

УДК: 616-002.5-08-039.71:616-035.2-097

## ТРУДНОСТИ ПРЕВЕНТИВНОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ИММУНОСУПРЕССИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Т.Ю. Салина<sup>1</sup>, Т.И. Морозова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов

<sup>2</sup> ГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Саратов

**Цель.** Оценка состояния жизненно важных органов у пациентов с тяжелой аутоиммунной патологией перед началом превентивной терапии туберкулезной инфекции.

**Методы.** Проведен анализ медицинской документации, результатов клинического и лабораторного обследования 38 больных тяжелыми формами аутоиммунных заболеваний на фоне длительной иммуносупрессивной терапии, направленных в противотуберкулезный диспансер для исключения туберкулезной инфекции. Оценивали частоту и тяжесть коморбидной патологии, результаты гематологических и биохимических показателей крови перед началом превентивной терапии туберкулеза.

**Результаты.** Показания к назначению превентивной терапии определены у 37 (97,4%) пациентов: у 7 (18,4%) были выявлены остаточные посттуберкулезные изменения; у 30 (78,9%) – латентная туберкулезная инфекция. Выявлена высокая частота значимой сопутствующей патологии (в среднем 4,63 нозологий на пациента) с преобладанием заболеваний желудочно-кишечного тракта (54,1%), органа зрения (54,1%) и опорно-двигательного аппарата (75,7%), потребовавших индивидуализации схем превентивной терапии и подбора доз препаратов. После однократного трехмесячного курса превентивной терапии у 27% пациентов отсутствовало угасание пробы с антигеном туберкулезным рекомбинантным, у 32,4% больных сохранялся гиперергический результат.

**Заключение.** Проведение превентивной терапии туберкулеза у больных с тяжелой аутоиммунной патологией требует персонализированного подхода с индивидуальным подбором схем и доз применяемых препаратов, тщательного клиничко-лабораторного мониторинга с последующим длительным наблюдением и оценкой необходимости повторных превентивных курсов.

**Ключевые слова:** туберкулез, аутоиммунные заболевания, иммуносупрессивная терапия, превентивная терапия

**Для цитирования:** Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Трудности превентивной терапии туберкулезной инфекции у больных тяжелой аутоиммунной патологией на фоне длительного иммуносупрессивного лечения // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 25-29. <http://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-2-25-29>

## DIFFICULTIES IN PREVENTIVE THERAPY OF TUBERCULOSIS INFECTION IN PATIENTS WITH SEVERE AUTOIMMUNE PATHOLOGY DURING LONG-TERM IMMUNOSUPPRESSIVE TREATMENT

T. Yu. Salina<sup>1</sup>, T. I. Morozova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Ministry of Health, Saratov

<sup>2</sup> Saratov Regional Clinical TB Dispensary, Saratov

**Aim.** To assess the state of vital organs in patients with severe autoimmune pathology before starting preventive therapy of tuberculosis infection.

**Methods.** Medical records, clinical and laboratory examination results were analysed in 38 patients with severe autoimmune diseases receiving long-term immunosuppressive therapy, which are referred to the TB dispensary to exclude tuberculosis infection. The frequency and severity of comorbid pathology, haematological and biochemical blood parameters before the start of preventive therapy of tuberculosis were assessed.

**Results.** indications for preventive therapy were determined in 37 (97.4%) patients: residual post-tuberculosis changes were detected in 7 (18.4%), latent tuberculosis infection in 30 (78.9%). A high frequency of significant concomitant pathology (on average 4.63 comorbidities per patient) with predominance of gastrointestinal (54.1%), visual (54.1%) and musculoskeletal (75.7%) diseases was revealed, which required individualisation of preventive therapy schemes and correction of drug doses. After a single 3-month course of preventive therapy, 27% of patients did not experience fading of the skin test with a recombinant tuberculosis allergen; 32.4% of patients still had hyperergic results.

**Conclusion.** Preventive therapy of tuberculosis infection in patients with severe autoimmune pathology requires a personalized approach with individual selection of regimens and doses of drugs used, careful clinical and laboratory monitoring, followed by long-term follow-up and assessment of the need for repeated preventive courses.

