

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Н. А. БАРМИНА¹, Л. А. БАРЫШНИКОВА², В. В. РЕЙХАРДТ¹, М. С. ЖДАКАЕВ¹, Д. А. КУДЛАЙ³

¹ТБУЗ Пермского края «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр» г. Пермь, Россия

²ТБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. В. Постникова» г. Самара, Россия

³ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, Москва, Россия

Основной целью работы врача-фтизиатра в процессе диспансерного наблюдения и лечения детей и подростков с локальными формами туберкулеза является полноценное клиническое излечение с минимальными остаточными посттуберкулезными изменениями. Оценка динамики процесса на фоне проводимого лечения представляется важной, так как определяет не только длительность необходимого курса противотуберкулезной химиотерапии и диспансерного наблюдения, но и является прогностическим критерием для стойкого клинического излечения и отсутствия рецидива заболевания в дальнейшем. Проведена оценка новых критериев активности и клинического излечения туберкулеза у детей и подростков. Показано, что проба Манту не может являться критерием активности туберкулезного процесса. Напротив, результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) на момент клинического излечения туберкулеза не зависят от объема и степени выраженности изменений и позволяют оценивать активность заболевания при любой выраженности специфических изменений во внутригрудных лимфатических узлах и легочной ткани, а значит, проба с АТР является критерием активности микробной популяции микобактерий туберкулеза в организме человека.

Ключевые слова: туберкулез, дети, эффективность лечения, аллерген туберкулезный рекомбинантный, иммунодиагностика, диаскинтест

Для цитирования: Бармина Н. А., Барышникова Л. А., Рейхардт В. В., Ждакаев М. С., Кудлай Д. А. Критерии эффективности лечения туберкулеза у детей в современных условиях // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 69-74. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-69-74

CRITERIA OF TUBERCULOSIS TREATMENT EFFICIENCY IN CHILDREN UNDER CURRENT CONDITIONS

N. A. BARMINA¹, L. A. BARYSHNIKOVA², V. V. REYKHARDT¹, M. S. ZHDAKAEV¹, D. A. KUDLAY³

¹Clinical Phthisiopulmonology Medical Center, Perm, Russia

²N. V. Postnikov Samara Regional Clinical TB Dispensary, Samara, Russia

³Professional Development Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The main objective of a phthisiologist following up and treating children and adolescents with local forms of tuberculosis is to achieve complete clinical cure with minimal remaining post-tuberculosis changes. Evaluation of treatment progress is important since it defines not only the duration of chemotherapy and follow-up but it also serves a prognostic criterion of stable clinical cure and prevention of relapse in the future. New criteria for evaluation of tuberculosis activity and clinical cure in children and adolescents were assessed. It was proved that Mantoux test could not be the criterion of the disease activity. While results of the test with tuberculous recombinant allergen (TRA) performed at the moment of clinical cure did not depend on the volume and severity of changes and allowed assessing the activity of the disease with any intensity of specific changes in chest lymph nodes and lung tissue, and TRA test served as a criterion of activity of mycobacterial population in the host.

Key words: tuberculosis, children, treatment efficacy, tuberculous recombinant allergen, immune diagnostics, diaskintest

For citations: Barmina N. A., Baryshnikova L. A., Reykhardt V. V., Zhdaekav M. S., Kudlay D. A. Criteria of tuberculosis treatment efficiency in children under current conditions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 10, P. 69-74. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-69-74

Одной из основных проблем фтизиатрии детского возраста до настоящего времени остается преимущественная диагностика туберкулеза по комплексу клиничко-рентгенологических данных. По данным литературы, наиболее специфический признак заболевания – бактериовыделение – наблюдается у детей всего в 5-7% случаев, очаг поражения локализуется во внутригрудных лимфатических узлах [1, 7]. В связи с этим постоянный поиск новых методов диагностики и анализ их эффективности сохраняют актуальность. Оценка динамики туберкулеза на фоне противотуберкулезного лечения также представляется важной, так как определяет не только длительность необходимого курса противотуберкулезной химиотерапии и диспансер-

