



## РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Г. В. САНТАЛОВА<sup>1</sup>, Е. А. БОРОДУЛИНА<sup>1</sup>, Д. А. КУДЛАЙ<sup>2</sup>, Д. С. БАДАЕВА<sup>1</sup>, Б. Е. БОРОДУЛИН<sup>1</sup>, Е. С. ГАСИЛИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ, г. Самара, РФ

<sup>2</sup>ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, РФ

Авторы обобщили публикации по риску развития туберкулеза при лечении ревматических заболеваний генно-инженерными биологическими препаратами. Представлены подходы к оптимизации системы противотуберкулезных мероприятий у больных ревматическими заболеваниями: иммунодиагностика латентной туберкулезной инфекции и предупреждение развития туберкулеза у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, генно-инженерные биологические препараты, дети, иммунодиагностика

**Для цитирования:** 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 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 50-55. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-50-55

## RHEUMATIC DISEASES AND TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN AND ADULTS

G. V. SANTALOVA<sup>1</sup>, E. A. BORODULINA<sup>1</sup>, D. A. KUDLAY<sup>2</sup>, D. S. BADAeva<sup>1</sup>, B. E. BORODULIN<sup>1</sup>, E. S. GASILINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>2</sup>Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The authors summarized publications on the risk to develop tuberculosis during the treatment of rheumatic diseases with genetically engineered biologic drugs. The article describes the approaches to optimization of tuberculosis control activities in patients with rheumatic diseases: immunodiagnosics of latent tuberculosis infection and prevention of tuberculosis disease in the patients receiving genetically engineered biological drugs.

**Key words:** rheumatoid arthritis, tuberculosis, latent tuberculosis infection, genetically engineered biologic drugs, children, immunologic tests

**For citations:** Santalova G.V., Borodulina E.A., Kudlay D.A., Badaeva D.S., Borodulin B.E., Gasilina E.S. Rheumatic diseases and tuberculosis infection in children and adults. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 2, P. 50-55. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-50-55

В начале XXI в. при быстром развитии медико-биологических научных направлений улучшилась диагностика аутоиммунных заболеваний и были разработаны инновационные методы лечения ревматических заболеваний (РЗ) с помощью генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1, 5, 6]. При этом появилась проблема в виде увеличения риска развития инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза, у пациентов, получающих ГИБП [7, 17, 19, 22, 32]. Перед врачами встала задача ранней диагностики латентной туберкулезной инфекции и предупреждения развития туберкулеза у пациентов, получающих ГИБП. Появление инновационных диагностических тестов раннего выявления туберкулеза положительно повлияло на эффективность скрининга на туберкулез у детей и подростков [8, 38, 39].

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением суставов неизвестной этиологии, со сложным патогенезом, отличающимся выраженным клиническим полиморфизмом и генетической неоднородностью [4, 11]. До конца XX в. прогноз ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) оставался малопредсказуемым, до 40% детей становились инвалидами, а системные, тяжелые формы заболевания иногда заканчивались летальным исхо-

дом, до 30% пациентов не отвечали на стандартную базисную иммуносупрессивную терапию [15, 23]. В XXI в. в практику вошло использование ГИБП, способных надежно подавить воспаление и прогрессирование деструкции суставов [5, 12].

Изменились стратегические подходы к лечению РА. Комитетом европейских экспертов были сформулированы принципы контролируемого лечения РА («Treatment to target», «T2T», «Лечение до достижения цели») [2, 30, 41]:

А. Лечение РА должно базироваться на постоянном контакте больного и врача.

В. Первичная задача лечения больного РА – максимально длительное сохранение качества жизни путем контроля симптомов, предупреждения деструкции, нормализации функции и социальной адаптации.

С. Подавление воспаления – наиболее важный путь к решению этой задачи.

Д. Лечение до достижения цели («Treatment to target») путем измерения активности болезни и коррекции терапии для оптимизации исходов РА.