**Key words:** tuberculosis, autoimmune diseases, immunosuppressive therapy, preventive therapy

**For citation:** Salina T.Yu., Morozova T.I. (2024) Difficulties in preventive therapy of tuberculosis infection in patients with severe autoimmune pathology during long-term immunosuppressive treatment. *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, No 2, pp. 25-29 (In Russ.) <http://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-2-25-29>

## Введение

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) представляют собой обширную категорию заболеваний, которые возникают в результате того, что иммунная система организма ошибочно атакует собственные клетки и ткани, вызывая воспаление и повреждение. Пациенты с некоторыми АИЗ, такими как ревматоидный артрит (РА), псориаз, неспецифический язвенный колит и другие, имеют повышенный риск тяжелых инфекционных заболеваний, в том числе и туберкулеза, чем население в целом [1,7,6], что в основном связано с получаемым ими иммуносупрессивным лечением. Так, многоцентровое исследование, проведенное в Испании, показало четырехкратное увеличение риска развития туберкулеза у больных ревматоидным артритом по сравнению с общей популяцией [7]. За последние 10 лет были разработаны новые классы лекарств для лечения АИЗ, а именно генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) на основе человеческих или химерных антител против цитокинов или рецепторов, играющих ключевую роль в иммуннопатологии. Среди всех биологических препаратов наибольший риск заражения и развития туберкулеза связывают с применением агентов против фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [5,8]. В связи с высоким риском новых случаев туберкулеза или реактивации латентной туберкулезной инфекции на фоне лечения настоятельно рекомендуется соблюдать высокий уровень бдительности [3].

Лечение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) эффективно предотвращает развитие заболевания туберкулезом [3, 4], является оправданным, обоснованным мероприятием и предусмотрено клиническими рекомендациями Минздрава России [2]. Однако проведение превентивной терапии туберкулезной инфекции в амбулаторных условиях у пациентов с тяжелыми АИЗ может быть сопряжено с большими трудностями из-за наличия значительного числа сопутствующих заболеваний, тяжелого течения основного процесса, приема большого числа лекарственных препаратов и риска нежелательных реакций, заставляющих больных досрочно прекращать лечение.

## Цель исследования

Оценка состояния жизненно важных органов (сердечно-сосудистой системы, функции печени, почек, желудочно-кишечного тракта и других) у пациентов с тяжелой аутоиммунной

патологией перед началом превентивной терапии туберкулезной инфекции.

## Материалы и методы

Под наблюдением находилось 38 человек, из них 18 мужчин (47,4%) и 20 женщин (52,6%) в возрасте от 23 до 76 лет. Средний возраст обследованных составил  $51,4 \pm 10,2$  года. У всех пациентов отмечались тяжелые формы АИЗ с высокой степенью активности процесса (II–III): серопозитивный ревматоидный артрит с системными проявлениями и наличием вторичного генерализованного или полиостеоартроза – у 14 (36,9%); анкилозирующий спондилит с явлениями вторичного остеоартроза – у 10 (26,3%), диссеминированный псориаз и псориатический артрит в фазе прогрессирования – у 6 (15,8%), системная красная волчанка с синдромом Шегрена – у 4 (10,5%), склеродермия – у двух (5,3%), рассеянный склероз с наличием пирамидно-мозжечкового синдрома – также у двух пациентов (5,3%). Длительность заболевания варьировала от 2 до 40 лет, в среднем составляла  $14,8 \pm 2,7$  года. Пациенты в течение продолжительного времени получали базисную иммуносупрессивную терапию в высоких дозах, включающую сульфасалазин – у 8 (21,1%) человек, системные глюкокортикостероиды (ГКС) – у 32 (84,2%), из них внутривенную пульс-терапию ГКС у 12 (31,6%), антимаболиты (метотрексат, лефлуноמיד) – у 16 (42,1%), цитостатики (циклофосфан) – у трех (7,9%) и циклоспорин – у двух (5,3%) человек. Некоторые пациенты принимали несколько иммуносупрессивных препаратов одновременно. Лечение ГИБП длительностью от 1 года до 10 лет получали 15 (39,5%) больных. Из них ингибиторы ФНО- $\alpha$  (адалимумаб, галимумаб, инфликсимаб, этанерцепт) получали 11 (28,9%) человек, ингибиторы интерлейкиновых рецепторов – 3 (7,9%), моноклональные антитела к CD 20 антигену – один (2,6%) пациент. Больные направлялись на консультацию в областной клинический противотуберкулезный диспансер ревматологами в связи с появлением положительных результатов иммунологических проб (кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ATP), IGRA-тестов). После консультации фтизиатра им проводилось клинико-рентгенологическое обследование для исключения активного туберкулеза легочной и внелегочной локализации, оценивалось состояние жизненно важных органов по данным осмотра и медицинской документации и решался вопрос о необходимости и возможности

проведения превентивной терапии (химиопрофилактики) туберкулеза.

