



Особенности ведения больных ревматологическими заболеваниями при ограниченном туберкулезе органов дыхания

О.М. ГОРДЕЕВА, С.Г. СУРКОВА, И.Ю. ШАБАЛИНА, Н.Л. КАРПИНА

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ особенностей ведения больных с ревматологическим заболеванием и ограниченным туберкулезом органов дыхания.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ ведения и лечения 46 больных с ограниченным туберкулезом органов дыхания, из них у 22 (группа «случай») было ревматологическое заболевание и у 24 (группа «контроль») такового не было. Значимых отличий по возрастно-половому составу, распространенности туберкулеза в группах не было.

Результаты. Установлено, что в группе «случай» чаще встречались и другие заболевания – 81,8% против 37,5% в группе «контроль» ($p < 0,05$). В этой же группе преобладали лица с тремя и более сопутствующими заболеваниями – 36,4% против 4,2% в группе «контроль» ($p < 0,05$). В группе «случай» большинство больных наблюдались у ревматолога по поводу ревматоидного артрита – 14/22 чел. (63,6%). На момент выявления туберкулеза все больные с ревматологической патологией получали иммуносупрессивную терапию, они продолжили ее прием в период диагностики и лечения туберкулеза. В обеих группах наблюдения отмечена высокая доля использования инвазивных методик для верификации туберкулеза органов дыхания 45,4% и 62,5% соответственно ($p > 0,05$). По частоте встречаемости лекарственно-устойчивого туберкулеза статистически значимой разницы между группами не выявлено ($p > 0,05$). Установлена возможность успешной химиотерапии ТБ на фоне лечения ревматоидного заболевания (группа «случай»), статистически значимых различий в эффективности с группой «контроль» не было ($p > 0,05$).

Ключевые слова: туберкулез, ревматоидные заболевания, лечение туберкулеза.

Для цитирования: Гордеева О.М., Суркова С.Г., Шабалина И.Ю., Карпина Н.Л. Особенности ведения больных ревматологическими заболеваниями при ограниченном туберкулезе органов дыхания // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 5. – С. 22–29. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-22-29>

Specific Management of the Patients with Rheumatological Diseases and Limited Respiratory Tuberculosis

O.M. GORDEEVA, S.G. SURKOVA, I.YU. SHABALINA, N.L. KARPINA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze specific management of the patients with rheumatological diseases and limited respiratory tuberculosis.

Subjects and Methods. Management and treatment of 46 patients with limited respiratory tuberculosis was compared and analyzed. Of those, 22 patients (Case Group) had rheumatological diseases and 24 patients (Control Group) had no such disorders. There were no significant differences in age, gender, and dissemination of tuberculosis between the groups.

Results. Other diseases were found to be more common in Case Group – 81.8% versus 37.5% in Control Group ($p < 0.05$). In the same group, persons with three or more concomitant diseases predominated – 36.4% versus 4.2% in Control Group ($p < 0.05$). In Case Group, the majority of patients were managed by a rheumatologist due to rheumatoid arthritis – 14/22 people (63.6%). At the time of tuberculosis detection, all patients with rheumatological pathology were receiving immunosuppressive therapy; they continued taking it while tuberculosis was diagnosed and treated. In both observation groups, a high proportion of invasive techniques used to verify respiratory tuberculosis was noted: 45.4% and 62.5%, respectively ($p > 0.05$). There was no statistically significant difference in incidence of drug-resistant tuberculosis between the groups ($p > 0.05$). It was established that successful anti-tuberculosis chemotherapy was possible during treatment of rheumatoid diseases (Case Group); there were no statistically significant differences in effectiveness versus Control Group ($p > 0.05$).

Key words: tuberculosis, rheumatoid diseases, treatment of tuberculosis.

For citation: Gordeeva O.M., Surkova S.G., Shabalina I.Yu., Karpina N.L. Specific management of the patients with rheumatological diseases and limited respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 5, pp. 22–29. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-22-29>

Для корреспонденции:
Гордеева Ольга Михайловна
E-mail: hobbetxe@mail.ru

Correspondence:
Olga M. Gordeeva
Email: hobbetxe@mail.ru

Введение

Несмотря на эпидемическую стабилизацию туберкулеза (ТБ) в России в последние годы, по-прежнему остается актуальной проблема развития туберкулеза у пациентов с ревматологическими заболеваниями (РЗ) на фоне приема иммуносупрессивной терапии, в том числе на фоне применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Применение иммуносупрессивных препаратов способно обеспечить ремиссию ревматологических заболеваний, значительно повысить продолжительность и качество жизни таких больных.

Однако лежащий в основе патогенеза ревматологических заболеваний дисбаланс генетически детерминированных и приобретенных дефектов иммунорегуляторных механизмов определяет таких больных как исходно компрометированных в отношении инфекционных заболеваний [6]. В то же время применяемая для лечения ревматологических заболеваний длительная и массивная иммуносупрессивная терапия провоцирует снижение фагоцитарной способности макрофагов, замедление пролиферации соединительно-тканых элементов, нарушение продукции антител, усиление распада белка и замедление его синтеза. Вследствие влияния такой терапии на организм резко подавляется его сопротивляемость к инфекционным заболеваниям, в том числе к туберкулезу [1].

