

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АКТИВНОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С КЛИНИЧЕСКИ ИЗЛЕЧЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Г. С. БАЛАСАНЯНЦ¹, Н. С. СКОТНИКОВА²

¹Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5», Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: оценить пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) у пациентов, завершивших эффективно основной курс лечения по поводу туберкулеза, изучить у них влияние клинических, эпидемических и социальных факторов на сохранение активности туберкулезного процесса.

Материалы и методы. Пациенты были разделены на две группы по сроку после окончания основного курса лечения: I группа – 32 пациента (до 6 мес.), II группа – 63 пациента (более 6 мес.).

Результаты исследования. Результаты пробы с АТР в I группе в 34,4%, а во II группе в 23,8% случаев оставались положительными. Средний размер папулы в I группе – 10 мм (95%-ный ДИ 6,5-13,3), во II – 13 мм (95%-ный ДИ 8,4-19,7). У пациентов I группы сохранение положительной пробы с АТР чаще отмечено при наличии исходной инфильтративной формы туберкулеза легких и бактериовыделения. Для пациентов II группы сохранение положительной пробы с АТР соотносилось с наличием сопутствующих заболеваний и контакта с больным туберкулезом в анамнезе. В обеих группах достоверно чаще выявляли положительные пробы с АТР среди одиноких пациентов. Тест с АТР может стать важным исследованием для объективной оценки риска рецидива туберкулезного процесса после основного курса лечения.

Ключевые слова: туберкулез легких, латентная туберкулезная инфекция, рецидив, диагностика, кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным

Для цитирования: Баласанянц Г. С., Скотникова Н. С. Возможности диагностики активности туберкулезного процесса у пациентов с клинически излеченным туберкулезом органов дыхания // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 37-44. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-4-37-44

OPPORTUNITIES TO DIAGNOSE ACTIVE TUBERCULOSIS IN THE PATIENTS WITH CLINICALLY CURED RESPIRATORY TUBERCULOSIS

G. S. BALASANYANTS¹, N. S. SKOTNIKOVA²

¹S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

²TB Dispensary no. 5, St. Petersburg, Russia

Goal of the study: to evaluate the test with tuberculous recombinant allergen (TRA) in the patients with effective treatment course due to tuberculosis, to investigate the impact of clinical, epidemiological and social factors on persistence of active tuberculosis.

Materials and methods. Patients were divided into 2 groups basing on time period after completion of the main treatment course. Group I – 32 patients (up to 6 months), group II – 63 patients (more than 6 months).

Results of the study. Results of TRA tests in Group I remained positive in 34.4% of patients and in Group II - 23.8%. The average size of the induration in Group I made 10 mm (95% CI 6.5-13.3), in Group II – 13 mm (95% CI 8.4-19.7). Patients from Group I had positive results of TRA test more often in case of initial infiltrate form of pulmonary tuberculosis and bacillary excretion. In patients from Group II the positive TRA results correlated with presence of concurrent conditions and exposure to a tuberculosis case in the past. Positive results were confidently more often observed in lonely patients in both groups. TRA test can be a valuable tool to evaluate the risk of tuberculosis relapse after completion of the main treatment course.

Key words: pulmonary tuberculosis, latent tuberculous infection, relapse, diagnostics, skin test with recombinant tuberculous allergen

For citations: Balasanyants G.S., Skotnikova N.S. Opportunities to diagnose active tuberculosis in the patients with clinically cured respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 4, P. 37-44. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-4-37-44

Всемирной организацией здравоохранения поставлена цель к 2035 г. ликвидировать туберкулез как глобальную эпидемическую проблему [4, 31, 37]. В рамках достижения этой цели уделяется большое внимание предупреждению развития туберкулеза среди лиц с высоким риском развития инфекции – первичной профилактике [6, 19, 29, 33, 48]. Однако совершенно упускаются из виду вопросы вторичной профилактики, а именно: предупреждение развития рецидивов туберкулеза после эффективного курса лечения. По данной

теме в поисковой системе PubMed обнаружили всего 165 научных работ.

В то же время частота рецидивов туберкулезного процесса в настоящее время имеет тенденцию к увеличению [4, 30, 45]. Оставляя за скобками развернувшуюся в научной литературе дискуссию о патогенезе повторного заболевания туберкулезом (эндогенная реактивация/суперинфекция), мы задались вопросом: является ли эффективное окончание основного курса лечения (ОКЛ) истинной ликвидацией активности туберкулезного процесса.

За рубежом считают, что успешное окончание лечения означает полное избавление от туберкулеза [34, 39]. Другие специалисты полагают, что рассасывание туберкулезных изменений наблюдается редко; после химиотерапии остаются фиброзные изменения, с включением инкапсулированных туберкулезных очагов, имеющих определенную активность [22, 38, 52].

В последние годы в арсенале фтизиатров появились современные объективные тесты определения активности туберкулеза, которые широко используются для выполнения задач первичной профилактики [2, 8, 11, 13, 27, 44, 51]. Изучение процесса инфицирования с помощью этих тестов позволило вдохнуть новую жизнь в старое понятие латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) [1, 9, 41, 43] и определить его как состояние инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) без клинических, бактериологических и рентгенологических данных, подтверждающих заболевание [10, 18, 20, 23]. В связи с тем что при ЛТИ количество реплицирующихся микобактерий невелико, микробиологические методы для выявления инфицирования МБТ неэффективны, единственным инструментом диагностики являются иммунологические методы, в том числе тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [6, 19]. Получение положительных результатов кожной пробы с АТР дает основание утверждать, что в организме пациента имеет место активный туберкулезный процесс, так как белки ESAT-6 и CFP-10 экспрессируются только при размножающихся *M. tuberculosis* [21, 25, 33, 35, 36, 40, 41, 44, 46-48, 50].