Статистическая обработка материалов исследования выполнялась с использованием компьютерных программ Microsoft Excel для Windowsxp и Statistica 6. Использовали методики описательной статистики, в том числе вычисление среднего арифметического (M), ошибки среднего арифметического (m), медианы (Me), интервала наименьших (min) и наибольших значений (max).

### Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования кожная проба с АТР выполнена у 32 (84,2%), IGRA-тесты – у 6 (15,8%) пациентов. По данным кожной пробы положительный результат получен у 25 (78,1%) человек, включая гиперергический (папула – 15 мм и более, наличие лимфангоита, везикул) – у 20 (62,5%), отрицательный результат – у 7 (21,9%) человек. Средний размер папулы на пробу с АТР у пациентов с положительными и гиперергическими результатами составил  $16,5 \pm 4,7$  мм, медиана – 16 мм, мода – 20 мм, интервал колебаний – от 10 до 25 мм. Тесты IGRA выполнены у 6 пациентов: у пяти – квантифероновый тест (в одном случае отмечен сомнительный результат, в четырех – положительный) и у одного – тест T-SPOT-TB (положительный результат). Изменения в легких до начала лечения по результатам рентгенографии и компьютерной томографии выявлены у 12 (37,5%) пациентов, из них у трех расценены как интерстициальные пневмонии, обусловленные приемом цитостатиков, у одного выявлена внебольничная пневмония, еще у одного – диссеминированный туберкулез легких, и у 7 человек обнаружены остаточные посттуберкулезные изменения в виде кальцинатов, плотных очагов, фиброза, пневмосклероза и эмфиземы. Таким образом, по результатам обследования в одном (2,6%) случае был выявлен активный туберкулез легких, в 7 (18,4%) – остаточные посттуберкулезные изменения; у 30 пациентов (78,9%) диагностирована латентная туберкулезная инфекция. Превентивная химиотерапия была показана 37 (97,4%) пациентам. Анализ медицинской документации перед началом превентивной терапии выявил сопутствующую или фоновую патологию у всех 37 (100%) пациентов, у каждого обследованного число заболеваний колебалось от одной до 11 нозологий, в среднем на одного больного приходилось 4,63 нозологии; у 16 (43,3%) пациентов одновременно встречалось более 5 различных заболеваний. Осложнения основного процесса выявлены у 14 (37,8%) человек. Распределение сопутствующих заболеваний по нозологиям представлено в таблице 1. Среди сердечно-сосудистой патологии регистрировали острый обширный трансмуральный инфаркт миокарда – у одного пациента (2,7%), миокардиодистрофию – у 3 (8,1%), нарушения ритма сердца – у 4 (10,8%), артериальную гипертензию 2–3-й степени – у 13 (35,1%), ишемическую болезнь сердца –

Таблица 1. Распределение сопутствующих заболеваний у больных с тяжелой аутоиммунной патологией по нозологиям перед началом превентивной противотуберкулезной терапии

Table 1. Distribution of concomitant diseases in patients with severe autoimmune pathology by nosology before the start of preventive anti-tuberculosis therapy

Заболевания Diseases	Частота выявления у больных исследуемой группы Frequency of detection in the study group (n = 37)	
	абс.	%
Сердечно-сосудистой системы Cardiovascular system	20	54,1
Желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal tract	24	64,9
Органа зрения Organ of vision	20	54,1
Мочеполовой системы Genitourinary system	10	27,1
Опорно-двигательного аппарата Musculoskeletal system	28	75,7
Нервной системы Nervous system	4	10,8
Прочие • Others	11	29,7

у двух (5,4%), хроническое легочное сердце – в 4 (10,8%) случаях. По данным ЭКГ и эхокардиографии выявлена гипертрофия левого желудочка у 6 (16,2%) пациентов, блокада ножек пучка Гиса – у 2 (5,4%), аневризма левого желудочка – у 1 (2,7%) больного. Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) преобладала гастропатия, обусловленная приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидных гормонов и цитостатиков – в 6 (16,2%) случаях, хронические гастриты – в 8 (21,6%), язвенная болезнь желудка – в 2 (5,4%), хронический панкреатит – 4 (10,8%), холецистит – в 8 (21,6%), гепатит – в 6 (16,2%), синдром раздраженного кишечника – у двух (5,4%) человек. Обращает на себя внимание высокая частота заболеваний органа зрения (у 20 (54,1%) человек, то есть у каждого второго пациента), которые значительно ограничивали применение у этой категории пациентов этамбутола и были представлены ангиопатией сетчатки – у 10 (27,0%) чел., катарактой – у 8 (21,6%), миопией высокой степени – у 8 (21,6%), пресбиопией – у 4 (10,8%), конъюнктивитами у двух (5,4%), эписклеритом – также у двух (5,4%) пациентов. Реже встречались заболевания мочеполовой системы (10 чел., 27,0%), чаще регистрировали мочекаменную болезнь (8 чел., 21,6%), хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит и кисты почек (по 2 чел., 5,4%). Заболевания нервной системы наблюдались в единичных случаях в виде перенесенного ишемического инсульта – у двух больных (5,4%) и полинейропатии – также у 2 (5,4%) пациентов. Со стороны опорно-двигательного аппарата у 28 (75,7%) пациентов отмечался выраженный