Детальный скрининг доступной литературы показал, что данные о распространении ТБ на фоне лечения РЗ немногочисленны. Согласно публикациям, распространенность латентной туберкулезной инфекции среди лиц с ревматологическими заболеваниями колеблется в широких пределах от 13 до 33% [8, 9, 12, 17]. Так, в публикации Liu Y.J. и соавторов (2019 г.) у пациентов с воспалительными поражениями суставов при выполнении квантиферонового теста диагностировали латентную туберкулезную инфекцию в 23% наблюдений [13]. Опубликованные данные свидетельствуют, что риск реактивации латентной инфекции до туберкулеза повышен у пациентов с РЗ, принимающих стандартные базисные противовоспалительные препараты и/или глюкокортикостероиды [2, 14, 20]. В 2020 г. канадскими учеными опубликованы данные анализа литературных источников с 1990 до 2018 гг., подтверждающие необходимость наблюдения фтизиатром больных с РЗ, получающих метотрексат, особенно с одновременным приемом кортикостероидов или других иммунодепрессантов. Авторы предлагают назначение изониазида в ка-

честве превентивной терапии, но с поправкой на побочные реакции в виде нейтропении и гепатотоксичности [10]. Начиная с 2000-2010 гг., в источниках хранения научной информации стали появляться сообщения о выявлении туберкулеза на фоне применения ГИБП. По данным испанского регистра BIOBADASER, частота выявления туберкулеза у больных ревматоидным артритом на фоне лечения ингибиторами ФНО- α возрастала в 6,2 раза [11, 12, 19].

Все эти данные свидетельствовали о необходимости усиления внимания к проблеме туберкулеза у больных с ревматологическими заболеваниями. В 2018 г. было выпущено методическое пособие, в котором изложен основной комплекс мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза при планировании и проведении терапии ингибиторами ФНО- α у больных ревматоидным артритом. В случае подтверждения туберкулезного процесса рекомендовано прекратить терапию ингибиторами ФНО- α и назначить противотуберкулезное лечение в соответствии с требованиями стандартного протокола. При этом возобновлять лечение ингибиторами ФНО- α не рекомендуется. Больным с посттуберкулезными изменениями назначают превентивное лечение туберкулеза. Назначение ингибиторов ФНО- α допускается не ранее, чем через 4 недели после окончания превентивного противотуберкулезного лечения [5].

По результатам исследования, выполненного на базе Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы, были изданы рекомендации (2018 г.), в которых указано, что в случае подтверждения туберкулеза у больного с ревматическим заболеванием следует немедленно прекратить лечение ГИБП и назначить режим противотуберкулезного лечения в соответствии со существующими стандартами [7].

В соответствии с современными литературными источниками [2, 6, 8] в качестве превентивного курса противотуберкулезной терапии при монотерапии допустимо использование только изониазида. В качестве двухкомпонентных режимов превентивного курса приемлемы сочетание изониазида с этамбутолом, изониазида с пиразинамидом, изониазида с рифампицином; сочетание рифампицина с пиразинамидом нежелательно из-за более высокого риска гепатотоксичности. Применение резервных препаратов допускается только в исключительных случаях, например, при наличии сведений о ранее перенесенном туберкулезе или контакте с больным туберкулезом с множествен-

ной лекарственной устойчивостью МБТ. Длительность проведения превентивного противотуберкулезного лечения должна составлять по меньшей мере 12 недель [4, 5, 7]. ACR (American College of Rheumatology) рекомендуют начать или возобновлять лечение биологическими препаратами через месяц после превентивного лечения латентной туберкулезной инфекции или в случае ТБ после завершения его лечения. Для пациентов, принимающих биологические препараты, предложена их отмена [17].

Таким образом, в изученной литературе недостаточно информации по ведению и лечению пациентов, имеющих сочетанную патологию – туберкулез с ревматологическими заболеваниями, когда одновременно принимают ПТТ и иммуносупрессивную терапию. Сложным остается вопрос лекарственной переносимости противотуберкулезных препаратов больными с РЗ. В частности, мониторинг функциональных проб печени необходим у пациентов, получающих одновременно изониазид и такие препараты, как метотрексат и лефлуномид. Кроме того, совместное применение с рифампицином может повлиять на фармакокинетику базисных противовоспалительных препаратов (снижая их плазменную концентрацию) и глюкокортикостероидов (снижая их биодоступность) [4], что, в свою очередь, повышает риск обострения ревматологической патологии [15, 16, 18]. Также есть данные, что у таких пациентов могут возникнуть проблемы в лечении туберкулеза, обусловленные низкой эффективностью стандартных терапевтических схем.

Цель исследования

Анализ особенностей ведения больных с ревматологическим заболеванием и ограниченным туберкулезом органов дыхания.

Материалы и методы

Проведен сравнительный анализ ведения и лечения больных с ограниченным туберкулезом органов дыхания в сочетании с ревматологическим заболеванием и без такового, наблюдающихся нами в период с 2020 по 2023 гг. Тип исследования: ретроспективное одноцентровое исследование по типу случай-контроль.