ного наблюдения, но и является прогностическим критерием стойкого клинического излечения и отсутствия рецидива заболевания в дальнейшем. Доказано, что у большинства больных, перенесших туберкулез, сохраняется состояние сенсibilизации, т. е. имеет место стойкое изменение иммунологической реактивности организма, проявляющееся в специфической гиперчувствительности замедленного типа [1, 8]. Полноценное клиническое излечение туберкулеза у детей с минимальными остаточными посттуберкулезными изменениями и восстановлением нарушенных функций является основной целью работы врача-фтизиатра в процессе диспансерного наблюдения пациентов с локальными формами туберкулеза [1, 5, 8]. Лече-

ние ребенка, больного туберкулезом, представляет собой сложный длительный комплексный процесс, основными принципами которого являются своевременность и качественность этиотропной терапии, преемственность между всеми этапами лечения и диспансерного наблюдения, соблюдение всего комплекса необходимых лечебных мероприятий [1, 9]. Перечень диагностических методов, позволяющих оценить эффективность лечения туберкулеза у детей, также невелик. Основными критериями эффективности проведенных мероприятий являются клинико-рентгенологические данные и результаты иммунологических проб в динамике [2, 4, 5].

Низкая специфичность пробы Манту (ПМ) в условиях массовой вакцинации детей снижает ее эффективность. Открытие антигенов, специфичных для *M. tuberculosis*, привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на продукции гамма-интерферона (ИНФ- γ) в ответ на стимуляцию этими антигенами (IGRA – Interferon-Gamma Release Assays). Тесты показали почти 100%-ную специфичность, но более низкую чувствительность – около 80% [9, 13, 14, 15].

Результаты применения тестов IGRA в детской популяции являются неоднозначными из-за того, что подтверждение или исключение локальной формы туберкулеза у детей является трудной задачей [11]. По данным В. Kampmann et al. [12], показатели чувствительности при активном туберкулезе у детей составляли от 58 до 80%. В небольших наблюдениях показана динамика проб в процессе химиотерапии – их реверсия [10].

В России использование кожного теста со специфичными для *M. tuberculosis* белками (аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – препарат диаскинтест) показало высокую чувствительность у детей, больных туберкулезом, – более 96% [3]. Изменение реакции на кожную пробу с АТР в процессе лечения и последующего наблюдения также отмечено [6].

Таким образом, изучение результатов имеющихся на сегодня иммунологических тестов в сравнении для поиска новых критериев эффективности лечебных мероприятий при туберкулезе у детей является актуальным.

Цель исследования: определение новых критериев наличия активности туберкулеза и его клинического излечения у детей и подростков.

Материалы и методы

Ретроспективно изучены амбулаторные карты больных туберкулезом (ф. № 081/у) 99 детей – жителей Пермского края. Возраст пациентов составил от 0 до 14 лет. Дети наблюдались врачом-фтизиатром в I группе диспансерного учета (ГДУ) по поводу впервые выявленного активного туберкулеза в 2012-2015 гг. Все были госпитализированы для проведения дополнительных методов обследо-

