

Ю.В. Муравьев¹, Л.А. Муравьева²*Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН,
МУЗ Химкинская центральная городская больница², Москва*

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев sokrat@irramn.ru**Contact:** Yuri Vladimirovich Muravyev sokrat@irramn.ru

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное заболевание, характеризующееся воспалением суставов с постепенным их разрушением в результате деструкции хряща и костей, что наряду с внесуставными проявлениями болезни приводит в конечном итоге к хронизации процесса, потере трудоспособности, обездвижению, преждевременной смерти; все это сопровождается значительными затратами как для больного, так и для органов здравоохранения [1]. Несмотря на доступность традиционных лекарственных препаратов в конце прошлого века, многие больные РА или не отвечали на них, или не сохраняли достигнутый лечебный эффект, или страдали от неблагоприятных реакций, что во всех случаях вынуждало отменить эти препараты. В то же время ремиссии болезни были редки, а случаи излечения неизвестны [2]. Все это способствовало поиску новых методов лечения РА, причем исследования последних двух десятилетий фокусировались на идентификации основных биохимических и иммунологических медиаторов этой изнурительной болезни. Было установлено, что ключевым, стимулирующим выработку цитокинов является фактор некроза опухоли α (ФНО α), который, кроме того, хронизирует воспаление, рекрутируя и активируя лейкоциты в очаге воспаления, стимулируя пролиферацию; повышает синтез простагландинов, резорбцию кости и хряща [3]. В дальнейшем была подтверждена важная роль ФНО α уже на ранних этапах воспаления [4]. Специально выведены трансгенные мыши с гиперэкспрессией модифицированного человеческого ФНО α , вызывающего развитие хронического полиартрита [5]. Получены специфические мышиные антитела к ФНО α , предотвращающие развитие экспериментального коллаген-индуцированного артрита [6, 7]. Вышеизложенное позволяло думать о том, что ингибиторы ФНО α могут быть эффективны и при РА. В 8-недельном открытом исследовании I/II фазы 20 больных активным РА получили 20 мг/кг моноклональных антител к ФНО α . Серьезных неблагоприятных реакций не отмечалось. Снизилась показатели, отражающие активность заболевания: индекс Ричи с 28 до 6, число припухших суставов (ЧПС) с 18 до 5, уровень СРБ с 39,5 до 8, значительно уменьшились уровни интерлейкина 6 (ИЛ 6). Эти предварительные данные, относившиеся к последнему десятилетию XX в., подтвердили значение ФНО α в патогенезе РА и указали новую терапевтическую цель при этом заболевании [8]. Результаты повторного применения моноклональных антител к ФНО α (2—4 курса) у 7 больных с обострением демонстрировали хороший клинический ответ в каждом случае (в среднем на 80% уменьшались ЧПС и уровень СРБ) [9]. Параллельное развитие технологии получения моноклональных антител и рекомбинант-

XX век: «Новые лекарства — старые опасности».

Тареев Е.М., 1968

XXI век: «...new drugs illuminate an old topic».

Keane J., 2005

ной ДНК позволило создать генно-инженерные биологические препараты, специфически ингибирующие ФНО α , что явилось грандиозным прорывом в лечении хронических воспалительных заболеваний [10]. В настоящее время особенно широко применяются следующие:

- инфликсимаб, химерный белок на 75 % человеческого и на 25 % мышинового происхождения, полученный с помощью гибридомной техники, представляет собой моноклональные антитела к ФНО α , связывающиеся со всеми формами ФНО α : растворимым мономером; растворимым тримером; трансмембранной формой; формой, связанной с рецептором;

- этанерцепт, созданный с помощью генной инженерии, аналог человеческого рецептора к ФНО α ;

- адалимумаб — моноклональные антитела к ФНО α полностью человеческого происхождения.

Все эти препараты в конечном итоге связывают ФНО α , чем и объясняется их лечебный эффект при РА.

