

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 15, №4

2016



УДК 616-002.5:616.72-002.77

ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ТЕЧЕНИЕ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

© Тещенков А.В.¹, Шумилов П.В.¹, Мякишева Т.В.², Авдеева Т.Г.²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Россия, 117437, Москва, ул. Островитянова, 1

²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: целью исследования явилось определение частоты инфицированности микобактериями туберкулеза, до возникновения и на фоне течения ревматоидного артрита при применении различных препаратов, а также анализ кратности и полноты охвата обследованием на туберкулез пациентов с ревматоидным артритом. Обследовано 50 детей с ревматоидным артритом в Смоленском регионе и поступивших в центральную клинику г. Москвы. Осуществлялась углубленная туберкулинодиагностика, включающая пробу Манту и Диаскинтест, рентгенологическое исследование органов грудной полости с применением спиральной компьютерной томографии. Было установлено, что около одной трети детей имели латентную туберкулезную инфекцию до развития ревматоидного артрита, средний срок инфицирования микобактериями туберкулеза составил 3,5 года. Частота развития латентной туберкулезной инфекции на фоне течения и лечения ревматоидного артрита составила 40%, а средний срок соответственно 2 года 8 мес. Достоверных различий по частоте возникновения латентной туберкулезной инфекции у детей с ревматоидным артритом в зависимости от проводимой терапии не установлено. Только у ¼ детей с ревматоидным артритом проводилась регулярно туберкулинодиагностика, причем только у половины из них с применением Диаскинтеста, рентгенологическое обследование для исключения туберкулеза осуществлялось регулярно и в полном объеме только у 50% больных. Таким образом, дети с ревматоидным артритом относятся к группе высокого риска по туберкулезу и требуют полноценного и регулярного обследования для исключения данной инфекции.

Ключевые слова: дети, ревматоидный артрит, инфицирование микобактериями туберкулеза, терапия ревматоидного артрита

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS INFECTION AS A PREDICTOR OF THE DEVELOPMENT, COURSE AND EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN CHILDREN

Teshchenkov A.V.¹, Shumilov P.V.¹, Myakisheva T.V.², Avdeeva T.G.²

¹Russian National Research Medical University N. And. Pirogov, Russia, 117437, Ostrovityanov St., 1

²Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: the aim of the study was to compare the frequency of latent tuberculosis infection before and in the course of rheumatoid arthritis depending on the therapy and to analyze the coverage of tuberculosis screening for patients with rheumatoid arthritis in the Smolensk region and the central clinic of Moscow. The methods applied in the study were the following: tuberculin diagnostics (Mantoux's test and Diaskintest) and X-ray examination of the chest and spiral computed tomography. The results of the study revealed that about 1/3 of children had latent TB infection before the development of rheumatoid arthritis, the average period of infection with Mycobacterium tuberculosis was 3.5 years. The frequency of latent tuberculosis infection in children with rheumatoid arthritis was 40%, the average term for its development was 2 years 8 months. Tuberculin tests were carried out regularly at ¼ of children with rheumatoid arthritis, in half of them Diaskintest was applied. X-ray examination to exclude tuberculosis was carried out regularly and completely only in 50% of patients. So, rheumatoid arthritis can be considered a risk factor of tuberculosis infection. These children need complete and regular investigation to exclude tuberculosis infection.

Key words: children, rheumatoid arthritis, Mycobacterium tuberculosis infection, rheumatoid arthritis therapy

