

Кожные иммунологические тесты для диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков (аналитический обзор)

Е.С. Овсянкина (detstvocniit@mail.ru), М.Ф. Губкина, Л.В. Панова, Н.В. Юхименко

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, Москва

Резюме

Раннее выявление и диагностика туберкулезной инфекции составляют одну из актуальных проблем фтизиатрии детского возраста, так как основываются чаще всего на совокупности признаков (эпидемических, клинических, рентгенологических, лабораторных) из-за отсутствия возможности получения диагностического материала для микробиологического исследования у большей части пациентов. Иммунологические кожные тесты играют значимую роль в этом процессе, так как определяют возможность формирования групп риска по туберкулезу с последующим проведением дополнительных методов обследования для подтверждения или исключения заболевания.

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, иммунологические кожные тесты

Cutaneous Immunological Tests for the Diagnosis of Tuberculosis Infection in Children and Adolescents (analytical review)

E.S. Ovsyankina (detstvocniit@mail.ru), M.F. Gubkina, L.V. Panova, N.V. Yukhimenko
Federal State Budgetary Institution «Central Research Institute of Tuberculosis», Moscow

Abstract

Early detection and diagnosis of tuberculosis (TB) infections are one of the most urgent problems of childhood TB, as it is based mostly on a set of attributes (epidemiological, clinical, radiological, laboratory) due to lack of the possibility of obtaining diagnostic material for microbiological examination for the majority of patients. Immunological skin tests play an important role in this process as an opportunity to define the formation of high-risk groups for TB, followed by additional methods of inspection to confirm or exclude the disease.

Key words: tuberculosis, diagnostics, immunological skin tests

Более 100 лет назад А. Кальметт и его школа изучали возможность существования в организме человека первичной туберкулезной (ТБ) инфекции в скрытой форме и роли лимфатической системы при туберкулезе для теоретического обоснования иммунизации вакциной БЦЖ [1]. В случаях инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) ослабленной вирулентности и в небольшом количестве при высокой резистентности организма может возникнуть латентный (скрытый) микробизм без видимых клинических проявлений. Скрытая инфекция представляет собой начальную форму взаимодействия возбудителя и макроорганизма, отражая широкую возможность их взаимного адаптационного приспособления. Как факт наличия в организме человека микобактерий туберкулеза при отсутствии клинических признаков заболевания можно дефинировать: болезнь, предболезнь, «здоровое носительство», группа риска? От принятого определения зависит весь комплекс организационных и противотуберкулезных мероприятий, что особенно актуально для специалистов, работающих в детской фтизиатрии [2]. Более 100 лет основная роль в оценке ситуации в детских и подростковых группах населения принадлежала туберкулинодиагностике [2 – 4]. Однако публиковались сведения о том, что при интерпретации результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л (ПМ) существуют проблемы. Проблемы заключались в том, что положительная реакция на пробу могла быть у лиц, инфицированных МБТ, при активной туберкулезной инфекции и активных впервые выявленных изменениях в фазе обратного развития, а также в связи с общностью антигенов в вакцине БЦЖ и туберкулине. Есть также указания на изменение ответной реакции пробы при сопутствующей, прежде всего, аллергической патологии [3, 5 – 9]. По этим причинам в научных работах и директивных документах, в том числе действующих в настоящее время, представлены рекомендации, которые определяют возможность интерпретации результатов ПМ в ряде указанных ситуаций с учетом анамнеза, клинического обследования и лабораторных данных. Так, представлена диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии, определение раннего периода первичного инфицирования, действия врача, в частности, при подозрении на парааллергию [6, 10].

После расшифровки генома микобактерий туберкулеза и на основе новых научных разработок появилась возможность решить некоторые проблемы по интерпретации ПМ. Результаты научных ис-

следований, показавшие, что вирулентный штамм микобактерии туберкулеза при размножении в организме человека и животных секретирует белки-антигены (ESAT-6 и CFP-10), были использованы при создании специфических диагностических тестов, дифференцирующих инфекцию и вакцинацию БЦЖ по оценке продукции интерферона гамма (IGRA – interferon-gamma release assay) *in vitro* в 2 коммерческих версиях: QuantiFERON и ELISPOT [7, 11 – 15].

