

Анализ результатов пробы манту с 2 ТЕ у детей с ревматоидным артритом при назначении генно-инженерных препаратов

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10002

М.В. Ураксина, Е.А. Амосова, Б.Е. Бородулин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия

Вопросы раннего выявления туберкулезной инфекции у детей с ревматоидным артритом (РА) становятся особо актуальными при назначении базисной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). В таком случае все они находятся в группе риска по заболеванию туберкулезом дважды, как по заболеванию, так и применяемому лечению. В работе представлены результаты обследования 121 ребенка от 1 года до 7 лет. Сформировано 2 группы: в первую группу (группа изучения) включены 53 пациента с ревматоидным артритом, во вторую (группа сравнения) — 68 детей без ревматоидного артрита. Проведен сравнительный анализ данных ежегодной пробы Манту, дополнительно поставлена проба с «Диаскинтестом» для дифференциальной диагностики вакцинальной и инфекционной аллергии, изучены факторы риска по туберкулезу. У детей с ЮИА чаще отмечена неэффективная вакцинация БЦЖ, размер рубчика достоверно отличается меньшими размерами. При оценке проб преобладает низкая чувствительность к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ над умеренной и высокой по сравнению с группой контроля. При сравнительном анализе факторов риска по туберкулезу, социальные факторы практически не отличались (37,7%—32,3% соответственно). Применение «Диаскинтеста» исключает активную туберкулезную инфекцию при отрицательных результатах, расширяя возможности для назначения ГИБП у детей с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, туберкулез, микобактерия туберкулеза, латентная туберкулезная инфекция, иммунитет.

Для цитирования: Ураксина М.В., Амосова Е.А., Бородулин Б.Е. Анализ результатов пробы манту с 2 ТЕ у детей с ревматоидным артритом при назначении генно-инженерных препаратов. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020; 60 (1): 44-48, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10002>

Analysis of the results of the mantoux test with 2 TE in children with rheumatoid arthritis when prescribing genetically engineered drugs

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10002

M.V. Uraksina, E.A. Amosova, B.E. Borodulin

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russia Federation, Samara

Questions of early detection of tuberculosis infection in children with rheumatoid arthritis (RA) are of particular relevance when prescribing basic therapy with genetically engineered biological drugs (GEBD). At the same time, all of them are at twice the risk of tuberculosis, both for the disease itself and for the treatment used. The article presents the results of a survey of 121 children aged 1 to 7 years. Two groups were formed: the first group (main group) included 53 patients with rheumatoid arthritis, and the second (comparison group) — 68 children without rheumatoid arthritis. A comparative analysis of the data from the annual Mantoux test was carried out, an additional test with Diaskintest was conducted for differential diagnosis of vaccine and infectious allergies, and risk factors for tuberculosis were studied.

In children with JIA, an ineffective BCG vaccination is more often observed, the size of the scar significantly differs in smaller sizes. When evaluating the samples, low sensitivity to tuberculin in the Mantoux test with 2 TE prevails over moderate and high compared with the control group. In a comparative analysis of tuberculosis risk factors, social factors were almost the same (37.7%—32.3%, respectively).

Для корреспонденции:

Ураксина Мария Владимировна, ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России
Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89
E-mail: mashka05-94@mail.ru

For correspondence:

Maria V. Uraksina, resident of the Department of phthisiology and pulmonology of FSBEI of HE «Samara SMU» of the Ministry of Health of the Russia Federation
Address: 89 Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russia
E-mail: mashka05-94@mail.ru

The use of Diaskintest excludes active tuberculosis infection in case of negative results, expanding the possibilities for prescribing GEBD in children with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, latent tuberculosis infection, immunity.