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание детей с преимущественным поражением суставов, неизвестной этиологии, со сложным патогенезом [3, 10], и отличается выраженным клиническим полиморфизмом и генетической неоднородностью [4, 10]. Болезнь характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, часто приводит к деструкции суставов, нарушению роста и развития ребенка, инвалидизации. Определенное значение придается вирусной или бактериально-вирусной инфекции, запускающей механизм развития болезни [4]. Отмечена связь развития болезни с предшествующей травмой суставов, инсоляцией или переохлаждением, вакцинацией, особенно проведенной на фоне или сразу после перенесенной инфекции [1, 4]. Несмотря на улучшение многих эпидемиологических показателей ситуации по туберкулезу в России остается напряженной. В то же время Смоленская область среди регионов ЦФО остается одной из неблагоприятных по туберкулезу [5]. Однако отсутствуют литературные данные о частоте инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) детей, предшествующей развитию заболевания. Нет сведений о проведении противотуберкулезных профилактических мероприятий при заболевании РА у тубинфицированных ранее детей. Имеются указания, что на фоне заболевания РА у больных при проведении терапии могут развиваться осложнения, в том числе туберкулез [2]. Особой проблемой в терапии ревматоидного артрита является агрессивное течение заболевания и резистентность к стандартным схемам терапии, что требует использования новых препаратов для лечения данного заболевания [2]. Канадские ученые установили, что в Квебеке за период с 1992 по 2003 г. туберкулез у больных РА выявлялся в 10 раз чаще, нежели в популяции, у некоторых больных риск может быть связан с применением цитостатиков и глюкокортикоидов (ГК). Эти данные подтверждают важную роль скрининга на туберкулез до начала любой иммуносупрессивной терапии [13]. В настоящее время существуют четкие указания по обследованию и профилактике туберкулезной инфекции у детей, инфицированных МБТ на момент начала развития РА или возникшей уже при течении болезни [7,9]. Число сообщений о выявлении туберкулеза при лечении аутоиммунных заболеваний ингибиторами ФНО- α нарастает [10]. Уточнено участие ФНО- α в ряде патофизиологических процессов, в частности, показано, что он играет ключевую роль в образовании туберкулезной гранулемы путем индукции апоптоза инфицированных клеток и в ее сохранении [11]. Все вышесказанное диктует необходимость дальнейшего изучения взаимодействия туберкулезной инфекции и РА. Необходимо решать вопрос о влиянии различных биологически активных препаратов, применяемых в лечении ревматоидного артрита на степень риска развития туберкулезной инфекции, как среди инфицированных МБТ детей до заболевания РА, так и среди неинфицированных МБТ детей.

Цель исследования установить частоту инфицированности микобактериями туберкулеза, до возникновения и на фоне течения ревматоидного артрита, а также проанализировать кратность и полноту охвата обследованием на туберкулез пациентов с ревматоидным артритом в Смоленском регионе и поступивших в центральную клинику г. Москвы.

Методика

Обследовано 50 детей с ревматоидным артритом в возрасте от 3 до 17 лет. Первую группу составили 30 детей, проживающих в городе Смоленске, находящихся на диспансерном учете по ф./030 с РА и получающих лечение в условиях региона Российской Федерации в 2014-2015 гг. Вторая группа – 20 детей, обследовавшихся и получивших лечение по поводу РА в ведущей педиатрической клинике страны: в отделении клинической иммунологии и ревматологии ФГБУ «Республиканская детская клиническая больница» в 2014-2015 гг.

Для выявления туберкулезной инфекции проводилась углубленная туберкулинодиагностика, включающая пробу Манту и Диаскинтест, рентгенография органов грудной клетки, при положительном или гиперэргическом результате Диаскинтеста – спиральная компьютерная томография. Проанализирована кратность и объем обследования на туберкулез пациентов с РА. Определена частота инфицированности МБТ, предшествующей развитию РА у детей по данным катamnестического обследования, а также возникшей на фоне течения заболевания. при проведении терапии различными препаратами. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ для статистических расчетов с использованием языка R (R version 3.2.2) с использованием t-критерия Стьюдента для числовых данных с нормальным распределением и точного критерия Фишера для качественных данных. Статистически значимыми различия признавались при вероятности >95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

В первой группе, включающей 30 детей, проведено сплошное ретроспективное изучение медицинской документации (история развития ребенка – ф. 112). Девочек было 19 человек (63,3%), мальчиков – 11 (36,7%). Наши данные совпадают с гендерной характеристикой заболеваемости РА по литературным источникам, где также чаще болеют девочки [10]. Средний возраст больных РА составил $10,6 \pm 0,7$ лет, при средней продолжительности болезни $5,2 \pm 0,2$ лет. Заболеваемость РА составила в городе Смоленске – 47,3 на 100 000 детского населения в 2014 г., что ниже, чем у детей на территории Российской Федерации – 62,3 на 100 000 [10].