Критерии включения пациентов в группу «случай»: возраст 18 лет и старше, наличие ревматологического заболевания (диагноз установлен ревматологом, имеется соответствующее заключение), наличие впервые выявленного ограниченного туберкулеза органов дыхания без бактериовыделения в мокроте или впервые выявленные (при КТ ОГК) посттуберкулезные изменения органов грудной клетки, письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии включения пациентов в группу «контроль»: воз-

раст 18 лет и старше, наличие впервые выявленного ограниченного туберкулеза органов дыхания без бактериовыделения в мокроте или впервые выявленные (при КТ ОГК) посттуберкулезные изменения органов грудной клетки, письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии не включения в группы «случай» и «контроль»: тяжелое состояние пациента, требующее интенсивной терапии, наличие ВИЧ-инфекции.

При обследовании на туберкулез по мере необходимости использовались мокрота, материалы бронхобиопсий, биопсий и операционный материал. Микробиологическое исследование биологического материала включало: люминесцентную микроскопию, молекулярно-генетические методы (полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени) с определением ТЛЧ МБТ, культивирование материала на жидкой питательной среде в системе BACTEC MGIT 960 (BD, USA), идентификация выделенных микобактерий и тест лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ в системе BACTEC MGIT 960 к препаратам (изониазид, рифампицин, этионамид, пиразинамид, этамбутол, амикацин, капреомицин, левофлоксацин). У всех больных использовали пациенториентированный подход к тактике лечения, основанный на тщательном выявлении оптимального соотношения риск/польза при назначении противотуберкулезных препаратов, при необходимости осуществлялся совместный мониторинг профильных специалистов. Результаты лечения оценены по окончании курса противотуберкулезной терапии.

Статистическая обработка данных проведена с использованием стандартных методов описательной статистики. Значимость различий между группами для качественных признаков оценивалась по критерию Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для статистической обработки результатов использовали программы «MS Excel», «GraphPad» (GraphPad Software Inc., США) и «MedCalc» (MedCalc Software Inc., Бельгия).

Результаты исследования

Всего в исследование включены: 46 пациентов (женщин – 29 (63%), мужчин – 17 (37%)), их возраст варьировал от 21 до 79 лет включительно, средний возраст составил 46,8 лет (SEM= 2,6, SD=17,9, median=44,5). В группу «случай» вошло 22 пациента, в группу «контроль» – 24 пациента. При сравнительном анализе в группах возрастного-полового состава, ИМТ, распространенности туберкулеза органов дыхания значимых отличий не выявлено. Проведен сравнительный анализ числа сопутствующих заболеваний в группах (табл. 1).

Как видно из табл. 1, в группе «случай» преобладали больные с сопутствующими заболеваниями –

Таблица 1. Сравнительный анализ числа сопутствующих заболеваний у больных в группах

Table 1. Comparative analysis of the number of concomitant diseases in patients from the groups

Показатели	Группа больных		p
	«случай» n=22 абс. (%)	«контроль» n=24 абс. (%)	
Без сопутствующих заболеваний*	4 (18,2)	15 (62,5)	0,003
С сопутствующими заболеваниями*	18 (81,8)	9 (37,5)	0,003
1 заболевание	5 (22,7)	4 (16,7)	0,72
2 заболевания	5 (22,7)	4 (16,7)	0,72
≥3 заболеваний	8 (36,4)	1 (4,2)	0,0001

* заболевания помимо туберкулеза и ревматоидного заболевания

*diseases other than tuberculosis and rheumatoid diseases

81,8% против 37,5%, $p=0,003$. При этом в группе «случай» преобладали лица с тремя и более сопутствующими заболеваниями – 36,4% против 4,2% в группе «контроль», $p=0,0001$. В группе «случай» большинство больных наблюдались у ревматолога по поводу ревматоидного артрита – 14/22 (63,6%), другие нозологии имели место в единичных случаях: болезнь Бехтерева – 3/22 чел. (13,6%), системная красная волчанка – 1/22 (4,5%), системная склеродермия – 1/22 (4,5%), геморрагический ва-

скулит – 1/22 (4,5%), полимиозит с артропатией – 1/22 (4,5%), ювенильный артрит – 1/22 (4,5%).

По поводу ревматологических заболеваний все больные группы «случай» получали иммуносупрессивные препараты до и во время лечения по поводу туберкулеза, схемы представлены на рис. 1.

Как видно на рис. 1, в терапии ревматологических заболеваний в качестве монотерапии у пациентов чаще использовались системные глюкокортикостероиды (сГКС) – 7/22 чел. (31,8%), реже в комбинации с цитостатиком – 6/22 (27,3%). Монотерапия цитостатиком использовалась у 2/22 чел. (9,1%), а 7/22 чел. (31,8%) получали другие виды иммуносупрессивной терапии: монотерапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), монотерапия лефлуномидом, комбинация ГИБП с сГКС, применение цитостатика в комбинации с лефлуномидом, монотерапия сульфасалазином, комбинация сульфасалазина с цитостатиком, комбинация сульфасалазина с ГИБП – по 1/22 чел. (4,5%) на каждый вид лечения. Срок приема иммуносупрессивной терапии варьировал от 2 мес. до 23 лет на момент выявления туберкулеза и в среднем составил 6,38 лет ($SEM=1,3$, $SD=6,1$, $median=4,5$). Контакт с больным туберкулезом был установлен в анамнезе лишь у 1/46 (4,5%) пациента из группы «случай», а данные ТЛЧ МБТ контактного лица свидетельствовали о лекарственной чувствительности МБТ.