For citation: Uraksina M.V., Amosova E.A., Borodulin B.E. Analysis of the results of the tuberculin test with 2 TE in children with rheumatoid arthritis when prescribing genetically engineered drugs. Allergology and Immunology in Pediatrics. 2020; 60 (1): 44-48, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10003>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ревматоидный артрит является актуальным заболеванием детского возраста. Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением суставов, неизвестной этиологии, со сложным патогенезом, отличающимся выраженным клиническим полиморфизмом и генетической неоднородностью. Заболеваемость ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) составляет от 2 до 16 на 100 тыс. Распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%, чаще ЮИА болеют девочки. Смертность — в пределах 0,5–1% [1]. В настоящее время в лечении ЮИА стали применяться ГИБП, показавшие высокую эффективность [2, 3]. Известно, что при применении иммуносупрессивной терапии у детей значительно повышается риск туберкулезной инфекции, что служит основанием для наблюдения этих детей в группе риска по туберкулезу как в первичном звене здравоохранения, так и у врача фтизиатра [4].

Основным методом раннего выявления туберкулезной инфекции у детей до 7 лет является скрининг по пробе Манту с 2 ТЕ; старше 7-летнего возраста и до 18 лет — проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении «Диаскинтест» [5, 6]. В результате скрининга выявляются дети с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) — состояние, при котором *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на иммунологические тесты, в том числе на туберкулезные аллергены, при отсутствии клинических и рентгенологических признаков заболевания туберкулезом [7, 8]. Данный подход позволяет провести комплекс мероприятий для предупреждения развития активного туберкулеза.

Дети с ЮИА, являясь группой высокого риска по развитию туберкулеза, обследуются 2 раза в год по пробе Манту с 2 ТЕ в первичном звене здравоохранения [1]. Факт инфицирования у детей до 7

лет устанавливается при изменении чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ. В сложных случаях дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии ставят пробу с АТР [8, 9]. Для исключения активных форм туберкулеза, в том числе малых форм, на основании положительного результата пробы с АТР проводят компьютерную томографию органов грудной клетки [10, 11]. Применение в терапии ГИБП более одного месяца является признанным в мире неспецифическим медико-биологическим фактором риска развития туберкулеза. Высокая частота туберкулеза и роль скрининга на туберкулез до начала любой иммуносупрессивной терапии у больных ревматоидными заболеваниями показана в работах многих ученых [12, 13].

Цель: провести анализ результатов пробы Манту с 2 ТЕ у детей с ревматоидным артритом при назначении генно-инженерных препаратов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы дети (n=121) от 1 года до 7 лет, направленные к фтизиатру для обследования на туберкулезную инфекцию. В первую группу (группа изучения) вошли 53 пациента с ревматоидным артритом, во вторую (группа сравнения) — 68 детей без ревматоидного артрита. В первой группе все дети состояли на учете у ревматолога. Во второй группе дети набирались методом сплошной выборки за тот же временной период при исключении видимых клинических проявлений заболеваний суставов и аллергических заболеваний. При опросе изучались факторы риска инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ): эпидемиологические (контакт с больным туберкулезом), социальные (материально-бытовые условия проживания, полная/неполная семья), возрастно-половые, медико-биологические (специфические и неспецифические). Специфическим медико-биологическим фактором риска считали неэффективность вакцинации

БЦЖ. У всех детей оценивали эффективность вакцинации БЦЖ — считалась эффективной при наличии рубчика в месте введения вакцины БЦЖ и положительной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ в первый год с последующим уменьшением размера папулы. (В качестве скрининга всем детям проводили пробу Манту с 2 ТЕ, согласно Приказу МЗ РФ от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».) Результаты оценивали: отрицательный — уколочная реакция, сомнительная — гиперемия, папула до 5 мм, положительная — папула от 5 до 17 мм, гиперергическая папула более 17 мм. Инфекционный характер пробы Манту с 2 ТЕ «выраж» ставился при переходе отрицательной пробы в положительную, при нарастании размера папулы по сравнению с предыдущей на 6 мм и более, постепенном, в течение нескольких лет, усилении чувствительности и выраженных проб Манту с 2 ТЕ, гиперергической реакции на пробу Манту с 2 ТЕ (размер папулы 17 мм и более). Для дифференциальной диагностики инфекционного и вакцинального характера чувствительности ставили пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении «Диаскинтест», результаты оценивались: отрицательный — при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии уколочной реакции до 2 мм или «синяка» до 1–3 мм в диаметре; сомнительный — при наличии гиперемии без инфильтрата; положительный — при наличии инфильтрата (папулы) любого размера. Сомнительные и положительные результаты оценивались как признаки активной туберкулезной инфекции. Для исключения локальных форм туберкулеза по показаниям проводили рентгенографию органов грудной клетки и компьютерную томографию. Общеклинические методы исследования включали общий анализ крови, с развернутой лейкоформулой и общий анализ мочи. Оценка количественных показателей проводилась по значению средней величины, расчет колеблемости всех значений признака проводился с использованием среднего квадратического отклонения. Анализ качественных признаков проводился через исследование их частот посредством таблиц сопряженности с использованием критерия согласия χ^2 (критерия Пирсона) или χ^2 с поправкой Йейтса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гендерном распределении в первой группе девочек было — 45 (84,9%), мальчиков — 8 (15,1%), во второй группе девочек — 36 (52,9%) и мальчиков — 32 (47,1%). Средний возраст составил $4,9 \pm 1,7$ лет. В группе изучения отмечалось значительное преобладание девочек ($\chi^2=13,75$, $p=0,0002$).

