В.А. Аксёнова^{1, 2}, Н.И. Клевно^{1, 2}, А.В. Казаков^{1, 2}, Д.А. Кудлай^{2, 5}, Т.А. Севостьянова^{3, 4},
Е.К. Дементьева¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом, Москва, Российская Федерация

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁵ АО «Генериум», Москва, Российская Федерация

Превентивное противотуберкулезное лечение снижает риск развития локальных форм туберкулеза у детей, получающих иммуносупрессивную терапию: ретроспективное когортное исследование

Контактная информация:

Аксёнова Валентина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая детско-подростковым отделом НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний

Адрес: 127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2, тел.: +7 (495) 681-92-36, e-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Статья поступила: 08.08.2020, принята к печати: 23.10.2020

Обоснование. Длительная иммуносупрессивная терапия детей (в т.ч. генно-инженерными биологическими препаратами, ГИБП) ассоциирована с высоким риском развития локального туберкулеза. **Цель исследования** — изучить эффективность превентивного противотуберкулезного лечения детей с высоким риском развития туберкулеза на фоне иммуносупрессивной терапии. **Методы.** В исследование включали детей в возрасте от 0 до 17 лет, получавших иммуносупрессивную терапию по поводу аутоиммунного заболевания и направленных на консультацию к фтизиатру. Оценивали частоту развития туберкулеза через 1 год в группах, получивших превентивную противотуберкулезную терапию (изониазид и пиразинамид в течение от 3 до 6 мес) в связи с высоким риском развития туберкулеза (контакт с больным туберкулезом и/или сомнительные или положительные результаты теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)) или не получивших такой терапии (отсутствие показаний для превентивного лечения, отказ родителей). Источник данных об исходах исследования — медицинская документация. **Результаты.** Из 279 детей, включенных в исследование, превентивное противотуберкулезное лечение было проведено в 167 (60%) случаях, 112 детей не получили такого лечения (5 пациентов из-за отказа родителей, 107 — из-за отсутствия показаний для получения профилактического лечения). В группе превентивного лечения заболевание туберкулезом через 1 год было выявлено у 1 (0,6%) ребенка, в группе без превентивного лечения — у 14 (12,5%) детей ($p < 0,001$). Из числа заболевших туберкулез внутригрудных лимфатических узлов был диагностирован у 4 (27%) пациентов, первичный туберкулезный комплекс — у 3 (20%), очаговый туберкулез — у 7 (46%), диссеминированный туберкулез — у 1 (7%). **Заключение.** Превентивное противотуберкулезное лечение снижает риск развития туберкулеза у детей, получающих иммуносупрессивные препараты, в т.ч. ГИБП.

Ключевые слова: туберкулез, проба Манту, аллерген туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест), аутоиммунные системные заболевания, ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Аксёнова В.А., Клевно Н.И., Казаков А.В., Кудлай Д.А., Севостьянова Т.А., Дементьева Е.К. Превентивное противотуберкулезное лечение снижает риск развития локальных форм туберкулеза у детей, получающих иммуносупрессивную терапию: ретроспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (5): 346–351. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2210

ОБОСНОВАНИЕ

В современных условиях туберкулез рассматривается как одна из глобальных проблем мирового здравоохранения [1, 2]. По результатам международных

отчетов, более 30% мирового населения инфицировано микобактериями туберкулеза [3]. Известно также, что у инфицированных людей вероятность заболевания туберкулезом достигает 5–10% [2]. Более 10%

всех новых случаев заболевания (в разных странах от 3 до 25%) или более 1 млн случаев в год регистрируют у детей в возрасте до 15 лет [1]. С высоким риском развития локального туберкулеза у детей ассоциированы неспецифические хронические заболевания бронхолегочной системы [4], первичные и вторичные иммунодефициты [5], ревматические болезни [6, 7], а также длительная (более месяца) цитостатическая и иммуносупрессивная терапия [8], в т.ч. терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [4, 9, 10]. Основными методами выявления туберкулеза у детей в группах высокого риска по этому заболеванию, как и в общей популяции, являются массовая туберкулинодиагностика и рентгенологическое исследование. В России для иммунодиагностики туберкулеза у детей используют рекомбинантный туберкулезный аллерген (с 2010 г. — для скрининга детей из групп риска, состоящих на учете у фтизиатра [11, 12]), который содержит два специфических для *Mycobacterium tuberculosis* антигена (ESAT6-CFP10) [13, 14].

