



Развитие генерализованного туберкулеза на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа ревматоидных заболеваний

Н.В. МАКАРОВА¹, Л.Д. ГУНТУПОВА¹, М.В. КАЛИНИНА¹, К.К. КАСЕНОВА¹, Г.В. ЛУКИНА²

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

² ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Риски развития туберкулеза у ревматологических пациентов, получающих терапию с использованием ингибитора ФНО-альфа (α), повышаются. Представлены два клинических случая, демонстрирующие трудности диагностики и лечения генерализованного туберкулеза, возникшего на фоне терапии ингибиторами ФНО-α у пациентов с анкилозирующим спондилитом. У обоих пациентов срок диагностики туберкулеза превысил 3 мес. за счет выраженных клинических проявлений полиорганного воспаления (лихорадка, полисерозит, генерализованная лимфаденопатия), отсутствия регулярного мониторинга туберкулеза во время терапии генно-инженерными препаратами, первоначального акцента на онкологический поиск. Атипичные клиничко-рентгенологические проявления вынуждали усиливать базисную глюкокортикостероидную терапию, что способствовало прогрессированию и генерализации туберкулеза. В обоих случаях после длительной терапии туберкулез был успешно излечен.

Ключевые слова: ревматические заболевания, ингибиторы ФНО-α, дифференциальная диагностика, генерализованный туберкулез, онкология, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, IGRA-тесты.

Для цитирования: Макарова Н.В., Гунтупова Л.Д., Калинина М.В., Касенова К.К., Лукина Г.В. Развитие генерализованного туберкулеза на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа-ревматоидных заболеваний // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 3. – С. 72–80. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-72-80>

Development of Generalized Tuberculosis During Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitor Therapy for Rheumatic Disease

N.V. MAKAROVA¹, L.D. GUNTUPOVA¹, M.V. KALININA, K.K. KASENOVA¹, G.V. LUKINA²

¹ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russia

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

ABSTRACT

The risk of developing tuberculosis (TB) increases in rheumatology patients receiving tumor necrosis factor-alfa (TNF- α) inhibitor therapy. This paper presents two clinical case reports demonstrating the difficulties in diagnosing and treating generalized TB that occurred during TNF-α inhibitor therapy in patients with ankylosing spondylitis. In both patients, the time to TB detection exceeded three months due to the pronounced clinical manifestations of the multiorgan inflammation (fever, polyserositis, generalized lymphadenopathy), the lack of regular TB monitoring during biologic therapy, and initial focus on oncology screening. Atypical clinical and radiological manifestations prompted an escalation of the baseline glucocorticoid therapy, which further contributed to TB progression and generalization. In both cases, TB was successfully cured following prolonged treatment.

Keywords: rheumatic diseases, TNF- α inhibitors, differential diagnosis, generalized tuberculosis, oncology, recombinant tuberculosis allergen test, IGRA test.

For citation: N.V. Makarova, L.D. Guntupova, M.V. Kalinina, K.K. Kasanova, G.V. Lukina. Development of generalized tuberculosis during tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy for rheumatic disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 3, pp. 72–80. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-72-80>

Для корреспонденции:
Макарова Наталья Владимировна
E-mail: nmyke@mail.ru

Correspondence:
Natalia V. Makarova
Email: nmyke@mail.ru

Введение

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) в ревматологической практике напрямую сопряжена с риском развития туберкулеза. Выявление туберкулеза чрезвычайно важно как на этапе инициации ГИБП, так и при их длительном применении, поскольку развитие тяжелых инфекций является неотъемлемым следствием их терапевтического воздействия [2]. Наиболее частое развитие инфекции отмечено на фоне терапии препаратами из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Так, среди 10 тыс. пациентов с ревматоидным артритом, включенных в Британский регистр, риск развития туберкулеза составил 171 на 100 тыс. пациенто-лет; из 5 случаев диссеминированного туберкулеза 4 получали адалимумаб и один – инфликсимаб [5]. Описаны случаи туберкулеза внегочных и множественных локализаций как при терапии адалимумабом [4, 9, 13], так и инфликсимабом [6] со сроком развития через 9-45 месяцев от инициации терапии ингибиторами ФНО- α [8], в том числе с летальным исходом [7, 12]. Кроме того, ингибиторы ФНО- α могут снижать противоопухолевый иммунитет с увеличением риска развития лимфом [1, 10], что требует своевременного проведения онкологического поиска.

Представляем клинические наблюдения развития генерализованного туберкулеза на фоне терапии ингибиторами ФНО- α из практики Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы (МНПЦ БТ ДЗМ).