Изучению пробы с АТР у детей и взрослых, инфицированных МБТ, посвящено огромное количество отечественных работ [1, 2, 6, 8, 13, 18, 19]. В то же время в научной литературе нашли только три исследования, в которых упоминается использование пробы с АТР среди лиц с излеченным туберкулезным процессом. Н. А. Бармина и др. [3], изучая АТР у детей различных групп диспансерного учета, выявили у 43,2% детей в IIIБ группе диспансерного учета (клиническое излечение от туберкулеза после ОКЛ) положительные пробы и объясняли этот факт неоправданно ранним переводом в указанную группу. Т. А. Парфенова [12] показала, что у детей с клинически излеченным туберкулезом в 70,0% случаев отмечали положительные пробы с АТР, в связи с чем автор предлагала проводить курсы противорецидивного лечения. В работе А. М. Сенина и др., оценивавших уровень АТР у взрослых больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, обнаружено, что у клинически излеченных пациентов в 72,7% случаев отмечали отрицательные, 22,7% – положительные и 4,6% гиперергические пробы с АТР [17].

Цель исследования: оценить пробу с АТР у пациентов, успешно завершивших ОКЛ, а также изучить влияние клинических, эпидемических и социальных факторов на сохранение активности туберкулезного процесса после завершения эффективного ОКЛ.

Мы намеренно не называем изучаемое состояние латентной инфекцией, хотя, по сути, активность посттуберкулезных изменений, определяемая пробой с АТР, так же как ЛТИ, указывает на наличие туберкулезной инфекции без клинико-рентгенологических и лабораторно-микробиологических проявлений болезни, так как понятие ЛТИ накрепко связано с феноменом инфицирования.

Материалы и методы

На базе ПТД № 5 обследовано 95 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких на разных этапах наблюдения после завершения эффективного ОКЛ. До начала ОКЛ у них была положительная кожная проба с АТР. Среди них: 67 (70,4%) мужчин и 28 (29,5%) женщин в возрасте от 18 до 69 лет (медиана возраста 41,5 года, 95%-ный ДИ 35,5-44,9). Со дня завершения ОКЛ до момента этого исследования прошло от 3 до 29 мес. Все пациенты были разделены на две группы: I группа – 32 пациента со сроком после окончания ОКЛ до 6 мес. (состоящие в I группе диспансерного учета), средний срок окончания ОКЛ составил 3,8 мес. (95%-ный ДИ 3,3-4,3 мес.); II группа – 63 пациента со сроком более 6 мес. (клинически излеченные лица, состоящие в III группе диспансерного учета), средний срок после окончания ОКЛ 14 мес. (95%-ный ДИ 11,6-16,4 мес.).

Для объективной оценки активности туберкулезной инфекции пациентам обеих групп была поставлена кожная проба с АТР [12, 15] и в диспансере проведено комплексное обследование, регламентированное приказом МЗ РФ № 951 [16].

Для того чтобы понять, какие признаки влияют на сохранение положительного результата пробы с АТР после успешного ОКЛ, проанализировали данные об исходной клинической форме, о наличии деструкций, бактериовыделения и лекарственной устойчивости МБТ, токсических побочных реакций на препараты сопутствующих заболеваний. Оценены данные эпидемического анамнеза (наличие контакта, пребывание в местах лишения свободы, степень отягощенности очага инфекции, образованного пациентом) и ряд социальных факторов (уровень образования, семейное положение, наличие вредных привычек).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием программы Microsoft Office Excel. Применяли методы описательной статистики с определением среднего значения выборки, вычислением 95%-ного доверительного интервала, определением достоверности получаемых результатов.

Результаты исследования

В обеих группах доминировали пациенты с отрицательными результатами пробы с АТР –

65,6% (21/32) и 76,2% (48/63) соответственно, причем во II группе таких пациентов было достоверно больше ($p = 0,008$) (табл. 1).

Среди пациентов I группы у 34,4% (11/32) выявлена положительная проба, средний размер папулы – 10 мм, 95%-ный ДИ 6,5-13,3. Во II группе положительную пробу с АТР регистрировали достоверно ($p = 0,02$) реже – 23,8% (15/63), средний размер папулы 13 мм, 95%-ный ДИ 8,4-19,7. Наши результаты совпадали с данными [11], которые показали, что чем дольше срок лечения, тем реже обнаруживаются положительные результаты с АТР.

В обеих группах преобладали пациенты с нормергическими результатами АТР 72,7% (8/11) и 60,0% (9/15), но были зафиксированы и гиперергические пробы с папулой более 15 мм – 27,3% (3/11) и 40,0% (6/15) соответственно.

Если для пациентов I группы сохранение показателя активности туберкулезного процесса можно объяснить малым сроком после ОКЛ, то для лиц, клинически излеченных от туберкулеза и переведенных в III группу диспансерного учета, 23,8% положительных проб с АТР – серьезный повод для углубленного обследования, тщательного наблюдения и, возможно, назначения противорецидивного лечения. Тем более что именно в этой группе 40% положительных результатов АТР были гиперергическими, т. е. свидетельствовали об угрозах рецидива.