Впервые по катamnестическим данным изучена взаимосвязь предшествующей туберкулезной инфекции и последующего развития аутоиммунного заболевания – ревматоидного артрита у детей в г. Смоленск (рис. 1).



Рис. 1. Регулярность (А) и результаты туберкулинодиагностики (Б) у детей 1 группы до заболевания ревматоидным артритом

Как видно из рис. 1, еще до начала развития РА страдало обследование на туберкулезную инфекцию. Не проходили регулярно туберкулинодиагностику 6 детей (20%). До заболевания РА 9 детей (30%) имели отрицательную пробу Манту, 3 ребенка (10%) сомнительную, 17 детей (56,7%) положительную и у 1 ребенка (3,3%) проба отсутствовала. При ретроспективном анализе данных медицинской документации среди пациентов с положительной реакцией на пробу Манту у 6 детей (20%) установлена поствакцинальная аллергия, а у 11 детей (36,7%) – инфекционная аллергия. Однако, до заболевания РА никто из инфицированных микобактериями детей не был направлен на консультацию к фтизиатру и не получал противотуберкулезных препаратов.

Кроме того, туберкулинодиагностика на момент заболевания РА проводилась несвоевременно и не у всех детей, как этого требовали нормативные документы [7, 8]. При этом в 63,4% случаев (19 детей) проба Манту была положительная, а в 10,0% (3 ребенка) сомнительная уже на момент заболевания РА. Характерно, что положительная проба Манту достоверно чаще встречалась (в 53,4 % случаев) при суставной форме и только у 13,3% больных при суставно-висцеральной форме РА ($p=0,4451$). Установлено, что длительность предшествующей инфицированности МБТ у детей до развития РА составила $3,6 \pm 0,5$ года. При этом у всех детей в медицинской документации указания на контакты с туберкулезными больными отсутствовали.

Перед назначением базисной терапии по поводу лечения РА нами также обнаружены дефекты обследования больных на выявление туберкулеза (рис. 2), в последующем страдало дальнейшее профилактическое обследование больных уже на фоне проведения терапии различными препаратами (нестероидные противовоспалительные, глюкокортикоиды, цитостатики, генные биологические препараты).

Ежегодно рентгенологическое обследование органов дыхания проходили только 4 ребенка (13,3%), а 14 детей (46,7%) с РА не обследовались на туберкулез вообще. Причем среди видов рентгенологического обследования рекомендуемая спиральная компьютерная томография проведена, только в 1/2 случаев.

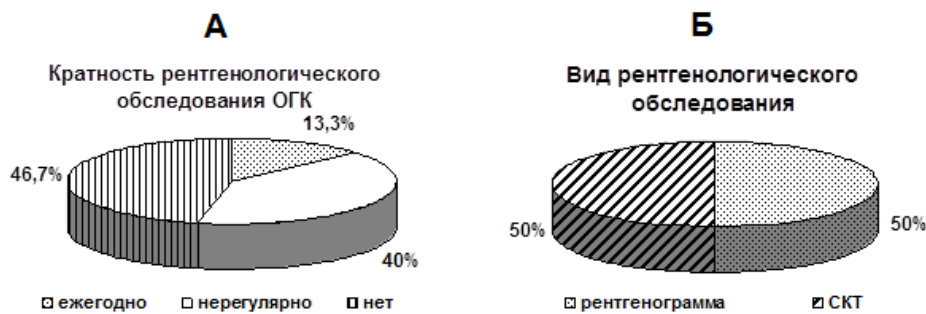


Рис. 2. Кратность (А) и вид рентгенологического обследования (Б) на туберкулез детей 1 группы в процессе терапии ревматоидного артрита

В процессе лечения РА пациентам также должны были ежегодно проводить туберкулиновые пробы, однако такую кратность обследования имели только 7 детей (23,3%). У 3 детей (10%) туберкулинодиагностика не проводилась вообще. В 2015 г. полный объем проб, включая Диаскинтест, осуществлен только в 46,7% случаев (14 детей) (рис. 3).