В России на основе этих же белков (ESAT-6 и CFP-10) был создан препарат для внутрикожной пробы, выявляющей гиперчувствительность замедленного типа – Диаскинтест® – аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) в стандартном разведении, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT (ПАО «Фармстандарт»).

Юридическое обоснование и технические аспекты проведения кожной пробы с препаратом Диаскинтест® представлены в приказе Минздравсоцразвития РФ от 29.10.09 г. «О внесении изменений в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21.03.03. № 109». В соответствии с этим приказом показание к проведению теста и оценку его результатов осуществляет фтизиатр, то есть у пациентов, составляющих группу риска по заболеванию туберкулезом [16].

Такой подход к применению пробы с АТР (Диаскинтест®) согласуется с предложениями ВОЗ по применению тестов IGRA. В руководстве ВОЗ по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией 2015 года [17] представлены новые рекомендации, ориентированные в первую очередь на страны с уровнем доходов высоким либо выше среднего. Для выявления латентной туберкулезной инфекции рекомендуется использовать обе пробы (либо ПМ, либо АТР (IGRA)), при этом речь идет только об определенных группах риска, а не о скрининге населения в целом. В этом же документе говорится, что в странах с низким и средним уровнем доходов заменять ПМ анализом IGRA не следует.

Для принятия решений о методе скрининга на туберкулез необходимо учитывать социально-экономическую и эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу. Как следует из Государственного доклада Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (2014 г.) в Российской Федерации заболеваемость туберкулезом в 5 – 14 раз превышает заболеваемость в других экономически развитых странах [18]. Следует отметить, что для оценки степени распространенности туберкулезной инфекции среди населения, а также в качестве критерия искоренения туберкулеза и перехода на селективный метод иммунизации вакциной БЦЖ эксперты ВОЗ предложили считать ежегодный риск первичного инфицирования детей в возрасте до 14 лет не превышающий 0,05%. [19] В Российской Федерации в 2014 году он составил 1%, что по формуле матема-

тического моделирования К. Стибло является свидетельством эпидемиологического неблагополучия в стране [20].

Безусловно, появление в нашей стране нового диагностического теста (АТР) определяет необходимость по-новому решать вопросы выявления, диагностики туберкулеза и формирования групп риска по заболеванию среди детей и подростков. Это невозможно сделать без ответов на вопросы, которые накопились в процессе внедрения кожного теста с АТР в работу практического здравоохранения, естественно в контексте оценки эпидемической ситуации.

В настоящее время предлагается изменить порядок скрининга здорового детского населения на туберкулез, используя оба туберкулиновых теста (Манту с 2 ТЕ ППД-Л и с АТР), но каждый в разных возрастных группах. Так, с 8-летнего возраста рекомендуется использовать для скрининга только кожную пробу с препаратом АТР [2].

С нашей точки зрения, замена одной методики на другую, в данном случае туберкулиновой ПМ на кожную пробу с АТР для массового скрининга, возможна в том случае, если новая методика превосходит заменяемую по технике проведения, диагностическим возможностям или, по крайней мере, соответствует ей по всем позициям.

Что касается техники проведения туберкулиновых тестов, то она не имеет различий [10, 21] – сохраняется влияние «человеческого фактора», ответственного за технические погрешности при проведении и оценке тестов, прежде всего, при скрининге здоровой группы детского населения. В работах [22 – 26] указывается на технические погрешности при проведении кожных тестов. Эти погрешности могут быть обусловлены негативным эмоциональным состоянием некоторых детей на инъекцию и низким уровнем знаний и навыков среднего медицинского персонала первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), которому отводится основная роль, как при постановке теста, так и при его оценке и отборе на консультацию к фтизиатру. Существующие нормативные документы по обучению среднего медицинского персонала ПМСП проведению массовой вакцинации и иммунологических кожных тестов [27] определяют порядок теоретической и практической подготовки, но качество обучения и применения знаний в работе зависит как от преподавателя, так и от обучающегося лица. Понятие «человеческий фактор» при проведении массовых обследований тесно связано с уровнем организационно-методических мероприятий в конкретном регионе или учреждении и формированием личной ответственности за конечный результат работы.