Изучение влияния на результат пробы с АТР исходных клинических форм показало, что в I группе среди пациентов с положительными пробами достоверно чаще регистрировали инфильтративный туберкулез – 81,0% (9/11), чем у АТР-отрицательных – 47,6% (10/21), $p < 0,05$. При отрицательных результатах пробы в I группе достоверно чаще обнаруживали очаговый туберкулез легких: 23,8% против 9,0% при положительной пробе, $p < 0,05$. Все 4 пациента I группы с диссеминированным туберкулезом имели отрицательные пробы с АТР. Во II группе статистически достоверного влияния исходных клинических форм, в том числе и диссеминированного туберкулеза, на кожную пробу с АТР не обнаружено.

В литературе есть множество данных о том, что пациенты с тяжелым течением туберкулеза, бактериовыделением, наличием множественной лекарственной устойчивости МБТ, разнообразными

сопутствующими заболеваниями имеют меньше шансов на успешное излечение [5, 7, 24, 26, 32, 42]. Негативное влияние побочных реакций также сказывается на неудачах в лечении [28, 49, 52].

Проведенное исследование обнаружило, что наличие деструкций, идентификация лекарственной устойчивости МБТ, развитие токсических побочных реакций в ходе ОКЛ ни внутри каждой из групп, ни между I и II группами не оказывали влияния на результаты пробы с АТР. Исключение составляет факт бактериовыделения. В I группе исходно выделяли МБТ 59,3% (19/32) пациентов, среди пациентов с положительной пробой с АТР исходное бактериовыделение было у 72,7% (8/11), среди АТР-отрицательных пациентов – у 52,3% (11/21) $p < 0,05$. Во II группе бактериовыделителей было столько же – 58,7% (37/63), но достоверных различий при положительной и отрицательной пробе с АТР не получено.

Не влиял на пробу и объем остаточных посттуберкулезных изменений. В обеих группах частота больших посттуберкулезных изменений была достоверно чаще, чем малых: в I группе – 81,3% против 18,7% ($p < 0,05$), во II группе – 79,4 и 20,6% ($p < 0,05$) соответственно.

Оценка влияния отдельных сопутствующих заболеваний на частоту выявления положительных реакций на пробу с АТР внутри групп не выявила закономерностей. ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, хронический пиелонефрит, неспецифические заболевания легких, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки с одинаковой частотой встречались у пациентов, имевших положительные и отрицательные реакции пробы с АТР. При сравнении между группами по каждой сопутствующей нозологии различий также не выявлено, что, возможно, обусловлено небольшим числом пациентов.

Однако если суммировать все сопутствующие заболевания, то получалось, что в I группе из 11 пациентов с положительной реакцией на пробу с АТР у 7 (63,4%) были сопутствующие заболевания, тогда как среди пациентов с отрицательной реакцией сопутствующая патология была у 38,1%. Во II группе все АТР-положительные пациенты имели сопутствующие заболевания – 100% (15/15); среди АТР-отрицательных лиц сопутствующие болезни были достоверно реже – 83,3%, (40/48 $p < 0,05$).

Таблица 1. Распределение результатов проб с АТР в обеих группах

Table 1. Results of TRA tests in both groups

Результаты проб		I группа		II группа		p_{I-II}
		абс.	%	абс.	%	
Сделано проб		32	100	63	100	
Отрицательные		21	65,6	48	76,2	0,008
Положительные		11	34,4	15	23,8	0,024
Из них	1-15 мм	8	72,7	9	60	0,125
	папула более 15 мм	3	27,3	6	40	0,498

Кроме того, различия в частоте сопутствующих заболеваний между пациентами с положительными результатами АТР в I и II группах также различались – 63,4 и 100% соответственно, $p < 0,05$.

Изучение влияния эпидемических и социальных факторов на активность туберкулезного процесса на разных сроках после успешного окончания ОКЛ показало, что ни факт пребывания в местах лишения свободы, ни эпидемическая отягощенность очагов туберкулеза [14], оцениваемая как интегральный эпидемический показатель, не оказывали влияния на результаты проб с АТР внутри групп. В I группе пациентов, находившихся в местах лишения свободы, было немного – всего двое, по одному пациенту с положительной и отрицательной реакцией на пробу с АТР. Во II группе их было несколько больше – 9,5% (6): АТР-положительные – 13,3% (2) и АТР-отрицательные – 8,3% (4). В обеих группах среди пациентов, имевших положительные пробы с АТР, несколько чаще регистрировали эпидемические очаги III группы отягощенности, однако различия были недостоверны (табл. 2).

Единственным эпидемическим признаком, по которому найдены достоверные различия, был контакт с больным туберкулезом в анамнезе, причем только среди клинически излеченных лиц (II группа): пациенты с положительной пробой с АТР рассказывали о контакте в 40% случаев, тогда как при отрицательных результатах АТР контакт в анамнезе был документирован только у 6,2% ($p < 0,05$). В I группе различия – 27,2% (9) и 4,7% (1) соответственно – были статистически недостоверны, вероятно, из-за малой выборки пациентов (табл. 2).