Уже в марте 1999 г. были рассмотрены, а затем опубликованы вначале временные, а затем согласованные правила по применению ингибиторов ФНО α [2, 11]. Показанием для лечения ингибиторами ФНО α является РА, активный несмотря на лечение одним или более базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Ингибиторы ФНО α могут быть добавлены к предшествовавшей терапии метотрексатом. Применение ингибиторов ФНО α должно проводиться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения РА, в том числе иммунодепрессивными препаратами, умеющих оценить эффективность лечения и длительно наблюдать больного для анализа потенциальных неблагоприятных эффектов, связанных с проводимой терапией. Основанием для прекращения лечения ингибиторами ФНО α считали отсутствие улучшения симптомов и/или лабораторных показателей в течение 8—12 нед лечения достаточными дозами в правильном режиме. В таких случаях рекомендовалось рассмотреть возможность применения альтернативных методов. Лечение ингибиторами ФНО α не рекомендовалось начинать или следовало прекратить при возникновении серьезных инфекций, таких как септический артрит, инфицированный протез, пиелонефрит, послеоперационный абсцесс, остеомиелит, сепсис, системная грибковая инфекция, листериоз или микобактериальные инфекции.

В дорегистрационных исследованиях ингибиторов ФНО α обнаружено только 15 случаев развития активного туберкулеза из более чем 8000 пролеченных больных РА, однако дальнейшие наблюдения показали высокую частоту

выявления туберкулеза у получающих эти препараты [12]. Так, шведские ученые, учитывая, что ингибиторы ФНО α могут повышать риск развития туберкулеза, а информация о риске туберкулеза при РА, не леченном биологическими препаратами, скудна и неопределенна по отношению к популяции с низким риском (по определению ВОЗ — страны с частотой заболевания туберкулезом менее 20/100 000 населения [13]), решили оценить распространенность его у больных РА в Швеции [14]. Оказалось, что больные РА на фоне применения ингибиторов ФНО α имели 4-кратное повышение риска развития туберкулеза (преимущественно легочного) по сравнению с не лечеными этими препаратами. Туберкулез развился в течение 3 лет после начала терапии: инфликсимабом — у 9, этанерцептом — у 4, среди получавших оба препарата — у 2 больных. Английские исследователи, сопоставив частоту серьезных инфекций у 7664 больных РА, леченных ингибиторами ФНО α , и 1354 пациентов, получавших терапию химическими БПВП, установили 10 случаев туберкулеза, причем только у больных, получавших этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб (соответственно 0,5; 1,5 и 0,9 случая на 1000 пациентов-лет) [15]. В 7 из 10 случаев туберкулез был внелегочным.

Следует отметить, что еще задолго до описываемых событий была показана на экспериментальных животных важная роль ФНО α в противотуберкулезной защите [16, 17], включая образование гранулемы [18]. Оказалось, что развитие гранулемы в печени мышей, инфицированных микобактериями туберкулеза, происходит одновременно с локальным синтезом ФНО α . Поэтому введение кроличьих антител к ФНО α через 1—2 нед после инфицирования предотвращает развитие гранулемы, что приводит к высвобождению и диссеминации микобактерий. Полностью развившаяся гранулема (обычно спустя 3 нед после инфицирования) быстро регрессирует под действием антител к ФНО α . Антитела к ФНО α вызывали реактивацию туберкулеза на мышинной модели латентного туберкулеза [19]; в то же время у человека защитная роль ФНО α в формировании иммунного ответа при туберкулезе не была установлена.

После того как Food and Drug Administration (FDA, США) одобрила инфликсимаб для применения у больных РА, не отвечающих на другие противовоспалительные препараты [20], проведено два крупных двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых международных исследования (ATTRACT и ASPIRE). В первом установлена высокая терапевтическая эффективность инфликсимаба, а в период лечения только у одного из участвующих 428 больных РА обнаружен активный туберкулез, что как бы подтверждало гипотезу об отсутствии у человека защитной роли ФНО α в развитии туберкулеза [21]. Во втором исследовании, охватившем 1049 больных ранним (от 3 мес до 3 лет) РА, в период лечения инфликсимабом активный туберкулез выявлен у 4 больных: из США — 1, из Европы — 3 [22]. Два случая туберкулеза выявились после 3-й инфузии, по одному — после 4-й и 8-й. Туберкулиновая проба была проведена только у двух из них и оказалась отрицательной, остальные двое были включены в исследование до внесения в протокол требования об обязательном проведении этой пробы. У 3 больных туберкулез был подтвержден после анализа мокроты на микобактерии туберкулеза, или бациллы Коха (БК), и у одного — заподозрен в связи с лихорадкой, похуданием и конверсией туберкулиновой пробы с отрицательной на положительную. Ни у одного из них не было признаков внелегочного туберкулеза.

