-9.
44. Emery P., Fleischmann R.M., Moreland L.W. et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. – 2009. – Vol. 60, №8. – P. 2272-83. doi: 10.1002/art.24638.
45. Esmail H., Thienemann F., Oni T. et al. QuantiFERON conversion following tuberculin administration is common in HIV infection and relates to baseline response // *BMC Infect Dis*. – 2016. – Vol. 16. – P. 545
46. Esmail H., Wilkinson R.J. Minimizing tuberculosis risk in patients receiving anti-TNF therapy // *Ann Am Thorac Soc*. – 2017. – Vol. 14, №5. – P. 621-623. doi: 10.1513/AnnalsATS.201701-055ED. P

47. Evangelatos G., Koulouri V., Iliopoulos A., Fragoulis G.E. Tuberculosis and targeted synthetic or biologic DMARDs, beyond tumor necrosis factor inhibitors // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* – 2020. – Vol. 22. – P. 12:1759720X20930116. doi: 10.1177/1759720X20930116.
48. Flynn J.L., Chan J. Immunology of tuberculosis // *Annual review of immunology.* – 2001. – Vol. 19. – P. 93–129. pmid:11244032
49. Flynn J.L., Chan J. What's good for the host is good for the bug // *Trends Microbiol.* – 2005. – Vol. 13, № 3. – P. 98–102. doi: 10.1016/j.tim.2005.01.005.
50. Flynn J.L., Goldstein M.M., Chan J., et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice // *Immunity.* – 1995. – Vol. 2. – P. 561–72.
51. Fuller C.L., Flynn J.L., Reinhart T.A. In situ study of abundant expression of proinflammatory chemokines and cytokines in pulmonary granulomas that develop in cynomolgus macaques experimentally infected with *Mycobacterium tuberculosis* // *Infect Immun.* – 2003. – Vol. 71, № 12. – P. 7023–34. doi: 10.1128/IAI.71.12.7023-7034.2003.
52. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkman B. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases // *Ann Rheum Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. iii2–25.
53. Genovese M. C., Cohen S., Moreland L. et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 1412.
54. Gin A., Dolianitis C. Multidrug resistant miliary tuberculosis during infliximab therapy despite tuberculosis screening // *Australas J Dermatol.* – 2014. – Vol. 55, № 2. – P. 140–1. doi: 10.1111/ajd.12053.
55. Goletti D., Petruccioli E., Romagnoli A., Piacentini M., Fimia G.M. Autophagy in *Mycobacterium tuberculosis* infection: a passepartout to flush the intruder out? // *Cytokine Growth Factor Reviews.* – 2013. – Vol. 24, № 4. – P. 335–343.
56. Gómez-Reino J.J., Carmona L., Angel Descalzo M. Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 57. – P. 756–761.
57. Gutiérrez-Macías A., Lizarralde-Palacios E., Martínez-Odriozola P., Miguel-de la Villa F. Tuberculous peritonitis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab // *Clin Rheumatol.* – 2007. – Vol. 26, № 3. – P. 452–3. doi: 10.1007/s10067-005-0164-3.
58. Hou J.K., Kramer J.R., Richardson P., Sansgiry S., El-Serag H.B. Tuberculosis screening and reactivation among a national cohort of patients with inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor alpha antagonists // *Inflamm Bowel Dis.* – 2017. – Vol. 23. – P. 254–260.
59. Inanc N., Aydin S.Z., Karakurt S. et al. Agreement between Quantiferon-TB gold test and tuberculin skin test in the identification of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis // *J.Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36. – P. 2675–81. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090268>.
