

Е.А. Бородулина¹, Г.В. Санталова¹, Д.А. Кудлай², Е.А. Амосова¹,
Б.Е. Бородулин¹, М.В. Ураксина¹

МОНИТОРИНГ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара;
²ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА, г. Москва, РФ



Лица с ревматическими заболеваниями (РЗ), длительно получающие генно-инженерные препараты (ГИБП), формируют группу высокого риска по развитию туберкулеза, нуждающуюся в регулярном мониторинге туберкулезной инфекции (ТИ). Авторами обобщены литературные данные по применению ГИБП в терапии ювенильного ревматоидного артрита. Представлены существующие подходы к организации противотуберкулезных мероприятий по иммунодиагностике латентной ТИ и предупреждению развития туберкулеза у пациентов, получающих ГИБП. Отмечено, что внедрение в практику пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным положительно повлияло на эффективность выявления ТИ у детей и подростков с РЗ.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, ревматические заболевания, аллерген туберкулезный, дети, генно-инженерные биологические препараты.

Цит.: Е.А. Бородулина, Г.В. Санталова, Д.А. Кудлай, Е.А. Амосова, Б.Е. Бородулин, М.В. Ураксина. Мониторинг туберкулезной инфекции у детей с ювенильным идиопатическим артритом, получающих генно-инженерные препараты. *Педиатрия*. 2019; 98 (2): 209–213.

Е.А. Borodulina¹, G.V. Santalova¹, D.A. Kudlay², E.A. Amosova¹,
B.E. Borodulin¹, M.V. Uraksina¹

MONITORING OF TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS RECEIVING GENETICALLY PREPARATIONS

¹Samara State Medical University, Samara; ²State Scientific Center «Institute of Immunology», Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

Persons with rheumatic diseases (RD), receiving genetically engineered biological preparations (GEBP) for a long time, form a high risk group for tuberculosis development, which needs regular monitoring of tuberculosis infection (TI). Authors summarized literature data on the use of GEBP in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. It presents existing approaches to organization of anti-tuberculosis measures for immunodiagnosis of latent TI and prevention of tuberculosis development in patients receiving GEBP. It was noted that introduction of a recombinant tuberculosis allergen test into practice had a positive effect on TI detection in children and adolescents with RD.

Keywords: latent tuberculosis infection, rheumatic diseases, tuberculosis allergen, children, genetically engineered biological preparations.

Quote: E.A. Borodulina, G.V. Santalova, D.A. Kudlay, E.A. Amosova, B.E. Borodulin, M.V. Uraksina. Monitoring of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis receiving genetically preparations. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 209–213.

Благодаря современной терапии с использованием генно-инженерных биологических пре-

паратов (ГИБП) и иммуносупрессивной терапии прогноз ревматических заболеваний (РЗ)

Контактная информация:

Бородулина Елена Александровна – д.м.н., проф., зав. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ
Адрес: Россия, 443099, г. Самара, ул. Пионерская, 48
Тел.: (846) 332-57-35,
E-mail: borodulinbe@yandex.ru
Статья поступила 14.03.19,
принята к печати 23.03.19.

Contact Information:

Borodulina Elena Aleksandrovna – MD., prof., head of Phthiology and Pulmonology Department, Samara State Medical University, Samara
Address: Russia, 443099, Samara, Pionerskaya str., 48
Tel.: (846) 332-57-35,
E-mail: borodulinbe@yandex.ru
Received on Mar. 14, 2019,
submitted for publication on Mar. 23, 2019.

и, особенно ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), радикально изменился – стало возможным достижение стойкой ремиссии. Однако пациенты с РЗ исходно представляют группу риска заболевания туберкулезом вследствие частого использования базисной терапии. Основными принципами снижения риска заболевания туберкулезом, признанными во всем мире, являются скрининг туберкулезной инфекции (ТИ) и проведение превентивной противотуберкулезной терапии [1, 2].

Особое внимание при этом необходимо уделять выявлению латентной ТИ (ЛТИ) [3, 4], что связано с возможностью предупреждения развития активного туберкулезного процесса.

