

УДК 616-002.77-053.2-06:616-002.5-085.28-084

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-34-36

Эффективность превентивной противотуберкулезной терапии у детей с аутоиммунными системными заболеваниями

А.В. Казаков¹⁻³, Е.К. Дементьева¹, Н.И. Клевно^{1,2}, А.Д. Пахлавонова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия; ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия; ³Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия

Цель: оценить эффективность превентивного противотуберкулезного лечения у детей с аутоиммунными системными заболеваниями, получающих иммуносупрессивные препараты. **Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование с участием 59 детей в возрасте до 17 лет, получавших лечение по поводу ревматических заболеваний в профильном медучреждении и направленных на консультацию к фтизиатру в связи с высоким риском развития туберкулеза. С помощью алгоритма действий врача по результатам скрининга определялись показания к назначению превентивной противотуберкулезной терапии. В дальнейшем, у этих детей оценивалась частота развития активного туберкулеза. **Результаты.** У детей, получавших иммуносупрессивные препараты показана высокая эффективность профилактических противотуберкулезных мероприятий: у всех пациентов за два года наблюдения активного туберкулеза не выявлено. **Заключение.** Профилактические противотуберкулезные мероприятия, разработанные для детей, получающих иммуносупрессивные препараты, позволяют значительно снизить риск активного туберкулезного процесса.

Ключевые слова: туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, аутоиммунные системные заболевания, генно-инженерные биологические препараты

Поступила в редакцию 15.12.2020 г. Получена после доработки 30.12.2020 г.

Для цитирования: Казаков А.В., Дементьева Е.К., Клевно Н.И., Пахлавонова А.Д. Эффективность превентивной противотуберкулезной терапии у детей с аутоиммунными системными заболеваниями. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:34–6. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-34-36

Для корреспонденции: Казаков Алексей Владимирович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (127473, г. Москва, ул. Достоевского, 4/2); ORCID: 0000-0003-2367-545X; e-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru

The effectiveness of preventive anti-tuberculosis therapy for children with autoimmune systemic diseases

A.V. Kazakov,¹⁻³ E.K. Dementieva,¹ N.I. Klevno,^{1,2} A.D. Pakhlavonova¹

¹National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ³National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Objective: To estimate the effectiveness of the preventive tuberculosis treatment among children having autoimmune systemic diseases who get immunosuppressive therapy. **Methods:** A cohort study of 59 participants under 17 years old was conducted. They got treatment for their rheumatic diseases in specialized medical institutions and were sent for phthisiatrician consultation because of the high risk of tuberculosis progression. Thanks to the doctor's scheme of actions and according to the screening results the preventive anti tuberculosis therapy was prescribed. Then the frequency of active tuberculosis progression was estimated. **Results:** There is a high level of effectiveness of the preventive anti-tuberculosis measures among children who get immunosuppressive therapy: there were no cases of active tuberculosis. **Conclusions:** Preventive anti-tuberculosis measures developed for children getting immunosuppressive drugs allow reducing the risk of active tuberculosis progression significantly.

Keywords: tuberculosis, latent tuberculosis infection, autoimmune systemic diseases, genetically engineered biologic drugs

Received 15 December 2020; Revised 30 December 2020

For citation: Kazakov AV, Dementieva EK, Klevno NI, Pakhlavonova AD. The effectiveness of preventive anti-tuberculosis therapy for children with autoimmune systemic diseases. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:34–6. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-34-36

Corresponding author: Alexey V. Kazakov, MD, PhD, senior researcher, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases (4/2 Dostoevskogo St., Moscow, 127473, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-2367-545X; e-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru

Туберкулез (ТБ) по-прежнему остается заболеванием, которое входит в Топ-10 рейтинга причин смерти во всем мире и считается лидером среди причин смерти от инфекционных заболеваний, что определяет его как одну из глобальных проблем здравоохранения [1]. Высокий уровень инфицированности населения способствует тому, что вероятность заболевания ТБ

остается на достаточно высоком уровне [1, 2]. В разных странах от 3 до 25 % новых случаев ТБ регистрируется до 15-летнего возраста [1]. У детей с ревматическими болезнями, которые получают иммуносупрессивную терапию, в том числе генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), риск возникновения активного ТБ повышается [3–8]. Для здоровых детей используются

общепринятые методы выявления ТБ: туберкулинодиагностика в возрасте до 7 лет и проба с туберкулезным рекомбинантным аллергеном с 8-летнего возраста [9, 10]. В группах высокого риска, к которым относятся пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, эффект превентивного противотуберкулезного лечения часто оказывается недостаточным [8], что диктует необходимость индивидуального подхода с применением комплексного алгоритма обследования.