Заболеваемость ЮИА составляет от 2 до 16 на 100 тыс. детско-подросткового населения. Распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%, чаще болеют девочки. Летальность – в пределах 0,5-1,0% [14, 35].

В раннем детском возрасте и при полиартикулярном суставном синдроме ЮИА наиболее часто встречаются нарушения роста и развития ребенка. Для ЮИА характерны ранняя инвалидизация, снижение качества жизни, причиной которых являются несвоевременная диагностика и, как следствие, неадекватность проводимого лечения [3]. Ухудшение качества жизни связано с прогрессирующей деструкцией суставов, выраженными внесуставными проявлениями у ряда больных, угрозой слепоты из-за тяжелого поражения глаз в исходе этого заболевания. РЗ относятся к числу распространенной и тяжелой патологии человека, инвалидирующей пациентов, приводящей к уменьшению продолжительности жизни и требующей иммуносупрессивной терапии, в том числе при помощи ГИБП, оказывающих избирательное воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса [12, 13, 18].

ГИБП стали прорывом в ревматологии. В последние два десятилетия применение ГИБП позволило достичь радикального перелома в лечении ЮИА. Благодаря быстрому действию, они купируют воспаление и тормозят разрушение сустава. Препараты генной инженерии при РА признаны врачами золотым стандартом лечения [20]. ГИБП, так же как и глюкокортикостероидные гормоны, цитостатические препараты, оказывают мощное воздействие на иммунную систему.

Классификация ГИБП:

1. Ингибиторы ФНО- $\alpha$ : инфликсимаб, голимумаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт.
2. Снижающие активность интерлейкинов: анакинра, тоцилизумаб, устекинумаб, канакинумаб.
3. Обладающие анти-В-клеточным эффектом: ритуксимаб, белимумаб.
4. Обладающие анти-Т-клеточным эффектом: абатацепт.
5. Ингибитор фосфодиэстеразы – апремиласт.

В России уже зарегистрированы все препараты, кроме апремиласта. Ингибиторы ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол) блокируют как растворимый, так и трансмембранный ФНО- $\alpha$ , а этанерцепт – только растворимый ФНО- $\alpha$ .

В детской практике при ЮИА чаще применяются ингибитор интерлейкина-6 – тоцилизумаб, ингибитор фактора некроза опухоли- $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) – этанерцепт, адалимумаб, ингибитор цитотоксических Т-лимфоцитов – абатацепт [4, 22, 23, 26].

Лечение иФНО- $\alpha$  не рекомендуется начинать или следует прекратить при возникновении серьезных инфекций, таких как септический артрит, пиелонефрит, остеомиелит, сепсис, системная грибковая инфекция, листериоз или микобактериальные инфекции [9]. Применение этих препаратов ассоциируется и с риском развития оппортунистических инфекций (инвазивные микозы, пневмоцистная пневмония и др.), а также с повышенным риском реактивации любой латентной инфекции. Помимо

этого, регистрируются случаи тяжелых инфекций (пневмония, сепсис, бактериальный артрит, поражение кожи и мягких тканей и др.), в том числе с летальным исходом [14, 20, 32]. Канадские ученые установили высокую частоту туберкулеза у больных РА, подтвердив важную роль скрининга на туберкулез до начала любой иммуносупрессивной терапии [29]. Возможно развитие аллергических реакций и на сами ГИБП. Биологическая терапия способна запускать иммунопатологические процессы по принципу триггерного механизма, лежащие в основе РЗ [6].

Дети и подростки с нарушениями противоинфекционной защиты, аллергическими, аутоиммунными, иммунопролиферативными синдромами уже многие годы составляют группу риска по туберкулезу [16]. Проблема возникновения активного туберкулеза у ревматологических больных актуальна для России. Взаимное влияние различных по этиологии заболеваний, когда лечение одного провоцирует активность другого, необходимо изучать в период разработки и внедрения новых инновационных подходов к лечению [8, 36]. По мнению многих авторов, применение больших доз кортикостероидов и особенно ингибиторов ФНО- $\alpha$  провоцирует развитие активного туберкулеза [21, 33, 34].