ЛТИ – состояние, при котором *Micobacterium tuberculosis* (МБТ) присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на иммунологические тесты, в т.ч. на туберкулезные аллергены, при отсутствии клинических и рентгенологических признаков заболевания туберкулезом [5, 6].

В Российской Федерации для выявления ЛТИ используются иммунологические пробы и проводится ежегодный скрининг на ТИ детского населения от 1 года до 17 лет. Лица с РЗ, получающие иммуносупрессивную терапию, являются группой высокого риска по развитию туберкулеза, поэтому обследуются 2 раза в год [7, 8].

В педиатрической сети сегодня имеются диагностические тесты на ТИ, как *in vivo*, так и *in vitro* [9–11]. Для проведения скрининга с помощью кожных проб рекомендованы два теста: проба с аллергеном бактерий с двумя туберкулиновыми единицами очищенного туберкулина (проба Манту – ПМ) и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в стандартном разведении (Диаскинтест), имеющие одинаковую технику постановки [5, 12, 13].

Внутрикожная ПМ с 2 ТЕ ставится детям с 12-месячного возраста до 7 лет. При первой постановке пробы положительный результат указывает на эффективность вакцинация ВСГ. В дальнейшем, при ежегодной постановке ПМ, при отсутствии инфицирования МБТ пробы угасают и к 6–7 годам чаще становятся отрицательными, т.е. иммунитет угасает. Факт формирования инфекционного иммунитета устанавливается при изменении чувствительности к туберкулину: переход отрицательного результата в положительный «вираж», нарастание чувствительности к туберкулину – увеличение инфильтрата (папулы) на 6 мм и более (инфильтрат был 4 мм – стал 10 мм, был 6 мм – стал 12 мм и т.д.), увеличение папулы менее чем на 6 мм, но при этом размер папулы 12 мм и более (например, был 7 мм – стал 12 мм, был 9 мм – стал 13 мм и т.д.), гиперергические реакции – размер инфильтрата (папулы) более 17 мм, местные везикулонекротические реакции или лимфангит, монотонный характер проб, папула 12 мм и более, сохраняющееся в течение 4 лет [11]. С целью дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии и установ-

ления наличия ЛТИ детям до 7 лет ставят пробу с АТР [5, 14]. Допускается постановка двух проб на разных руках одновременно. Для исключения активных форм туберкулеза, в т.ч. малых форм, на основании положительного результата пробы с АТР проводят компьютерную томографию органов грудной клетки [5, 15].

Детям и подросткам с 8 до 17 лет в качестве скрининга проводится проба с АТР. Все лица с сомнительным и положительным результатом направляются к фтизиатру.

РЗ являются распространенной патологией и имеют большое значение как в медицинском, так и в социальном аспекте, так как более 10% общей инвалидности обусловлены РЗ, при этом инвалидизация у лиц молодого возраста достигает высоких показателей [16–18]. Одно из наиболее частых и самых инвалидизирующих РЗ, встречающихся у детей, – ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). Заболеваемость ЮИА составляет от 2 до 16 на 100 тыс детского населения в возрасте до 16 лет [16, 19, 20].

По классификации International League of Associations for Rheumatology (ILAR) к ЮИА относят артрит неустановленной причины с началом до 16-летнего возраста, продолжительностью заболевания 6 и более недель, при исключении других заболеваний (таких как системная красная волчанка, ревматическая лихорадка, неоплазия, иммунодефицит и др.) [21, 22]. Симптомы ЮИА имеют определенные особенности: беспокоит утренняя скованность с ощущениями выраженной болезненности в одном или нескольких суставах, присущая хроническому воспалению в суставах и сухожильно-связочном аппарате; увеличение объема сустава за счет экссудативного или экссудативно-пролиферативного синовита. Наиболее часто поражаются крупные и средние суставы (коленные, голеностопные, лучезапястные, локтевые, тазобедренные). Вовлечение в процесс шейного отдела позвоночника и височно-нижнечелюстного сустава всегда свидетельствует о тяжелом течении заболевания. ЮИА может сопровождаться прогрессирующим формированием контрактур. У детей раннего возраста следует обращать внимание на ограничение движений или хромоту. Рентгенологическое исследование позволяет определить анатомические стадии ЮИА: I стадия – эпифизарный остеопороз; II стадия – эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, единичные эрозии; III стадия – деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах; IV стадия – критерии степени III в сочетании с фиброзным или костным анкилозом.