Для диагностики туберкулеза органов дыхания всем больным был применен трехуровневый алгоритм верификации диагноза. К I уровню отнесены результаты общеклинического, клинико-рентгенологического обследования (консультация врача пульмонолога/фтизиатра, анализ крови и мочи, КТ ОГК), иммунодиагностика туберкулеза (кожные тесты – проба Манту с 2 ТЕ ППД-L, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), лабораторные тесты с интерфероном гамма), микробиологические и молекулярно-генетические методы исследования мокроты для выявления МБТ и ДНК МБТ. Пациентам, которым не удалось поставить диагноз на I уровне обследования и не имевшим противопоказаний к инвазивным методам диагностики, выполнялся II уровень, включавший бронхоскопию с комплексом биопсий (bronхоальвеолярный лаваж, браш-биопсия, трансbronхиальная биопсия легких), биологический материал направлялся на все перечисленные в I уровне микробиологические методы, а также на цитологическое и гистологическое исследования. При невозможности верификации, опираясь на информацию, полученную на II уровне, и отсутствии противопоказаний проводился III уровень обследования – диагностические операции (плеврэктомия, лимфаденэктомия и др.). Резецированный материал направлялся на все микробиологические, цитологическое и гистологическое исследования, перечисленные в I и II уровнях. В табл. 2 представлены результаты сравнительного

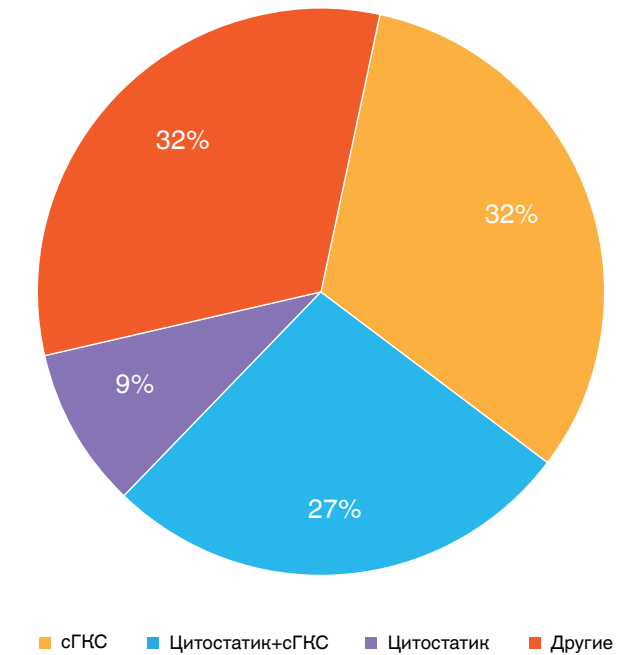


Рис. 1. Частота различных схем иммуносупрессивной терапии по поводу ревматологического заболевания у пациентов группы «случай»

Fig. 1. Frequency of various immunosuppressive therapy regimens for rheumatological disease in patients in Case Group

Табл. 2. Эффективность верификации туберкулеза в группах по уровням обследования

Table 2. Efficiency of tuberculosis verification in groups by examination levels

Уровень обследования при верификации ТБ	Группа больных		p
	«случай» абс (%) из n	«контроль» абс (%) из n	
I	12 (54,6) из 22	9 (37,5) из 24	0,37
II	3 (30,0) из 10	9/15 (60,0)	0,23
III	7 (100,0) из 7	6/6 (100,0)	1

Примечание: абс (%) из n – число пациентов, прошедших данный уровень.
Note: abs (%) of n – the number of patients who passed this level.

анализа по верификации туберкулеза по уровням обследования.

Как видно из табл. 2, статистически значимых различий в эффективности верификации туберкулеза на каждом уровне обследования между группами не получено ($p>0,05$). В обеих группах отмечена высокая доля использования инвазивных методик для верификации туберкулеза (II+III уровень диагностики) – 45,4% и 62,5% в группах «случай» и «контроль» соответственно, $p>0,05$. В то же время в обеих группах 100% эффективность верификации туберкулеза была получена у всех пациентов, прошедших III уровень обследования, $p>0,05$. При этом следует отметить, что уже на I уровне обследования эффективность верификации ТБ была 54,6% и 37,5%, причем в группе «случай» выше, чем в группе «контроль» $p>0,05$. Таким образом, комплексное микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование мокроты сохраняет свою актуальность в верификации туберкулеза в группе иммунокомпрометированных больных с ревматологическими заболеваниями

Среди клинических форм туберкулеза органов дыхания у наблюдаемых больных наиболее часто встречалась инфильтративная форма – 13/46 чел. (28,3%), реже другие: очаговая – 12/46 чел. (26,1%), туберкулема – 5/46 чел. (10,9%), туберкулез ВГЛУ – 3/46 чел. (6,5%), плеврит туберкулезной этиологии – 2/46 чел. (4,3%), диссеминированная – 2/46 чел. (4,3%), цирротическая – 1/46 чел. (2,2%). Посттуберкулезные изменения органов грудной клетки диагностированы у 8/46 чел. (17,4%). Сравнительный анализ клинических форм туберкулеза органов дыхания у пациентов по группам представлен в табл. 3.