По данным регистров разных стран, риск развития туберкулеза повышается на фоне терапии иФНО- $\alpha$  в десятки раз [25, 26, 35]. В противоинфекционном иммунитете ФНО- $\alpha$  играет важную роль как ключевой медиатор гранулематозного воспаления, путем индукции апоптоза инфицированных клеток он обеспечивает контроль туберкулезной инфекции в организме человека [7, 17, 19]. Ряд авторов в своих работах приводят данные о том, что на фоне нарастающего применения инфликсимаба у больных РА частота активной туберкулезной инфекции увеличилась в 4 раза [27, 31]. По данным испанского регистра BIOBADASER, частота активного туберкулеза у больных РА на фоне лечения иФНО- $\alpha$  возросла в 6,2 раза [28, 31]. В Британском регистре биологических препаратов представлены данные о диагностике активной туберкулезной инфекции у 40 больных, получавших иФНО- $\alpha$  [26]. В результате 3-летнего проспективного исследования, выполненного во Франции (РАТЮ), выявлено 69 новых случаев туберкулеза у больных РЗ, получавших иФНО- $\alpha$ . Кроме приема препарата, другими факторами риска развития туберкулеза были возраст, первый год лечения иФНО- $\alpha$  и проживание в эндемичном регионе [41]. Анализ базы данных AERS (Adverse Effects Report System) Американской комиссии по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами (Food & Drug Administration – FDA) показал, что на фоне активного внедрения интерферонов в лечение больных РА частота туберкулеза среди них увеличилась в 4 раза [31]. В рандомизированных клинических исследованиях ингибиторов ФНО- $\alpha$ , проведенных в НИИ ревматологии

(Москва, 2010), из 3 280 пролеченных больных у 27 выявлен туберкулез, из них 14 получали инфликсимаб, а 13 – адалимумаб [20].

Считается, что на ранних этапах лечения иФНО- $\alpha$  происходит реактивация латентного туберкулезного процесса, а в более поздние сроки – развитие туберкулезной инфекции *de novo*, что может создавать трудности в лечении туберкулеза [6].

Все это демонстрирует необходимость обследования пациентов, которым планируется лечение биологическими препаратами, для исключения латентной туберкулезной инфекции. В литературе обсуждаются вопросы эффективности профилактического приема противотуберкулезных препаратов у пациентов, лечащихся иФНО- $\alpha$  [34].

Расширение показаний к применению терапии ГИБП, появление новых препаратов этого класса и значительный рост числа больных, получающих указанное лечение в течение длительного времени, формирует новую группу высокого риска развития туберкулеза. Ревматологами и фтизиатрами разрабатываются мероприятия по выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза при планировании и проведении терапии ГИБП у больных РЗ [7, 30, 40, 41]. Пациенты нуждаются не только в соответствующем скрининге перед началом лечения, но и в регулярном дальнейшем обследовании.

Формирование группы риска заболевания туберкулезом среди детей, больных РЗ, требует особых подходов [4, 11, 41].

Актуальным является вопрос о частоте инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) детей в предшествующий развитию РЗ период [10]. В работе Тещенкова А. В. и др. (2016 г.) определена частота инфицирования МБТ 50 детей до возникновения и на фоне течения РА путем иммунодиагностики (проба Манту и проба с диаскинтестом) и компьютерной томографии органов грудной клетки. До развития РА имели латентную туберкулезную инфекцию (средний срок 3,5 года) около 33% обследованных, еще 40% добавились к ним на фоне течения и лечения РА. Достоверных различий по частоте возникновения латентной туберкулезной инфекции у детей с РА в зависимости от проводимой терапии не установлено. Средний срок возникновения латентной туберкулезной инфекции на фоне лечения РА составил  $2,8 \pm 0,8$  года [24]. Сербские исследователи также рекомендуют обследовать всех детей с ЮИА на туберкулез до назначения ГИБП [30].