В раннем детском возрасте и при полиартикулярном суставном синдроме ЮИА наиболее часто встречаются нарушения роста и развития ребенка. Для уточнения диагноза необходимо проводить лабораторные исследования: антинуклеарные антитела (АНФ) – положительное значение которых может указывать на риск развития хронического иридоциклита; HLA B27 – клеточный

маркер энтезит-ассоциированного артрита в 80% случаев; скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и других острофазовых показателей воспаления определяют выраженность воспаления в целом; клинический анализ крови, показатели функции печени, почек позволяют выявлять побочные реакции и определять степень возможной токсичности лекарственных средств; уровень тромбоцитов свидетельствует об активности провоспалительного ИЛ6; уровень ревматоидного фактора (РФ). Такие методы визуализации, как УЗИ, рентгеновское обследование или магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют оценить состояние костной ткани и назначить адекватную терапию. Пациентам с ЮИА показано обследование у офтальмолога с использованием щелевой лампы с периодичностью 1 раз в 3 месяца [23].

Развитие иммунопатологического процесса при ревматоидном артрите (РА) сопровождается дефектом В-клеточной толерантности, приводящим к синтезу аутоантител (РФ, антител к цитруллинированным белкам – АЦБ), которые, активируя систему комплемента и лимфоциты (прямо или через образование иммунных комплексов), индуцируют воспаление и деструкцию тканей организма. В-лимфоциты принимают участие в развитии аутоиммунных нарушений не только в качестве эффекторных клеток, являясь предшественниками аутоантителопродуцирующих плазматических клеток, но и как иммунорегуляторные клетки, способные презентировать антигены Т-лимфоцитам, индуцировать активацию Т-клеток, дифференцировку фолликулярных дендритных клеток и эктопический лимфонеогенез, а также осуществлять синтез цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 6 (ИЛ6), ИЛ1, лимфотоксина, ИЛ10 и др. [24–27]. ФНО α оказывает многочисленные провоспалительные эффекты, которые имеют фундаментальное значение в иммунопатогенезе воспалительных РЗ, когда неконтролируемая гиперпродукция этого цитокина лежит в основе развития воспаления [28–31]. Однако ФНО α играет важную роль в противомикробном иммунитете и рассматривается как ключевой медиатор гранулематозного воспаления путем индукции апоптоза инфицированных клеток, обеспечивающего контроль ТИ в организме человека [3, 32, 33].

Достичь радикального перелома в лечении ЮИА на фоне базисной терапии или в виде монотерапии позволило применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), способных ингибировать иммунопатологические процессы по принципу триггерного механизма, оказывающих мощные воздействия на иммунную систему, лежащих в основе РЗ [16, 21, 34–36].

ГИБП применяются при РЗ более двух десятилетий. В настоящее время в России применяются – антагонисты ФНО α : инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб.

Показанием к назначению ГИБП является неэффективность базисной терапии метотрекса-

том (отсутствие 30% улучшения по педиатрическим критериям улучшения Американской коллегии ревматологов, АКРпеди) через 3–6 месяца (при необходимости – раньше) и/или его непереносимости. Лечение преимущественно суставных форм чаще начинают с ингибиторов ФНО α (человеческие моноклональные антитела к ФНО α): адалимумаб в сочетании с метотрексатом или в качестве монотерапии, или растворимого рецептора к ФНО α – этанерцепт в сочетании с метотрексатом или также в качестве монотерапии. Адалимумаб и этанерцепт применяются у детей с возраста 2 лет. При неэффективности первого ингибитора ФНО α (недостижение стадии неактивной болезни) в течение 4 месяцев (при необходимости – раньше) и/или его непереносимости – переключение на второй ингибитор ФНО α или препарат с другим механизмом действия – блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепт в комбинации с метотрексатом. Абатацепт зарегистрирован по показанию ЮИА у детей с возраста 6 лет [34, 37, 38].