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Б., женщина 33 лет, жительница Москвы. В 2004 г. диагностирована болезнь Рейтера. В дальнейшем установлен диагноз: Анкилозирующий спондилит, HLA-B27 ассоциированный, развернутая стадия, с внеаксиальными проявлениями (полиартрит, увеит). До 2018 г. получала короткие курсы метотрексата, сульфасалазина и преднизолона. С 2020 по ноябрь 2022 г. проводилась терапия ГИБП адалимумабом (препарат «Хумира»); известно, что при скрининге на туберкулез в 2020 г. отсутствовали изменения на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК), впоследствии до 2022 г. рентгенологический контроль и иммунологическое тестирование на туберкулез не выполнялись. С сентября 2022 г. у пациентки появились жалобы на кашель, подъем температуры тела до 39,0°C. При рентгенологическом исследовании выявлены изменения в легких. С подозрением на туберкулез направлена к фтизиатру. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) (препарат диаскин-тест) от 15.11.2022 г. показала сомнительную реакцию (гиперемия 10 мм). С учетом гипертермии

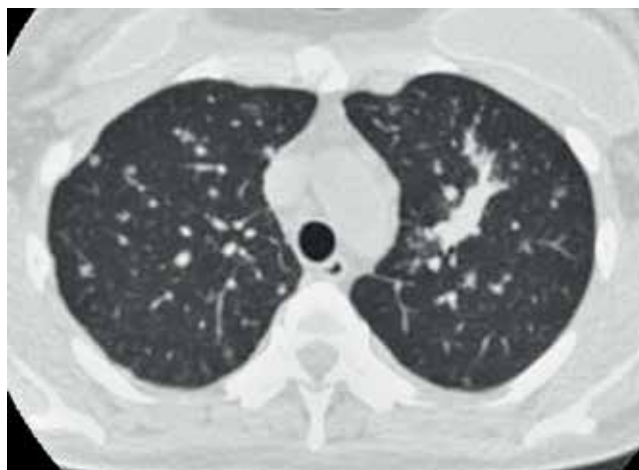


Рис. 1. Пациентка Б., КТ ОГК от 18.11.2022 г. – мелкие перилимфатические очаги обеих легких, зона сливных очагов в верхней доле левого легкого

Fig. 1. Patient B., chest CT dated November 18, 2022: small perilymphatic foci in both lungs and a zone of confluent foci in the left upper lobe

18.11.2022 г. госпитализирована в общесоматический стационар, где при компьютерной томографии (КТ) ОГК выявлены перилимфатические очаги в легочной паренхиме с обеих сторон (рис. 1), умеренная гиперплазия внутригрудных лимфатических узлов всех групп, двусторонний гидроторакс, гидроперикард. Эти изменения трактовали как проявления ревматического процесса.

Проведена терапия дексаметазоном в дозе 8 мг/сут парентерально в течение 33 дней в сочетании с антибактериальной терапией (азитромицин и цефперазон сульбактам по 5 дней). Выписана с клиническим улучшением; однако 03.01.2023 г. вновь экстренно госпитализирована в стационар общей лечебной сети с жалобами на постоянную рвоту. В приоритете диагностического поиска рассматривали метастатический процесс или генерализованный саркоидоз, так как при КТ ОГК и органов брюшной полости (ОБП) от 13.01.2023 г. сохранялись двусторонняя диссеминация в легких с преимущественно перилимфатическим распространением, внутригрудная и внутрибрюшная лимфоаденопатия, гидроперикард, жидкость в левой плевральной полости, асцит, очаги в селезенке; отмечено появление гепатоспленомегалии и увеличения тазовых лимфоузлов. При ультразвуковом исследовании ОБП также выявлены большой объем жидкости, объемные образования в селезенке и структурные изменения большого сальника. Гинекологом при осмотре заподозрено злокачественное новообразование яичника; при колоноскопии обнаружены изъязвления ободочной кишки, деформация и сужение ее ректосигмоидного отдела, а также сигмовидной кишки. С предварительным диагнозом «Канцероматоз брюшины без выявленного первоначального источника, метастатическое поражение

легких, селезенки» продолжено обследование в онкологическом отделении. При фибробронхоскопии (ФБС) от 17.01.2023 г. выявлен диффузный двусторонний бронхит; при исследовании материала чрезбронхиальной биопсии легкого морфологически установлено неспецифическое воспаление, при цитологическом исследовании обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ). В дальнейшем КУМ выявили при микроскопии мокроты от 21.01.2023 г.

Пациентка госпитализирована во фтизиатрическое учреждение – клинику № 2 МНПЦ БТ ДЗМ 25.01.2023 г., где в тот же день по результатам ПЦР мокроты диагностирована новая коронавирусная инфекция. На момент поступления из жалоб – похудание на 10 кг за последние 6 месяцев, при физикальном обследовании – жесткое дыхание и сухие хрипы при аускультации легких; SpO₂ – 96%. В анализах крови при поступлении – лейкоциты 12*10⁹/л, нейтрофилез – 82%, лимфопения – 4%, гемоглобин – 108 г/л, СОЭ – 63 мм/ч, С-реактивный белок – 121 мг/л, Д-димер – 2020 нг/мл.

При КТ ОГК, ОБП и головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием 28.01.2023 г. отмечена отрицательная динамика. В легких – в виде нарастания очагов диссеминации с увеличением размеров с 5 мм до 8 мм, появления левостороннего выпота с толщиной слоя до 10 мм, и более (рис. 2А.), слияния очагов с формированием лобулярных уплотнений в верхних отделах легких, нарастания количественной внутригрудной лимфаденопатии с размером лимфатических узлов не более 9 мм.