Всем детям, получающим ГИБП, должны проводиться туберкулиновые пробы один раз в 6 мес. и

перед началом биологической терапии. Результат традиционной туберкулиновой пробы у больных РА может быть как ложноположительным, так и ложноотрицательным. Туберкулиновый кожный тест, широко применяемый для диагностики латентной туберкулезной инфекции, зависит от функционального состояния Т-клеток. Нарушение его при РА приводит к развитию ложной реакции, что убедительно было доказано перуанскими учеными: 70,6% больных РА по сравнению с 26% в контрольной (здоровые люди) группе ( $p < 0,01$ ) имели отрицательную реакцию на туберкулиновую пробу [19].

За последнее десятилетие в педиатрическую сеть поступили новые диагностические тесты [8, 16, 37]. Российскими учеными разработан тест, основанный на антигенной специфичности Т-клеточного ответа, – проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат диаскинтест для кожных проб). У больных РА этот тест оказался более специфичным и более чувствительным, чем традиционный туберкулиновый тест. На него не влияет наличие у пациента вакцинации БЦЖ и большинства микобактериозов. Считается, что его использование значительно уменьшит как избыток, так и недостаток профилактической туберкулостатической терапии у пациентов, получающих лечение иФНО- $\alpha$  [36, 37]. По данным Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом [7], на этапе скрининга туберкулеза проба с диаскинтестом оказалась положительной лишь у 36,4% больных РЗ с положительной пробой Манту. Получение отрицательных результатов при пробе с ДСТ позволило воздержаться от превентивной противотуберкулезной терапии при лечении ГИБП более чем у 80% больных (при условии регулярного повторения пробы с ДСТ каждые 6 мес.) [7].

Несмотря на многочисленные исследования, вопрос о факторах риска развития туберкулезной инфекции у больных РЗ и о течении РЗ на фоне инфицирования МБТ остается до конца не изученным. Необходима обоснованная информация по использованию новых диагностических методов, выбору препаратов и срокам лечения латентной туберкулезной инфекции, по тактике дальнейшего наблюдения детей с сочетанной патологией.