Оценка социальных признаков как факторов риска сохранения активности туберкулеза после ОКЛ выявила, что уровень образования, наличие вредных привычек (курение, бытовое пьянство, наркомания) не влияли на частоту положительных результатов пробы с АТР ни в I, ни во II группе. Зато семейный статус достоверно соотносился с результатами пробы с АТР (табл. 2). В I группе среди состоящих в браке АТР-отрицательных пациентов было значительно больше (80,9%), чем АТР-поло-

Таблица 2. Частота выявления в группах положительных и отрицательных проб с АТР при наличии разных социальных и эпидемических факторов

Table 2. Detection frequency in the groups with positive and negative results of TRA tests with correlation to various social and epidemic factors

Показатель	I группа			II группа		
	АТР(+)	АТР(-)	Всего	АТР(+)	АТР(-)	Всего
	1	2	3	4	5	6
	$n = 11$	$n = 21$	$n = 32$	$n = 15$	$n = 48$	$n = 63$
Образование						
Высшее	2/18,2%	7/33,3%	9/28,2%	7/46,7%	15/31,3%	22/34,9%
Среднее	9/81,8%	14/66,6% $p_{1-2} > 0,05$	23/71,8%	8/53,3%	33/68,7% $p_{4-5} > 0,05$	41/65,1%
Семейное положение						
Женат/замужем	2/18,2%	17/81,0% $p_{1-2} < 0,05$	19/59,4%	5/33,3%	39/81,25% $p_{4-5} < 0,05$	44/69,8%
Одинок	6/54,5%	1/4,8% $p_{1-2} < 0,05$	7/21,9%	7/46,7%	3/6,25% $p_{4-5} < 0,05$	10/15,9%
Проживает с родителями	3/27,3%	3/14,2% $p_{1-2} > 0,05$	6/18,7%	3/20,0%	6/12,5% $p_{4-5} > 0,05$	9/14,3%
Вредные привычки						
Наркомания	2/18,3%	1/4,8% $p_{1-2} > 0,05$	3/9,4%	2/13,3%	5/10,4% $p_{4-5} > 0,05$	7/11,1%
Н курение	7/63,6%	8/38,1% $p_{1-2} > 0,05$	15/46,9%	9/60,0%	30/62,5% $p_{4-5} > 0,05$	39/61,9%
Бытовое пьянство	1/9,1%	–	1/3,1%	4/26,7%	7/14,6% $p_{4-5} > 0,05$	11/17,5%
Эпидемиологические факторы						
Туб. контакт в анамнезе	3/27,3%	1/4,8% $p_{1-2} > 0,05$	4/12,5%	6/40,0%	3/6,25% $p_{4-5} < 0,05$	9/14,3%
Пребывание в МЛС	1/9,1%	1/4,8% $p_{1-2} > 0,05$	2/6,2%	2/13,3%	4/8,3% $p_{4-5} > 0,05$	6/9,5%
Эпидемическая отягощенность очага						
I	3/27,3%	5/23,8% $p_{1-2} > 0,05$	8/25%	4/26,7% $p_{1-4} > 0,05$	11/22,9% $p_{4-5} > 0,05$	15/23,8% $p_{3-6} > 0,05$
II	5/45,4%	6/28,6% $p_{1-2} > 0,05$	11/34,3%	3/20,0% $p_{1-4} > 0,05$	19/39,6% $p_{4-5} > 0,05$	22/34,9% $p_{3-6} > 0,05$
III	3/27,3%	10/47,6% $p_{1-2} > 0,05$	13/40,7%	8/53,3% $p_{1-4} > 0,05$	18/37,5% $p_{4-5} > 0,05$	26/41,3% $p_{3-6} > 0,05$

жительных (18,0%) ($p < 0,05$). И, напротив, одинокие пациенты этой группы чаще имели положительные пробы – 54,5% против 4,7% ($p < 0,05$). Во II группе наблюдали аналогичную тенденцию: женатые/замужние пациенты чаще имели отрицательные результаты пробы с АТР – 81,2% против 33,3% соответственно ($p < 0,05$); среди одиноких клинически излеченных лиц чаще регистрировали положительные результаты пробы с АТР – 46,5% против 6,2% ($p < 0,05$).

Заключение

Исследование показало, что значительная часть пациентов, успешно завершивших ОКЛ, были действительно полностью излечены, так как у них не только документировали прекращение бактериовыделения и рассасывание очагово-инфильтративных изменений и закрытие деструкций, но и отрицательную реакцию на пробу с АТР.

Тем не менее каждый третий пациент после непосредственного окончания ОКЛ и каждый пятый – после перевода в III группу диспансерного учета имеет положительные результаты пробы с АТР, что, вероятно, может указывать на сохранение метаболически активной популяции МБТ.

Для пациентов, только окончивших ОКЛ, достоверно значимым клиническим фактором, влияющим на сохранение положительной пробы с АТР, является исходная инфильтративная форма туберкулеза, бактериовыделение, что требует проведения дальнейшего тщательного контроля за такими больными.

Во II группе из клинических признаков на активность туберкулезного процесса достоверно влияло только присутствие сопутствующих заболеваний, что делает необходимым принятие определенных клинко-организационных решений (увеличение сроков наблюдения, назначение лечебных мероприятий) для таких пациентов. Среди эпидемических факторов в этой группе статистически значимое отрицательное влияние оказывал только факт документирования контакта в анамнезе.

Среди одиноких пациентов как непосредственно после ОКЛ, так и на отдаленных этапах наблюдения положительные пробы с АТР обнаруживают достоверно чаще. Такие пациенты нуждаются в дополнительном обследовании и, возможно, проведении курсов противорецидивного лечения.

Таким образом, тест с АТР, вероятно, может стать важным показателем для оценки риска рецидива туберкулезного процесса после эффективного завершения ОКЛ.