60. Jahnich N., Arkwright P.D. Regional risk of tuberculosis and viral hepatitis with tumor necrosis factor-alpha inhibitor treatment: A systematic review // *Front Pharmacol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1046306. doi: 10.3389/fphar.2023.1046306.
61. Keane J., Gershon S., Wise R.P. et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 345, № 15. – P. 1098–104. doi: 10.1056/NEJMoa011110.
62. Keane J., Remold H.G., Kornfeld H. Virulent *Mycobacterium tuberculosis* strains evade apoptosis of infected alveolar macrophages // *J Immunol.* – 2000. – Vol. 164. – P. 2016–20.
63. Keystone E., Heijde Dv., Mason D Jr. et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58, №11. – P. 3319–29. doi: 10.1002/art.23964.
64. Khelghati F., Rahmian M., Eghbal E. et al. Risk of tuberculosis disease in patients receiving TNF-α antagonist therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials // *New Microbes New Infect.* – 2024. – Vol. 62. – P. 101533. doi: 10.1016/j.nmni.2024.101533.
65. Kim E.M., Uhm W.S., Bae S.C. et al. Incidence of tuberculosis among Korean patients with ankylosing spondylitis who are taking tumor necrosis factor blockers // *J Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38, № 10. – P. 2218–23. doi: 10.3899/jrheum.110373.
66. Kim E.S., Song G.A., Cho K.B. et al. Significant risk and associated factors of active tuberculosis infection in Korean patients with inflammatory bowel disease using anti-TNF agents // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21. – P. 3308–3316.
67. Kim H.A., Yoo C.D., Baek H.J. et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population // *Clin Exp Rheumatol.* – 1998. – Vol. 16, № 1. – P. 9–13.
68. Laffitte E., Janssens J.P., Roux-Lombard P. et al. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumor necrosis factor therapy: comparison of an interferon-γ release assay vs. tuberculin skin test // *Br J Dermatol.* – 2009. – Vol. 161. – P. 797–800. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09331>
69. Lee J., Kim E., Jang E.J. et al. Efficacy of treatment for latent tuberculosis in patients undergoing treatment with a tumor necrosis factor antagonist // *Ann Am Thorac Soc.* – 2017. – Vol. 14. – P. 690–697.
70. Lee S.H. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection // *Tuberc Respir Dis (Seoul).* – 2015. – Vol. 78. – P. 56–63.
71. Liao T.L., Lin C.H., Chen Y.M. et al. Different risk of tuberculosis and efficacy of isoniazid prophylaxis in rheumatoid arthritis patients with biologic therapy: a nationwide retrospective cohort study in Taiwan // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 4. – e0153217. doi: 10.1371/journal.pone.0153217.
72. Lim C.H., Chen H.H., Chen Y.H. et al. The risk of tuberculosis disease in rheumatoid arthritis patients on biologics and targeted therapy: A 15-year real world experience in Taiwan // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 6. – e0178035. doi: 10.1371/journal.pone.0178035.
73. Lin P.L., Plessner H.L., Voitenok N.N., Flynn J.L. Tumor necrosis factor and tuberculosis // *J Invest Dermatol Symp Proc.* – 2007. – Vol. 12, № 1. – P. 22–5. doi: 10.1038/sj.jidsymp.5650027.