Эффективность превентивного противотуберкулезного лечения детей, получающих иммуносупрессивную терапию, изучалась в нескольких исследованиях, выполненных в странах с относительно низкой заболеваемостью туберкулезом, а также с низкой частотой туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и отсутствием обязательной вакцинации BCG [15, 16]. В этих исследованиях было показано, что

превентивное лечение детей с применением противотуберкулезных препаратов было достаточно эффективно для предотвращения заболевания туберкулезом. Однако, учитывая отсутствие политики всеобщей вакцинации BCG в странах, где проводились исследования [17], определенные подходы к превентивному лечению не в полной мере подходят для применения в нашей стране. Например, превентивное лечение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) с использованием только изониазида и у детей в возрасте до 5 лет, хотя и рекомендовано ВОЗ [3], в нашей стране не применяется (у детей с ЛТИ независимо от возраста и при наличии дополнительных факторов риска применяют два препарата) [18]. Также неизученной остается эффективность превентивного лечения в группах риска, определенных с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР).

Цель исследования

Изучить эффективность превентивного противотуберкулезного лечения детей с высоким риском развития туберкулеза на фоне иммуносупрессивной терапии.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование, выполненное в соответствии с государственным заданием Минздрава России (№ АААА-А18-118072390023-4) [19].

Valentina A. Aksenova^{1, 2}, Nadezda I. Klevno^{1, 2}, Alexey V. Kazakov^{1, 2}, Dmitry A. Kudlay^{2, 5}, Tatyana A. Sevostyanova^{3, 4}, Elena K. Dementyeva¹

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Moscow City Scientific-Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ JSC "Generium", Moscow, Russian Federation

Preventive Tuberculosis Services Reduces the Risk of Local Forms of Tuberculosis Development in Children on Immunosuppressive Therapy: Retrospective Cohort Study

Background. Long-term immunosuppressive therapy in children (including genetically engineered biologic drugs, GEBD) is associated with a high risk of local tuberculosis (TB) development. **Objective.** The aim of the study was to examine efficacy of tuberculosis services in children with high risk of developing tuberculosis associated with immunosuppressive therapy. **Methods.** The study included children at the age from 0 to 17 years on immunosuppressive therapy due to autoimmune disease and who were referred to phthisiatrician consultation. The incidence of TB was estimated one year after in groups receiving preventive TB services (isoniazid and pyrazinamide for 3–6 months) due to the high risk of TB development (contact with TB patients and/or controversial or positive test results with tubercular recombinant allergen) or not receiving such therapy (no indications for preventive treatment, parents' refusal). The source of any data was medical documentation. **Results.** Preventive tuberculosis service was performed in 167 (60%) out of 279 children included in the study, 112 children did not receive such treatment (5 cases — parents' refusal, 107 cases — lack of indications for preventive treatment). TB was detected in 1 (0.6%) child after one year in the preventive treatment group, and in 14 (12.5%) children ($p < 0.001$) in the group without preventive treatment. Thoracic lymph nodes tuberculosis was diagnosed in 4 (27%) patients among all who has developed TB, tuberculous primary complex — in 3 (20%) patients, focal tuberculosis in 7 (46%) patients, disseminated tuberculosis in 1 (7%) patient. **Conclusion.** Preventive tuberculosis service reduces the risk of tuberculosis in children on administration of immunosuppressive drugs, including GEBD.