Как видно из табл. 3, по частоте встречаемости клинических форм туберкулеза у больных в группах «случай» и «контроль» прослеживаются схожие тенденции, ($p>0,05$). Наиболее распространены в обеих группах инфильтративная и очаговая формы. Обращает внимание, что впервые выявленные посттуберкулезные изменения статистически значимо чаще выявлялись у больных группы «случай» – 7/22 чел. (31,8%), чем у больных груп-

Таблица 3. Клинические формы туберкулеза органов дыхания у пациентов по группам

Table 3. Clinical forms of respiratory tuberculosis in patients by groups

Клинические формы туберкулеза органов дыхания	Группа больных		p
	«случай» n=22 чел. абс. (%)	«контроль» n=24 чел. абс. (%)	
Инфильтративная	4 (18,2)	9 (37,5)	0,19
Очаговая	5 (22,7)	7 (29,2)	0,74
ТБ ВГЛУ	2 (9,1)	1 (4,2)	0,6
Туберкулема	3 (13,6)	2 (8,3)	0,65
Плеврит туберкулезной этиологии	0	2 (8,3)	0,49
Диссеминированная	0	2 (8,3)	0,49
Цирротическая	1 (4,5)	0	0,48
Посттуберкулезные изменения*	7 (31,8)	1 (4,2)	0,02

* статистически значимые различия между группами «случай» и «контроль»
*statistically significant differences between Case Group and Control Group

пы «контроль» (1/24 чел. (4,2%), ($p<0,05$)). Это может свидетельствовать о недостаточном уровне обследования пациентов на более ранних этапах их наблюдения по поводу ревматологических заболеваний.

Для всех больных после верификации диагноза «туберкулез» или «посттуберкулезные изменения» возникал вопрос о проведении противотуберкулезной терапии (ПТТ). Данные ТЛЧ МБТ были получены у 22/38 чел. (57,9%), больных туберкулезом. Все 8 пациентов с посттуберкулезными изменениями не имели данных ТЛЧ МБТ. В табл. 4 представлены результаты анализа данных ТЛЧ у наблюдаемых больных.

Как видно из табл. 4, для большей половины больных группы «случай» были получены данные ТЛЧ МБТ – 13/22 чел. (59,1%) против 37,5% в группе «контроль», ($p>0,05$). По частоте встречаемости ЛЧ

Таблица 4. Результаты анализа данных ТЛЧ у пациентов в группах

Table 4. DST results of patients

Результаты исследования ТЛЧ МБТ	Группа больных		p
	«случай» n=22 чел. абс. (%)	«контроль» n=24 чел. абс. (%)	
Нет данных ТЛЧ	9 (40,9)	15 (62,5)	0,24
ЛЧ	6 (27,3)	5 (20,8)	0,73
ЛУ к изониазиду	3 (13,6)	1 (4,2)	0,34
МЛУ и пре-ШЛУ	4 (18,2)	3 (12,5)	1

Примечание: ТЛЧ – тест на лекарственную чувствительность МБТ; ЛЧ – лекарственно-чувствительные МБТ; ЛУ – лекарственно-устойчивые МБТ
Note: DST – MTB drug susceptibility test; DS – drug susceptible MTB; DR – drug resistant MTB

МБТ, ЛУ МБ к изониазиду, МЛУ и ШЛУ МБТ статистически значимой разницы между группами не выявлено, ($p>0,05$). Противотуберкулезная терапия была назначена всем наблюдаемым больным: для больных с ТБ – в рамках лечебного курса, для больных с посттуберкулезными изменениями – в рамках профилактического курса. Всем больным был начат курс ПТТ согласно клиническим рекомендациям, но с учетом нежелательных лекарственных взаимодействий, кроме этого, пришлось делать коррекцию схем при возникновении нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты (табл. 5). В ряде случаев потребовались оперативные вмешательства. Диагностические операции были выполнены у тех больных, у которых по результатам I и II уровня обследования диагноз ТБ не был верифицирован. Эти операции выполнялись в объеме ВАТС-резекции участка легкого, лимфаденэктомии, частичной плеврэктомии. Сравнительный анализ схем противотуберкулезной терапии, числа прооперированных больных, результатов лечения по группам представлен в табл. 5.