Цель исследования: оценить эффективность превентивного противотуберкулезного лечения у детей с аутоиммунными системными заболеваниями, получающих иммуносупрессивные препараты.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование 59 детей в возрасте до 17 лет, получавших лечение по поводу ревматических заболеваний и направленных на консультацию в НМИЦ здоровья детей с января по сентябрь 2018 г. Факт развития/неразвития туберкулезного процесса у этих пациентов отслеживался на протяжении двух лет (по сентябрь 2020 г.). Объектом исследования служила медицинская карта стационарного больного. Родители (законные представители) детей давали информированное согласие на использование результатов обследования в медицинских, научных и образовательных целях.

В зависимости от результата пробы с туберкулезным рекомбинантным аллергеном или интерферонового теста часть детей получала превентивное лечение: два противотуберкулезных препарата в течение 3–6 месяцев. Повторное комплексное обследование проводилось два раза в год и включало компьютерную томографию органов грудной клетки. При наличии положительных результатов реакции Манту, отрицательных результатов пробы с «Диаскинтестом» и при отсутствии изменений в легких выставлялся диагноз: «Инфицирован микобактериями туберкулеза». При положительной пробе с «Диаскинтестом» и отсутствии изменений в легких при лучевых методах исследования верифицировалась латентная туберкулезная инфекция. Диагноз активного ТБ определялся результатами иммунологических проб и соответствующей рентгенологической картиной.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Выполнялись обработка вариационных рядов, вычисление выборочной средней. Пороговый уровень статистической значимости принимался за 0,05. Достоверность различий оценивали по критерию Пирсона (χ^2).

Результаты исследования

На момент назначения иммуносупрессивной терапии большинство детей были инфицированы *Mycobacteria tuberculosis*. Проба Манту оказалась положительной у 36 пациентов (61%), сомнительной – у 3 (5%),

отрицательной – у 10 (17%). Еще в 10 случаях получить данные о пробе не представлялось возможным из-за медицинского отвода. Проба с туберкулезным рекомбинантным аллергеном у 44 детей (75%) была отрицательной, у 2 (3%) – сомнительной, и у 6 (10%) – положительной. В 7 случаях (12%) актуальных данных не было. При сомнительной и положительной пробах с туберкулезным рекомбинантным аллергеном устанавливался диагноз латентная туберкулезная инфекция, что определяло 6-месячный курс превентивного лечения. Последнее не назначалось, если пациент уже получал 3- или 6-месячный курс противотуберкулезной терапии в течение ближайших двух лет. Для определения показаний к превентивной терапии использовался разработанный нами алгоритм (рис.).

Большинство детей, как среди получавших превентивную противотуберкулезную терапию, так и среди тех, кому она не была назначена, страдали ювенильным ревматоидным артритом. Кроме того, превентивную терапию получали два пациента с нефротическим синдромом и по одному – с болезнью Крона, болезнью Пертеса, периодической болезнью и геморрагическим васкулитом. В группе не получавших превентивную терапию были два ребенка с псориазом, по одному – с системной склеродермией, болезнью Шейермана и хронической болезнью почек (атипичный гемолитико-уремический синдром). По полу, возрасту и основной нозологической структуре представители обеих групп были сопоставимы (табл.).

Треть детей по поводу основной патологии принимали ГИБП: ингибиторы фактора некроза опухоли (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб) – семь человек, моноклональные антитела к Т-лимфоцитам (абатацепт) – два человека, моноклональные антитела к В-лимфоцитам (ритуксимаб) – четыре человека, моноклональные антитела к интерлейкину-6 (тоцилизумаб) – шесть человек, моноклональные антитела к интерлейкину-1

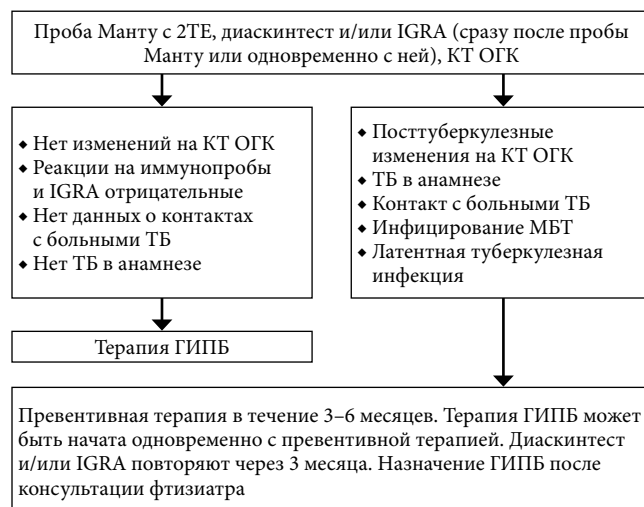


Рис. Алгоритм действий врача по результатам скрининга на латентный туберкулез перед началом терапии ГИБП [8]: КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки, МБТ – микобактерии туберкулеза, ТЕ – туберулиновая единица, IGRA – interferon-gamma release assay (интерфероновый тест на туберкулез).