С нашей точки зрения, влияние «человеческого фактора» резко уменьшается, когда тестирование назначается и оценивается фтизиатром. Именно такой подход был на этапе клинического испытания кожной пробы с АТР и была доказана высо-

кая эффективность теста при использовании его в сформированных по результатам туберкулинодиагностики группах диспансерного наблюдения фтизиатра-педиатра, прежде всего для диагностики туберкулеза и организации превентивной химиотерапии [11, 28, 29].

По данным аналитического обзора статистических показателей за 2011, 2012, 2013 годы [30], применение ПМ позволило выявить соответственно 77,1, 82,6, 82,1% случаев туберкулеза у детей от 0 до 14 лет. Авторы обзора указывают на то, что увеличение эффективности туберкулинодиагностики при выявлении заболевания в указанные годы обусловлено использованием пробы с АТР. Эта позиция подтверждает высокую значимость использования пробы с АТР в группах риска, сформированных по результату ПМ, и последовательного применения тестов (ПМ и с АТР) для выявления заболевания у детей. Такой подход – применение тестов в группах риска и при проведении дифференциальной диагностики – находит большее понимание среди родителей детей, нежели массовые обследования, от которых в последние годы много отказов [2].

Объективными параметрами, именуемыми операционными характеристиками, являются чувствительность и специфичность тестов. Идеальный метод должен обладать 100% чувствительностью и специфичностью. К сожалению, такие тесты встречаются редко [31].

Что касается рассматриваемых иммунологических кожных тестов (ПМ и с АТР), то с определенной долей достоверности можно оценивать только чувствительность тестов, используя сведения о впервые выявленных случаях активного туберкулеза. По этому признаку чувствительность тестов с АТР и ПМ, то есть положительный результат теста у больных туберкулезом, не имеет достоверных различий (АТР – 78 – 97,3% и ПМ – 84 – 100%) [9, 29, 32 – 34]. Но надо иметь в виду, что по положительному результату ни того, ни другого теста диагноз туберкулеза поставить нельзя. Туберкулиновые тесты определяют индивидуальный уровень сенсибилизации организма к МБТ, который может не соответствовать наличию и уровню туберкулезного воспаления. Кроме больных активным туберкулезом, положительный результат ПМ и пробы с АТР может быть: у здоровых лиц инфицированных МБТ, в том числе у тех кто входит в группу риска по развитию туберкулеза; у пациентов с впервые выявленными туберкулезными изменениями в фазе обратного развития без установленной активности процесса. При этом результаты пробы с АТР, также как и ПМ не имеют достоверных различий у лиц указанных групп. Есть лишь указание, что у лиц, заболевших туберкулезом, гиперергическая реакция на АТР отмечается несколько чаще (79,8%), чем на ПМ (52,8%) [35].

Что касается оценки специфичности ПМ и пробы с АТР (отрицательный результат у здоровых

в отношении туберкулезной инфекции лиц), то объективная оценка ее не возможна, так как здоровыми считаются дети с латентной инфекцией и без нее. Готового «золотого» стандарта для диагностики латентной туберкулезной инфекции нет. В то же время отрицательный результат по пробе с АТР может быть у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, когда невозможно предсказать разовьется заболевание или нет. У детей с впервые выявленными процессами в фазе обратного развития (кальцинация внутригрудных лимфатических узлов, очаговые изменения в легких в фазе уплотнения и кальцинации) тоже может быть отрицательный результат на определенном этапе заболевания, так как первичные процессы у детей не редко протекают волнообразно. По данным литературы, у 8 – 16% пациентов с положительным результатом ПМ на момент выявления заболевания реакция на АТР была отрицательной [36 – 37].

Важно оценить насколько корректно представление о более высоких возможностях кожной пробы с АТР по сравнению с ПМ?