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., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. и др. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Ч. 2, гл. 1. – Изд. 2-е, перераб. и доп., под ред. акад. РАН и РАМН М. А. Пальцева. – М.: Шико, 2011. – С. 134-152.
2. Аксенова В. А., Моисеева Н. Н., Клевно Н. И., Одинаев В. С., Баронова О. Д. Эффективность различных скрининговых методов раннего выявления туберкулеза у детей и подростков // Вопр. практич. педиатрии. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 9-17.
3. Бармина Н. А., Барышникова Л. А., Шурыгин А. А., Рейхардт В. В. Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 40-41.
4. Васильева И. А. Стратегия борьбы с туберкулезом в РФ в период до 2020 г. // Доклад на X съезде фтизиатров Российской Федерации. 26.05.2015 г. Интернет-источник.
5. Вильдерман А. М. Течение и исходы сочетанных поражений – активного туберкулеза и хронических неспецифических заболеваний легких // Пробл. туб. – 1987. – № 3. – С. 19-22.
6. Зорина М. М. Латентная туберкулезная инфекция у сотрудников противотуберкулезных организаций: диагностика, факторы риска, профилактика: Дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2015. – 26 с.
7. Иванова З. А., Глебова В. Ю., Пасечник А. В., Абдулхаев В. В., Арсентьева Н. В. Сопутствующая туберкулезу патология как причина, осложняющая течение и лечение туберкулеза // Успехи современ. естествознания. – 2011. – № 4. – С. 124-125.
8. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А., Рудыхин И. В., Перельман М. И., Пальцева М. А. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-6 // Молекуляр. медицина. – 2008. – № 4. – С. 28-35.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. et al. *Novye vozmozhnosti skrininga i diagnostiki razlichnykh proyavleniy tuberkuleznoy infektsii u detey i podrostkov v Rossii*. [New opportunities for screening and diagnostics of various manifestations of tuberculous infection in children and adolescents in Russia]. In: Kozhnaya proba s preparatom Diaskintest - novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii. [Skin test with the use of Diaskintest – new opportunities for tuberculous infection identification]. Part 2, ch. 1, 2nd ed., revised and suppl., ed. by M.A. Paltsev, Moscow, Shiko Publ., 2011, pp. 134-152. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Moiseeva N.N., Klevno N.I., Odinec V.S., Baronova O.D. Efficiency of various screening methods of early detection of tuberculosis in children and adolescents. *Vopr. Praktich. Pediatrii*, 2016, vol. 11, no. 4, pp. 9-17. (In Russ.)
3. Barmina N.A., Baryshnikova L.A., Shurygin A.A., Reykhardt V.V. Screening in children and adolescents of III, IV and V health groups with the use of a new diagnostic test. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 40-41. (In Russ.)
4. Vasilieva I.A. Tuberculosis control strategy in Russia till 2020. *Doklad na X s"ezde ftiziatrov Rossiyskoy Federatsii*. [Presentation at the Xth Conference of Russian TB Doctors]. 26.05.2015. [Epub.]
5. Vilderman A.M. Course of the disease and outcomes of concurrent conditions – active tuberculosis and non-specific pulmonary tuberculosis. *Probl. Tub.*, 1987, no. 3, pp. 19-22. (In Russ.)
6. Zorina M.M. *Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya u sotrudnikov protivotuberkuleznykh organizatsiy: diagnostika, faktory riska, profilaktika*. kand. med. nauk. [Latent tuberculous infection in the workers of TB units: diagnostics, risk factors, prevention. Cand. Diss.]. Novosibirsk, 2015, 26 p.
7. Ivanova Z.A., Glebova V.Yu., Pasechnik A.V., Abdulkhaev V.V., Arsentieva N.V. Concurrent conditions of tuberculosis as a cause complicating the course and treatment of tuberculosis. *Uspekhi Sovremen. Estestvoznaniya*, 2011, no. 4, pp. 124-125. (In Russ.)
8. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Pupyshv S.A., Rudykhin I.V., Perelman M.I., Paltseva M.A. New skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-6. *Molekulyar. Meditsina*, 2008, no. 4, pp. 28-35. (In Russ.)