74. Lin P.L., Flynn J.L. Understanding latent tuberculosis: a moving target // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185. – P. 15-22.
75. Mahmoud I., Dridi L., Saidane O. et al. Latent tuberculosis screening and management before biologic agents instauration and risk of reactivation: the experience of an endemic tuberculosis country // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2013. – Vol. 72. – A987-A988.
76. Mandic D., Curcic R., Radosavljevic G. et al. Recommendations for tuberculosis screening before and during treatment with tumour necrosis factor inhibitors // *Srp Arh Celok Lek.* – 2009. – Vol. 137. – P. 211-216
77. McCann F.E., Perocheau D.P., Ruspi G. et al. Selective tumor necrosis factor receptor I blockade is antiinflammatory and reveals an immunoregulatory role for tumor necrosis factor receptor II in collagen-induced arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2014. – Vol. 66. – P. 2728
78. McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365, № 23. – P. 2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
79. Mirzaei A., Mahmoudi H. Evaluation of TNF- α cytokine production in patients with tuberculosis compared to healthy people // *GMS Hyg Infect Control.* – 2018. – Vol. 13. Doc09. DOI: 10.3205/dgkh000315
80. Mohan V.P., Scanga C.A., Yu K. et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology // *Infection and Immunity.* – 2001. – Vol. 69, № 3. – P. 1847-1855.
81. Molenaar E.T., Bultink I.E., Dijkmans B.A., Lems W.F. Development of fatal tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis after three years of treatment with infliximab: comment on the article by Wolfe et al. // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, № 4. – P. 1334-6. doi: 10.1002/art.20973.
82. Monaco C., Nanchahal J., Taylor P., Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future // *Int Immunol.* – 2015. – Vol. 27, № 1. – P. 55-62. doi: 10.1093/intimm/dxu102.
83. NHS UK. Biological and biosimilar medicines (biosimilars). – URL: www.nhs.uk/conditions/biological-and-biosimilar-medicines (дата обращения 23.05.2024).
84. Oh J.H., Ham S.P., Park H.J. Disseminated tuberculosis in a psoriasis patient under adalimumab treatment despite the chemoprophylaxis of latent tuberculosis: a case report // *Ann Dermatol.* – 2021. – Vol. 33, № 1. – P. 77-81. doi: 10.5021/ad.2021.33.1.77.
85. Ponce de Leon D., Acevedo-Vasquez E., Alvizuri S. et al. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population // *J Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35, № 5. – P. 776-81.
86. Ponce de Leon D., Acevedo-Vasquez E., Sanchez-Torres A. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis // *Ann Rheum Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1360-1.
87. Ramos S., Nogueira A., Dias A., Gonçalves A.F., Gaio A.R., Duarte R. Tuberculosis screening in patients receiving biological therapy // *Acta Reumatologica Portuguesa.* – 2015. – Vol. 40. – P. 234-240
88. Roach D.R., Bean A.G., Demangel C., France M.P., Briscoe H., Britton W.J. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection // *J Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 4620-7.
89. Rotar Z., Svetina P., Tomsic M., Hočevar A., Prapotnik S. Tuberculosis among patients treated with TNF inhibitors for rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis in Slovenia: a cohort study // *BMJ Open.* – 2020. – Vol. 10, № 2. – e034356. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034356.
90. Saag K.S., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis // *Arthr Care and Research.* – 2008. – Vol. 59. – P. 762-84.
91. Salvana E.M., Salata R.A. Infectious complications associated with monoclonal antibodies and related small molecules // *Clin Microbiol Rev.* – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 274-90. doi: 10.1128/CMR.00040-08.
92. Sartori N. S., de Andrade N. P. B., da Silva Chakr R. M. Incidence of tuberculosis in patients receiving anti-TNF therapy for rheumatic diseases: A systematic review // *Clin. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39, № 5. – P. 1439-1447. doi: 10.1007/s10067-019-04866-x.
93. Scallan B., Cai A., Solowski N. et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2002. – Vol. 301, № 2. – P. 418-26. doi: 10.1124/jpet.301.2.418.
94. Scriba T.J., Fiore-Gartland A., Penn-Nicholson A. et al. CORTIS-01 Study Team. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 354-365. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30914-2.
95. Seong S.S., Choi C.B., Woo J.H. et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers // *J Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34, № 4. – P. 706-11.
96. Shim T.S. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection due to initiation of anti-TNF therapy // *Tuberc Respir Dis (Seoul).* – 2014. – Vol. 76, № 6. – P. 261-8. doi: 10.4046/trd.2014.76.6.261.
97. Singanayagam A., Manalan K., Sridhar S. et al. Evaluation of screening methods for identification of patients with chronic rheumatological disease requiring tuberculosis chemoprophylaxis prior to commencement of TNF- α antagonist therapy // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68. – P. 955-961
98. Smolen J.S., Landewé R.B., Mease P. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68, № 6. – P. 797-804. doi: 10.1136/ard.2008.101659.
99. Soborg B., Ruhwald M., Hetland M.L. et al. Comparison of screening procedures for Mycobacterium tuberculosis infection among patients with inflammatory diseases // *J Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36, № 9. – P. 1876-84. doi: 10.3899/jrheum.081292.
100. Solovic I., Sester M., Gomez-Reino J.J. et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement // *Eur Respir J.* – 2010. – Vol. 36. – P. 1185-1206
101. Song X.Y., Fox F., Gallo M.A. et al. Effects of 2 different anti-tumor necrosis factor- α agents in a primate model of subcutaneous abscess formation // *J Infect Dis.* – 2002. – Vol. 185, 2. – P. 204-13. doi: 10.1086/338451.