Сравнительная характеристика тестов по аннотациям к ним и публикациям показывает, что основное различие заключается в том, что АТР отражает только достаточно высокую специфическую сенсибилизацию организма пациента на белки-антигены ESAT-6 и CFP-10, которые секретируются МБТ в активной или поздней стадии размножения. Уже этот факт ограничивает возможности кожной пробы с АТР в определении инфицирования МБТ, в том числе раннего периода первичной туберкулезной инфекции. Кроме того, появление у ребенка положительной реакции на АТР бывает часто позже, чем на ПМ. Это свидетельствует не столько о латентном микробизме сколько о развивающейся инфекции. В тоже время ПМ отражает наличие в организме МБТ при любом профиле генов независимо от стадии инфекции и прогрессирования заболевания. Поэтому только по результату ПМ можно проводить отбор на иммунизацию вакциной БЦЖ; определять показатель инфицированности населения МБТ и ежегодный риск первичного инфицирования (эпидемиологические показатели для оценки и прогнозирования эпидемической ситуации по туберкулезу). ПМ с определенной долей достоверности позволяет установить поствакцинальную аллергию, инфицирование МБТ, полноценно формировать группы риска по заболеванию туберкулезом, прежде всего, выделять детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции [10, 11, 32, 35, 37 – 41].

В целом диапазон положительных характеристик и диагностических возможностей у ПМ шире, чем у АТР особенно при оценке результатов ПМ в динамике. Данные официальной статистики всегда свидетельствовали о том, что 80 – 85% впервые заболевших детей выявлялись по результату туберкулинодиагностики с пробой Манту 2 ТЕ ППД-Л [2].

При этом надо учесть, что КТГ органов грудной клетки при дополнительном обследовании до 2010 года использовалась крайне редко и не являлась обязательной в группах риска.

Мнение [42 – 45] о пробе с АТР как более эффективной для массового обследования, чем ПМ, обосновывается тем, что ПМ дает много «ложноположительных» реакций (63,6%) и, соответственно, определяет низкое качество диагностической работы, не является убедительным. Авторы этих работ не учитывают, что в соответствии с директивными документами [10, 27], по результату туберкулинодиагностики только 14% детей и 9% подростков направляются в диспансер к фтизиатру как группа риска [38]. Эти результаты сопоставимы и не отличаются от таковых при отборе пациентов с положительным результатом кожной пробы с АТР, полученном при массовом обследовании, которые тоже являются группой риска по развитию заболевания и подлежат обследованию у фтизиатра. Так по опубликованным данным при использовании АТР для скрининга обследованию у фтизиатра подлежали 10,8 – 14,1% детей с сомнительным и положительным результатом на тест [44, 46].

Следует обратить внимание на то, что сведения, представленные в литературе по диагностической значимости кожной пробы с АТР и обобщенные как доказательная база для создания директивного документа по ее применению для скрининга, основаны на результатах исследований, которые не проводились по единому протоколу, то есть не являлись многоцентровыми [42 – 44, 46]. Так, в этих исследованиях не предусмотрено сравнение кожных тестов (проба Манту и АТР) у одного и того же контингента детей, не обеспечены контроль, стандарт оценки результата каждого теста по имеющимся директивным документам по формированию групп риска по туберкулезу. Нет отдаленных результатов наблюдения, которые бы позволили определить причины развития заболевания, вклад кожных тестов в диагностический процесс и сформировать дополнительные группы риска. Кроме того, в группах риска для каждого теста должен быть одинаковый подход к последующему рентгенологическому обследованию, которое занимает ведущую, по отношению к кожным тестам, позицию по выявлению туберкулеза. Этот принцип не был соблюден и в тех работах, где одновременно проводились оба теста, что позволяет считать эти результаты не корректными, так как известно, что на оценку диагностических возможностей тестов, в данном случае проба с АТР, существенное влияние оказывает дополнительная информация (КТ) [31].