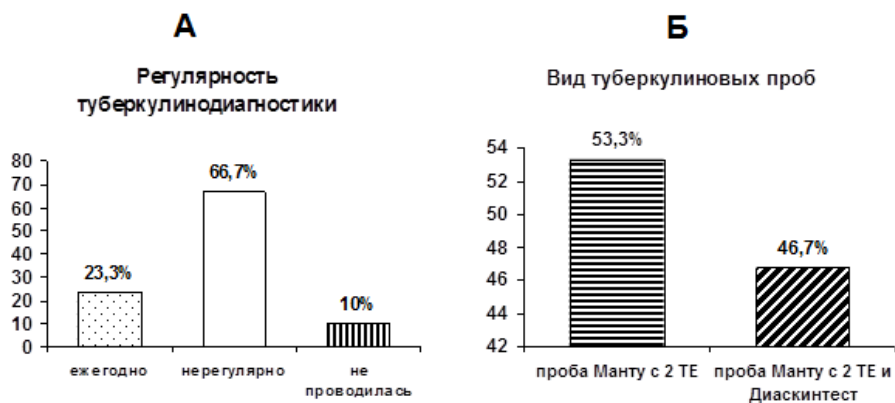


Рис. 3. Кратность (А) и вид туберкулинодиагностики (Б) на фоне заболевания ревматоидным артритом

Как показал анализ медицинской документации, при развитии РА обследование на наличие туберкулезной инфекции страдало по различным причинам (отказ родителей от обследования, отвод по медицинским показаниям), что свидетельствует о невыполнении Приказа № 951 от 29.12.14 г., регламентирующего виды и кратность обследования детей на туберкулез [8].

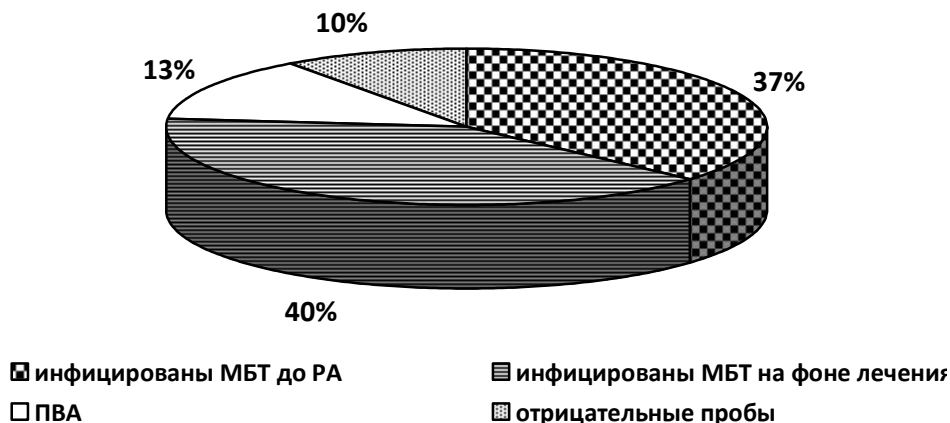


Рис. 4. Инфицирование микобактериями туберкулеза (МБТ) на фоне лечения ревматоидного артрита (РА) у детей 1 группы

На фоне течения и лечения РА положительные пробы Манту имели 27 (90%) пациентов. Из них инфицирование МБТ на фоне артрита произошло у 12 детей (40,0%), а 11 детей (36,7%) были инфицированы МБТ еще до развития заболевания. У 4 детей (13,3%) отмечалась поствакцинальная аллергия. Отрицательные туберкулиновые пробы сохранились только у 3 детей (10%) (рис. 4). Установлено, что средний срок возникновения латентной туберкулезной инфекции на фоне лечения РА составил $2,8 \pm 0,8$ года, что соответствует литературным данным [1, 4].