В первой группе при анализе клинических форм ревматоидного артрита наблюдалось следующее распределение: ювенильный идиопатический артрит, олигоартрит персистирующий — 37,8% ($n=20/53$), ювенильный идиопатический артрит, полиартрит серонегативный — 35,8% ($n=19/53$), ювенильный идиопатический артрит, распространившийся — 13,2% ($n=7/53$), ювенильный идиопатический артрит, полиартрит серопозитивный — 11,3% ($n=6/53$), ювенильный идиопатический артрит, системный вариант — 1,9% ($n=1/53$) (рис. 1).

Рисунок 1. Распределение клинических форм ювенильного идиопатического артрита в 1 группе

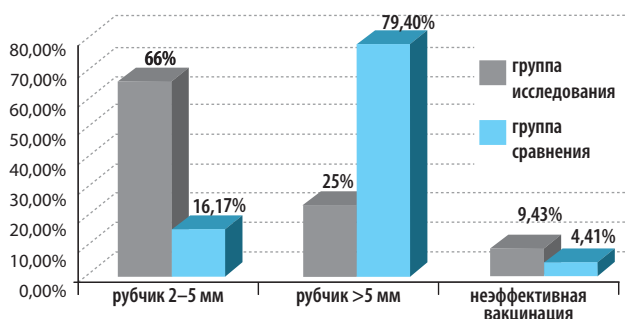


При изучении факторов риска по туберкулезу среди всех детей социальные факторы (материально-бытовые условия проживания, полная/неполная семья) были выявлены в 30,6% ($n=37$), эпидемиологические факторы (контакт с больным туберкулезом) в 24,8% ($n=30$) случаев. При сравнении по группам социальные факторы риска встречались с одинаковой частотой у детей первой группы — 37,7% ($n=20/53$) и второй — 32,3% ($n=22/68$). Эпидемиологический фактор риска (контакт с больным туберкулезом) у детей из первой группы был 3,7% ($n=2/53$), во второй группе — 27,9% ($n=19/68$) ($\chi^2=12,13$, $p=0,0005$). Наличие сопутствующей патологии со стороны других органов в

первой группе 83% ($n=44/53$), из них хроническая персистирующая герпетическая инфекция (11,3%), хронический тонзиллит (11,3%), аденоид (11,3%), сколиоз, плоскостопная деформация стоп (9,4%), анемия средней степени тяжести (7,5%), ППЦНС (5,6%), хроническая персистирующая цитомегаловирусная инфекция (5,6%), медикаментозный синдром Иценко — Кушинга (3,8%), бронхиальная астма (1,8%), атопический дерматит (1,8%), миопия слабой степени (1,8%); что в 2,5 раза больше, чем во второй — 33,8% ($n=23/68$) ($\chi^2=27,21$ с поправкой Йейтса, $p=0,0000$).