9. Кожная проба с препаратом "ДИАСКИНТЕСТ" – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / под ред. акад. РАН и РАМН М. А. Пальцева. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Шико, 2011.
10. Литвинов В. И. Латентная туберкулезная инфекция – миф или реальность // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 3-9.
11. Литвинов В. И., Слогоцкая Л. В. ДИАСКИНТЕСТ – новый диагностический инструмент для диагностики туберкулеза/Физиология и патология иммунной системы // Иммунофармакогеномика. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 11-21.
12. Парфенова Т. А. Опыт использования в противотуберкулезных учреждениях аллергена туберкулезного рекомбинантного для диагностики туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 49-52.
13. Поддубная Л. В., Чикурова Т. Н., Федорова М. В., Игонина О. В., Дорогань В. А., Зырянова Т. В. Чувствительность кожной пробы с аллергеном туберкулезным у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 4. – С. 16-20.
14. Приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», приложение № 12 «Рекомендации по противоэпидемическим мероприятиям в очагах туберкулеза».
15. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109», 2009.
16. Приказ МЗ РФ от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», 2014.
17. Сенин А. М., Эйсмонт Н. В., Голубев Д. Н. Применение «Диаскинтеста» для оценки активности туберкулезного процесса у контингентов фтизиатрической службы с сочетанной ВИЧ-инфекцией // Вестн. совр. клин. медицины. – 2016. – Т. 9, вып. 4. – С. 101-107.
18. Слогоцкая Л. В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным, содержащим рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулезной инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 45 с.
19. Слогоцкая Л. В., Кочетков Я. А., Сенчихина О. Ю. и др. Динамика кожной пробы (диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 2. – С. 59-63.
20. Слогоцкая Л. В., Овсянкина Е. С., Кочетков Я. А., Стахеева Л. Б. Инфицированность туберкулезом детей и подростков – взгляд через столетие // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 6. – С. 21-28.
21. Слогоцкая Л. В., Филиппов А. В., Кочетков Я. А., Сельцовский П. П., Литвинов В. И. Чувствительность и специфичность Диаскинтеста у больных туберкулезом и нетуберкулезными заболеваниями легких // Рос. мед. журнал. – 2011. – № 4. – С. 15-19.
22. Тюлькова Т. Е., Корначев А. С., Чугаев Ю. П., Кашуба Э. А., Куликова И. Б., Белобородова Н. Г., Андреева Л. В., Козлова А. В., Кашуба Е. В., Хмелева Е. Ф., Молокова О. М. Прогностические критерии перехода латентного туберкулеза в клинически активный // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 7. – С. 29-35.
23. Al-Darraj H. A., Kamarulzaman A., Altice F. L. Latent tuberculosis infection in a Malaysian prison: implications for a comprehensive integrated control program in prisons // BMC public health. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 22.
24. Amita Jain, Pratima Dixit, Rajendra Prasad. Pre-XDR & XDR in MDR and Ofloxacin and Kanamycin resistance in non-MDR *Mycobacterium tuberculosis* isolates // Tuberculosis. – 2012. – Vol. 92, Issue 5. – P. 404-406.
25. Andersen P., Andersen A., Sorensen A. et al. Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice // J. Immunol. – 1995. – Vol. 154, № 7. – P. 3359-3372.
26. Baker M. A., Harries A. D., Jeon C. Y., Hart J. E., Kapur A., Lönnroth K., Ottmani S.-E., Goonesekera S. D., Murray M. B. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review // BMC Med. – 2011. – Vol. 9. – P. 81.
27. Bakir M., Millington K., Soysal A. et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 149, № 11. – P. 777-787.
28. Bloss E., Kuksa L., Holtz T. H., Riekstina V., Skripconoka V., Kammerer S., Leimane V. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000-2004 // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 275-281.
29. Chee C. B., Sester M., Zhang W., Lange C. Diagnosis and treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* // Respiriology. – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 205-216.
9. *Kochnaya proba s preparatom Diaskintest – novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii*. [Skin test with the use of Diaskintest - new opportunities for tuberculous infection identification]. Edited by M.A. Paltsev, 5nd ed., suppl. and amend., Moscow, Shiko Publ., 2011.
10. Litvinov V.I. Latent tuberculous infection – myth or reality? *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 6, pp. 3-9. (In Russ.)
11. Litvinov V.I., Slogotskaya L.V. DIASKINTEST – a new diagnostic tool for tuberculosis diagnosis. Physiology and pathology of the immune system. *Immunofarmakogenomika*, 2011, vol. 15, no. 2, pp. 11-21. (In Russ.)
12. Parfenova T.A. Experience of using recombinant allergen of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnostics of tuberculous infection *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 9, pp. 49-52. (In Russ.)
13. Poddubnaya L.V., Chikurova T.N., Fedorova M.V., Igonina O.V., Dorogan V.A., Zyryanova T.V. Sensitivity of the skin test with tuberculous allergen in TB/HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 4, pp. 16-20. (In Russ.)
14. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation, Annex no. 12 On Recommendations on anti-epidemic measures in the tuberculosis foci. (In Russ.)
15. Edict no. 855 as of 29.10.2009 by the Russian Ministry of Health and Social Development On Changes to Appendix no. 4 to Edict no. 109 as of 21.03.2003 by the Russian Ministry of Health. (In Russ.)
16. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.)
17. Senin A.M., Eysmont N.V., Golubev D.N. Use of Diaskintest for the evaluation of activity of tuberculous infection among the patients of anti-tuberculosis service with concurrent HIV infection. *Vestn. Sovr. Klin. Med.*, 2016, vol. 9, iss., 4, pp. 101-107. (In Russ.)
18. Slogotskaya L.V. *Effektivnost kozhnogo testa s allergenom tuberkuleznym, soderzhaschim rekombinantniy belok ESAT6 CFP10 v diagnostike, vyavlenii i opredelenii aktivnosti tuberkuleznoy infektsii. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Efficiency of skin test with tuberculous allergen containing recombinant protein of ESAT6 CFP10 for diagnostics, detection and defining of the tuberculous infection activity. Doct. Diss.]. Moscow, 2011, 45 p.
19. Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya.A., Senchikhina O.Yu. et al. 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.)
20. Slogotskaya L.V., Ovsyankina E.S., Kochetkov Ya.A., Stakheeva L.B. The incidence of tuberculous infection in children and adolescents – view over the century. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 6, pp. 21-28. (In Russ.)
21. Slogotskaya L.V., Filippov A.V., Kochetkov Ya.A., Seltsovskiy P.P., Litvinov V.I. Sensitivity and specificity of Diaskintest in those suffering from tuberculosis and other non-tuberculous pulmonary diseases. *Ross. Med. Journal*, 2011, no. 4, pp. 15-19. (In Russ.)
22. Tyulkova T.E., Kornachev A.C., Chugaev Yu.P., Kashuba E.A., Kulikova I.B., Beloborodova N.G., Andreeva L.V., Kozlova A.V., Kashuba E.V., Khmeleva E.F., Molokova O.M. Criteria for prognosis of development of latent tuberculosis into clinically active form. *Probl. Tuberkuleza i Bolezni Legkikh*, 2008, no. 7, pp. 29-35. (In Russ.)
23. Al-Darraj H.A., Kamarulzaman A., Altice F.L. Latent tuberculosis infection in a Malaysian prison: implications for a comprehensive integrated control program in prisons. *BMC Public Health*, 2014, vol. 14, no. 1, pp. 22.
24. Amita Jain, Pratima Dixit, Rajendra Prasad. Pre-XDR & XDR in MDR and Ofloxacin and Kanamycin resistance in non-MDR *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Tuberculosis*, 2012, vol. 92, issue 5, pp. 404-406.
25. Andersen P., Andersen A., Sorensen A. et al. Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J. Immunol.*, 1995, vol. 154, no. 7, pp. 3359-3372.
26. Baker M.A., Harries A.D., Jeon C.Y., Hart J.E., Kapur A., Lönnroth K., Ottmani S.-E., Goonesekera S.D., Murray M.B. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med.*, 2011, vol. 9, pp. 81.
27. Bakir M., Millington K., Soysal A. et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact. *Ann. Intern. Med.*, 2008, vol. 149, no. 11, pp. 777-787.
28. Bloss E., Kuksa L., Holtz T.H., Riekstina V., Skripconoka V., Kammerer S., Leimane V. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000-2004. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2010, vol. 14, no. 3, pp. 275-281.
29. Chee C.B., Sester M., Zhang W., Lange C. Diagnosis and treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Respirology*, 2013, vol. 18, no. 2, pp. 205-216.