Key words: tuberculosis, tuberculin test, tubercular recombinant allergen (DST), systemic autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, genetically engineered biologic drugs

For citation: Aksenova Valentina A., Klevno Nadezda I., Kazakov Alexey V., Kudlay Dmitry A., Sevostyanova Tatyana A., Dementyeva Elena K. Preventive Tuberculosis Services Reduces the Risk of Local Forms of Tuberculosis Development in Children on Immunosuppressive Therapy: Retrospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (5): 346–351. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2210

Условия проведения и период исследования

В исследование включали данные детей, находившихся под медицинским наблюдением в детско-подростковом отделении Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава России (г. Москва), детском консультационно-диагностическом отделении Городского клинико-диагностического центра Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом (г. Москва) и в отделениях ревматологии, гастроэнтерологии и дерматологии НМИЦ здоровья детей Минздрава России (г. Москва). Период включения в исследование — с января 2017 по декабрь 2018 г. Период отслеживания исходов — с июля 2017 по декабрь 2019 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

Дети в возрасте от 0 до 17 лет, получавшие иммуносупрессивную терапию (глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты или ГИБП) по поводу основного заболевания (аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, хроническая почечная недостаточность, после трансплантации почек) и направленные на консультацию к фтизиатру. В исследование были включены пациенты, срок наблюдения за которыми после консультации фтизиатра составил не менее 1 года.

Данные о критериях включения извлекали из медицинской документации (при нахождении ребенка в стационаре — история болезни стационарного больного ф. № 003, в случаях амбулаторных пациентов — выписка из истории болезни и амбулаторной карты больного ф. № 081).

Критерии невключения

Не запланированы.

Целевой показатель исследования

Доля больных туберкулезом любой локализации за 1 год от начала наблюдения в группах, получивших (согласно рекомендации фтизиатра) превентивную противотуберкулезную терапию (2 противотуберкулезных препарата, изониазид и пиразинамид, на срок от 3 до 6 мес) в связи с высоким риском развития туберкулеза (контакт с больным туберкулезом и/или сомнительные или положительные результаты теста с АТР) или не получивших такой терапии (отсутствие показаний для превентивного лечения, отказ родителей).

Данные о развитии туберкулеза извлекали из медицинской документации (история болезни стационарного больного, выписка из истории болезни и амбулаторной карты больного). Согласно рекомендациям [20], эффективность превентивной противотуберкулезной терапии в рамках рутинной клинической практики оценивали у всех пациентов 2 раза в год по результатам иммунологических проб (проба Манту с 2 ТЕ, тест с АТР), по показаниям проводили рентгенологическое исследование (обзорная рентгенография и/или компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК)). Диагноз туберкулеза устанавливали на основании заключения фтизиатра.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Частота событий по основному показателю исследования представлена с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Сравнение частотных показателей в независимых группах выполнено с применением критерия Пирсона χ^2 .

Этическая экспертиза

План исследования с этическим комитетом не согласовывали. Родители (законные представители) давали информированное добровольное согласие на использование результатов обследования в медицинских, научных и образовательных целях с сохранением врачебной тайны.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В исследование были включены данные обо всех детях ($n = 279$), получавших иммуносупрессивную терапию по поводу аутоиммунного заболевания в учреждениях, включенных в исследование, и направленных на консультацию фтизиатра. Из них 167 получили превентивную противотуберкулезную терапию, остальные 112 не получили такого лечения (5 пациентов из-за отказа родителей, 107 пациентов — из-за отсутствия показаний для превентивного лечения).

Характеристики групп исследования

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту пациентов (см. табл.). Большинство детей в группах страдали от ювенильного ревматоидного артрита. Кроме того, в обеих группах были дети с узловой эритемой, распространенным псориазом, системной красной волчанкой, системной склеродермией, болезнью Крона, с хронической болезнью почек и хронической почечной недостаточностью, а также дети, получающие терапию по поводу злокачественных новообразований. В группе детей, получавших превентивную противотуберкулезную терапию, был один пациент после трансплантации почки, а в группе без терапии — один пациент с неспецифическим язвенным колитом. Согласно результатам иммунологического исследования, у большинства пациентов зафиксирован положительный результат пробы Манту (чаще в группе детей, получивших в последующем превентивную противотуберкулезную терапию). Случаи ЛТИ установлены только в группе превентивного лечения (см. табл.).