Рост числа больных с РЗ, длительно, а иногда пожизненно получающих ГИБП, формирует новую группу риска по туберкулезу, нуждающуюся в регулярном мониторинге латентной туберкулезной инфекции. Все вышесказанное диктует необходимость дальнейшего проведения сравнительных исследований для изучения взаимодействия туберкулезной инфекции и РЗ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Аксенов М. В., Пятакх Е. А. Возможности использования генно-инженерных биологических препаратов в лечении ревматоидного артрита // *Международный студенческий научный вестник*. – 2015. – № 2-3. – С. 396-398.
- Алексеева Е. И., Бзарова Т. М. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. – 2010. – № 9 (6). – С. 78-104.
- Алексеева Е. И., Бзарова Т. М. Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе // *Лечащий врач*. – 2011. – № 8. – С. 4-89.
- Баранов А. А., Алексеева Е. И. Детская ревматология. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. – М.: Педиатр, 2013. – 120 с.
- Баранов А. А., Алексеева Е. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М., Денисова Р. В., Чистякова Е. Г. Биологическая терапия в педиатрической ревматологии // *Вопросы современной педиатрии*. – 2011. – № 1. – С. 5-16.
- Белов Б. С. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы // *Научно-практическая ревматология*. – 2014. – № 52 (3). – С. 322-330.
- Борисов С. Е., Лукина Г. В., Слогодская Л. В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // *Туб. и болезни легких*. – 2011. – № 6. – С. 42-50.
- Бородулина Е. А. Скрининг туберкулезной инфекции. Современные рекомендации. // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. – 2017. – № 2 (49). – С. 29-33.
- Вахлярская С. С. Анализ эффективности антагониста некроза опухолей (адалимумаба) и мофетилмикофенолата в комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. – 161 с.
- Волчкова И. Л., Спиваковский Ю. М., Казимирова Н. Е., Панкратова Л. Э. Дифференцированный подход к превентивной терапии инфицированных туберкулезом детей и подростков с ювенильным ревматоидным артритом // *Туб. и болезни легких*. – 2015. – № 5. – С. 65-66.
- Геппе Н. А., Подчерняева Н. С., Лыскина Г. А. Руководство по детской ревматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 720 с.
- Давыдова М. А. Развитие и прогноз деструктивных изменений суставов у детей с ювенильным идиопатическим артритом // *Вопросы практической педиатрии*. – 2017. – № 12 (3). – С. 46-53.
- Давыдова М. А., Санталова Г. В., Стадлер Е. Р., Гасилина Е. С. Динамика деструктивных изменений суставов при ювенильном идиопатическом артрите у детей, получавших метотрексат или комбинацию метотрексата и тоцилизумаба: результаты когортного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. – 2017. – № 16 (6). – С. 502-508.
- Жолобова Е. С. Системная форма ювенильного идиопатического артрита (диагностика и лечение) // *РМЖ*. – 2012. – № 30. – С. 1514.
- Жолобова Е. С., Конопелько О. Ю., Розвадовская О. С., Ельяшевич В. Я., Николаева М. Н. Этанерцепт в реальной клинической практике лечения больных активным ювенильным идиопатическим артритом // *Научно-практическая ревматология*. – 2013. – № 51 (1). – С. 44-47.
- Михеева И. В., Бурдова Е. Ю., Мельникова А. А. Сравнительная оценка методов аллергодиагностики туберкулеза у детей // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2016. – № 15 (3). – С. 41-44.
- Насонов Е. Л., Козлов Р. С., Якушин С. Б. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2006. – № 4. – С. 1-11.
- Нероев В. В., Катаргина Л. А., Денисова Е. В., Старикова А. В., Любимова Н. В. Эффективность генно-инженерных биологических препаратов в лечении увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями у детей // *Научно-практическая ревматология*. – 2012. – № 53 (4). – С. 91-95.
- Тещенков А. В., Шумилов П. В., Мьякишева Т. В., Авдеева Т. Г. Возникновение и течение латентной туберкулезной инфекции у детей с ревматоидным артритом // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2016. – № 15 (4). – С. 64-71.
- Чичасова Н. В., Насонов Е. Л. Безопасность применения генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите // *Современная ревматология*. – 2010. – № 1 (10). – С. 46-58.