К маю 2001 г. около 147 000 больных во всем мире получили препарат, а в FDA было направлено 70 спонтанных добровольных сообщений о развитии активного туберкулеза в период лечения инфликсимабом, причем 64 из них были получены из стран с низкой заболеваемостью туберкулезом. Больные получали инфликсимаб в среднем в течение 12 нед: у 48 туберкулез развился после 3 инфузий и менее (40 больных имели внелегочные проявления заболевания), что явилось основанием для проведения скрининга больных на наличие латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) или активного туберкулеза до начала терапии инфликсимабом [23]. Заболевание туберкулезом в период уменьшения уровня ФНО α позволяет думать о защитной роли последнего, причем активный туберкулез в представленных сообщениях развивался уже в самом начале лечения инфликсимабом. Следовательно, реактивация ЛТИ или прогрессирование недавно приобретенного туберкулеза при назначении препаратов, ингибирующих ФНО α , ожидаемы. Поэтому были разработаны соответствующие рекомендации по диагностике, профилактике и лечению туберкулеза у больных РА, которым планируется назначение биологических препаратов [24]. При этом активным туберкулезом считали клинически подозреваемое состояние, связанное с обнаружением БК. Под латентным туберкулезом, или ЛТИ, понимали сочетание 1-го и 2-го признаков:

1. Отсутствуют признаки активного туберкулеза, но имеется какой-либо из следующих факторов риска его развития:

- а) ВИЧ-инфекция;
- б) предшествовавший близкий контакт с больным туберкулезом;
- в) комплекс Гона или другие типичные рентгенологические признаки;
- г) иммуносупрессивная терапия;
- д) заболевания, предрасполагающие к реактивации туберкулеза, такие как диабет, цирроз, алкоголизм.

2. Имеется положительная туберкулиновая проба, независимо от прививки БЦЖ:

- а) для больных с ВИЧ-инфекцией, получающих иммуносупрессивную терапию, недавно имевших контакт с больными туберкулезом или имеющих изменения на рентгенограмме легких, свидетельствующие о перенесенном туберкулезе, 5-миллиметровая местная индурация (уплотнение кожи после внутрикожной туберкулиновой пробы) считается положительной;
- б) для больных с повышенной вероятностью недавнего инфицирования или с другими клиническими состояниями, повышающими риск развития активного туберкулеза, индурация >10 мм считается положительной. К ним относятся иммигранты из стран с высокой заболеваемостью туберкулезом; лица, часто применяющие инъекционные препараты; работники здравоохранения, контактирующие с больными туберкулезом, персонал лабораторий, работающих с микобактериями; больные силикозом, сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, лейкемией или лимфомой, раком головы, шеи или легких, с потерей массы тела более 10% от расчетной величины, гастрэктомией, дети младше 4 лет или подростки, контактирующие с больными высокого риска;

в) для людей с низким риском, которым туберкулиновый тест в целом не показан, положительной считается индурация >15 мм.

Следует отметить, что статистика заболевания туберкулезом больных РА в целом неизвестна. До недавнего времени сообщения о туберкулезе при РА ограничивались описанием случаев (как отдельных, так и серии), привлекающих внимание к определенным препаратам: глюкокортикоидам (ГК), метотрексату, комбинации цитотоксических препаратов. Так, мексиканские исследователи ретроспективно за период с 1987 по 1994 г. в одной из клиник больниц Мехико выявили 30 больных туберкулезом (20 женщин, 10 мужчин) в возрасте от 14 до 66 лет: с системной красной волчанкой — 13, РА — 7, полимиозитом — 5, другими болезнями — 5. В течение 6 мес до обнаружения туберкулеза 22 пациента получали ГК и 13 — иммуносупрессанты. Микобактерии туберкулеза были выделены у 18 больных. Легочный туберкулез был диагностирован у 10 больных, внелегочный — у 20 [25].

Корейские ученые, ретроспективно оценив 269 больных ревматическими заболеваниями, получавших умеренные и высокие дозы ГК (в пересчете на преднизолон — 18,7 и 20,4 мг/сут в течение 1-го года лечения), выявили активный туберкулез у 21 из них, что составило 20/1000 пациентов-лет. Кумулятивная и средняя суточная дозы ГК в целом и особенно в 1-й год терапии, а также пульс-терапия ГК заметно коррелировали с развитием туберкулеза и поэтому отнесены авторами к факторам риска [26].