вания и лечения в детские специализированные стационарные отделения. Комплекс диагностических мероприятий включал общеклиническое обследование (сбор жалоб и анамнеза, объективный осмотр, общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови с исследованием показателей функции печени, белкового и углеводного обмена), методы лучевой диагностики (обзорная рентгенография, компьютерная томография органов грудной клетки), микробиологические исследования (анализы мокроты и промывных вод бронхов на микобактерии туберкулеза (МБТ) методом бактериоскопии и посева), иммунодиагностику (ПМ и проба с АТР). После установления диагноза всем детям проведен основной курс противотуберкулезной химиотерапии в соответствии с установленными требованиями. У всех пациентов достигнуто клиническое излечение туберкулеза и продолжено наблюдение врачом-фтизиатром в ПИБ ГДУ. В зависимости от объема остаточных посттуберкулезных изменений, зарегистрированных при переводе детей в ПИБ ГДУ, пациенты распределены в 3 группы исследования. Группа 1 – 57/99 (57,6%) детей, у которых в процессе лечения достигнуто полное рассасывание специфических изменений или сформировался незначительный фиброз. Группа 2 – 27/99 (27,3%) детей с умеренно выраженными остаточными изменениями. Группа 3 – 15/99 (15,2%) детей с большими остаточными изменениями. Единичные (до 3) мелкие (до 1 см), плотные и обызвествленные очаги, ограниченный фиброз (в пределах 2 сегментов) расценивали как умеренно выраженные остаточные изменения. Все другие остаточные изменения считали большими. Среди 99 детей девочек было 37 (37,3%), мальчиков – 62 (62,7%). Неорганизованных дошкольников – 41 (41,4%) человек, организованных дошкольников – 33 (33,3%), школьников – 25 (25,3%).

У 66/99 (66,7%) детей установлено наличие контакта с больным туберкулезом взрослым. В том числе у 57/99 (57,5%) детей контакт был семейный и у 9 (9,1%) – бытовой. У 7 (7,1%) детей семейный контакт представлял собой одновременно несколько источников заражения (двойной, тройной). Проживали в очагах туберкулеза, сформированных больными с ВИЧ-позитивным статусом, 4 (4,0%) ребенка. В 6 (6,1%) случаях в очаге имела место смерть больного туберкулезом взрослого. Вакцинированы против туберкулеза 88/99 (88,8%) заболевших детей, ревакцинированы в 7 лет 4 (4%) ребенка. Туберкулез выявлен активно у 84 (84,8%) детей, при этом 33 (33,3%) – обследованы по контакту, остальные 15 (15,1%) – выявлены при обращении за медицинской помощью. При постановке на диспансерный учет средний размер пробы с АТР составил $13,23 \pm 3,48$ мм, ПМ – $14,05 \pm 2,59$ мм.

Полученные данные статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft

Office Excel 2007. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При выявлении заболевания в группе 1 у 19 (33,3%) детей установлен первичный туберкулезный комплекс (ПТК) в фазе инфильтрации, у одного (1,7%) – в фазе уплотнения. У 20 (35,1%) – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) в фазе инфильтрации, у 10 (17,5%) – в фазе уплотнения, очаговый туберкулез выявлен у одного (1,7%) ребенка, туберкулезный плеврит – у 6 (10,5%) детей. Осложнения заболевания в виде бронхолегочного поражения и отсевов имели место у 6 (14,6%) детей. У 4 (9,8%) пациентов туберкулез сопровождался бактериовыделением с наличием у одного ребенка множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя, во втором – устойчивости МБТ к этионамиду. Результат ПМ у 2/57 (3,5%) детей был сомнительным, у остальных 55/57 (96,5%) – положительным, в том числе у 14 (24,5%) детей – гиперергическим. Средний размер ПМ в группе составил $14,45 \pm 2,93$ мм. Результат пробы с АТР у одного (1,7%) ребенка 12 лет с туберкулезным плевритом был отрицательным, при этом ПМ была сомнительной в виде гиперемии 9 мм. Еще у одного (1,7%) ребенка проба с АТР была сомнительной, у остальных 55 (96,6%) – положительной, в том числе у 24 (42,1%) детей – гиперергической. Средний размер папулы пробы с АТР в группе составил $12,24 \pm 3,19$ мм (табл.).

В группе 2 ПТК в фазе инфильтрации выявлен у 5/27 (18,5%) детей, в фазе уплотнения – у 2 (7,4%),

ТВГЛУ в фазе инфильтрации – у 15 (55,6%), в фазе уплотнения – у одного (3,7%) ребенка, инфильтративный туберкулез – у 2 (7,4%) детей, туберкулезный плеврит – у 2 (7,4%) детей. У 8/27 (47,0%) детей наблюдалось осложненное течение заболевания. Бактериовыделение зарегистрировано у 3/27 (11,1%) детей, в том числе у 2 – с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Один ребенок с осложненным течением туберкулеза был не привит БЦЖ по причине ВИЧ-инфекции у матери.