## REFERENCES

- Aksenov M.V., Pyatykh E.A. Potential use of genetically engineered biologic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Mezhdunarodnyy Studencheskiy Nauchny Vestnik*, 2015, no. 2-3, pp. 396-398. (In Russ.)
- Alekseeva E.I., Bzarova T.M. Procedure for diagnostics and treatment of juvenile arthritis. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2010, no. 9 (6), pp. 78-104. (In Russ.)
- Alekseeva E.I., Bzarova T.M. Juvenile arthritis: possibilities of medicamentous and non-medicamentous treatment at the modern stage. *Lechaschy Vrach*, 2011, no. 8, pp. 4-89. (In Russ.)
- Baranov A.A., Alekseeva E.I. *Detskaya revmatologiya. Yuvenilny artrit: klinicheskie rekomendatsii dlya peditrov*. [Children rheumatology. Juvenile arthritis: clinical recommendations for pediatricians]. Moscow, Peditr Publ., 2013, 120 p.
- Baranov A.A., Alekseeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M., Denisova R.V., Chistyakova E.G. Biological therapy in pediatric rheumatology. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2011, no. 1, pp. 5-16. (In Russ.)
- Belov B.S. Therapy with genetically engineering biologic drugs and infections in patients with rheumatoid arthritis: relevance and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2014, no. 52 (3), pp. 322-330. (In Russ.)
- Borisov S.E., Lukina G.V., Slogotskaya L.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.)
- Borodulina E.A. Screening for tuberculosis infection. Contemporary recommendations. *Allergologiya i Immunologiya v Peditrii*, 2017, no. 2 (49), pp. 29-33.
- Vakhlyarskaya S.S. *Analiz effektivnosti antagonista nekroza opukholey (adalimumaba) i mofetilamikofofenolata v kompleksnoy terapii yuvenilnogo revmatoidnogo artrita. Diss. kand. med. nauk.* [Analysis of the tumor necrosis antagonist (adalimumab) and mycophenolatis mofetilum efficacy in the comprehensive treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Cand. Diss.]. Moscow, 2014, 161 p.
- Volchkova I.L., Spivakovskiy Yu.M., Kazimirova N.E., Pankratova L.E. Differentiated approach to preventive treatment of children and adolescents infected with tuberculosis and suffering from juvenile rheumatoid arthritis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 65-66. (In Russ.)
- Gepp N.A., Podchernyaeva N.S., Lyskina G.A. *Rukovodstvo po detskoj revmatologii*. [Children rheumatology guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2011, 720 p.
- Davydova M.A. Development and prognosis of destructive joint changes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Voprosy Prakticheskoy Peditrii*, 2017, no. 12 (3), pp. 46-53. (In Russ.)
- Davydova M.A., Santalova G.V., Stadler E.R., Gasilina E.S. Dynamics in destructive changes of joints in case of juvenile idiopathic arthritis in children who received methotrexate or a combination of methotrexate and tocilizumab: a cohort study. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2017, no. 16 (6), pp. 502-508. (In Russ.)
- Zholobova E.S. The systemic form of juvenile idiopathic arthritis (diagnosis and treatment). *RMJ*, 2012, no. 30, pp. 1514. (In Russ.)
- Zholobova E.S., Konopelko O.Yu., Rozvadovskaya O.S., Elyashevich V.Ya., Nikolaeva M.N. Etanercept in the real clinical practice when treating patients with active juvenile idiopathic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2013, no. 51 (1), pp. 44-47. (In Russ.)
- Mikheeva I.V., Burdova E.Yu., Melnikova A.A. Comparative evaluation of allergen diagnostics of tuberculosis in children. *Epidemiologiya i Vaktsionoprofilaktika*, 2016, no. 15 (3), pp. 41-44. (In Russ.)
- Nasonov E.L., Kozlov R.S., Yakushin S.B. Infectious complications of therapy with tumor necrosis factor blockers: forewarned is forearmed. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2006, no. 4, pp. 1-11. (In Russ.)
- Neroev V.V., Katargina L.A., Denisova E.V., Starikova A.V., Lyubimova N.V. The effectiveness of genetic engineering biological agents in the treatment of uveitis associated with rheumatic diseases in children. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2012, no. 53 (4), pp. 91-95. (In Russ.)
- Teshchenkov A.V., Shumilov P.V., Myakisheva T.V., Avdeeva T.G. The development and course of latent tuberculosis infection in children with rheumatoid arthritis. *Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii*, 2016, no. 15 (4), pp. 64-71. (In Russ.)
- Chichasova N.V., Nasonov E.L. The safety of using genetically engineering biologic drugs for treatment of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*, 2010, no. 1 (10), pp. 46-58. (In Russ.)