Английские авторы описали случай реактивации ЛТИ низкими дозами метотрексата у 58-летней больной, в течение 9 лет страдавшей РА. За 4 нед до госпитализации у нее появились генерализованная боль, тошнота и потеря аппетита, эпизоды потливости и ранней утренней скованности. В течение нескольких лет больной проводилось лечение метотрексатом в дозе 7,5 мг/нед с хорошим лечебным эффектом. ГК больная никогда не получала. В возрасте 7 лет перенесла туберкулез грудного отдела позвоночника с образованием кифосколиоза. В стационаре проводился дифференциальный диагноз между злокачественным новообразованием (желудка или других органов), гастритом, индуцированным метотрексатом, реактивацией туберкулеза, внесуставными проявлениями РА. Лабораторные показатели: общий анализ крови, функциональные показатели почек и печени в пределах нормы, СОЭ 110 мм/ч, СРБ 140 мг/л, хотя в предыдущие 18 мес величина СОЭ составляла 16—23 мм/ч и СРБ <10 мг/л. Ревматоидный фактор — 1/256, повторные посевы крови и мочи на стерильность — результаты отрицательные. Туберкулиновый тест отрицателен. УЗИ органов брюшной полости — в пределах нормы. Рентгенография органов грудной клетки — в легких патологии не обнаружено. МРТ позволила выявить большой параспинальный абсцесс на уровне LIII. Диагностирована реактивация туберкулеза, и метотрексат был отменен. Наличие микобактерий туберкулеза подтверждено гистологически и в культуре. Сделано заключение о том, что широкое использование низких доз метотрексата предрасполагает к инфекции, включая туберкулез, и врачам, наблюдающим больных, которые получают иммуносупрессивную терапию, не следует забывать о потенциальной опасности развития туберкулеза [27].

Совсем недавно китайские ученые провели оценку эффективности и безопасности изониазида как профилактического препарата у получающих метотрексат больных

РА, разделенных на две группы: основная получала метотрексат/изониазид (метотрексат — 0,1—0,3 мг/кг/нед, максимум 20 мг/нед; изониазид — 5 мг/кг/сут), контрольная группа — только метотрексат (0,1—0,3 мг/кг/нед, максимум 20 мг/нед). Оказалось, что частота развития туберкулеза была в 6 раз выше в контрольной группе, нежели в основной [28].

Испанские авторы установили, что средняя ежегодная частота выявления туберкулеза в Испании составляет 23 случая на 100 000 населения, а у больных РА этот показатель равнялся 134/100 000 [29]. В тот же период времени в США — стране с низким уровнем заболеваемости туберкулезом — наблюдалось 6,2 случая туберкулеза на 100 000 больных РА, а в 1999 и 2000 гг. в популяции отмечено соответственно 6,4 и 5,8 случая туберкулеза на 100 000 населения [30]. Среди больных, получавших инфликсимаб, туберкулез возникал в 52,5 случаях на 100 000 пациентов-лет. По мнению авторов, тщательный сбор полного медицинского анамнеза относительно туберкулеза, так же как туберкулиновый кожный тест и рентгенологическое исследование органов грудной клетки, обязательны перед назначением ингибиторов ФНО α .

Активный туберкулез — потенциально фатальная неблагоприятная реакция на иммуносупрессивную терапию, а низкие дозы метотрексата могут быть более иммуносупрессивными, нежели об этом принято думать [31]. Применение низких доз метотрексата в комбинации с ГК следует отнести к факторам риска развития туберкулеза при РА [32]. Специально созданный для лечения РА БПВП лефлуномид также может способствовать развитию активного легочного туберкулеза [33]. Объяснить это можно общей иммуносупрессией и специфической анти-ФНО α -активностью лефлуномида [34, 35]. Пока не совсем ясно, действительно ли терапия лефлуномидом повышает риск реактивации туберкулеза, превышающий уровень реактивации, характерный для РА, однако описанные случаи указывают на подобную связь. Канадские ученые установили, что в Квебеке за период с 1992 по 2003 г. туберкулез у больных РА выявлялся в 10 раз чаще, нежели в популяции, и по крайней мере у некоторых больных риск может быть связан с БПВП и ГК. Эти данные подтверждают важную роль скрининга на туберкулез до начала любой иммуносупрессивной терапии [36]. В Корее риск развития туберкулеза при РА в 8,9 раза, а у получающих инфликсимаб больных РА — в 30,1 раза выше, нежели в популяции в целом [37].