Как видно из табл. 5, 54,5% пациентов группы «случай» получали индивидуализированные схемы ПТТ против 37,5% группы «контроль», $p>0,05$. Также не выявлено статистически значимой разницы между группами по числу оперированных больных ($p>0,05$). Почти у половины больных с ревматологическими заболеваниями были выполнены оперативные вмешательства – 10/22 чел. (45,5%). По итогам лечения ТБ эффективность была достигнута у большинства больных как в группе

«случай», так и в группе «контроль»: излечение – 59,1% и 75% соответственно, без перемен – 31,8% и 8,3%, ($p>0,05$) (в группе «случай» это все пациенты с посттуберкулезными изменениями, в группе «контроль» – 1 пациент с посттуберкулезными изменениями и 1 с туберкулезом). Следует отметить, что по итогам курса ПТТ на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии ни у одного пациента в группе «случай» не было зафиксировано прогрессирование туберкулезного процесса. Больные с РЗ прошли контрольное обследование у фтизиатра: через 1 год после завершения ПТТ – все пролеченные (20/20 чел.), через 2 года – 17/20 чел. (85,0%), через 3 года – 7/20 (35,0%) чел., через 4 года – 4/20 (20,0%) чел. По результатам контрольного обследования признаков рецидива туберкулеза не было ни у одного пациента, что расценено как показатель эффективного курса лечения. Это также доказало возможность одновременного лечения туберкулеза и ревматологического заболевания.

Заключение

По результатам проведенного исследования установлено, что в группе «случай» при сочетании туберкулеза органов дыхания и ревматоидного заболевания чаще встречались и другие болезни – в 81,8% против 37,5% в группе «контроль», ($p<0,05$). В этой же группе преобладали лица с тремя и более сопутствующими заболеваниями – 36,4% против 4,2% в группе «контроль», ($p<0,05$). В группе «случай» большинство больных наблюдались у ревматолога по поводу ревматоидного артрита – 14/22 чел. (63,6%). На момент выявления туберкулеза все больные с ревматологической патологией получали иммуносупрессивную терапию, преимущественно в виде базисных противовоспалительных препаратов (сГКС в качестве монотерапии – 31,8% и комбинация цитостатика с сГКС – 27,3%), они продолжили ее прием в период диагностики и лечения туберкулеза. В обеих группах наблюдения отмечена высокая доля использования инвазивных методик для верификации туберкулеза органов дыхания – 45,4% и 62,5% соответственно, ($p>0,05$); среди клинических форм туберкулеза органов дыхания преобладали инфильтративная и очаговая, ($p>0,05$). По частоте встречаемости лекарственно-устойчивого туберкулеза статистически значимой разницы между группами не выявлено, ($p>0,05$).

По итогам исследования установлена возможность получения эффективного лечения ТБ без перерыва в лечении ревматоидного заболевания, статистически значимых различий с группой «контроль» не было ($p>0,05$), глубина наблюдения – 4 года после завершения лечения.

Таблица 5. Сравнительный анализ индивидуализации схем противотуберкулезной терапии, числа прооперированных больных, результатов лечения у наблюдаемых больных

Table 5. Comparative analysis of individualization of anti-tuberculosis therapy regimens, the number of patients who underwent surgery, treatment results in observed patients

Показатели		Группа больных		p
		«случай» n=22 абс. (%)	«контроль» n=24 абс. (%)	
Схемы ПТТ	Стандартные	10 (45,5)	15 (62,5)	0,37
	Индивидуализированные	12 (54,5)	9 (37,5)	0,37
Число прооперированных больных		10 (45,5)	7 (29,2)	0,36
Итоги лечения ТБ	Без перемен	7 (31,8)	2 (8,3)	0,07
	Выздоровление	13 (59,1)	18 (75)	0,35
	Прогрессирование	0	1 (4,2)	1
	Отрыв от лечения	2 (9,1)	3 (12,5)	1