Результат ПМ у всех детей положительный (100%), в том числе в 14/27 случаях – гиперергическая реакция (51,8%), средний размер в группе составил $14,63 \pm 2,60$ мм. Проба с АТР также у всех детей была положительной (100%), в том числе у 11 (43,4%) – гиперергической, средний размер папулы пробы с АТР в группе составил $13,69 \pm 4,17$ мм.

В группе 3 ПТК в фазе инфильтрации установлен у 5 (33,3%) пациентов, ТВГЛУ в фазе инфильтрации – у 5 (33,3%) детей, инфильтративный туберкулез – у 5 (33,3%) детей. Осложненное течение заболевания имело место у 3 (20%) пациентов. При постановке на диспансерный учет у пациентов группы 3 случаев туберкулеза в фазе уплотнения не наблюдалось. Результат ПМ был положительным у всех детей (100%), у 5 (33,3%) – гиперергическим. Средний размер ПМ составил $13,08 \pm 2,26$ мм. Результат пробы с АТР также у всех (100%) был положительным, в том числе в 7 (46,7%) случаях – гиперергическим. Средний размер пробы с АТР составил $14,89 \pm 2,89$ мм.

Лечение в условиях стационара продолжалась в среднем $176,72 \pm 89,03$ дня. Для продолжения лече-

Таблица. Характеристика кожных проб у детей, больных туберкулезом, в процессе диспансерного наблюдения

Table. Parameters of skin tests in children ill with tuberculosis during dispensary follow-up

Период	Иммунологические пробы	Группы больных (n = 99)		
		группа 1 (n = 57)	группа 2 (n = 27)	группа 3 (n = 15)
При взятии на ДУ	Проба Манту: средний размер, мм	$14,45 \pm 2,93$	$14,63 \pm 2,60$	$13,08 \pm 2,26$
	Результат, абс./% - отрицательная - сомнительная - положительная - гиперергическая	-	-	-
		2 (3,5)	-	-
		55 (96,5)	27 (100)	15 (100)
		14 (24,5)	14 (51,8)	5 (33,3)
	Проба с АТР: средний размер, мм	$12,24 \pm 3,19$	$13,69 \pm 4,17$	$14,89 \pm 2,89$
Результат, абс./% - отрицательная - сомнительная - положительная - гиперергическая	1 (1,7)	-	-	
	1 (1,7)	-	-	
	55 (96,6)	27 (100)	15 (100)	
	24 (42,1)	12 (43,4)	7 (46,7)	
	7 (12,2)	12 (43,4)	7 (46,7)	
При переводе в ШБ ГДУ	Проба Манту: средний размер, мм	$10,92 \pm 2,92$ ($p = 0,0001$)	$11,38 \pm 2,28$ ($p = 0,0001$)	$12,52 \pm 2,81$ ($p = 0,068$)
	Результат, абс./% - отрицательная - сомнительная - положительная - гиперергическая	1 (1,7)	-	-
		4 (7)	2 (7,4)	-
		52 (91,3)	25 (92,6)	15 (100)
		7 (12,2)	6 (22,2)	3 (20)
	Проба с АТР: средний размер, мм	$9,47 \pm 2,99$ ($p = 0,002$)	$9,54 \pm 3,27$ ($p = 0,001$)	$9,78 \pm 2,48$ ($p = 0,029$)
Результат, абс./% - отрицательная - сомнительная - положительная - гиперергическая	1 (1,7)	2 (7,4)	1 (6,7)	
	9 (15,7)	1 (3,7)	1 (6,7)	
	47 (82,4)	25 (92,5)	13 (86,6)	
	5 (8,7)	3 (12)	2 (13,3)	
	5 (8,7)	3 (12)	2 (13,3)	