Немецкие авторы рекомендуют при планировании терапии ингибиторами ФНО α включать в скрининг рентгенограмму органов грудной клетки, полный медицинский анамнез и тест Interferon-gamma-Release Assay (IGRA). Последнее связано с тем, что результат традиционной туберкулиновой пробы у больных РА может быть как ложноположительным, так и ложноотрицательным, что нередко наблюдалось в прошлом [38]. Перуанские ученые также считают, что у больных, получающих ингибиторы ФНО α , высока степень риска появления новых случаев туберкулеза или реактивации ЛТИ [39]. Сербские исследователи, отметив, что больные, получающие ингибиторы ФНО α , имеют высокий риск развития различных инфекций, включая туберкулез, также рекомендуют обследовать всех больных до назначения этих препаратов [40].

Число сообщений о выявлении туберкулеза при лечении аутоиммунных заболеваний ингибиторами ФНО α нарастает, что является, с одной стороны, серьезной неблаго-

приятной реакцией, а с другой — моделью для исследования иммунных механизмов развития туберкулеза [41]. Было уточнено участие ФНО в ряде патофизиологических процессов; в частности, показано, что он играет ключевую роль в образовании туберкулезной гранулемы путем индукции апоптоза инфицированных клеток и в ее сохранении [50]. Туберкулиновый кожный тест, широко применяемый для диагностики ЛТИ, оказался зависимым от функционального состояния Т-клеток, нарушение которого при РА приводит к развитию ложной реакции, что убедительно было доказано перуанскими учеными: 70,6% больных РА по сравнению с 26% в контрольной (здоровые люди) группе ($p < 0,01$) имели отрицательную туберкулиновую реакцию [42]. Поэтому разработан тест, основанный на антигенной специфичности Т-клеточного ответа и измерении продукции интерферона α , — IGRA, являющийся новым инструментом для идентификации больных туберкулезом и ЛТИ.

У больных РА этот тест оказался более специфичным и более чувствительным, чем традиционный туберкулиновый тест. На него не влияют прививка БЦЖ и большинство нетуберкулезных микобактерий. Сравнительные исследования подтвердили преимущество этой пробы по сравнению с туберкулиновым тестом. Считается, что ее использование значительно уменьшит как избыток, так и недостаток профилактической туберкулостатической терапии при лечении ингибиторами ФНО α [43].

Спустя 10 лет после начала применения ингибиторов ФНО α можно с уверенностью сказать, что они произвели революцию в лечении РА. Однако большое беспокойство вызывает повышение риска реактивации ЛТИ у больных, получающих эти препараты [44]. Во всем мире около 2 млрд людей инфицировано *Mycobacterium tuberculosis* [45]. В большинстве случаев это ЛТИ, которая может реактивироваться. Длительные исследования показали, что у людей с положительной туберкулиновой пробой, но при отсутствии других факторов риска возможность развития активного туберкулеза составляет около 0,1% ежегодно [46]. Контактирующие с больными туберкулезом, а также ставшие туберкулин-положительными граждане имеют 5—10% риск развития активного туберкулеза в ближайшие 2—5 лет и еще 5—10% в течение жизни [47]. Все это весьма актуально для России, учитывая рост заболеваемости туберкулезом в течение последних 15—17 лет [48], превысившей в настоящее время 80 случаев на 100 000 населения. Согласно данным ВОЗ, такие показатели заболеваемости туберкулезом считаются высокими. Другими факторами, повышающими риск реактивации ЛТИ, являются ВИЧ-инфицирование, перенесенный ранее туберкулез с изменениями в легких, лечение иммуносупрессивными препаратами, злокачественные новообразования, конечная стадия почечной недостаточности, сахарный диабет [49]. Диагностика ЛТИ важна, поскольку применение противотуберкулезной терапии значительно уменьшает риск развития активного туберкулеза [51]. Последние рекомендации подтверждают необходимость химиопрофилактики изониазидом в течение 6—9 мес у больных ЛТИ до начала терапии ингибиторами ФНО α [52]. Однако, по наблюдению американских врачей, это не всегда предотвращает риск развития активного туберкулеза у больных РА, получающих ингибиторы ФНО α [53]. Испанские ученые отметили 6-кратное уменьшение частоты возникновения активного туберкулеза у больных РА, получающих ингибиторы ФНО α , после введения рекомендаций по химиопрофилактике ЛТИ изониазидом [54]. Совсем недавно индийские

ученые провели анализ эффективности предупреждения туберкулеза в Индии у больных, лечившихся ингибиторами ФНО α : только у 1 (4,5%) развился активный туберкулез [55]. Однако пока нет согласованного мнения относительно лучшей стратегии в диагностике ЛТИ в популяции [56].