102. Souto A., Maneiro J.R., Salgado E. et al. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies // *Rheumatology (Oxford)*. – 2014. – Vol. 53. – P. 1872-1885.
103. Szeto T., Peterson J., Silva F. A case of tuberculous peritonitis in the United States in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab // *J Clin Rheumatol.* – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 135-7. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181d56506.
104. Tubach F., Salmon D., Ravaud P. et al. Research axed on tolerance of biotherapies group. 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. – Vol. 60, № 7. – P. 1884-94. doi: 10.1002/art.24632.
105. Vandiviere H.M., Loring W.E., Melvin I., Willis S. The treated pulmonary lesion and its tubercle bacillus. II. The death and resurrection // *Am J Med Sci.* – 1956. – Vol. 232, № 1. – P. 30-37. doi: 10.1097/00000441-195607000-00006.
106. Vassilopoulos D., Stamoulis N., Hadziyannis E., Archimandritis A.J. Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment // *J Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35, № 7. – P. 1271-6.
107. Vassilopoulos D., Tsirikas S., Hatzara C., et al. Comparison of two gamma interferon release assays and tuberculin skin testing for tuberculosis screening in a cohort of patients with rheumatic diseases starting anti-tumor necrosis factor therapy // *Clin Vaccine Immunol.* – 2011. – Vol. 18. – P. 2102-2108
108. Vonkeman H.E., van der Valk P.D., Mulder L., van de Laar M.A. Fatale miliare tuberculose tijdens behandeling met infliximab [Fatal miliary tuberculosis during treatment with infliximab] // *Ned Tijdschr Geneesk.* – 2002. – Vol. 146, № 25. – P. 1196-9.
109. Wallis R. S. Mathematical modeling of the cause of tuberculosis during tumor necrosis factor blockade // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58. – P. 947-952.
110. Weinblatt M., Schiff M., Goldman A. et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 228.
111. Wejse C. Transcriptomic signatures have a place in short-term prediction of incident tuberculosis // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21, №3. – P. 299-300. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30980-4.
112. Winthrop K. L., Baxter R., Liu L., et al. Mycobacterial diseases and antitumor necrosis factor therapy in USA // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72, № 1. – P. 37-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200690
113. Wolfe F., Michaud K., Anderson J., Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, № 2. – P. 372-9. doi: 10.1002/art.20009.
114. World Health Organization (WHO) (2024). Global tuberculosis report 2024. Licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
115. Xanthoulea S., Pasparakis M., Kousteni S. et al. Tumor necrosis factor (TNF) receptor shedding controls thresholds of innate immune activation that balance opposing TNF functions in infectious and inflammatory diseases // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 200. – P. 367
116. Xie X., Li F., Chen J.W., Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- α biological therapy: from bench to bedside. *Journal of microbiology, immunology, and infection* // *Wei mian yu gan ran za zhi.* – 2014. – Vol. 47. – P. 268-274. pmid:23727394
117. Yoo W.H. Multiple organ tuberculosis of lung, pleura, and peritoneum in ankylosing spondylitis during adalimumab therapy // *Rheumatol Int.* – 2012. – Vol. 32, № 3. – P. 787-90. doi: 10.1007/s00296-009-1357-x.

Об авторе

Макарова Наталья Владимировна – врач-пульмонолог, врач-фтизиатр отделения легочного туберкулеза Городского клинико-диагностического центра ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 105005, г. Москва, ул. Радио, д. 18

Тел. +7 (499) 267-57-92

e-mail: nmyke@mail.ru