В брюшной полости межпечельно и в малом тазу – умеренное количество выпота (Рис. 2Б.), гиперваскуляризация брыжейки и утолщение листков брюшины до 2 мм, увеличение лимфа-



Рис. 2А. Пациентка Б., КТ ОГК от 28.01.2023 г. – описание в тексте

Fig. 2. A. Patient B., chest CT dated January 28, 2023 – description provided in the text



Рис. 2Б, В. Пациентка Б., КТ ОБП и малого таза с контрастированием от 28.01.2023 г. Б – асцит, В – нарастание количества очагов в селезенке

Fig. 2. B,C Patient B., abdominal and pelvic contrast-enhanced CT dated January 28, 2023. B – ascites; C – increase in the number of splenic foci

тических узлов ворот печени и селезенки, перипанкреатической и парааортальной групп размером до 20 мм с измененной структурой за счет контрастированной капсулы; селезенка с множественными гиповаскулярными очагами 7-20 мм в диаметре (Рис. 2В.). В верхнем полюсе правой почки определялось вытяжение паренхимы до 1 мм с включением кальцината, чашечка на этом уровне деформирована до 12 мм; в проекции придатков – мультикистозные структуры размерами 27x40 мм. В веществе головного мозга в области затылочной доли левой гемисферы определялся очаг до 7 мм в диаметре со слабым кольцевым типом накопления контраста.

С учетом генерализации процесса по клинико-рентгенологическим проявлениям, данным анамнеза о синкопальном состоянии от декабря

2022 г., наличия очага в левой гемисфере головного мозга, 30.01.2023 г. пациентке выполнена люмбальная пункция. При исследовании: ликвор бесцветный, прозрачный, цитоз 3/3 (лимфоциты – 3), эритроциты не обнаружены. Реакция Панди отрицательная; белок – 0,28 г/л, глюкоза – 3,0 ммоль/л, хлориды – 123 ммоль/л, калий – 2,8 ммоль/л, натрий – 143 ммоль/л. Методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены, посев на микобактерии туберкулеза (МБТ) – отрицательный, ДНК МБТ не обнаружены; ДНК цитомегаловируса, *T. gondii*, вируса Эпштейна-Бара не обнаружены.

На основании данных обследования установлен диагноз: «Генерализованный туберкулез: туберкулезный энцефалит, активная фаза, диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации. МБТ+ в мокроте, с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации, туберкулез периферических л/узлов (надключичная группа справа) – активная фаза, туберкулез органов брюшной полости (кишечника, селезенки, активная фаза, внутрибрюшных лимфоузлов – фаза абсцедирования), туберкулез мочевой системы (паренхимы почек, МБТ+ в моче), туберкулез гениталий?, полисерозит (гидроперикард, гидроторакс, асцит). 1 ГДН». Туберкулез гениталий в дальнейшем не подтвердился, диагностированы кисты яичников.

С января 2023 г. начата противотуберкулезная химиотерапия (ПТХТ) по режиму лечения туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью, модифицированному с учетом переносимости препаратов пациенткой, сопутствующей патологии и характера процесса: амикацин (Am), левофлоксацин (Lfx), меропенем (Mr), изониазид (H) в/в – (18 доз), далее лизезолид (Lzd), Mr, Lfx (21 доза) в сочетании с кортикостероидной терапией (преднизолон 15мг/сут – весь период лечения в стационаре), в том числе и как базовая терапия анкилозирующего спондилита. При культуральном исследовании мокроты от 26.01.2023 г. и 01.02.2023 г. на плотных средах получен рост МБТ с сохраненной чувствительностью к стрептомицину, рифампицину, изониазиду, этамбутолу, канамицину, капреомицину, циклосерину, офлоксацину и ПАСК (соответственно S, R, H, E, Km, Cs, Sm, Ofx, PAS). С 06.03.2023 г. все противотуберкулезные препараты были отменены в связи с развитием генерализованной аллергической крапивницы. С 14.03.2023 г. поэтапно введены вновь Lfx, Cs, R и Am (приняла 100 доз). При попытке возобновить H и Mr вновь развилась аллергическая реакция в виде кожной сыпи. С 23.06.2023 г. получала моксифлоксацин (Mfx) (Lfx отменен в связи с артралгией), Cs, R, Am – (33 дозы). С 27.07.2023 г. в связи с ототоксической реакцией Am отменен, продолжила прием Mfx, Cs, R, введен

протионамид (Pto) (60 доз). Всего по интенсивной фазе режима лекарственно-чувствительного туберкулеза получено 232 дозы.

На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика в виде купирования симптомов интоксикации (стойкая нормализация температуры, увеличение массы тела на 7 кг, отсутствие диспептических проявлений). Зафиксировано прекращение бактериовыделения (мокрота, всего 6 проб с 01.03.2023 по 13.09.2023 гг.): КУМ методом люминесцентной микроскопии и рост МБТ при посеве не обнаружены. При КТ ОГК, ОБП и головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием от 22.09.2023 г. – полное рассасывание очагов в головном мозге, уменьшение внутригрудных и внутрибрюшных лимфатических узлов, частичное рассасывание очагово-инфильтративных изменений в легких, формирование кальцинатов в верхних бронхопulмональных лимфоузлах слева и множественных разнокалиберных в селезенке, кальцината верхнего полюса правой почки; полный регресс полисерозита.