Согласно сообщениям, полученным FDA с января 1998 г. по сентябрь 2002 г., случаи активного туберкулеза чаще наблюдались у больных, леченных инфликсимабом, нежели этанерцептом: соответственно у 144 и 35 на 100 000 пролеченных больных [57], что можно объяснить различием в кинетике и механизмах действия этих препаратов. Установлено, что клиренс этанерцепта в 13 раз выше, нежели инфликсимаба и адалимумаба, и в результате *steady-state* концентрация последних выше, нежели этанерцепта, так же как пик концентрации препарата при лечении инфликсимабом (вводится внутривенно) выше по сравнению с этанерцептом (вводится подкожно). В отличие от этанерцепта, действие инфликсимаба связано с вызываемым антителами лизисом клеток, индукцией апоптоза в тканях (хотя в синовиальной ткани, по-видимому, оба препарата вызывают апоптоз), подавлением экспрессии интерферона γ [58]. Однако в шведском, британском и корейском регистрах не установлено различия в частоте развития туберкулеза на фоне терапии инфликсимабом и этанерцептом. Возможно, это связано с небольшим числом таких случаев ($n=2-13$) или с тем, что эти регистры не охватили достаточного числа больных [14, 16, 37]. Недавно опубликованные данные убедительно показали, что риск развития туберкулеза у получающих инфликсимаб в 13,3 раза выше, а у получающих адалимумаб — в 17,1 раза выше, нежели у получающих этанерцепт (соответственно $p=0,002$ и $p=0,0003$) [59]. Таким образом, в клинических условиях подтвердилось то, что уже было установлено ранее в культуре клеток: инфликсимаб и адалимумаб уменьшали пропорцию клеток CD4, ответственных за развитие туберкулеза, на 70 и 49% соответственно ($p < 0,05$) и подавляли продукцию антиген-индуцированного интерферона α на 70 и 64% соответственно ($p < 0,05$), а этанерцепт не оказывал заметного влияния на эти процессы [60]. В дальнейшем оказалось, что у 40% больных РА ингибиторы ФНО α были недостаточно эффективны, что, с одной стороны, позволяло думать о наличии других цитокинов, играющих важную роль в воспалении, а с другой — стимулировало поиск новых лекарственных препаратов с иным механизмом действия [61, 62]. Исследования показали, что таким цитокином является ИЛ 6 [63—66]. Препарат, состоящий из гуманизированных моноклональных антител к рецептору ИЛ 6, получил название тоцилизумаб. В двойном слепом исследовании, охватившем 359 больных активным РА, леченных метотрексатом, назначение тоцилизумаба оказалось высокоэффективным. При этом не наблюдалось ни одного случая реактивации туберкулеза [67]. Таким образом, было подтверждено важное значение блокады ИЛ 6 в подавлении активного воспаления у больных РА. Совсем недавно в двойном слепом многоцентровом 24-недельном исследовании, в котором приняли участие 125 больных РА, подтверждена высокая эффективность тоцилизумаба: не было выявлено случаев активного туберкулеза. Особенностью работы явилось отсутствие скрининга на туберкулез до лечения тоцилизумабом, при этом больные не принимали никаких туберкулостатических препаратов [68]. Тем не менее произво-

дители тоцилизумаба рекомендуют (как и перед назначением любых биологических препаратов) проводить скрининг для исключения латентного туберкулеза, при обнаружении которого следует назначить стандартное туберкулоустатическое лечение.

Все вышеизложенное чрезвычайно важно, поскольку, согласно прогнозам ВОЗ, в ближайшие 10 лет туберкулез останется одной из 10 ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. Не случайно девиз прошедшего в этом году Всемирного дня борьбы с туберкулезом, отмечаемого по инициативе ВОЗ, звучит так: «Я могу остановить туберкулез!».

Выводы

1. РА является фактором риска развития активного туберкулеза, что может быть связано как с самим заболеванием, так и с традиционной иммуносупрессивной терапией (ГК, БПВП).

2. Применение ингибиторов ФНО α увеличивает риск развития активного туберкулеза у больных РА, вызывая как реактивацию ЛТИ, так и появление новых случаев.