30. Cliff J.M., Cho J.E., Lee J.S., Ronacher K., King E.C., van Helden P., Walzl G., Dockrell H.M. Excessive cytolytic responses predict tuberculosis relapse after apparently successful treatment // *J. Infect. Dis.* – 2015. Vol. 7. pii: jiv447. [Epub ahead of print]
31. D'Ambrosio L., Dara M., Tadolini M. et al. TB elimination: theory and practice in Europe // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43. – P. 1410-1420.
32. Dheda K., Gumbo T., Gandhi N. R., Murray M., Theron G., Udwadia Z., Migliori G. B., Warren R. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis // *Lancet Respir. Med.* – 2014. – Vol. 2. – P. 321-338.
33. Diel R., Goletti D., Ferrara G., Bothamley G., Cirillo D., Kampmann B., Lange C., Losi M., Markova R., Migliori G. B., Nienhaus A., Ruhwald M., Wagner D., Zellweger P. J., Huitric E., Sandgren A., Manissero D. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37, № 1. – P. 88-99.
34. Diel R., Lodenkemper R., Zellweger J.P. et al. Old ideas to innovate tuberculosis control: preventive treatment to achieve elimination // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 785-801.
35. Dietrich J., Aagaard C., Leah R. et al. Exchanging ESAT6 with TB 10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 6332-6339.
36. Dorman S.E., Belknap R., Graviss E. A. et al. Interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 189. – P. 77-87.
37. Global Tuberculosis Report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. Geneva: World Health Organization, 2016.
38. Kempker R. R., Kipiani M., Mirtskhulava V., Tukvadze N., Magee M. J., Blumberg H. M. Acquired drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and poor outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Emerg. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 992-1001.
39. Kim L., Moonan P. K., Heilig C. M. et al. Factors associated with recurrent tuberculosis more than 12 months after treatment completion // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 49-56(8).
40. Lienhardt C., Fielding K., Hane A. et al. Evaluation of the prognostic value of IFN- γ release assay and tuberculin skin test in household contacts of infectious tuberculosis cases in Senegal // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. 10508.
41. Lin P. L., Flynn J. L. Understanding latent tuberculosis: a moving target // *J. Immunology*. – 2010. – Vol. 185, № 1. – P. 15-22.
42. Lönnroth K., Williams B. G., Jaramillo E. et al. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review // *BMC Public Health*. – 2008. – Vol. 8. – P. 289.
43. Mazurek G. H., Zajdowicz M. J., Hankinson A. L., Costigan D. J., Toney S. R., Rothel J. S. et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in United States Navy recruits using the tuberculin skin test or whole-blood interferon-gamma release assays // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 45, № 7. – P. 826-836.
44. Menzies T., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research march // *Annals. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146. – P. 340-354.
45. Miyata T., Cheigh C. I., Casali N., Goodridge A., Marjanovic O., Kendall L. V., Riley L. W. An adjunctive therapeutic vaccine against reactivation and post-treatment relapse tuberculosis // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30, № 2. – P. 459-465.
46. Mori T., Sakatani M., Yamagishi F. et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon- γ -based assay using new antigens // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 59-64.
47. Munk M., Arend S., Brock I. et al. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis // *J. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 183, № 1. – P. 175-176.
48. Pinto L. M., Grenier J., Schumacher S. G., Denkinger C. M., Steingart K. R., Pai M. Immunodiagnosis of tuberculosis: State of the Art // *Med. Princ. Pract.* – 2012. – № 21. – P. 4-13.
49. Shih T. Y., Ho S. C., Hsiong C. H., Huang T. Y., Hu O. Y. Selected pharmaceutical excipient prevent isoniazid and rifampicin induced hepatotoxicity // *Curr. Drug. Metab.* – 2013. – Vol. 14, № 6. – P. 720-728.
50. Vordermeier H., Chambers M., Cockle P. et al. Correlation of ESAT-6- specific gamma interferon production with pathology in cattle following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination against experimental bovine tuberculosis // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70. – P. 3026-3032.
30. Cliff J.M., Cho J.E., Lee J.S., Ronacher K., King E.C., van Helden P., Walzl G., Dockrell H.M. Excessive cytolytic responses predict tuberculosis relapse after apparently successful treatment. *J. Infect. Dis.*, 2015, vol. 7. pii: jiv447. [Epub ahead of print]
31. D'Ambrosio L., Dara M., Tadolini M. et al. TB elimination: theory and practice in Europe. *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 43, pp. 1410-1420.
32. Dheda K., Gumbo T., Gandhi N. R., Murray M., Theron G., Udwadia Z., Migliori G.B., Warren R. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis. *Lancet Respir. Med.*, 2014, vol. 2, pp. 321-338.
33. Diel R., Goletti D., Ferrara G., Bothamley G., Cirillo D., Kampmann B., Lange C., Losi M., Markova R., Migliori G.B., Nienhaus A., Ruhwald M., Wagner D., Zellweger P.J., Huitric E., Sandgren A., Manissero D. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 37, no. 1, pp. 88-99.
34. Diel R., Lodenkemper R., Zellweger J.P. et al. Old ideas to innovate tuberculosis control: preventive treatment to achieve elimination. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42, pp. 785-801.
35. Dietrich J., Aagaard C., Leah R. et al. Exchanging ESAT6 with TB 10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy. *J Immunol*, 2005, vol. 174, pp. 6332-6339.
36. Dorman S.E., Belknap R., Graviss E.A. et al. Interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, vol. 189, pp. 77-87.
37. Global Tuberculosis Report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. Geneva, World Health Organization, 2016.
38. Kempker R.R., Kipiani M., Mirtskhulava V, Tukvadze N., Magee M.J., Blumberg H.M. Acquired drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and poor outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.*, 2015, vol. 21, no. 6, pp. 992-1001.
39. Kim L., Moonan P.K., Heilig C.M. et al. Factors associated with recurrent tuberculosis more than 12 months after treatment completion. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2016, vol. 20, no. 1, pp. 49-56(8).
40. Lienhardt C., Fielding K., Hane A. et al. Evaluation of the prognostic value of IFN- γ release assay and tuberculin skin test in household contacts of infectious tuberculosis cases in Senegal. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 5, pp. 10508.
41. Lin P.L., Flynn J.L. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J Immunology*, 2010, vol. 185, no. 1, pp. 15-22.
42. Lönnroth K., Williams B.G., Jaramillo E. et al. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. *BMC Public Health*, 2008, vol. 8, pp. 289.
43. Mazurek G.H., Zajdowicz M.J., Hankinson A.L., Costigan D.J., Toney S.R., Rothel J.S. et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in United States Navy recruits using the tuberculin skin test or whole-blood interferon-gamma release assays. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, vol. 45, no. 7, pp. 826-836.
44. Menzies T., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research march. *Annals. Intern. Med.*, 2007, vol. 146, pp. 340-354.
45. Miyata T., Cheigh C.I., Casali N., Goodridge A., Marjanovic O., Kendall L.V., Riley L.W. An adjunctive therapeutic vaccine against reactivation and post-treatment relapse tuberculosis. *Vaccine*, 2012, vol. 30, no. 2, pp. 459-465.
46. Mori T., Sakatani M., Yamagishi F. et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon- γ -based assay using new antigens. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, vol. 170, pp. 59-64.
47. Munk M., Arend S., Brock I. et al. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 2001, vol. 183, no. 1, pp. 175-176.
48. Pinto L.M., Grenier J., Schumacher S.G., Denkinger C.M., Steingart K.R., Pai M. Immunodiagnosis of tuberculosis: State of the Art. *Med. Princ. Pract.*, 2012, no. 21, pp. 4-13.
49. Shih T.Y., Ho S.C., Hsiong C.H., Huang T.Y., Hu O.Y. Selected pharmaceutical excipient prevent isoniazid and rifampicin induced hepatotoxicity. *Curr. Drug Metab.*, 2013, vol. 14, no. 6, pp. 720-728.
50. Vordermeier H., Chambers M., Cockle P. et al. Correlation of ESAT-6- specific gamma interferon production with pathology in cattle following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination against experimental bovine tuberculosis. *Infect. Immun.*, 2002, vol. 70, pp. 3026-3032.