В сентябре 2023 г. пациентка переведена на амбулаторную фазу продолжения химиотерапии; до 22.01.2024 г. получала R, Cs, Mfx, Pto до завершения полного курса противотуберкулезной химиотерапии, признанного эффективным. Далее наблюдение в 3 группе диспансерного наблюдения (ГДН). В качестве базисного противореumatического средства получала преднизолон 10 мг в сутки. Далее в условиях филиала МНПЦ БТ по месту жительства проведены противорецидивные курсы с включением Cs и R с положительной динамикой по КТ ОГК от 15.01.2025 г. в виде дальнейшего рассасывания очагов в обоих легких (рис. 3).

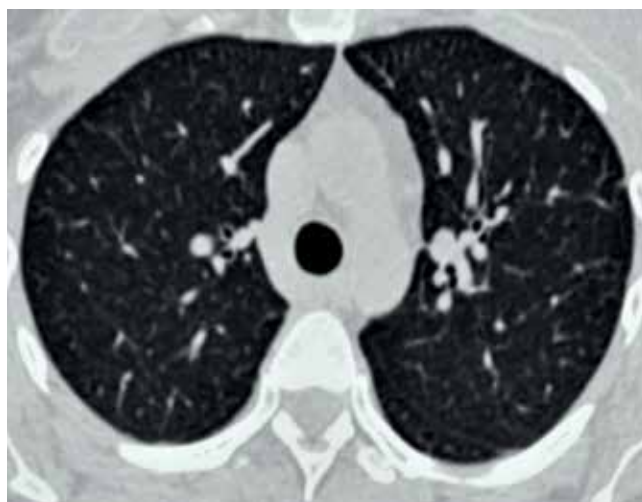


Рис. 3. Пациентка Б., КТ ОГК 15.01.2025 г. – практически полное рассасывание очагов в обоих легких на фоне проведенной противотуберкулезной терапии

Fig. 3. Patient B., chest CT dated January 15, 2025: near-complete resolution of foci in both lungs following anti-tuberculosis therapy

Клиническое наблюдение 2

Пациент Л., мужчина 50 лет, непостоянный житель Москвы. В 1989 г. установлен диагноз анкилозирующего спондилита, по поводу которого получал сульфасалазин, глюкокортикостероиды внутрисуставно и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с недостаточным эффектом. В 2013 г. при планировании терапии ГИБП обследован у фтизиатра. После получения положительного результата пробы с АТР (препарат диаскинтест) папула 12 мм, дополнительно выполнен тест *in vitro*, основанный на высвобождении Т-лимфоцитами интерферона- γ (Иммунотест), дважды показавший отрицательный результат (повторно в июле 2014 г.). По этой причине превентивная противотуберкулезная терапия не проводилась. С учетом отсутствия клиничко-рентгенологических проявлений туберкулеза (по данным КТ ОГК в апреле 2016 г.) в мае 2016 г. была инициирована терапия ГИБП из группы ингибиторов ФНО- α (назначен инфликсимаб). После третьего введения инфликсимаба в июне 2016 г. отмечено повышение температуры с нормализацией после антибактериальной терапии (курса азитромицина с амоксициллином). В сентябре 2016 г. (через месяц после четвертого введения инфликсимаба) у пациента появились лихорадка и потливость. На фоне лечения цефтриаксоном и метронидазолом по поводу предполагаемой пневмонии температура тела снизилась, но сохранялся астенический синдром с потерей массы тела до 12 кг. В октябре 2016 г. при КТ ОГК и ОБП выявлено увеличение внутригрудных лимфоузлов, гидроперикард и асцит. Госпитализирован в стационар г. Владимира с 18.10.2016–10.11.2016 гг., где дополнительно при КТ ОГК диагностированы правосторонний гидропневмоторакс, двусторонняя полисегментарная пневмония, гепатоспленомегалия с множественными гиподенсивными участками в паренхиме. Пациенту произведен торакоцентез справа с эвакуацией до 300 мл прозрачного темно-оранжевого экссудата, проведена антибактериальная терапия (цефалоспирин, Ам, Lfx) в течение 7 дней с положительным эффектом. Материал плеврального выпота на МБТ не исследовали.