3. Увеличение риска развития активного туберкулеза свойственно всем ингибиторам ФНО α , но в значительной степени связано с применением инфликсимаба и адалимумаба.

4. Активный туберкулез, обусловленный применением ингибиторов ФНО α , в большинстве случаев внелегочный и может развиваться как за несколько недель, так и в течение нескольких лет от начала лечения. При этом, несмотря на профилактическое туберкулоустатическое лечение, последующее применение ингибиторов ФНО α может индуцировать развитие активного туберкулеза у больных РА.

5. Тоцилизумаб может быть препаратом выбора для лечения активного РА, резистентного к другим БПВП, при этом риск активации туберкулеза сводится к минимуму.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feldmann M. Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. *Nature Rev Immunol* 2002;2:364–71.
2. Furst D.E., Breedveld F.C., Burmester G.-R. et al. Access to disease modifying treatments for rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1999;58(Suppl. 1):129–30.
3. Brennan F., Chantry D., Jackson A. et al. Inhibitory effect of TNF α antibodies on synovial cell Interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;2:244–7.
4. Arend W., Dayer J.M. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:151–60.
5. Keffer J., Probert L., Cazlaris H. et al. Transgenic mice expressing human tumor necrosis factor: A predictive genetic model of arthritis. *EMBO J* 1991;10:4025–31.
6. Piguet P. Evolution of collagen arthritis in mice is arrested by treatment with anti-tumor necrosis factor (TNF) antibody or recombinant soluble TNF receptor. *Immunology* 1992;77:510–4.
7. Williams R., Feldmann M., Maini R. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:9784–8.
8. Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthr Rheum* 1993;36:1681–90.
9. Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1125–7.
10. Fleischmann R., Shealy D. Developing a new generation of TNF-alpha antagonists for the treatment of rheumatoid arthritis. *Molecular Interventions* 2003;3:310–8.
11. Furst D.E., Breedveld F.C., Burmester G.R. et al. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis (May 2000). *Ann Rheum Dis* 2000;59(Suppl. 1):i1–2.
12. Furst D.E., Wallis R., Broder M. et al. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthr Rheum* 2006;36:159–67.
13. Global tuberculosis control: WHO report: communicable diseases. Geneva: World Health Organization, 1999.
14. Askling J., Forel C.M., Brandt L. et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthr Rheum* 2005;52:1986–92.
15. Dixon W.G., Watson K., Lunt M. et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthr Rheum* 2006;54:2368–76.
16. 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. *Immunology* 1995;2:561–72.
17. Turner J., Frank A.A., Brooks J.V. et al. Pentoxifylline treatment of mice with chronic pulmonary tuberculosis accelerates the development of destructive pathology. *Immunology* 2001;102:248–53.
18. Kindler V., Sappino A.P., Grau G.E. et al. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989;56:731–40.
19. 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. *Infect Immun* 2001;69:1847–55.
20. Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St Clair E.W. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594–602.
21. Maini R., St Clair E.W., Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932–9.
22. St Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthr Rheum* 2004;50:3432–43.
23. 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;345:1098–104.
24. Furst D.E., Cush J., Kaufmann S. et al. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl. 2):62–3.
25. Hernandez-Cruz B., Sifuentes-Osorio J., Ponce-de-Leon Rosales S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in patients with systemic rheumatic diseases. A case-series. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:289–96.
26. 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;16:9–13.
27. Binyamin K., Cooper R.G. Late reactivation of spinal tuberculosis by low-dose methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:341–2.
28. Xie Q.B., Wen F.Q., Yin G. Isoniazid prophylaxis for pulmonary tuberculosis in Chinese patients with rheumatoid arthritis receiving long-term methotrexate therapy. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2009;40(1):138–40.
29. Carmona L., Hernandez-Garcia C., Vellido C. et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1436–9.