Основные результаты исследования

Из 112 детей, не получивших превентивного лечения, за год от начала наблюдения заболели туберкулезом 14 (12,5%) детей, 95% ДИ (7,2–20,4), из 167 детей, получавших профилактическое лечение, заболевание туберкулезом было выявлено лишь у 1 (0,6%) ребенка, 95% ДИ (0,03–3,8) ($p < 0,001$). Из числа заболев-

Таблица. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table. Characteristics of patients included in the study

Показатели	ППТ (+), n = 167	ППТ (-), n = 112	p
Пол (мужской), абс. (%)	69 (41,3)	45 (40,2)	0,850
Возраст > 7 лет, абс. (%)	115 (68,9)	75 (67,0)	0,739
Основное заболевание, абс. (%)			
Ювенильный ревматоидный артрит	152 (91,0)	100 (89,3)	0,750 (df = 8)
Узловатая эритема, псориаз	1 (0,6)	1 (0,9)	
Неспецифический язвенный колит	0	1 (0,9)	
Системная красная волчанка	4 (2,4)	1 (0,9)	
Системная склеродермия	1 (0,6)	1 (0,9)	
Болезнь Крона	6 (3,6)	3 (2,7)	
ХПН	1 (0,6)	1 (0,9)	
После трансплантации	1 (0,6)	0	
Злокачественные новообразования	1 (0,6)	4 (3,6)	
Иммуносупрессивная терапия, абс. (%)			
ГКС	14 (8,4)	15 (13,4)	0,133 (df = 2)
ГИБП	55 (32,9)	26 (23,2)	
Другие иммунодепрессанты	98 (58,7)	71 (63,4)	
Ответ на иммунологические пробы, абс. (%)			
Инфицирование МБТ (+ проба Манту)	160 (95,8)	99 (88,4%)	0,019
ЛТИ (АТР+)	20 (12,0)	0	0,001
Проба с АТР не проводилась	40 (24,0)	27 (24,1)	0,977

Примечание. (+)/(-) — пациенты, получавшие или не получавшие превентивную противотуберкулезную терапию (ППТ). ХПН — хроническая почечная недостаточность, ГКС — глюкокортикостероиды, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, МБТ — *M. tuberculosis*, ЛТИ — латентная туберкулезная инфекция, АТР — аллерген туберкулезный рекомбинантный.

Note. (+)/(-) — patient on or without preventive tuberculosis service (ППТ). ХПН — chronic kidney disease, ГКС — glucocorticosteroids, ГИБП — genetically engineered biologic drugs, МБТ — *M. tuberculosis*, ЛТИ — latent tuberculosis infection, АТР — tubercular recombinant allergen.

ших туберкулез внутригрудных лимфатических узлов был диагностирован у 4 (27%) пациентов, первичный туберкулезный комплекс — у 3 (20%), очаговый туберкулез — у 7 (46%), диссеминированный туберкулез — у 1 пациента (7%).

Среди пациентов, у которых развился туберкулез, большинство (10 из 15) получали ГИБП: ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (адалимумаб, инфликсимаб; $n = 5$) и моноклональные антитела к рецепторам интерлейкинов (тоцилизумаб, канакинумаб; $n = 5$). Пациент из группы превентивного противотуберкулезного лечения с установленным туберкулезом ранее получал ингибитор фактора некроза опухоли альфа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В течение 1 года превентивной противотуберкулезной терапии детей, получающих иммуносупрессивную терапию, случаи туберкулеза диагностируются достаточно редко (< 1%). В то же время отмечена высокая частота случаев туберкулеза среди детей на иммуносупрессивной терапии, исходно не имевших показаний для превентивной терапии. Большинство пациентов, у которых развился туберкулез, получали на момент начала исследования ГИБП.

Ограничения исследования

На результат исследования могло повлиять сокрытие пациентами факта неполучения назначенного превентивного противотуберкулезного лечения. Дети, находившиеся на лечении в стационарах по поводу аутоиммунного заболевания, могли быть не отнесены к группе высокого риска развития туберкулеза и не направлены к фтизиатру по причине отсутствия необходимой информации, например ввиду невозможности выполнить иммунологическое исследование (противопоказание при наличии увеита), недостаточно полном сборе анамнеза (не указан контакт с больным туберкулезом). Также в качестве ограничения стоит указать отсутствие (невозможность) рандомизации при разделении на группы, что позволило бы свести к минимуму систематическую ошибку и предвзятость исследователей.