При проведении КТ ОГК в динамике (от 16.12.2016 г. и 08.02.2017 г.) отмечено дальнейшее увеличение внутригрудных лимфатических узлов, появление ателектаза средней доли, диссеминации в легких. Пациент был госпитализирован в Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена с подозрением на онкологический процесс, где 08.02.2017 г. проведена фибробронхоскопия, выявлены изменения в среднедолевом бронхе с сужением его просвета, однако информативный материал получен не был. В связи с чем 21.02.2017 г. выполнена трансторакальная биопсия образования верхней доли правого легкого, при цитологическом исследовании выявлено гра-

нулематозное воспаление легочной ткани. На МБТ биосированный материал не исследовали. В связи с тем, что клиничко-рентгенологическая картина не позволяла полностью исключить неопластический процесс, предпринята повторная трансторакальная пункция легкого из зоны гранулематозного воспаления, но диагностически значимый материал не был получен. При повторной ФБС 15.03.2017 г. в материале чрезбронхиальной биопсии правого легкого вновь обнаружены элементы гранулематозного воспаления, в большей степени соответствующие туберкулезу (мелкие эпителиоидно-клеточные гранулемы и гигантские многоядерные клетки типа Лангханса, фрагменты специфических грануляций с распространенным казеозным некрозом и примесью распавшихся сегментоядерных нейтрофилов, участком фиброзной капсулы), а при окраске препаратов по Цилю-Нильсену в ткани легкого обнаружены единичные КУМ, методом ПЦР выделена ДНК МБТ.

Консультирован в МНПЦ БТ ДЗМ, где рекомендован перевод в противотуберкулезное учреждение с подозрением на генерализованный туберкулез. Так как состояние пациента ухудшилось, гипертермия достигла 39°C, сохранялся кашель со скудной слизистой мокротой, имели место признаки генерализации процесса по данным КТ ОГК и ОБП, положительные результаты экспресс-анализа на ДНК МБТ в мокроте, 28.03.2017 г. пациент был госпитализирован в стационар МНПЦ БТ ДЗМ. Проведено комплексное обследование. В смыве из бронхов обнаружены КУМ, методом посева определялся рост МБТ с устойчивостью к стрептомицину. В мокроте МБТ не определялись никакими методами исследования. По результатам комплексного обследования был установлен диагноз: «Генерализованный туберкулез: туберкулез ВГЛУ, осложненный лимфогематогенной диссеминацией, правосторонним экссудативным плевритом, в фазе начавшегося рассасывания, МБТ (-), ЛУ к S, туберкулез мочеполовой системы (кавернозный туберкулез правой почки, туберкулез предстательной железы и семенных пузырьков, туберкулезный эпидидимит справа). Диагноз туберкулеза мочеполовой системы был подтвержден результатами КТ с контрастированием органов мочеполовой системы и результатами гистологического исследования удаленного придатка яичка справа. Операция эпидидимэктомии справа проведена 13.06.2017 г. В связи с гепатотоксическими реакциями на рифампицин и пиразинамид лечение проводилось по индивидуализированной схеме (Н, Mfx, Lzd, Trd, Pas) до 257 доз в интенсивной фазе; в фазе продолжения назначены три препарата (Н, Cs, Pas). Изониазид вскоре отменен в связи с полинейропатией. В результате лечения отмечалось купирование интоксикационного и бронхолегочного синдромов, достигнута положительная динамика по данным КТ ОГК от 29.11.2017 г. и 20.03.2018 г.



Рис. 4. Пациент Л., КТ ОБП от 2017 г. –
туберкулезный абсцесс брюшины

Fig. 4. Patient L., abdominal CT dated 2017: tuberculous peritoneal abscess

в виде значительного рассасывания очагов в обоих легких, формирования фиброателектаза средней доли, нормализации размеров ВГЛУ с отложением кальция. Отмечалось стойкое отсутствие бактериовыделения – и по результатам исследования мокроты, и смывов из бронхов. Курс лечения завершен как эффективный в 2019 г. (общая длительность составила 24 месяца), пациент переведен в 3 ГДН. Состояние сохранялось удовлетворительным, для купирования суставного синдрома использовали только нестероидные противовоспалительные средства.

В августе 2020 г. при плановом ультразвуковом обследовании и далее КТ ОБП (рис. 4) выявлено округлое образование 9,6x8,1 см в передних левых отделах брюшной полости, с четкими контурами, жидкостной плотностью, неоднородной структуры. Госпитализирован в стационар общей лечебной сети, где произведена пункционная биопсия образования, получено гнойное содержимое, цитологических данных за злокачественное образование не выявлено. Этиология образования оставалась неясной.

С целью исключения специфического процесса в брюшной полости госпитализирован в МНПЦ БТ ДЗМ. Проведена 09.10.2020 г. лечебно-диагностическая операция: лумболапаротомия слева, ревизия забрюшинного пространства слева и брюшной полости, получена биопсия казеозных брыжеечных лимфатических узлов и участков патологически измененного большого сальника и брюшины. В операционном материале были обнаружены КУМ (позднее получен рост МБТ и ДНК МБТ с сохраненной чувствительностью к H, R и Fq по данным молекулярно-генетического метода). По результатам гистологического исследования операционного материала подтвердилась туберкулезная этиоло-



Рис. 5. Пациент Л., КТ ОБП от 2017 г. –
туберкулезный папиллит правой почки,
туберкулезный уретрит справа

Fig. 5. Patient L., abdominal CT dated 2017: tuberculous papillitis of the right kidney and right-sided tuberculous ureteritis

гия поражения брыжеечных лимфатических узлов, брюшины и сальника.

По данным КТ ОБП имелись признаки туберкулезного папиллита правой почки, туберкулезного уретрита справа (рис. 5), однако в моче МБТ не обнаружены, что, возможно, было связано со снижением функции пораженной почки.