Вакцинация БЦЖ была 100% в обеих группах. В первой группе вакцинированы вакциной БЦЖ 58,5% ($n=31/53$), БЦЖ-М — 41,5% ($n=22/53$). В группе сравнения 75% ($n=51/68$) ($\chi^2=3,72$, $p=0,0539$) и 25% ($n=17/68$) ($\chi^2=3,72$, $p=0,0539$) соответственно. Неэффективная вакцинация в первой группе была в 9% ($n=5/53$), в 2 раза чаще, чем во второй 4,4% ($n=3/68$), $\chi^2=0,54$ с поправкой Йейтса, $p=0,4627$) (рис. 2).

Рисунок 2. Оценка эффективности вакцинации БЦЖ у детей в изучаемых группах

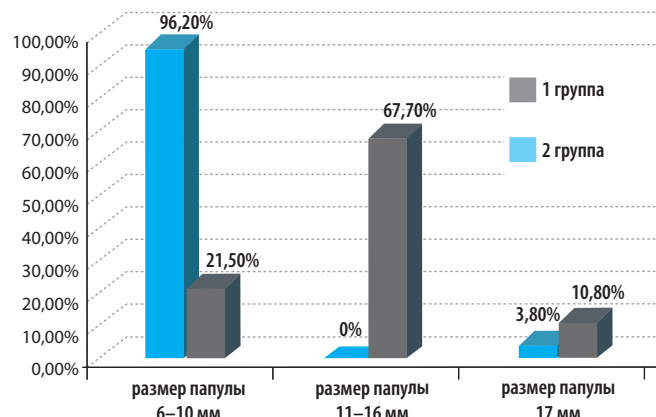


При измерении рубчика БЦЖ в первой группе 73% ($n=35/48$) — рубчик 2–5 мм, 27% ($n=13/48$) — рубчик >5 мм. В группе сравнения 17% ($n=11/65$) ($\chi^2=35,87$, $p=0,0000$), 83% ($n=54/65$) ($\chi^2=35,87$, $p=0,0000$) соответственно. Послевакцинный рубчик в первой группе отличается в большинстве случаев меньшими размерами ($p<0,05$).

Изучен характер чувствительности к туберкулину (пробы Манту с 2 ТЕ) в динамике — по годам (по данным формы учета 063/у). Оценивали выраженность пробы Манту с 2 ТЕ: низкая чувствительность к туберкулину (размеры папулы от 6 до 10 мм); умеренная и высокая чувствительность (папула от 11 до 16 мм); с гиперергической реакцией на туберкулин (папула 17 мм и более). В первой

группе низкая чувствительность к туберкулину была выявлена в 96,2% случаев ($n=51/53$), умеренная — в 3,8% ($n=2/53$). Во второй группе низкая чувствительность была обнаружена у 21,5% пациентов ($n=15/68$) ($\chi^2=63,13$ с поправкой Йейтса, $p=0,0000$), умеренная и высокая в 67,7% ($n=46/68$) ($\chi^2=13,56$ с поправкой Йейтса, $p=0,0002$), гиперергическая в 10,8% ($n=7/68$) ($\chi^2=4,06$ с поправкой Йейтса, $p=0,0404$). В первой группе было 3,8% ($n=2/53$) случаев «виража» туберкулиновой пробы по пробе Манту: в одном случае размер пробы был 11 мм, а во втором 12 мм — в динамике характеризовалась как монотонная чувствительность (рис. 3).

Рисунок 3. Распределение по размеру (мм) положительных результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в изучаемых группах



Во второй группе ранний период туберкулезной инфекции «вираж» поставлен в 25% ($n=17/68$) ($\chi^2=8,60$ с поправкой Йейтса, $p=0,0034$): 7 случаев — гиперергическая проба, 4 случая — нарастание за год на 6 мм и более, 5 случаев — переход отрицательного результата в положительный (рис. 2).

Всем детям, как с «виражом», так и поствакцинальной аллергией, проводилась проба с АТР «Диаскинтест»: в первой группе во всех случаях результат отрицательный, во второй из 17 случаев 12 — положительный (70%), 5 — отрицательный результат (30%) пробы с «Диаскинтестом».