Таблица 2. Результаты гематологического обследования пациентов с тяжелой аутоиммунной патологией перед началом превентивной противотуберкулезной терапии

Table 2. Results of hematological examination of patients with severe autoimmune pathology before the start of preventive anti-tuberculosis therapy

Гематологические показатели Hematological parameters	Среднее значение, М (±m) Average value, M (±m)	Медиана Median	Интервал колебаний Min-max values	Референсные значения Reference values
Эритроциты, млн/мкл Erythrocytes, million/ $\mu$ l	4,5±0,51	4,0	3,53–4,8	3,5–5,7
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	129,6±18.6	134	92–135	115–160
Тромбоциты, тыс/мкл Thrombocytes, thousand/ $\mu$ l	291,6±15,5	241	142–694	150–400
Лейкоциты, тыс/мкл Leucocyte, thousand/ $\mu$ l	12,1±2.5	8	5,6–9,4	4,0–10,0
СОЭ, мм/ч • ESR, mm/h	25,2±4.8	16,5	2–60	10–15

Таблица 3. Результаты биохимических показателей крови пациентов с тяжелой аутоиммунной патологией перед началом превентивной терапии туберкулеза

Table 3. Results of biochemical blood parameters of patients with severe autoimmune pathology before the start of preventive tuberculosis therapy

Гематологические показатели Hematological parameters	Среднее значение, М (±m) Average value, M (±m)	Медиана Median	Интервал колебаний Min-max values	Референсные значения Reference values
Общий белок, г/л Total protein, g/l	73,5±5,9	79,3	65–84	66–88
Альбумин, г/л Albumin, g/l	41,6±3,7	42,0	34–46	35–50
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	5,2±0,83	5,3	4,6–6,6	2,5–8,3
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, $\mu$ mol/l	263,1±69,6	270,5	110–286	140–420
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu$ mol/l	82,2±8,4	80	69–86	44–124
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	5,3±1,0	5,15	4,4–7,5	3,9–6,1
Билирубин общий, мкмоль/л Total Bilirubin, $\mu$ mol/l	12,5±1,9	11,8	9–14,3	5,0–21,0
Аспартатаминотрансфераза, ед/л Aspartate Aminotransferase, units/l	20,9±6.1	19,0	15–28	до 40
Аланинаминотрансфераза, ед/л Aspartate Aminotransferase, units/l	25,5±5.3	19,5	14–53	до 40
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	9,5±5,4	9,8	1,83–47,4	менее 5

болевого синдром, обусловленный основной патологией (ревматоидный и псориатический артрит, анкилозирующий спондилит), и явления вторичного остеоартроза и остеопороза – у 14 (37,8%) больных, значительно затруднявшие применение пиразинамида. К прочим заболеваниям были отнесены ХОБЛ с наличием вторичных бронхоэктазов – у 4 (10,8%) пациентов, лекарственная тромбоцитопения – у 2 (5,4%) человек, сахарный диабет, узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит, рак кожи, токсико-аллергический дерматит – по одному случаю (2,7%). Средние значения гематологических показателей у пациентов с тяжелой аутоиммунной патологией перед началом превентивной терапии туберкулеза представлены в таблице 2. В целом существенных отклонений от нормы по результатам общего анализа крови у большинства пациентов не выявлено; у трех человек отмечен нерезко выраженный тромбоцитоз,

у двух – лекарственная тромбоцитопения, еще у двух – анемия, у четырех – значительно увеличенная СОЭ как проявление активности основного заболевания. Средние значения биохимических параметров крови представлены в таблице 3. Отклонения от нормы выявлены в единичных случаях (у одного пациента зарегистрировано повышение креатинина, еще у одного – повышение трансаминаз). Отсутствие существенных изменений в биохимических и гематологических показателях крови позволили провести однократный курс химиопрофилактики туберкулеза с индивидуальным подбором лекарственных препаратов (изониазид в комбинации с пиразинамидом, изониазид в сочетании с этамбутолом или только изониазид). При необходимости по результатам пробы с АТФ в динамике превентивная терапия была продолжена, у отдельных пациентов проводились повторные курсы.