В послеоперационном периоде было начато лечение инъекционными препаратами: Мр с амоксиклавом, Lzd, Mfx, H. От назначения рифампицина решено воздержаться в связи с гепатотоксическими реакциями в анамнезе. Несмотря на лечение, состояние больного ухудшалось. Появились признаки перфорации полого органа. Через 4 дня после первой диагностической операции была выполнена лапаротомия, резекция подвздошной кишки и большого сальника по поводу перфорации язв кишечника. Предполагалась туберкулезная этиология язвенного поражения кишечника, продолжалось лечение в реанимационном отделении.

Больному был подтвержден диагноз: «Генерализованный туберкулез (рецидив): туберкулез органов брюшной полости (туберкулез брюшины, инфильтративная форма, туберкулез большого сальника с формированием абсцесса (КУМ+, ДНК МБТ+), туберкулез внутрибрюшных лимфатических узлов, инфильтративная форма, активная фаза, туберкулез кишечника, инфильтративно-язвенная форма, перфоративная язва подвздошной кишки, активная фаза), туберкулез мочевой системы (туберкулезный папиллит правой почки, активная форма, туберкулезный уретрит справа, инфильтративная форма,

активная фаза, МБТ-». Диагноз установлен на Головной Центральной врачебной комиссии (ЦВК) и на подкомиссии ЦВК по внелегочному туберкулезу. Признаков активности туберкулеза органов дыхания не выявлено.

Состояние ухудшалось, в течение 7 суток применялась продленная ИВЛ с подключением вазопрессоров. У пациента лихорадка приняла гектический характер, нарастали явления системной воспалительной реакции: лейкоцитоз, нарушение азотвыделительной функции почек. Предполагалось прогрессирование туберкулезного процесса в брюшной полости, с интервалом 48 часов были проведены санационные операции: 1) релапаротомия, сегментарная резекция участка подвздошной кишки, илеостомия, назоинтестинальная интубация, санации и дренирование брюшной полости и забрюшинного пространства; 2) операция релапаротомия, санации и дренирование брюшной полости; 3) релапаротомия, энтеропексии, наложение подвесной энтеростомы по Майделю, санации и дренирование брюшной полости и забрюшинного пространства. Результаты исследования отделяемого из брюшной полости на неспецифическую флору были отрицательными.

Ситуация принимала угрожающий характер. В брыжейке и большом сальнике гистологически сохранялись организованные (инкапсулированные) милиарные казеозно-некротические очажки, тотальный организующийся туберкулезный казеозный лимфаденит мезентериальных лимфатических узлов (туберкулезный мезентерит, оментит, мезаденит с явлениями организации). Помимо этого, при гистологическом исследовании операционного материала установлена микотическая (*Candida spp.*) этиология подострого язвенного дефекта кишки, а признаков туберкулезного воспаления не было. Назначение вориконазола улучшило состояние пациента: температура постепенно снижалась, исчезла необходимость в вазопрессорной поддержке, снижались показатели активности системной воспалительной реакции. Больной был экстубирован и через 18 дней лечения в отделении анестезиологии и реанимации переведен в палату хирургического отделения.

Лечение продолжалось с минимальным количеством пероральных препаратов в связи с наличием у больного высокой илеостомы, не позволяющей надеяться на полное всасывание перорально введенных препаратов (Lzd, Lfx, H, E, Cs). Схема лечения требовала постоянной коррекции в связи с нежелательными реакциями: через 2 месяца отмечено развитие панцитопении, миелотоксическая реакция со снижением гемоглобина до 41 г/л, потребовавшие отмены линезолида и левофлоксацина. Учитывая медленный тип ацетилирования у пациента, суточную дозу H пришлось снизить до 0,3 г. В течение третьего и четвертого меся-

ца лечения на фоне коррекции гипоальбуминемии и панцитопении и под контролем состояния и биохимических показателей функции печени в схему удалось добавить внутривенные введения рифампицина. Через четыре месяца лечения проведена операция лапаротомии, парциального адгезиолизиса, наложения илео-илеоанастомоза. В послеоперационном периоде в связи с невозможностью перорального приема продолжено лечение парентерально: Mr, H, R, каспофунгин. По мере восстановления перорального питания возобновлен прием Cs, E.

Подтвержденный в дальнейшем морфологическими и микробиологическими методами системный кандидоз с поражением дыхательных путей, слизистых полости рта, кишечника и мочевых путей у пациента потребовал длительной (в течение 8 месяцев) антимикотической терапии (вориконазол, флуконазол, каспофунгин, микофунгин) с учетом лекарственной чувствительности выявленных возбудителей. Интенсивная фаза химиотерапии (380 доз) была завершена, пациент переведен на фазу продолжения (всего 372 дозы) по схеме H (0,3), Mfx, Cs, E, а 22.11.2022 г. по решению ЦВК курс лечения расценен как эффективный и пациент переведен в 3 ГДН. Далее продолжил наблюдение у фтизиатра по месту жительства в регионе. Из противоревматических средств получал только НПВС.