При отрицательной пробе с «Диаскинтестом» и отсутствии другихотягощающих факторов по туберкулезу у детей с РА было назначено лечение ГИБП в соответствии с рекомендациями ревматолога. Наблюдение фтизиатром проводилось во время лечения постоянно, проба Манту ставилась 2 раза в год, данных за туберкулезную инфекцию не выявлялось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы ранней диагностики туберкулезной инфекции у детей с ревматоидным артритом являются ключевыми при назначении в лечении генно-инженерных препаратов. Назначение ГИБП является мощным провокатором активации латентной туберкулезной инфекции [3]. Вопросы изучения чувствительности к туберкулину среди детей с РА по сравнению с общей популяцией детей ранее не рассматривались. Появление РА в раннем детстве предполагает значительные изменения в иммунной системе ребенка с рождения, провоцирующие хронический процесс, что непременно должно соотноситься с особенностями развития иммунного ответа на вакцинацию и проявлениями ответной реакции на кожный туберкулиновый

тест, отражающими клеточно-опосредованные реакции (ГЗТ). Данное наблюдение выявило отличия, указывающие на меньшую выраженность ГЗТ у детей с РА по формированию иммунного ответа на вакцинацию и более низкой чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ по сравнению с группой контроля. Использование дополнительно пробы с «Диаскинтестом» для исключения туберкулезной инфекции у детей с вакцинальной аллергией позволяет исключить активную туберкулезную инфекцию при назначении ГИБП. Полученные данные по применению кожных проб с туберкулинами для исключения туберкулезной инфекции показывают широкие возможности безопасного применения ГИБП у детей с ревматоидным артритом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бородулина Е.А., Санталова Г.В., Кудлай Д.А., Амосова Е.А., Бородулин Б.Е., Ураксина М.В. Мониторинг туберкулезной инфекции у детей с ювенильным идиопатическим артритом, получающих генно-инженерные препараты // *Педиатрия-2019*. Т. 98/№ 2. С. 209–213.
2. Аксенов М.В., Пятых Е.А. Возможности использования генно-инженерных биологических препаратов в лечении ревматоидного артрита // *Международный студенческий научный вестник*. 2015. № 2–3. С. 396–398.
3. Щаднева С.И. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматических заболеваний // *Забайкальский медицинский журнал*. 2016. № 2. С. 3–8.
4. Амосова Е.А., Крюкова А.М., Козлова О.С., Ахмерова Т.Е., Бородулина Е.А. Факторы риска инфицирования детей микобактериями туберкулеза // *Туберкулез и болезни легких*. — 2011. № 88 (4). С. 33.
5. Бородулина Е.А. Скрининг туберкулезной инфекции. Современные рекомендации // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017. № 2 (49). С. 29–33.
6. Шелкова Е.С. Диагностика туберкулеза с использованием кожных иммунологических тестов. Реальность и перспектива // *Медицинский алфавит*. 2017. № 1. С. 3–7.
7. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция. М., МНПЦБТ, 2016. 261 с.
8. Бородулина Е.А., Ахмерова Т.Е., Васнева Ж.П., Еременко Е.С., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А. Особенности иммунодиагностики локальных форм туберкулеза у детей // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015. Т. 14. № 4. С. 18–22.
9. Поддубная Л.В., Шилова Е.И., Силайкина С.Т. Диагностика туберкулезной инфекции и ее активности у детей // *Туберкулез и болезни легких*. 2013. № 6. С. 70–71.
10. Бородулина Е.А., Ахмерова Т.Е., Еременко Е.С., Амосова Е.А., Титугина А.Ю. Особенности диагностики туберкулеза у детей при применении пробы Диаскинтест // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014. № 6 (79). С. 51–55.
11. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Юхименко Н.В. Методы скрининга туберкулезной инфекции у детей и их роль в формировании групп риска и диагностики заболевания // *Российский педиатрический журнал*. 2017. Т. 20. № 2. С. 108–115.
12. 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. Т. 97. № 2. С. 50–55.
13. Бородулина Е., Санталова Г., Бородулин Б., Валова Н., Еременко Е. Туберкулезная инфекция у детей в современных условиях // *Врач*. 2016. № 8. С. 2–5.