До 2014 г. среди пациентов 1-й группы 20 человек (66,7%) получали на начальном этапе болезни терапию НПВС. При отсутствии эффекта им вводили гормональную терапию и метотрексат. Причем, у 12 человек при суставной форме заболевания гормоны вводились внутрисуставно, а 8 детей при суставно-висцеральном проявлении болезни получали гормоны перорально. В целом, из 20 детей на фоне терапии глюкокортикостероидными препаратами и метотрексатом 13 детей (65%) имели латентную туберкулезную инфекцию. Из них 8 детей (40%) получили профилактическую противотуберкулезную терапию уже во время лечения РА. У 1 ребенка (5%) установлена активация латентной туберкулезной инфекции (на фоне метотрексата), что подтверждено нарастанием чувствительности к туберкулину. При дообследовании этого ребенка локальной формы туберкулеза установлено не было.

В настоящее время в лечении ревматоидного артрита достигнуты значительные успехи, связанные в первую очередь с разработкой нового класса препаратов, обладающих способностью специфически блокировать важные звенья иммунопатогенеза заболевания, которые получили общее название генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [2, 12]. По данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных у пациентов с ревматоидным артритом, ГИБП превосходят по эффективности метотрексат, который рассматривается как «золотой стандарт» фармакотерапии данных пациентов. При этом на фоне терапии у больных активизируется туберкулезная инфекция, что требует отмены терапии и проведения специфического лечения туберкулеза [9].

Кроме того, 10 пациентов из 1-й группы в 2014-2015 гг. получали терапию при суставно-висцеральных формах РА ингибиторами ФНО- α , преимущественно адалимумаб (7 детей) и 3 ребенка – энбрел. Из них до начала заболевания РА уже 5 детей (50%) были инфицированы МБТ. На фоне течения РА и лечения адалимумабом и энбрелом инфицирование МБТ ни у одного из больных пациентов установлено не было. Однако, у 1 (10%) ребенка зарегистрирована активация латентной туберкулезной инфекции, что подтверждено нарастанием чувствительности к туберкулину и потребовало углубленного обследования на туберкулез. Локальной формы туберкулеза не было установлено. Пациент получил курс химиопрофилактики двумя противотуберкулезными препаратами изониазидом и пиразинамидом в течение трех месяцев. Следует отметить, что на экспериментальных животных была показана важная роль ФНО- α в противотуберкулезной защите, включая образование гранулемы. Установлено, что развитие гранулемы в печени у инфицированных микобактериями туберкулеза, происходит одновременно с локальным синтезом ФНО- α . Поэтому введение антител к ФНО- α через 1-2 нед. после инфицирования предотвращает развитие гранулемы, что приводит к высвобождению и диссеминации микобактерий [12].

Вторая группа состояла из 20 детей, госпитализированных в отделение клинической иммунологии и ревматологии ФГБУ «Республиканская детская клиническая больница» в 2014-2015гг. Из них 16 детей были госпитализированы в клинику из различных регионов России (80%) и 4 детей из Московской области (20%). Девочек было 12 (60%), мальчиков – 8 (40%) что не имело достоверных отличий по сравнению с аналогичными показателями в первой группе детей ($p=1,0$). Средний возраст всех детей составил $8,9 \pm 0,9$ лет, что достоверно не различалось с первой группой ($p=1,0$). Длительность заболевания РА у них составила $3,7 \pm 0,5$ года, что достоверно меньше, чем в 1-й группе ($p=0,0045$). Обращает на себя внимание, что 2 ребенка (10%) до болезни РА были в контакте с больными туберкулезом, различия с 1-й группой недостоверны ($p=1,0$). У 4-х детей (20%) в анамнезе до заболевания РА имелся вираж туберкулиновых проб, что достоверно меньше, чем в 1-й группе – 11 детей (36,7%) ($p=0,3451$).