30. Wolfe F., Michaud K., Anderson J., Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthr Rheum* 2004;50:372—9.
31. Agnes M., Boerbooms T., Pit J. et al. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthr Rheum* 1995;24:411—21.
32. di Girolamo C., Pappone N., Melilo E. Cavitary lung tuberculosis in a rheumatoid arthritis patient treated with low-dose methotrexate and steroid pulse therapy. *Br J Rheum* 1997;37:1136—8.
33. Hocevar A., Rozman B., Praprotnik S. et al. Leflunomide-associated tuberculosis? *Rheumatology* 2006;45:228—9.
34. Alldred A., Emery P. Leflunomide: a novel DMARD for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:125—37.
35. Miceli-Richard C., Dougados M. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:987—7.
36. Brassard P., Lowe A.M., Bernatsky S. et al. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthr Rheum* 2009;61:300—4.
37. Seong S.S., Choi C.B., Woo J.H. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007;34:706—11.
38. Diel R., Hauer B., Loddenkemper R. et al. Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF- α -inhibitor treatment in rheumatic diseases. *Pneumologie* 2009;63:329—34.
39. 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;35:163—71.
40. 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;137:211—6.
41. Bruns H., Meinken C., Schauenberg P. et al. Anti-TNF immunotherapy reduces CD8+ T cell-mediated antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *J Clin Invest* 2009;119:1167—77.
42. 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;64:1360—1.
43. Villiger P.M., Zellweger J.P., Möller B. Novel screening tools for latent tuberculosis: time to leave an old friend? *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:238—43.
44. Miller T.F., Ernst J.D. Anti-TNF immunotherapy and tuberculosis reactivation: another mechanism revealed. *J Clin Invest* 2009;119:1079—82.
45. Dye C., Scheele S., Dolin P. et al. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: Estimated incidence, prevalence, and mortality by country, WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *J Am Med Assoc* 1999;282:677—86.
46. Ferebee S.H., Mount F.W., Murray F.J., Livesay V.T. A controlled trial of isoniazid prophylaxis in mental institutions. *Am Rev Respir Dis* 1963;88:161—75.
47. Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1980;20:1—63.
48. Чичасова Н.В. Нежелательные явления терапии инфликсимабом и меры их предупреждения. Науч-практич ревматол 2007;4(прил.):21—3.
49. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:221—47.
50. Насонов Е.Л., Козлов П.С., Якушин С.Б. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден — значит вооружен. Науч-практич ревматол 2007;4(прил.):38—48.
51. Comstock G.W., Edwards L.B., Livesay V.T. Tuberculosis morbidity in the US Navy: Its distribution and decline. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:571—80.
52. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology* 2005;44:714—20.
53. Raychaudhuri S., Shmerling R., Ermann J., Helfgott S. Development of active tuberculosis following initiation of infliximab despite appropriate prophylaxis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:887—8.
54. Parra Ruiz J., Ortego Centeno N., Raya Alvarez E. Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic therapy with isoniazid. *J Rheumatol* 2003;30:1657—8.
55. Malaviya A.N., Kapoor S., Garg S. et al. Preventing tuberculosis flare in patients with inflammatory rheumatic diseases receiving tumor necrosis factor- α inhibitors in India — An audit report. *J Rheumatol* 2009;36:1414—20.
56. 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. *Eur Respir J* 2009;33:586—93.
57. Wallis R.S., Broder M.S., Wong J.Y. et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261—5.
58. Furst D.E., Wallis R., Broder M., Beenhouwer D.O. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthr Rheum* 2006;36:159—67.
59. Tubach F., Salmon D., Ravaud P. et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective french research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthr Rheum* 2009;60:1884—94.
60. Salu O.Y., Sofer C., Stein D.S. et al. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis* 2006;194:486—92.
61. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of antiTumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1998;41:1552—63.
62. Klareskog L., van der Heijde D., de Jager J.P. et al. and the TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363:675—81.
63. Alonzi T., Fattori E., Lazzaro D. et al. Interleukin 6 is required for the development of collagen induced arthritis. *J Exp Med* 1998;187:461—8.
64. De Hooge A.S., van de Loo F.A., Arntz O.J. Involvement of IL-6, apart from its role in immunity, in mediating a chronic response during experimental arthritis. *Am J Pathol* 2000;157:2081—91.
65. Hata H., Sakaguchi N., Yoshitomi H. et al. Distinct contribution of IL-6, TNF α , IL-1, and IL-10 to T cell-mediated spontaneous autoimmune arthritis in mice. *J Clin Invest* 2004;114:582—8.
66. Boe A., Baiocchi M., Carbonatto M. Interleukin 6 knock-out mice are resistant to antigen-induced experimental arthritis. *Cytokine* 1999;11:1057—64.
67. Maini R.N., Taylor P.C., Szechinski J. et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthr Rheum* 2006;54:2817—29.
68. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009;19:12—9.

Поступила 21.12.09