51. World Health Organization (2011) Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. *Policy Statement*. – P. 1-61.
52. Wu S., Zhang Y., Sun F., Chen M., Zhou L., Wang N., Zhan S. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // *Am. J. Ther.* – 2013, Nov 26. [Epub ahead of print]
51. World Health Organization (2011) Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. *Policy Statement*, pp. 1-61.
52. Wu S., Zhang Y., Sun F., Chen M., Zhou L., Wang N., Zhan S. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Ther.*, 2013, Nov 26. [Epub ahead of print]

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Баласанянц Гюар Сисаковна

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
доктор медицинских наук, профессор,
доцент кафедры фтизиатрии.
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.
E-mail: balasanjanz@mail.ru

Скотникова Наталия Вячеславовна

ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5»,
участковый фтизиатр.
195027, Санкт-Петербург, Свердловская набережная,
д. 40 лит. а.
E-mail: le_amore_freedom@mail.ru

Поступила 27.01.2017

FOR CORRESPONDENCE:

Goar S. Balasanyants

S.M. Kirov Military Medical Academy,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Associate Professor of Phthysiology Department.
6, Academician Lebedev St., St. Petersburg, 194044.
E-mail: balasanjanz@mail.ru

Natalya V. Skotnikova

Regional TB Dispensary no. 5,
District Phthysilogist
Lit.a, 40, Sverdlovskaya Nab.,
St. Petersburg, 195027
E-mail: le_amore_freedom@mail.ru

Submitted as of 27.01.2017