При ретроспективном изучении данных анамнеза пациентов 2-й группы установлено, что по месту жительства им также не было уделено должного внимания по профилактике туберкулеза. Регулярные туберкулиновые пробы имели 16 детей (85%) ($p=1,0$), ежегодное рентгенологическое обследование проходили 4 ребенка (20%) ($p=1,0$) – данные показатели достоверно не различались с 1-й группой, однако достоверно большее число пациентов обследовано с помощью спиральной компьютерной томографии – 13 детей (65%) ($p=0,4867$). Клинико-лабораторного эффекта и достижения ремиссии РА на фоне лечения НПВС, метотрексатом и глюкокортикоидами до госпитализации в Республиканскую больницу ни в одном случае получено не было, и все дети

были впервые здесь переведены на ГИБП. Всем детям при поступлении в отделение проведено обследование на наличие туберкулезной инфекции согласно Приказам №441 и №951, в которых регламентируются виды и кратность обследования детей на туберкулез. Сопоставление возможностей центральной клиники и регионов не проводилось из-за некорректности. Лечение ГИБП начиналось в случае исключения туберкулезной инфекции. Ни у кого из 2-й группы детей на фоне заболевания РА и получения генных препаратов в течение 1-2 лет возникновения туберкулеза не установлено, что достоверно не различается с 1-й группой ($p=1,0$).

Согласно литературным данным ингибиторы ФНО- α могут быть добавлены к предшествовавшей терапии метотрексатом. Применение ингибиторов ФНО- α должно проводиться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения РА, в том числе иммунодепрессивными препаратами, умеющих оценить эффективность лечения и длительно наблюдать больного для анализа потенциально неблагоприятных эффектов, связанных с проводимой терапией. Лечение ингибиторами ФНО- α не рекомендуется начинать или следует прекратить при возникновении серьезных инфекций, таких как септический артрит, пиелонефрит, остеомиелит, сепсис, системная грибковая инфекция, листериоз или микобактериальные инфекции [2, 12]. Перуанские ученые считают, что у больных, получающих ингибиторы ФНО- α , высока степень риска появления новых случаев туберкулеза или реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). Сербские исследователи, отметив, что больные, получающие ингибиторы ФНО- α , имеют высокий риск развития различных инфекций, включая туберкулез, также рекомендуют обследовать всех пациентов до назначения этих препаратов [14]. Данные рекомендации совпадают с рекомендациями немецких авторов, которые при планировании терапии ингибиторами ФНО- α рекомендуют включать в скрининг рентгенограмму органов грудной клетки, собирать полный медицинский анамнез и проводить тест Interferon-gamma-Release Assay (IGRA). Последнее связано с тем, что результат традиционной туберкулиновой пробы у больных РА может быть как ложноположительным, так и ложноотрицательным. Туберкулиновый кожный тест, широко применяемый для диагностики ЛТИ, оказался зависимым 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 туберкулиновую реакцию [4]. Поэтому российскими учеными разработан тест, основанный на антигенной специфичности Т-клеточного ответа и измерении продукции интерферона- γ – Диаскинтест, являющийся новым инструментом для идентификации больных туберкулезом и ЛТИ [6]. У больных РА этот тест оказался более специфичным и более чувствительным, чем традиционный туберкулиновый тест. На него не влияют прививка БЦЖ и большинство нетуберкулезных микобактерий. Сравнительные исследования подтвердили преимущество этой пробы по сравнению с туберкулиновой пробой Манту. Считается, что его использование значительно уменьшит как избыток, так и недостаток профилактической туберкулостатической терапии при лечении ингибиторами ФНО- α [15].

Спустя 10 лет после начала применения ингибиторов ФНО- α можно с уверенностью сказать, что они произвели революцию в лечении РА. Большое беспокойство вызывает повышение риска реактивации ЛТИ у больных, получающих эти препараты. Диагностика ЛТИ важна, поскольку применение противотуберкулезной терапии значительно уменьшает риск развития активного туберкулеза. Однако, по наблюдению американских врачей, даже это не всегда предотвращает риск развития активного туберкулеза у больных РА, получающих ингибиторы ФНО- α [13]. Испанские ученые отметили 6-кратное уменьшение частоты возникновения активного туберкулеза у больных РА, получающих ингибиторы ФНО- α , после введения рекомендаций по химиопрофилактике ЛТИ изониазидом [15]. Последние Российские клинические рекомендации подтверждают необходимость химиопрофилактики изониазидом в течение 6-9 мес. у больных ЛТИ до начала терапии ингибиторами ФНО- α в том числе при РА [9].