Комментарий

Наблюдения демонстрируют трудности диагностики и лечения туберкулеза у иммунокомпрометированных пациентов, получающих ГИБП из группы ингибиторов ФНО-α.

Терапия ингибиторами ФНО-α требует обязательного скрининга для выявления латентной туберкулезной инфекции и обследования на туберкулез до инициации лечения ГИБП, а затем мониторинга туберкулеза на фоне многолетнего использования данных препаратов [2, 11]. Скрининговые мероприятия в представленных клинических примерах до и во время лечения ГИБП выполнены не полностью или отсутствовали. Превентивное противотуберкулезное лечение не проведено, в одном случае имел место сомнительный результат пробы с АТР – гиперемия 10 мм, а в другом – неоправданная ориентация на отрицательный результат IGRA-теста (иммунотест) при наличии положительного результата пробы с АТР. Проведение превентивного противотуберкулезного лечения до инициации ГИБП важно при любых положительных иммунологических ответах [2]. На наш взгляд, особого контроля требуют сомнительные результаты иммунологического скрининга, так как в момент первичного обследования популяция активно метаболизирующих микобактерий может быть незначительной или иммунный ответ пода-

влен в условиях текущего аутоиммунного заболевания.

У обоих пациентов имело место удлинение сроков диагностики туберкулеза до 3-3,5 месяцев за счет выраженных клинических проявлений воспаления (лихорадка, полисерозит, генерализованная лимфаденопатия), предполагаемого онкологического поиска. Атипичные клинко-рентгенологические проявления вынуждали продолжать и усиливать базисную глюкокортикостероидную терапию, что способствовало прогрессированию и генерализации туберкулеза. На время лечения туберкулезного процесса требовалась отмена терапии генно-инженерными биологическими препаратами активного ревматического заболевания, что также ухудшало качество жизни пациентов. Учитывая особенности фармакокинетики и фармакодинамики препаратов при многокомпонентной и длительной противоту-

беркулезной терапии у пациентов с системной патологией, лечение их весьма затруднено. Терапия сопряжена с плохой переносимостью, развитием жизнеугрожающих состояний, связанных с прогрессированием туберкулеза, а также присоединением микотической и другой инфекции.

На наш взгляд, в случае развития гектической лихорадки, полисерозита, лимфаденопатии любой локализации у больного с отрицательными или сомнительными иммунологическими пробами на туберкулез на фоне терапии ГИБП, особенно ингибиторами ФНО- α , целесообразно сразу начинать противотуберкулезную терапию *ex juvantibus* до получения убедительного подтверждения туберкулеза за счет лимфогематогенного распространения и склонности к поражению лимфатических узлов и серозных оболочек [1].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С.Е., Лукина Г.В. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Методические рекомендации № 133 ДЗМ, Москва, 2018. URL: www.rheumatolog.ru/files/natrec21.pdf [Дата обращения 27.06.2025].
2. Матиевская Н. В., Кроткова Е. Н., Прокопчик Н. И., Тищенко Г. В., Цыркунов В. М. Клинико-морфологические особенности и проблемы диагностики генерализованного гематогенного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов // Журнал ГрГМУ. – 2010. – Т. 32, № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-morfologicheskie-osobennosti-i-problemy-diagnostiki-generalizovannogo-gematogennogo-tuberkuleza-u-vich-infitsirovannyh> [Дата обращения 27.06.2025].
3. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. – М.: «Практическая медицина», 2015. – С. 72-73.
4. 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. 677-678. <https://doi.org/10.1080/00365540701877320>
5. Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K.D., et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69, № 3. – P. 522-528. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.118935>
6. Gin A., Dolianitis C. Multidrug resistant miliary tuberculosis during infliximab therapy despite tuberculosis screening // Australas J Dermatol. – 2014. – Vol. 55, № 2. – P. 140-141. <https://doi.org/10.1111/ajd.12053>
7. 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. 1334-1336. <https://doi.org/10.1002/art.20973>
8. 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. <https://doi.org/10.5021/ad.2021.33.1.77>
9. Ortiz Balbuena J., Muñoz Rubio E., Ramos Martínez A. Peritoneal tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis undergoing adalimumab treatment // Med Clin (Barc). – 2017. – Vol. 149, № 8. – P. 368. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.04.001>
10. Saba N.S., Kosseifi S.G., Charaf E.A., Hammad A.N. Adalimumab-induced acute myelogenous leukemia // South Med J. – 2008. – Vol. 101, № 12. – P. 1261-1262. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e318188950a>