Перспективными терапевтическими мишенями при РЗ служат В-клетки, в настоящее время одним из наиболее эффективных и безопасных анти-В-клеточных препаратов является ритуксимаб, который представляет собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток, вызывающие деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов. Имеются данные, что ритуксимаб индуцирует выраженное снижение уровня маркеров острой фазы воспаления, включая СОЭ, СРБ, сывороточный амилоидный белок А (САА), при РА [39]. К препаратам, обладающим анти-В-клеточным эффектом, относятся ритуксимаб, белимумаб [38, 40, 41]. Однако в настоящее время оба препарата не имеют зарегистрированных показаний для лечения ЮИА.

В детской практике при системной форме ЮИА чаще всего применяются ингибитор ИЛ6 – тоцилизумаб, при суставной форме – ингибиторы ФНО α (иФНО α) этанерцепт, адалимумаб, ингибитор цитотоксических Т-лимфоцитов – абатацепт [18, 42].

Повышение риска развития тяжелых инфекций, в частности туберкулеза, у больных, получающих ГИБП, является неотъемлемым следствием их воздействия на иммунные реакции человека [43]. Полностью предотвратить развитие туберкулеза на фоне лечения ГИБП в принципе невозможно, поскольку это напрямую обусловлено механизмом действия этих препаратов.

Высокая частота туберкулеза у больных РЗ установлена в работах многих ученых, что подтверждает важную роль скрининга на туберкулез до начала любой иммуносупрессивной терапии [44, 45]. Вопрос о частоте латентного туберкулеза до развития РЗ и, наоборот, появления ТИ в период развития и хронизации РЗ у детей является актуальным в плане проведения профилактических мероприятий [39, 46, 47]. Имеются данные, что около $1/3$ детей имеют ЛТИ до развития РЗ, а возникновение ЛТИ на фоне

течения и лечения РЗ составляет 40% в срок более 2 лет. По данным регистров различных стран, риск развития туберкулеза повышается на фоне терапии антагонистами ФНО α в десятки раз [45, 47]. Ряд авторов в своих работах приводит данные о том, что на фоне нарастающего применения Инфликсимаба у больных РЗ частота активной ТИ увеличилась в 4 раза, тем самым доказывая необходимость обследования пациентов, которым планируется лечение Инфликсимабом и другими биологическими препаратами, для исключения ЛТИ [48].

Применение в терапии ГИБП более одного месяца является признанным в мире неспецифическим медико-биологическим фактором риска развития туберкулеза. Всем детям при назначении ГИБП необходимо исключить инфицирование МБТ, перед началом биологической терапии и на фоне применения препаратов должна проводиться иммунодиагностика ТИ [33, 39, 49].

Туберкулиновый кожный тест, применяемый для массового скрининга у детей с 1 до 7 лет на ТИ, является зависимым от функционального состояния Т-клеток, при измененной реактивности иммунной системы результат ПМ с 2 ТЕ у больных РЗ может быть как ложноположительным, так и ложноотрицательным [34, 39, 50, 51]. По данным диссертационного исследования Я.Б. Кочеткова (2012), у ревматологических больных имеет место высокая частота положительных результатов ПМ с 2 ТЕ (до 86%), которая не коррелирует ни с нозологической формой и активностью основного заболевания, ни с проводимой иммуносупрессивной терапией, ни с наличием в анамнезе туберкулеза, что не позволяет достоверно решить вопрос о наличии ТИ в организме и возможности проведения иммуносупрессивной терапии.

Для диагностики ТИ у лиц с РЗ применяется проба с АТР [32]. Преимуществом использования пробы с АТР является возможность значительно уменьшить как избыток, так и недостаток профилактической туберкулостатической терапии при лечении ингибиторами ФНО α . Проведение пробы с АТР позволяет сократить показания к превентивной противотуберкулезной терапии с

86 до 30–25% на этапе скрининга и с 80 до 21% на этапе мониторинга за счет исключения наличия в организме больного активно метаболизирующей микобактериальной популяции [52]. При наличии медицинских показаний рекомендуется применение разработанных, разрешенных для применения на территории Российской Федерации, диагностических тестов на ТИ для применения *in vitro* (T-SPOT.TB), основанных на высвобождении Т-лимфоцитами интерферона γ (ИФН γ) под влиянием специфических антигенов [5].