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Барканова О.Н., Гагарина С.Г., Калуженина А.А. Стероидный туберкулез // *Colloquium-journal*. – 2020. – Т. 57, № 5. – С. 52-54.
2. Белов Б.С., Гриднева Г.И., Аронова Е.С., Насонов Е.Л. Хронические и оппортунистические инфекции у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: вопросы скрининга и профилактики (по материалам рекомендаций EULAR) // *Научно-практическая ревматология*. – 2023. – Т. 61, № 1. – С. 16-24.
3. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогодская Л.В., Гунтупова Л.Д., Куликовская Н.В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // *Туберкулез и болезни легких*. – 2011. – № 6. – С. 42-50.
4. Клинические рекомендации "Туберкулез у взрослых" (утв. Минздравом России) (tub-spb.ru). 2022 г. URL: <https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/klinicheskie-rekomendaczii-tuberkulez-u-vzroslyh-utv.-minzdravom-rossii.pdf?ysclid> [Дата обращения: 25.09.2024].
5. Методические рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. 2018. URL: [https://rekomendaciiborisovtuberkulez.doc\(live.com\)](https://rekomendaciiborisovtuberkulez.doc(live.com)) [Дата обращения: 01.08.2024].
6. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии // *Вестник РАМН*. – 2015. – Т. 70, № 2. – С. 169-182. <https://doi.org/10.15690/vramn.v70i2.1310>
7. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных, получающих иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты методические рекомендации / Департамент здравоохранения г. Москвы, [Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом; составители: Борисов С. Е. – д.м.н., профессор и др.]. Москва: [б. и.], 2018. — 32 с.; 21. — (Методические рекомендации); ISBN 978-5-6043340-7-2
8. Agarwal S., Das S.K., Agarwal G.G., Srivastava R. Steroids decrease prevalence of positive tuberculin skin test in rheumatoid arthritis Implications on anti-TNF therapies // *Interdiscip Perspect Infect Dis.* – 2014. – 2014. – P.430134. <https://doi.org/10.1155/2014/430134>
9. Anton C., Machado F.D., Ramirez J.M.A., Bernardi R.M., Palominos P.E., Brenol C.V., Mello F.C.Q., Silva D.R. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases // *J Bras Pneumol.* – 2019. – Vol. 45, № 2. – P. e20190023. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190023>
10. Davidson A., Gunay A., Colmegna I., Lacaille D., Loewen H., Meltzer M., Tadesse Y., Yirsaw Z., Bernatsky S., Hitchon C. Safety of Low Dose Methotrexate (MTX) and Tuberculosis (TB) [abstract] Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-of-low-dose-methotrexate-mtx-and-tuberculosis-tb/> [Accessed 01.10.24].
11. Hofland R.W., Thijsen S.F., Verhagen M.A., Schenk Y., Bossink A.W. Tuberculosis during TNF- α inhibitor therapy, despite screening // *Thorax*. – 2013. – Vol. 68, № 11. – P. 1079-1080. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202974>
12. Keane J., Gershon S., Wise R.P. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent // *New Eng. J. Medicine*. – 2001. – Vol. 345, № 15. – P. 1098-1104.
13. Liu Y.J., Xu J., Guo Q., et al. The prevalence of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthritis and the diagnostic efficacy of different screening methods // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2019. – Vol. 99, № 1. – P.20-24. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.01.005>
14. Long W., Cai F., Wang X., Zheng N., Wu R. High risk of activation of latent tuberculosis infection in rheumatic disease patients // *Infect Dis (Lond)*. – 2020. – Vol. 52, № 2. – P. 80-86. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1682187>
15. Nam S.H., Oh J.S., Hong S., Shim T.S., Lee C.K., Yoo B., et al. Early discontinuation of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis co-treated with rifampin for latent tuberculosis // *Joint Bone Spine*. – 2020. – Vol. 87, № 5. – P.475-479 <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.04.010>
16. McAllister W.A., Thompson P.J., Al-Habet S.M., Rogers H.J. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone // *Br Med J (Clin Res Ed)*. – 1983. – Vol. 286, № 6369. – P. 923-925. <https://doi.org/10.1136/bmj.286.6369.923>
17. Tubach F., Salmon D., Ravaud P. Research Axedon Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry // *Arthritis & Rheumatology*. – 2009. – Vol. 60, № 7. – P. 1884-1894.
1. Barkanova O.N., Gagarina S.G., Kaluzhenina A.A. Steroid tuberculosis. *Colloquium Journal*, 2020, vol. 57, no. 5, pp. 52-54. (In Russ.)
2. Belov B.S., Gridneva G.I., Aronova E.S., Nasonov E.L. Chronic and opportunistic infections in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases: screening and prevention issues (based on the materials of the EULAR recommendations). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2023, vol. 61, no. 1, pp. 16-24. (In Russ.)
3. Borisov S.E., Lukina G.V., Slogotskaya L.V., Guntupova L.D., Kulikovskaya N.V. Screening and monitoring of tuberculous infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 6, pp. 42-50. (In Russ.)
4. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Guidelines on tuberculosis in adults]. Approved by Russian MoH, 2022. Available: <https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/klinicheskie-rekomendaczii-tuberkulez-u-vzroslyh-utv.-minzdravom-rossii.pdf?ysclid> Accessed September 25, 2024
5. *Metodicheskie Rekomendatsii po skringingu i monitoringu tuberkuleznoy infektsii u bolnykh, poluchayuschikh genno-inzhenernye biologicheskie preparaty*. [Guidelines for screening and monitoring of tuberculous infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents]. 2018. Available: [https://rekomendaciiborisovtuberkulez.doc\(live.com\)](https://rekomendaciiborisovtuberkulez.doc(live.com)) Accessed August 01, 2024.
6. Nasonov E.L., Aleksandrova E.N., Novikov A.A. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized treatment. *Vestnik RAMN*, 2015, vol. 70, no. 2, pp. 169-182. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn.v70i2.1310>
7. *Skrining i monitoring tuberkuleznoy infektsii u revmatologicheskikh bolnykh, poluchayuschikh genno-inzhenernye biologicheskie preparaty. Metodicheskie rekomendatsii*. [Screening and monitoring of tuberculous infection in patients, treated by genetically engineered biological agents. Guidelines]. Moscow Government Department of Health, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, compiled by Borisov S.E., Moscow, 2018, 32 p., 21. ISBN 978-5-6043340-7-2
8. Agarwal S., Das S.K., Agarwal G.G., Srivastava R. Steroids decrease prevalence of positive tuberculin skin test in rheumatoid arthritis Implications on anti-TNF therapies. *Interdiscip Perspect Infect Dis.*, 2014, 2014, pp. 430134. <https://doi.org/10.1155/2014/430134>
9. Anton C., Machado F.D., Ramirez J.M.A., Bernardi R.M., Palominos P.E., Brenol C.V., Mello F.C.Q., Silva D.R. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J. Bras Pneumol.*, 2019, vol. 45, no. 2, pp. e20190023. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190023>
10. Davidson A., Gunay A., Colmegna I., Lacaille D., Loewen H., Meltzer M., Tadesse Y., Yirsaw Z., Bernatsky S., Hitchon C. Safety of Low Dose Methotrexate (MTX) and Tuberculosis (TB) [abstract] Available: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-of-low-dose-methotrexate-mtx-and-tuberculosis-tb/> Accessed 01.10.24.
11. Hofland R.W., Thijsen S.F., Verhagen M.A., Schenk Y., Bossink A.W. Tuberculosis during TNF- α inhibitor therapy, despite screening. *Thorax*, 2013, vol. 68, no. 11, pp. 1079-1080. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202974>
12. Keane J., Gershon S., Wise R.P. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *New Eng. J. Medicine*, 2001, vol. 345, no. 15, pp. 1098-1104.
13. Liu Y.J., Xu J., Guo Q. et al. The prevalence of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthritis and the diagnostic efficacy of different screening methods. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2019, vol. 99, no. 1, pp. 20-24. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.01.005>
14. Long W., Cai F., Wang X., Zheng N., Wu R. High risk of activation of latent tuberculosis infection in rheumatic disease patients. *Infect. Dis. (Lond)*, 2020, vol. 52, no. 2, pp. 80-86. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1682187>
15. Nam S.H., Oh J.S., Hong S., Shim T.S., Lee C.K., Yoo B. et al. Early discontinuation of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis co-treated with rifampin for latent tuberculosis. *Joint Bone Spine*, 2020, vol. 87, no. 5, pp. 475-479 <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.04.010>
16. McAllister W.A., Thompson P.J., Al-Habet S.M., Rogers H.J. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 1983, vol. 286, no. 6369, pp. 923-925. <https://doi.org/10.1136/bmj.286.6369.923>
17. Tubach F., Salmon D., Ravaud P. Research Axedon Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis & Rheumatology*, 2009, vol. 60, no. 7, pp. 1884-1894.