21. Шилова Т. В., Пищальников А. Ю., Волосников Д. К., Колядина Н. А. Значение распределения антигенов HLA I класса у детей, страдающих ювенильным идиопатическим артритом // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2013. – № 2. – С. 126-128.
21. Shilova T.V., Pischalnikov A.Yu., Volosnikov D.K., Kolyadina N.A. The value of distribution of HLA class I antigens in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatricheskij Vestnik Yuzhnogo Urala*, 2013, no. 2, pp. 126-128. (In Russ.)
22. Щаднева С. И. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматических заболеваний // Забайкальский медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 3-8.
22. Schadneva S.I. Genetically engineered biologic drugs in the treatment of rheumatic diseases. *Zabaykalskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2016, no. 2, pp. 3-8. (In Russ.)
23. Alexeeva E. I., Valieva S. I., Bzarova T. M., Semikina E. L., Isaeva K. B., Lisitsyn A. O. et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis // *Clinical Rheumatology*. – 2011. – № 30. – P. 1163-1172.
23. Alexeeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M., Semikina E.L., Isaeva K.B., Lisitsyn A.O. et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Rheumatology*, 2011, no. 30, pp. 1163-1172.
24. Angeleshan S., Flynn T., Lehman T. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis associated uveitis - a case report // *Intern. J. Clin. Rheumatology*. – 2008. – № 35 (9). – P. 1897-1898.
24. Angeleshan S., Flynn T., Lehman T. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis associated uveitis - a case report. *Intern. J. Clin. Rheumatology*, 2008, no. 35 (9), pp. 1897-1898.
25. Burst D., Keystone E., Kirkham B., Breedveld F., Burmester G., De Benedetti F. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases // *Ann. Rheumatic Diseases*. – 2008. – № 67. – P. 2-25.
25. Burst D., Keystone E., Kirkham B., Breedveld F., Burmester G., De Benedetti F. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann. Rheumatic Diseases*, 2008, no. 67, pp. 2-25.
26. Dixon W. G., Hyrich K. L., Watson K. D. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) // *Ann. Rheumatic Diseases*. – 2010. – № 69 (3). – P. 522-528.
26. Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K.D. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann. Rheumatic Diseases*, 2010, no. 69 (3), pp. 522-528.
27. Furst D. E., Breedveld F. C., Kalden J. R. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases 2005 // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2005. – № 64 (4). – P. 2-14.
27. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases 2005. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2005, no. 64 (4), pp. 2-14.
28. Gomez-Reino J.J., Carmona L., Valverde V.R. BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report // *Arthritis & Rheumatology*. – 2003. – № 48 (8). – P. 2122-2127.
28. Gomez-Reino J.J., Carmona L., Valverde V.R. BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis & Rheumatology*, 2003, no. 48 (8), pp. 2122-2127.
29. Hayward K., Wallace C. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Research & Therapy*. – 2009. – № 11. – P. 216.
29. Hayward K., Wallace C. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 2009, no. 11, pp. 216.
30. Horneff G. Treatment options with biologics for juvenile idiopathic arthritis // *Intern. J. Clinical Rheumatology*. – 2011. – № 6 (3). – P. 1-19.
30. Horneff G. Treatment options with biologics for juvenile idiopathic arthritis. *Intern. J. Clinical Rheumatology*, 2011, no. 6 (3), pp. 1-19.
31. Keane J., Gershon S., Wise R.P. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent // *New Eng. J. Medicine*. – 2001. – № 345 (15). – P. 1098-1104.
31. Keane J., Gershon S., Wise R.P. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *New Eng. J. Medicine*, 2001, no. 345 (15), pp. 1098-1104.
32. Kroesen S., Widmer A. F., Tyndall A., Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy // *Rheumatology*. – 2003. – № 42. – P. 617-621.
32. Kroesen S., Widmer A.F., Tyndall A., Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology*, 2003, no. 42, pp. 617-621.
33. Marie I., Hachulla E., Cherin P., Hellot M.-F., Herson S., Levesque H. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis // *Arthritis & Rheumatology*. – 2005. – № 53 (2). – P. 155-165.
33. Marie I., Hachulla E., Cherin P., Hellot M.-F., Herson S., Levesque H. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis & Rheumatology*, 2005, no. 53 (2), pp. 155-165.
34. Parra R. J., Ortego C. N., Raya Alvarez E. Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic therapy with isoniazid // *Intern. J. Clin. Rheumatology*. – 2003. – № 30. – P. 1657-1658.
34. Parra R.J., Ortego C.N., Raya Alvarez E. Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic therapy with isoniazid. *Intern. J. Clin. Rheumatology*, 2003, no. 30, pp. 1657-1658.
35. Saay K., Teny G., Patkar X. Recommendations for Lite use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drug' in rheumatoid arihrius // *Arthr. Care Research*. – 2018. – № 59. – P. 762-781.
35. Saay K., Teny G., Patkar X. Recommendations for Lite use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drug' in rheumatoid arihrius. *Arthr. Care Research*, 2018, no. 59, pp. 762-781.
36. Shovkun L., Aksenova V., Kudlay D., Sarichev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 52. – Suppl. 62. – P. A2733.
36. Shovkun L., Aksenova V., Kudlay D., Sarichev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 52, suppl. 62, pp. A2733.
37. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Sentchichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46, № S59. – P. A4524.
37. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentchichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. S59, pp. A4524.
38. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova, M., Guntupova L., Litvinov, V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non- tuberculosis diseases // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, № S57. – P. 1995.
38. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova, M., Guntupova L., Litvinov, V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non- tuberculosis diseases. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42, no. S57, pp. 1995.
39. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. S65.
39. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. S65.
40. Smolen J. S., Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Chatzidionysiou K., Dougados M. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update // *Ann. Rheumatic Diseases*. – 2017. – № 76 (6). – P. 960-977.
40. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Chatzidionysiou K., Dougados M. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann. Rheumatic Diseases*, 2017, no. 76 (6), pp. 960-977.