ния 60/99 (60,6%) детей были направлены в детские противотуберкулезные санатории, где находились $146,16 \pm 65,46$ дня. В остальных случаях (39 детей) лечение было продолжено в амбулаторных условиях. Это были дети либо младшего возраста, либо их родители отказались от направления в санатории. В среднем основной курс противотуберкулезной химиотерапии составил $391,18 \pm 105,44$ дня. В дальнейшем в процессе диспансерного наблюдения и проведения динамического обследования в установленном порядке при условии стабилизации клинико-рентгенологической картины и отсутствии бактериовыделения дети переводились в ШБ ГДУ с клиническим излечением заболевания. К моменту клинического излечения средний размер ПМ составил $12,52 \pm 2,81$ мм, пробы с АТР – $9,34 \pm 3,31$ мм.

В каждой группе изучены результаты ПМ и пробы с АТР, выраженность остаточных посттуберкулезных изменений при переводе пациентов в ШБ ГДУ.

В группе 1 у одного ребенка положительный результат пробы с АТР изменился на отрицательный. У 5 детей пробы остались гиперергическими, но во всех случаях размер папулы не превышал 15 мм (при постановке на учет размеры гиперергических реакций превышали 20 мм). У 9 (15,7%) детей проба с АТР стала сомнительной. ПМ стала отрицательной у одного ребенка, у 4 (7,0%) – сомнительной и осталась гиперергической у 7 (12,2%) детей. Отмечено достоверное уменьшение среднего размера как пробы с АТР (до $9,47 \pm 2,99$ мм), так и ПМ (до $10,92 \pm 2,92$ мм). На момент перевода в ШБ ГДУ рентгенологически у 6 (10,5%) детей зарегистрировано полное рассасывание специфических изменений, в остальных случаях сформировались незначительные остаточные изменения. При ТВГЛУ и ПТК наблюдались единичные мелкие кальцинаты во ВГЛУ и легких и ограниченный пневмофиброз. Излечение туберкулезного плеврита сопровождалось наличием незначительных костно-диафрагмальных наложений.

В группе 2 у 2 (7,4%) наблюдалась конверсия положительных результатов проб с АТР в отрицательные, у одного ребенка (3,7%) гиперергического – в сомнительный. Гиперергическими пробы сохранялись у 3 (12,0%) детей. Результат ПМ стал сомнительным у 2 (7,4%) детей, сохранился гиперергическим в 6 (22,2%) случаях. Так же как и в группе 1, отмечено достоверное уменьшение среднего размера ПМ ($11,38 \pm 2,28$ мм) и пробы с АТР ($9,54 \pm 3,27$). Рентгенологически при достижении клинического излечения определялись крупные единичные кальцинаты во ВГЛУ и легких, пневмофиброз, прикорневой фиброз и умеренно выраженные плевральные наложения.

В группе 3 на момент клинического излечения гиперергический результат пробы с АТР у одно-

го ребенка сменился на отрицательный и в одном случае – сомнительный. У 2 (13,3%) детей результат пробы с АТР сохранился гиперергическим. Отрицательных и сомнительных результатов ПМ в группе 3 не наблюдалось. Гиперергическими ПМ оставались у 3 (20,0%) детей. Если средний размер пробы с АТР в группе 3 существенно уменьшился, составив $9,78 \pm 2,48$ мм, то результат ПМ не изменился ($12,52 \pm 2,81$ мм). Рентгенологически сформировались большие остаточные изменения в виде многочисленных и/или массивных кальцинатов во ВГЛУ и легких, множественных интенсивных очагов и прикорневого фиброза, выраженных плевральных наложений.

Таким образом, во всех группах на момент клинического излечения результаты обеих проб в подавляющем большинстве сохранялись положительными. При этом частота гиперергических результатов ПМ и средний размер папулы существенно уменьшились только в группах 1 и 2. В группе 3, куда включены дети с большими остаточными изменениями, частота гиперергических реакций и средний размер папулы достоверно уменьшились только по данным пробы с АТР и сохранились на прежнем уровне при ПМ.