Таким образом, необходимо до начала развития РА у детей и на фоне течения болезни при проведении терапии тщательно обследовать больных на туберкулез согласно нормативным документам, регламентирующим виды и кратность обследования детей, во всех детских клиниках России, а не только центральных, что не соответствует на сегодняшний день в регионах. Согласно прогнозам ВОЗ, в ближайшие 10 лет туберкулез останется одной из 10 ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. Не случайно девиз прошедшего в 2016 г. Всемирного дня борьбы с туберкулезом, отмечаемого по инициативе ВОЗ, звучит так: «Я могу остановить туберкулез!». Это касается в первую очередь больных с аутоиммунными заболеваниями, к которым относится РА.

Выводы

1. Ревматоидный артрит является фактором риска развития активного туберкулеза, что может быть связано как с самим заболеванием, так и с иммуносупрессивной терапией. Частота развития латентной туберкулезной инфекции на фоне течения и лечения ревматоидного артрита составила 40%, а средний срок – $2,8 \pm 0,8$ года.
2. Латентную туберкулезную инфекцию до развития ревматоидного артрита имели около одной трети детей, средний срок инфицирования микобактериями туберкулеза составил $3,6 \pm 0,5$ года.
3. Регулярно туберкулинодиагностика проводилась только у $\frac{1}{4}$ детей с ревматоидным артритом, причем у $\frac{1}{2}$. Из них – с применением Диаскинтеста, рентгенологическое обследование для исключения туберкулеза осуществлялось регулярно и в полном объеме только у 50% больных.
4. Фактором, обеспечивающим эффективность лечения ревматоидного артрита и борьбы с туберкулезом во всех регионах России, является повышение уровня компетентности врачей различных специальностей по вопросам диагностики и профилактики туберкулеза, особенно среди первичного звена здравоохранения.

Литература

1. Андреева Д.М., Хрущева Н.А. Триггерные факторы и клинико-лабораторные показатели у детей с реактивным артритом // Материалы IX конгресса педиатров России. – Смоленск, 2004. – С. 20.
2. Вахлярская С.С. Анализ эффективности антагониста некроза опухолей (адалимумаба) и мофетила микофенолата в комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. – 161 с.
3. Геппе Н.А., Подчерняева Н.С., Лыскина Г.А. Руководство по детской ревматологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 162-176.
4. Жолобова Е.С. Роль наследственных (иммунологических) и средовых (инфекционных) факторов в развитии ювенильных артритов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2005. – 36с.
5. Мякишева Т.В., Авдеева Т.Г., Винокуров А.И., Бекезин В.В. Влияние географического расположения районов Смоленской области на демографические и эпидемиологические показатели // Вестник СГМА. – 2015. – Т.14, №4. – С. 65-73.
6. Приказ №109 МЗ РФ от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (с изменениями на 29.10.2009 г.).
7. Приказ №441н МЗ РФ от 25 октября 2012г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи детям по профилю «ревматология».
8. Приказ №951 МЗ РФ от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 36 с.
10. Ювенильный артрит / Под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. – М., 2013. – 117 с.
11. Angeleshan S., Flynn T., Lehman T. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis associated uveitis — a case report // International Journal Clinical Rheumatology. – 2008. – V.35, N9. – P. 1897-1898.
12. Flynn J.L., Goldstein M.M., Chan J. et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice // Immunity. – 1995. – N2. – P. 561-572.
13. Hayward K., Wallace C. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis // Arthritis Research & Therapy. – 2009. – N11. – P. 216.
14. Horneff G. Treatment options with biologics for juvenile idiopathic arthritis // International Journal Clinical Rheumatology. – 2011. – V.6, N3. – P. 1-19.
15. 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 // International Journal of Clinical Rheumatology. – 2003. – N30. – P. 1657-1658.

Информация об авторах

Тещенков Антон Викторович – аспирант кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: a.teshenkov@mail.ru

Шумилов Петр Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: peter_shumilov@mail.ru

Мякишева Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: phtisiatr67@yandex.ru

Авдеева Татьяна Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: polikped@smolgmu.ru