В сформированной нами выборке отмечен достаточно высокий уровень инфицированности *M. tuberculosis* (93%), а также наличие латентной туберкулезной инфекции у 7% детей. Между тем, по данным ВОЗ, инфицировано лишь около 30% мирового населения [3]. Кроме того, следует отметить недостаточно высокий охват данной категории детей иммунологическими исследованиями с применением АТР и отсутствие назначения профилакти-

Рис. Алгоритм действий врача по результатам скрининга на латентный туберкулез перед началом терапии ГИБП
Fig. Action plan for doctors according to results of screening on latent tuberculosis before GEBD administration

Примечание. КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, ТБ — туберкулез, МБТ — микобактерия туберкулеза, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

Источник: Аксёнова В.А. и соавт., 2020.

Note. КТ ОГК — thoracic computer tomography, ТБ — tuberculosis, МБТ — M. tuberculosis, ГИБП — genetically engineered biologic drugs. Source: Aksenova V.A. et al., 2020.

ческого противотуберкулезного лечения детям, которым оно было показано.

Интерпретация результатов исследования

Многими исследователями отмечается высокая вероятность развития инфекционных заболеваний, в частности туберкулеза, у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию ингибиторами фактора некроза опухоли альфа при лечении ревматоидных заболеваний [9]. В некоторых исследованиях показано, что риск развития туберкулеза у детей ниже, чем у взрослых. Например, J. Calzada-Hernández и соавт. отмечают лишь 9 описанных случаев развития туберкулеза у детей, получающих терапию ГИБП [15]. Профилактическое противотуберкулезное лечение у детей, получающих ГИБП, чаще всего рекомендуется при наличии латентной туберкулезной инфекции, в частности при наличии положительного результата IGRA (interferon gamma release assay) [15]. Но, к сожалению, такой подход не всегда позволяет предотвратить развитие активного туберкулеза.

Рекомендуемая кратность проведения обследования и длительность превентивного противотуберкулезного лечения определяются Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей [18], а также «Протоколом ведения пациентов с ювенильным артритом» [20]. Для учета факторов риска развития туберкулеза нами предложен алгоритм действий врача по результатам скрининга на латентный туберкулез перед началом терапии ГИБП, который включает не только проведение пробы Манту с 2 ТЕ, но и пробу с АТР, а также обязательное проведение КТ ОГК для исключения туберкулезного поражения внутригрудных лимфатических узлов и легких (см. рис.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных условиях в связи с появлением новых высокоэффективных лекарственных препаратов (ГИБП),

которые широко применяются при лечении пациентов с ревматическими заболеваниями и другой патологией, требующей назначения иммуносупрессивной терапии, следует выделить новую группу риска по заболеванию туберкулезом. В этой связи в отношении данной категории больных особое внимание должно быть уделено надлежащему скринингу латентной туберкулезной инфекции и последующему систематическому диспансерному наблюдению с проведением превентивной противотуберкулезной терапии. Такой комплексный подход необходим для снижения риска развития туберкулеза у детей с хроническими (главным образом аутоиммунными) заболеваниями.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANSING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Д. А. Кудлай является сотрудником АО «Генериум».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Dmitry A. Kudlay is the employee of Generium.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