Приходим к заключению, что наличие в организме ребенка больших остаточных посттуберкулезных изменений способствует сохранению чувствительности к туберкулину на исходном уровне. Напротив, результаты пробы с АТР на момент клинического излечения туберкулеза не зависят от объема и степени выраженности остаточных изменений и позволяют оценивать активность заболевания при любой выраженности специфических изменений во ВГЛУ и легочной ткани. Полученные данные, по-видимому, можно объяснить тем, что проба с АТР является критерием активности микробной популяции МБТ в организме человека.

Выводы

1. У детей с туберкулезом органов дыхания средние показатели пробы с АТР достоверно уменьшаются к моменту клинического излечения (по сравнению с таковыми при выявлении) независимо от выраженности остаточных изменений.
2. Средние показатели достоверно уменьшаются к моменту клинического излечения (по сравнению с таковыми при выявлении) только при незначительных и умеренно выраженных остаточных изменениях. При выраженных остаточных изменениях достоверных различий нет.
3. Проба с АТР может быть дополнительным критерием активности заболевания и эффективности проводимых лечебных мероприятий при переводе детей в ШБ ГДУ независимо от степени выраженности остаточных посттуберкулезных изменений.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А. Туберкулез у детей и подростков: Уч. пособие. – М., 2007. – 269 с.
2. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Современные подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Мед. совет. – 2015. – № 4. – С. 30-35.
3. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина. – 2008. – Т. 4. – С. 4-6.
4. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей. Клинические рекомендации. М., 2016. – <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=358#/text 9>
5. Поддубная Л. В., Дубакова Г. Ф., Литвинова И. А., Панина Т. А. Характеристика туберкулеза легких у детей старшего возраста и подростков с формированием больших остаточных изменений // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 5. – С. 151.
6. Слогоцкая Л. В., Кочетков Я. А., Сенчихина О. Ю., Сельцовский П. П., Литвинов В. И. Динамика кожной пробы (Диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 2. – С. 59-63.
7. Туберкулез органов дыхания у детей. Клинические рекомендации. – М., 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=359#/text>
8. Хоменко А. Г. Туберкулез // Руководство по внутренним болезням. – М.: Медицина, 1996. – 493 с.
9. Arend S., Thijsen S., Leyten E. et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175, № 6. – P. 618-627.
10. Chiappini E., Fossi F., Bonsignori F. et al. Utility of interferon- γ release assay results to monitor anti-tubercular treatment in adults and children // Clin. Ther. – 2012. – Vol. 34. – P. 1041-1048.
11. Connell T., Curtis N., Ranganathan S., Buttery J. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 616-620.
12. Kampmann B., Whittaker E., Williams A. et al. Interferon- release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33. – P. 1371-1379.
13. Mack U., Migliori G., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to Mycobacterium tuberculosis? A TBNET consensus statement // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33. – P. 956-973.
14. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146. – P. 340-354.
15. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 149, № 3. – P. 177-184.