После однократного (трехмесячного) курса превентивной терапии негитивация пробы с АТР была достигнута только в 2 из 37 случаев (5,4%), уменьшение размера папулы – в 11 (29,7%); размер папулы остался без изменений у 10 (27,0%) пациентов, гиперергическая реакция сохранялась у 12 (32,4%) человек. В двух случаях наблюдалась парадоксальная токсико-аллергическая реакция (по типу идиосинкразии) в виде значительного увеличения размера папулы, появления зуда и лихорадки до 39 °С. Средний размер папулы после лечения составил  $14,6 \pm 5,2$  мм, медиана – 15 мм, мода – 15 мм, интервал колебаний – 0–25 мм. При повторном обследовании и многолетнем (более 5 лет) наблюдении за этими пациентами активный туберкулез легких не был выявлен ни в одном случае.

### Выводы

У всех больных (100%) с тяжелыми АИЗ, включенных в исследование, имелись трудности в подборе химиопрепаратов для проведения превентивной терапии туберкулеза из-за большого числа сопутствующей патологии (в среднем 4,63 нозологий на одного пациента).

У данной категории пациентов обращает на себя внимание высокая частота сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта (54,1%), ограничивающих возможность перорального приема противотуберкулезных препаратов, а также патологии костной системы с выраженным болевым синдромом (75,7%) и патологии органа зрения (54,1%), ограничивающие назначение соответственно пиразинамида и этамбутола.

Отсутствие существенных изменений в гематологических и биохимических показателях позволило провести трехмесячный курс превентивной терапии туберкулеза с индивидуальным подбором схем и доз применяемых препаратов при условии постоянного клинического и лабораторного мониторинга.

Отсутствие угасания кожной пробы с АТР у 27% пациентов и сохранение гиперергических результатов у 32,4% после однократного трехмесячного курса превентивной терапии указывают на необходимость длительного (возможно, многолетнего) наблюдения, проведения повторных курсов и обследования для исключения активации туберкулеза.

### Литература

1. Горлова Е.Е. Патология иммунитета при туберкулезе (обзор литературы) // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 35. – С. 37–44.
2. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» / Утв. Минздравом России. – М., 2022. – 151 с.  
[https://gonktb.mznsro.ru/media/cms\\_page\\_media/5893/klin-rek-tub-vzroslyih-2022\\_1.pdf](https://gonktb.mznsro.ru/media/cms_page_media/5893/klin-rek-tub-vzroslyih-2022_1.pdf)
3. Acevedo-Vásquez E., Ponce de León D., Gamboa-Cárdenas R. Latent infection and tuberculosis disease in rheumatoid arthritis patients // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2009. – Vol. 35, № 1. – P. 163–181.
4. Assefa D.G., Bedru A., Zeleke E.D. et al. Efficacy and safety of different regimens in the treatment of patients with latent tuberculosis infection: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Public Health.* – 2023. – Vol. 81, № 1. – P. 82.  
<https://archpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13690-023-01098-z>
5. Athimni S., Slouma M., Dhahri R. et al. Tuberculosis infection under anti-TNF alpha treatment // *Curr. Drug Saf.* – 2022. – Vol. 17, № 3. – P. 235–240.
6. Bigio J., Viscardi A., Gore G., Matteelli A., Sulis G. A scoping review on the risk of tuberculosis in specific population groups: can we expand the World Health Organization recommendations? // *Eur. Respir. Rev.* – 2023. – Vol. 32 (167). – 220127. <https://doi.org/10.1183/16000617.0127-2022>
7. Carmona L., Hernández-García C., Vadillo C. et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30, № 7. – P. 1436–1439.
8. Ji X., Hu L., Wang Y., Man S. et al. Risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with biological and targeted drugs: meta-analysis of randomized clinical trials // *Chin. Med. J.* – 2022. – Vol. 135, № 4. – P. 409–415.

### Об авторах

**Салина Татьяна Юрьевна** – профессор кафедры фтизиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112

Тел. + 7 (845) 226-56-08

e-mail: SalinaTU@rambler.ru

**Морозова Татьяна Ивановна** – заведующая кафедрой фтизиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, главный врач ГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 410056, г. Саратов, ул. Вольская, д. 22

Тел. + 7 (845) 226-16-90

e-mail: dispans@san.ru