41. 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. – № 60 (7). – P. 1884-1894.
41. 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, no. 60 (7), pp. 1884-1894.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ,  
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.  
Тел.: 8 (846) 332-57-35.

**Санталова Галина Владимировна**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой факультетской педиатрии.  
E-mail: galina.santalova@mail.ru

**Бородулина Елена Александровна**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.  
E-mail: borodulinbe@yandex.ru

**Бадаева Дарья Сергеевна**

клинический ординатор 1-го года обучения кафедры  
факультетской педиатрии.  
E-mail: bdar1@yandex.ru

**Бородулин Борис Евгеньевич**

доктор медицинских наук,  
профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии.  
E-mail: borodulinbe@yandex.ru

**Гасилина Елена Станиславовна**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой детских инфекций.  
E-mail: gasilinaes@mail.ru

**Кудлай Дмитрий Анатольевич**

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
экономики и маркетинга в здравоохранении.  
115552, г. Москва,  
Каширское шоссе, д. 24.

FOR CORRESPONDENCE:

Samara State Medical University,  
89, Chapayevskaya St., Samara, 443099  
Phone: +7 (846) 332-57-35.

**Galina V. Santalova**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Faculty Pediatrics Department.  
Email: galina.santalova@mail.ru

**Elena A. Borodulina**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Phthisiology and Pulmonology Department.  
Email: borodulinbe@yandex.ru

**Darya S. Badaeva**

Resident of the 1st Year of Training of Faculty Pediatrics  
Department.  
Email: bdar1@yandex.ru

**Boris E. Borodulin**

Doctor of Medical Sciences,  
Professor of Phthisiology and Pulmonology Department.  
Email: borodulinbe@yandex.ru

**Elena S. Gasilina**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Children Infections Department.  
Email: gasilinaes@mail.ru

**Dmitry A. Kudlay**

Immunology Research Institute  
by the Russian Federal Medical Biological Agency,  
Doctor of Medical Sciences,  
Professor of Healthcare Economy and Marketing Department.  
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115552

Поступила 15.02.2019

Submitted as of 15.02.2019