Таблица

Характеристика пациентов, получавших и не получавших превентивную противотуберкулезную терапию (ПТТ+/-)

Показатель*	ПТТ+		ПТТ-		p	
	абс.	%	абс.	%		
Мужской пол	16	43,0	10	45,5	0,859	
Возраст до 7 лет	6	16,2	4	18,2	0,186 (df=3)	
Возраст 7–11 лет	14	73,0	8	36,4		
Возраст 12–14 лет	2	5,4	5	22,7		
Возраст 14–17 лет	15	40,5	5	22,7		
Основное заболевание	ЮРА	27	73,0	13	59,1	0,250 (df=6)
	НС	2	5,4	–	–	
	НЯК	3	8,1	2	9,1	
	Псориаз	–	–	2	9,1	
	ССД	–	–	1	4,5	
	БК	1	2,7	–	–	
	Редкие нозологии	4	10,8	4	18,2	
Всего:	37	100,0	22	100,0	–	

* БК – болезнь Крона, НС – нефротический синдром, НЯК – неспецифический язвенный колит, ССД – системная склеродермия, ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит.

(канакимумаб) – один человек. Остальные дети получали иммуносупрессивные препараты (метотрексат, пентасу, сульфасалазин, циклофосфан и др.) и глюкокортикостероиды.

После обследования, учитывая дополнительные факторы риска ТБ, 37 пациентам была назначена профилактическая терапия: изониазид 10 мг/кг в сутки и пиразинамид 20 мг/кг в сутки. 6-месячный курс прошли четыре, 3-месячный – 33 человека. Остальным детям противотуберкулезная терапия не проводилась: 19 человек на момент консультации не нуждались в профилактике и три получали профилактическое лечение ранее. В обеих группах пациентов, получавших и не получавших превентивную терапию, в течение последующего года случаев ТБ не зарегистрировано.

Обсуждение полученных данных

Большинство детей, принимавших иммуносупрессивные препараты по поводу основного заболевания (61%), были инфицированы микобактериями ТБ. Следует напомнить, что в 17% случаев проба Манту из-за противопоказаний не выполнялась. Полученные данные позволяют сделать вывод, что инфицированность возбудителями ТБ в популяции может быть значительно выше, чем представляется по данным литературы [1], что определяет актуальность дальнейших исследований данной проблемы. Латентная туберкулезная инфекция на нашем материале была диагностирована у восьми пациентов (13%), из которых четыре ранее проходили превентивное лечение. Это подчеркивает необходимость фтизиатрической настороженности у врачей, которые лечат детей и подростков с аутоиммунными системными заболеваниями.

Отсутствие случаев активного ТБ среди контингента обследованных детей, указывает на то, что

разработанный нами алгоритм может быть рекомендован в качестве инструмента снижения риска активации туберкулезной инфекции на фоне терапии иммуносупрессивными препаратами.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. *Global tuberculosis report 2020*. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> (Accessed 20 December 2020).
2. *Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции*, 2020. [Updated consolidated guidelines for the programmatic management of latent tuberculosis infection; 2020 (In Russ).] URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf?ua=1> (Accessed 20 December 2020).
3. Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):19–27.
4. Singh JA, Cameron C, Noorbalooshi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990):258–65.
5. Keyser FD. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective. *Curr Rheumatol Rev*. 2011;7(1):77–87.
6. Санталова Г.В., Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Бадаева Д.С., Бородулин Б.Е., Гасилина Е.С. Ревматические заболевания и туберкулезная инфекция у детей и взрослых. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(2):50–5. [Santalova GV, Borodulina EA, Kudlay DA, Badaeva DS, Borodulin BE, Gasilina ES. Rheumatic diseases and tuberculosis infection in children and adults. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(2):50–5 (In Russ).]
7. Борисов С. Е., Лукина Г. В., Слогоцкая Л. В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;6:42–50 [Borisov SE, Lukina GV, Slogotskaya LV. Screening and monitoring of tuberculosis infection in rheumatological patients receiving genetically engineered biological drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;6:42–50 (In Russ).]
8. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Казаков А.В., Кудлай Д.А., Севостьянова Т.А., Дементьева Е.К. Превентивное противотуберкулезное лечение снижает риск развития локальных форм туберкулеза у детей, получающих иммуносупрессивную терапию: ретроспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(5):346–51 [Aksenova VA, Klevno NI, Kazakov AV, Kudlay DA, Sevostyanova TA, Dementieva EK. Preventive TB treatment reduces the risk of developing local forms of tuberculosis in children receiving immunosuppressive therapy: a retrospective cohort study. *Questions of Modern Pediatrics*. 2020;19(5):346–51 (In Russ).]
9. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Медников Б.Л. и др. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2009;2:11–6. [Kiselev VI, Baranovsky PM, Rudykh IV, Shuster AM, Martyanov VA, Mednikov BL, et al. Clinical studies of a new skin test “Diaskintest” for the diagnosis of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2009;2:11–6 (In Russ).]
10. Slogotskaya LV, Litvinov V, Kudlay DA, Ovsyankina E, Seltsovsky P, Ivanova D, Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur Respir J*. 2012;40(S56):416.