В. А. Аксёнова

<https://orcid.org/0000-0001-8555-6291>

А. В. Казаков

<https://orcid.org/0000-0003-2367-545X>

Д. А. Кудлай

<https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. — Т. 95 — № 6. — С. 9–21. [Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, Sterlikov SA. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(6):9–21. (In Russ).] doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21.
2. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом. Всемирная организация здравоохранения; 2019. [Global tuberculosis report. World Health Organization; 2019. (In Russ).] Доступно по: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2019_ExecutiveSummary_ru.pdf. Ссылка активна на 14.12.2020.
3. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции. Всемирная организация здравоохранения; 2020. [Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization; 2020. (In Russ).] Доступно по: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf>. Ссылка активна на 14.12.2020.
4. Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(1):19–27. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.023.
5. Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Манина В.В. и др. Возможности различных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *Туберкулез и болезни легких*. — 2016. — Т. 94. — № 8. — С. 14–22. [Starshinova AA, Panteleev AM, Manina VV, et al. Opportunities of various immunological tests in diagnostics of tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(8):14–22.] doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-8-14-22.
6. 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. [Santalova GV, Borodulina EA, Kudlay DA, et al. Rheumatic diseases and tuberculosis infection in children and adults. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(2):50–55. (In Russ).] doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-50-55.
7. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогоцкая Л.В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // *Туберкулез и болезни легких*. — 2011. — Т. 88. — № 6. — С. 42–50. [Borisov SE, Lukina GV, Glogotskaya LV, et al. Tuberculosis infection screening and monitoring in rheumatic patients receiving gene engineering biologicals. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;88(6):42–50. (In Russ).]
8. Badley E., Tennant A. Impact of disablement due to rheumatic disorders in British population: estimate of severity and prevalence from the calderdale rheumatic disablement survey. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(1):6–13. doi: 10.1136/ard.52.1.6.
9. Singh JA., Cameron C., Noorbaloochi S., et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015; 86(9990):258–265. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9.
10. Keyser FD. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective. *Curr Rheumatol Rev*. 2011;7(1):77–87. doi: 10.2174/157339711794474620.
11. Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, et al. Regular screening of children for TB in the Russian Federation. In: *Best practices in child and adolescent tuberculosis care*. World Health Organization; 2018. pp. 60–61.
12. Слогоцкая Л. В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологического теста в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. // *Туберкулез и болезни легких*. — 2019. — Т. 97. — № 11. — С. 46–59. [Slogotskaya LV, Sinitsyn MV, Kudlay DA. Potentialities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(11):46–58. (In Russ).] doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58.
13. Киселёв В. И., Барановский П. М., Рудых И. В. и др. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза // *Проблемы туберкулеза*. — 2009. — Т. 86. — № 2. — С. 116. [Kiselev V.I., Baranovsky P.M., Rudykh I.V., et al. Clinical trials of the new skin test diaskintest for the diagnosis of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2009;86(2):116 (In Russ).]
14. Slogotskaya LV, Litvinov V, Kudlay DA, et al. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *European Respiratory Journal*. 2012;40(S56):416.
15. Calzada-Hernández J, Anton-López J, Bou-Torrent R, et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNFα drugs: a cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:54. doi: 10.1186/s12969-015-0054-4.
16. Kilic O, Kasapcopur O, Camcioglu Y, et al. Is it safe to use anti-TNF-α agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease? *Rheumatol Int*. 2012;32(9):2675–2679. doi: 10.1007/s00296-011-2030-8.
17. A database of global BCG vaccination policies and practices. In: *The BCG World Atlas*. 3rd Ed. 2020. Available online: <http://www.bcgatlas.org>. Accessed on December 14, 2020.
18. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. — М.; 2015. — 45 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoi tuberkuleznoi infektsii u detei. М.; 2015. 45 p. (In Russ).]
19. Разработка комплексной программы профилактических и лечебных мероприятий у детей из групп высокого риска по заболеванию туберкулезом с иммунокомпрометирующими заболеваниями и из очагов с МЛУ/ШЛУ МБ туберкулеза: сведения о начинаемой научно-исследовательской работе № АААА-А18-118072390023-4 // Единая государственная информационная система учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения. — 23.07.2018. [Razrabotka kompleksnoi programmy profilakticheskikh i lechebnykh meropriyatiy u detei iz grupp vysokogo riska po zabolevaniyu tuberkulezom s immunokompromentiruyushchimi zabolevaniyami i iz ochagov s MLU/ShLU MB tuberkuleza: svedeniya o nachinaemoi nauchno-issledovatel'skoi rabote № АААА-А18-118072390023-4 In: *Edinaya gosudarstvennaya informatsionnaya sistema ucheta nauchno-issledovatel'skikh, opytно-konstruktor'skikh i tekhnologicheskikh rabot grazhdanskogo naznacheniya*. July 23, 2018. (In Russ).] Доступно по: <https://www.rosid.ru/nioktr/ZOCW004Q9E4L2PTU0HDDHRBA>. Ссылка активна на 14.12.2020.
20. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 1. — С. 37–56. [Baranov AA, Alekseeva EI, Bzarova TM, et al. Management protocol for patients with juvenile arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2013;12(1):37–56. (In Russ).]