Лечение РЗ ГИБП, а в ряде случаев иммуносупрессантами, назначается при отрицательном результате пробы с АТР и после проведения КТ. При сомнительном результате пробы с АТР назначается ОА режим превентивной химиотерапии в течение 3 месяцев, при положительном результате – ОБ режим превентивной химиотерапии в течение 6 месяцев. Для превентивной химиотерапии назначается изониазид в сочетании с пиразинамидом или этамбутолом или рифампицином (при включении в схему лечения рифампицина лечение проводится в условиях стационара). Лечение ГИБП начинается после окончания курса превентивной химиотерапии. Проба с АТР затем должна проводиться 1 раз в 6 месяцев.


Повышение риска развития туберкулеза у больных РЗ, получающих ГИБП, является обоснованным, вследствие воздействия препаратов на иммунную систему. Однако степень риска развития туберкулеза при применении различных классов ГИБП не определена, особенно в детской практике. Все вышесказанное диктует необходимость дальнейшего проведения сравнительных исследований с целью изучения взаимодействия ТИ и РЗ.


Источник финансирования: не указан.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Borodulina E.A.  0000-0002-3063-1538

Kudlay D.A.  0000-0003-1878-4467

Amosova E.A.  0000-0002-6209-663X

Borodulin B.E.  0000-0002-3063-1538

Uraksina M.V.  0000-0002-6682-2440

Литература

1. Фомина Т.А., Борисов С.Е., Гунтупова Л.Д., Фролова К.С., Кузьмин А.В. Скрининг туберкулезной инфекции перед назначением генно-инженерных биологических препаратов. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2015; 2: 69–71.
2. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. Методические руководства МЗ РФ. М., 2015: 13.
3. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017; 17 (3): 145–151.
4. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Долженко Е.Н., Кудлай Д.А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях. Доктор.Ру. 2012; 8 (76): 27–29.
5. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей. Клинические рекомендации. М., 2016.
6. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO, 2018. URL: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/> (дата обращения: 15.03.2019).

7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза». URL: <https://rg.ru/2017/06/02/minzdrav-prikaz124-site-dok.html> (дата обращения: 15.03.2019).
8. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевню Н.И., Сокольская Е.А., Долженко Е.Н., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Курилла А.А. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10: 16–22.
9. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А. Сравнительная оценка кожных туберкулиновых проб. Туберкулез и болезни легких. 2010; 8: 18–22.
10. Slogotskaya L, Ovsyankina E, Litvinov V, Kudlay D. Tuberculosis detection in children and adolescents using diagnostic testing based on tuberculosis recombinant protein E SAT6-CFP10 (Diaskintest). European Respiratory Journal. 2011; 38 (5): 4983.
11. Slogotskaya L, Litvinov V, Ivanova D, Kochetkov Y, Ovsyankina E, Seltsovsky P, Kudlay D, Nikolenko N, Filippov A. Comparative results of skin testing using the preparation with

recombinant proteins CFP10-ESAT6 and interferon-gamma release assay in tuberculosis in children. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. Supplement.* 2012; 67 (96): 104–105.

12. Слогоцкая Л.В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность. *Туберкулез и болезни легких.* 2013; 5: 39–46.

13. Бородулина Е.А. Скрининг туберкулезной инфекции. Современные рекомендации. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2017; 2 (49): 29–33.

14. Аksenova B.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kurilla A.A. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диаскинтест. *Методические рекомендации.* М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2011: 19.

15. Шепелева Л.П., Кравченко А.Ф. Современная тактика рентгенологического обследования детей на туберкулез. *Туберкулез и болезни легких.* 2015; 7: 155–157.

16. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Детская ревматология. М.: Педиатр, 2013: 120.

17. Жолобова Е.С. Системная форма ювенильного идиопатического артрита (диагностика и лечение). *Русский медицинский журнал.* 2012; 30: 1514.

18. Вахлярская С.С. Анализ эффективности антагониста некроза опухолей (адалимумаба) и мофетиламиноксифенолата в комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 2014.

19. 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: 5–16.

20. Белов Б.С. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52 (3): 322–330.

21. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе. *Лечащий врач.* 2011; 8: 4–89.