REFERENCES

1. Aksenova V.A. *Tuberkulez u detei i podrostkov. Uchebnoye posobiye*. [Tuberculosis in children and adolescents. Manual]. Moscow, 2007, 269 p.
2. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Current approaches to screening of tuberculous infection in children and adolescents in Russia. *Med. Soviet*, 2015, no. 4, pp. 30-35. (In Russ.)
3. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Pupyshv S.A. et al. New skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-CFP. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2008, vol. 4, pp. 4-6. (In Russ.)
4. *Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya (LTI) u detey. Klinicheskie rekomendatsii*. [Latent tuberculous infection (LTI) in children. Clinical recommendations]. Moscow, 2016, <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=358#/text 9>
5. Poddubnaya L.V., Dubakova G.F., Litvinova I.A., Panina T.A. Characteristics of pulmonary tuberculosis in children of the elder age and adolescents with formation of significant residual changes *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 5, pp. 151. (In Russ.)
6. Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya.A., Senchikhina O.Yu., Seltsovskiy P.P., Litvinov V.I. Changes in skin test (diaskintest) in children when assessing the activity of tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 2, pp. 59-63. (In Russ.)
7. *Tuberkulez organov dykhaniya u detey. Klinicheskie rekomendatsii*. [Respiratory tuberculosis in children. Clinical recommendations]. Moscow, 2016, <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=359#/text>
8. Khomenko A.G. *Tuberkulyoz. Rukovodstvo po vnutrennim boleznyam*. [Tuberculosis. Guidelines on internal diseases]. Moscow, Meditsina Publ., 1996, 493 p.
9. Arend S., Thijsen S., Leyten E. et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 175, no. 6, pp. 618-627.
10. Chiappini E., Fossi F., Bonsignori F. et al. Utility of interferon- γ release assay results to monitor anti-tubercular treatment in adults and children. *Clin. Ther.*, 2012, vol. 34, pp. 1041-1048.
11. Connell T., Curtis N., Ranganathan S., Buttery J. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. *Thorax*, 2006, vol. 61, pp. 616-620.
12. Kampmann B., Whittaker E., Williams A. et al. Interferon- release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. *Eur. Respir. J.*, 2009, vol. 33, pp. 1371-1379.
13. Mack U., Migliori G., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to Mycobacterium tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur. Respir. J.*, 2009, vol. 33, pp. 956-973.
14. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann. Intern. Med.*, 2007, vol. 146, pp. 340-354.
15. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann. Intern. Med.*, 2008, vol. 149, no. 3, pp. 177-184.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ ПК «КФМЦ»,
614990, г. Пермь, шоссе Космонавтов, д. 160.

Бармина Наталья Александровна

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача
по организационно-методической работе.

Тел./факс: 8 (342) 233-01-82.

E-mail: barminana333@mail.ru

Ждакаев Михаил Сергеевич

кандидат медицинских наук, главный врач.

E-mail: permtubdisp@yandex.ru

Барышникова Лада Анатольевна

ГБУЗ «СОКПТД»,

доктор медицинских наук,

заместитель главного врача по лечебной работе.

443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 154.

Тел.: 8 (846) 975-29-25.

E-mail: barishnikovala@gmail.com

Рейхардт Валерий Владимирович

главный внештатный специалист-фтизиатр

Министерства здравоохранения Пермского края.

Тел./факс: 8 (342) 233-01-82.

E-mail: permftizio@yandex.ru,

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации»

ФМБА России,

доктор медицинских наук, профессор кафедры экономики
и маркетинга в здравоохранении.

123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 15, корп. 1.

Тел.: 8 (499) 196-07-47.

E-mail: d62@lenta.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Clinical Phthisiopulmonology Medical Center,
160, Kosmonavtov Highway, Perm, 614990

Natalya A. Barmina

Candidate of Medical Sciences,

Deputy Chief Doctor in Reporting and Statistics.

Phone/Fax: +7 (342) 233-01-82.

E-mail: barminana333@mail.ru

Mikhail S. Zhdakaev

Candidate of Medical Sciences, Head Doctor.

E-mail: permtubdisp@yandex.ru

Lada A. Baryshnikova

Samara Regional Clinical TB Dispensary,

Doctor of Medical Sciences,

Deputy Chief Doctor in Therapy.

154, Novo-Sadovaya St., Samara, 443068

Phone: +7 (846) 975-29-25.

E-mail: barishnikovala@gmail.com

Valery V. Reykhardt

Chief TB Expert o

f the Perm Regional Ministry of Health.

Phone/Fax: +7 (342) 233-01-82.

E-mail: permftizio@yandex.ru

Dmitry A. Kudlay

Professional Development Institute by the Russian Federal

Medical Biological Agency,

Doctor of Medical Sciences,

Professor of Healthcare Economy and Marketing Department.

15, Build.1, Gamaleya St., Moscow, 123098

Phone: +7 (499) 196-07-47.

E-mail: d62@lenta.ru

Поступила 13.07.2017

Submitted as of 13.07.2017