REFERENCES

1. Borisov S.E., Lukina G.V. Recommendations for screening and monitoring of tuberculosis infection in patients receiving biologics // Guidelines No. 133 of the Moscow Department of Healthcare. Moscow; 2018. (In Russ.) URL: www.rheumatolog.ru/files/natrec21.pdf. Accessed May 22, 2026.
2. Matievskaya, N.V., Krotkova, E.N., Prokopchik, N.I., Tishchenko, G.V. and Tsyrcunov, V.M. Clinico-morphological features and diagnostic challenges of generalized hematogenous tuberculosis in HIV-infected patients // Journal of the Grodno State Medical University. – 2010. – vol. 32, no. 4. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-morfologicheskie-osobennosti-i-problemy-diagnostiki-generalizovannogo-gematogennogo-tuberkuleza-a-u-vich-infitsirovannyh>. Accessed June 27, 2025.
3. Sigidin Ya.A., Lukina G.V. Biologic therapy in rheumatology. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2015, pp. 72-73. (In Russ.)
4. 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. 677-678. <https://doi.org/10.1080/00365540701877320>
5. Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K.D., et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69, № 3. – P. 522-528. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.118935>
6. Gin A., Dolianitis C. Multidrug resistant miliary tuberculosis during infliximab therapy despite tuberculosis screening // Australas J Dermatol. – 2014. – Vol. 55, № 2. – P. 140-141. <https://doi.org/10.1111/ajd.12053>
7. 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. 1334-1336. <https://doi.org/10.1002/art.20973>
8. 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. <https://doi.org/10.5021/ad.2021.33.1.77>
9. Ortiz Balbuena J., Muñoz Rubio E., Ramos Martínez A. Peritoneal tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis undergoing adalimumab treatment // Med Clin (Barc). – 2017. – Vol. 149, № 8. – P. 368. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.04.001>
10. Saba N.S., Kosseifi S.G., Charaf E.A., Hammad A.N. Adalimumab-induced acute myelogenous leukemia // South Med J. – 2008. – Vol. 101, № 12. – P. 1261-1262. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e318188950a>

11. Solovic I., Sester M., Gomez-Reino J.J., Rieder H.L., Ehlers S., Milburn H.J., Kampmann B., Hellmich B., Groves R., Schreiber S., et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement // *Eur Respir J.* – 2010. – № 36. – P. 1185–1206.
12. Vonkeman H.E., van der Valk P.D., Mulder L., van de Laar M.A. Fatale miliaire tuberculose tijdens behandeling met infliximab // *Ned Tijdschr Geneeskd.* – 2002. – Vol. 146, № 25. – P. 1196–1199.
13. Yoo W.H. Multiple organ tuberculosis of lung, pleura, and peritoneum in ankylosing spondylitis during adalimumab therapy // *Rheumatol Int.* – 2012. – Vol. 32, № 3. – P. 787–790. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1357-x>
11. Solovic I., Sester M., Gomez-Reino J.J., Rieder H.L., Ehlers S., Milburn H.J., Kampmann B., Hellmich B., Groves R., Schreiber S., et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement // *Eur Respir J.* – 2010. – № 36. – P. 1185–1206.
12. Vonkeman H.E., van der Valk P.D., Mulder L., van de Laar M.A. Fatale miliaire tuberculose tijdens behandeling met infliximab // *Ned Tijdschr Geneeskd.* – 2002. – Vol. 146, № 25. – P. 1196–1199.
13. Yoo W.H. Multiple organ tuberculosis of lung, pleura, and peritoneum in ankylosing spondylitis during adalimumab therapy // *Rheumatol Int.* – 2012. – Vol. 32, № 3. – P. 787–790. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1357-x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»
107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел.: +7 (499) 268-00-05

Макарова Наталья Владимировна

К. м. н., врач-фтизиатр Городского
клинико-диагностического центра
E-mail: nmyke@mail.ru

Гунтупова Лидия Доржиевна

Д. м. н., заведующая Городским клинико-диагностическим
центром
E-mail: guntupov@mail.ru

Калинина Марина Валериевна

К. м. н., врач-фтизиатр туберкулезного хирургического
отделения № 2 Клиники № 2
E-mail: marina-kalynina@yandex.ru

Касенова Кумус Кожамсейтовна

Врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения № 6
Клиники № 2
E-mail: kasenovakumus@gmail.ru

ГБУЗ «Московский клинический научный центр
им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города
Москвы»
111123, г. Москва, улица Новогиреевская, д. 1, к. 1
Тел.: +7 (495) 304-30-39

Лукина Галина Викторовна

Д. м. н., профессор, руководитель отдела ревматологии
E-mail: GVL3@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control
of the Moscow Government Department of Health
10 Stromynka St., 107014 Moscow, Russian Federation
Tel.: +7 (499) 268-00-05

Natalia V. Makarova

Candidate of Medical Sciences, Phthisiatrician,
City Clinical Diagnostic Center
Email: nmyke@mail.ru

Lidia D. Guntupova

Doctor of Medical Sciences, Head of the City Clinical
Diagnostic Center
Email: guntupov@mail.ru

Marina V. Kalinina

Candidate of Medical Sciences, Phthisiologist, 2nd Tuberculosis
Surgical Department, Clinic No. 2
Email: marina-kalynina@yandex.ru

Kumus K. Kasenova

Phthisiologist, 6th Tuberculosis Pulmonary Department,
Clinic No. 2
Email: kasenovakumus@gmail.ru

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow
Government Department of Health
1 Novogireevskaya St., Bldg. 1, 111123 Moscow,
Russian Federation
Tel.: +7 (495) 304-30-39

Galina V. Lukina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Rheumatology Department
Email: GVL3@yandex.ru

Поступила 30.06.2025

Submitted as of 30.06.2025