22. Smolen JS, Landew R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgerit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2017; 76 (6): 960–977.

23. Кожевников А.Н., Поздеева Н.А., Конев М.А., Селизов В.В., Москаленко А.В., Афоничев К.А., Новик Г.А. Ювенильный артрит: особенности клинико-инструментальной картины и дифференциальной диагностики. *Лечащий врач.* 2016; 2 (6): 66–73.

24. Martin F, Chan AC. В cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinics. *Annual Review of Immunology.* 2006; 24: 467–496.

25. Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Иммунологические предикторы эффекта анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014; 3: 48–52.

26. Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Лукина Г.В. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2012; 50 (1): 14–21.

27. Hayward K, Wallace C. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 2009; 11: 216.

28. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) blocking agents and interleukin 1 receptor antagonist (IL1ra), for the treatment of rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2005; 64 (4): 2–14.

29. Keane J, Gershon S, Wise RP. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (15): 1098–1104.

30. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Science Translational Medicine.* 2013; 5: 17–84.

31. Samuels J, Ng YS, Coupillaud C. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Experimental Medicine.* 2005; 201: 1659–1667.

32. 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). *European Respiratory Journal.* 2018; 52 (62): 2733.

33. Slogotskaya LV, 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; 14 (2): 65.

34. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Клинические рекомендации. Ревматические болезни у детей. М.: Педиатр, 2016: 144.

35. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). *Научно-практическая ревматология.* 2013; 51 (2): 163–169.

36. Щаднева С.И. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматических заболеваний. *Забайкальский медицинский журнал.* 2016; 2: 3–8.

37. Boiu S, Marniga E, Bader-Meunier B, Mouy R, Compeyrot-Lacassagne S, Quartier P. Functional status in severe juvenile idiopathic arthritis in the biologic treatment era: an assessment in a French paediatric rheumatology referral centre. *Rheumatology.* 2012; 51 (7): 1285–1292A.

38. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Semikina EL, Isaeva KB, Lisitsyn AO, Denisova RV, Chistyakova EG. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Rheumatology.* 2011; 30: 1163–1172.

39. Тещенков А.В., Шумилов П.В., Мякишева Т.В., Авдеева Т.Г. Возникновение и течение латентной туберкулезной инфекции у детей с ревматоидным артритом. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2016; 15 (4): 64–71.

40. Гильдеева Г.Н., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В. Механизмы действия ритуксимаба. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2015; 12 (78): 51–56.

41. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and metaanalysis. *Arthritis Care and Research.* 2014; 66: 228–235.

42. Жолобова Е.С., Конопелько О.Ю., Розвадовская О.С., Ельяшев В.Я., Николаева М.Н. Этанерцепт в реальной клинической практике лечения больных активным ювенильным идиопатическим артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2013; 5 (1): 44–47.

43. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55 (3): 277–294.

44. DLxon IT, Hyricli K, Watson K. 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. *Rheum. Dis.* 2010; 9 (3): 522–528.

45. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, 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 Rheum.* 2003; 48 (8): 2122–2127. DOI: 10.1002/art.11137.

46. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology.* 2003; 42: 617–621.

47. Белов Б.С. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52 (3): 322–330.

48. Parra RJ, Ortego CN, Raya Alvarez E. Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic therapy with isoniazid. *International Journal of Clinical Rheumatology.* 2003; 30: 1657–1658.

49. Horneff G. Treatment options with biologics for juvenile idiopathic arthritis. *International Journal Clinical Rheumatology.* 2011; 6 (3): 1–19.

50. Волчкова И.Л., Сиваковский Ю.М., Казмирова Н.Е., Панкратова Л.Э. Дифференцированный подход к превентивной терапии инфицированных туберкулезом детей и подростков с ювенильным ревматоидным артритом. *Туберкулез и болезни легких.* 2015; 5: 65–66.

51. Слогоцкая Л.И., Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Шустер А.М., Мартынов В.А., Кудлай Д.А., Филиппов А.В., Кочетков Я.А. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией. *Пульмонология.* 2011; 1: 60–64.

52. Кочетков Я.Б. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных при лечении ингибиторами фактора некроза опухоли α: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2012.