18. Vanhoof J., Landewe S., Van Wijngaerden E., Geusens P. High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti-tumour necrosis factor inhibitors // Ann Rheum Dis. - 2003. - Vol. 62, № 12. - P.1241-1242. <https://doi.org/10.1136/ard.2002.004598>

19. Van Vollenhoven R., Nishimoto N., Yamanaka H., et al. Experience with mycobacterium tuberculosis infection reported in the tocilizumab worldwide RA safety database // Ann. Rheum. Dis. - 2009. - Vol. 68., Suppl. 3. - P. 567.

20. Winthrop K.L., Park S.H., Gul A., Cardiel M.H., Gomez-Reino J.J., Tanaka Y., et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis // Ann Rheum Dis. - 2016. - Vol. 75, № 6. - P. 1133-1138. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207319>

18. Vanhoof J., Landewe S., Van Wijngaerden E., Geusens P. High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti-tumour necrosis factor inhibitors. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, vol. 62, no. 12, pp. 1241-1242. <https://doi.org/10.1136/ard.2002.004598>

19. Van Vollenhoven R., Nishimoto N., Yamanaka H. et al. Experience with mycobacterium tuberculosis infection reported in the tocilizumab worldwide RA safety database. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, vol. 68, suppl. 3, pp. 567.

20. Winthrop K.L., Park S.H., Gul A., Cardiel M.H., Gomez-Reino J.J., Tanaka Y. et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2016, vol. 75, no. 6, pp. 1133-1138. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207319>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2
Тел. +7 (499) 785-90-01

Гордеева Ольга Михайловна
К. м. н., научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, заведующая консультативным отделением, врач-фтизиатр
E-mail: hobbetxe@mail.ru

Суркова Софья Геннадьевна
Младший научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, врач-эндоскопист, пульмонолог
E-mail: sofia.surckova@yandex.ru

Шабалина Ирина Юрьевна
К. м. н., ведущий научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, врач-эндоскопист
E-mail: brnholog@yandex.ru

Карпина Наталья Леонидовна
Д. м. н., заместитель директора по научной работе, руководитель Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, врач-фтизиатр, пульмонолог
E-mail: n.karpina@ctri.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute
2 Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-01

Olga M. Gordeeva
Candidate of Medical Sciences, Researcher of Center for Respiratory Diseases Diagnosis and Rehabilitation, Head of Consulting Department, Phthisiologist
Email: hobbetxe@mail.ru

Sofya G. Surkova
Junior Researcher of Center for Respiratory Diseases Diagnosis and Rehabilitation, Endoscopist, Pulmonologist
Email: sofia.surckova@yandex.ru

Irina Yu. Shabalina
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Center for Respiratory Diseases Diagnosis and Rehabilitation, Endoscopist
Email: brnholog@yandex.ru

Nataliya L. Karpina
Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research, Head of Center for Respiratory Diseases Diagnosis and Rehabilitation, Phthisiologist, Pulmonologist
Email: n.karpina@ctri.ru

Поступила 15.04.2024

Submitted as of 15.04.2024