В работах, результаты которых обосновывают использование пробы с АТР для выявления и диагностики туберкулеза при массовом обследовании детского населения [44 – 47], высокий риск систематических ошибок. В исследованиях сравниваются сомнительные и положительные результаты тестов. При этом не учитывается тот факт, что по ре-

зультатам пробы с АТР – все пациенты с сомнительным и положительным результатом теста относятся к группе риска, что касается пробы Манту, то это только пациенты с изменениями чувствительности к туберкулину (VI А, Б, В группы диспансерного учета (ДУ)). Оценивая результативность тестов, авторы сравнивают число выявленных случаев туберкулеза из общего числа пациентов, обследованных ПМ (0,003%), а не из числа обследованных лиц, взятых для наблюдения в VI группу диспансерного наблюдения (0,1%). Последний результат сравним с показателем выявления патологии по положительному результату пробы с АТР при скрининге детского населения (0,1%). Следует обратить внимание на то, что положительный результат пробы с АТР в VI группе ДУ составил 6%, а при скрининге вместе с сомнительными результатами – 1,1%. Проводилось сравнение результатов кожной пробы с АТР и ПМ, проведенной в предыдущем году, в том числе при проведении фармакоэкономического анализа [44 – 46]. Кроме того, положительный результат пробы с АТР является основанием для последующего исследования органов грудной клетки методом КТГ, а лицам, вошедшим в группы риска по результату пробы Манту, проводилась только обзорная рентгенограмма [47 – 51].

Неравнозначные условия и некорректное формирование групп наблюдения приводят к искажению и неправильной интерпретации результатов исследования, соответственно, увеличивается вероятность неправильных выводов и рекомендаций в целом.

Об этом свидетельствуют данные о том, что у части детей из групп риска, которые длительно наблюдались в противотуберкулезном диспансере и которым проводилось в соответствии с директивными документами только традиционное рентгенологическое обследование, туберкулезные изменения, прежде всего малые, во внутригрудных лимфатических узлах и легких не были выявлены. Впервые проведенные кожная проба с АТР и КТГ при положительном результате теста позволили выявить процессы в фазе обратного развития, в том числе с сохраняющейся активностью выявленных изменений [37, 45]. Есть лишь единичные работы об использовании КТГ у пациентов из групп риска по результату ПМ, при этом локальные формы ТБ выявлены в 42,2% случаев у пациентов с гиперергической реакцией на ПМ [30]. Результат свидетельствует о достаточно высокой эффективности выявления туберкулеза у детей этой группы при использовании для диагностики КТГ. Это согласуется с данными литературы [37, 53], что наиболее часто туберкулез выявляется по результату КТГ при гиперергической реакции на оба теста (ПМ и АТР). В работе Л.В. Слоговой показано, что наиболее часто ТБ обнаруживается у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции и в этой группе детей чаще, чем в других группах риска отмечается положительная реакция на АТР [29].

Обращают на себя внимание и сведения о том, что у 18,5% детей, взятых на учет в VI А группу ДУ и первоначально отрицательно реагирующих на тест с АТР, через 3 – 6 месяцев результат становился сомнительным или положительным, в VI Б – у 51,6% пациентов, в VI В – у 36% [37]. У 4% детей из контакта с больным туберкулезом через 3 – 6 месяцев отмечена конверсия отрицательного результата кожной пробы с АТР – в положительный результат [35]. Эти данные говорят о необходимости формирования групп риска и повторного (в течение года) тестирования с АТР в этих группах.

Учитывая приведенные данные, возникают вопросы: будут ли различия в выявлении заболевания у детей, если всем им проводить КТГ в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции независимо от реакции на АТР и с гиперергической реакцией на пробу Манту? Какой величиной будут исчисляться упущенные возможности предупреждения локальной формы туберкулеза при массовом скрининге с применением АТР 1 раз в год?

Однако следует учесть, что в настоящее время в противотуберкулезных учреждениях, особенно в отдаленных от центра России территориях и сельской местности доступность КТГ, ограничена. Поэтому положительный результат АТР позволяет сделать отбор на КТГ с наибольшим эффектом прежде всего в группах риска по результату туберкулинодиагностики и из очагов инфекции. Таким образом, среди этого контингента увеличивается возможность своевременного выявления заболевания и, соответственно, уменьшается вероятность выявления случаев активного туберкулеза и фазе обратного развития [37, 42, 46, 54]. Однако если дети с положительным результатом на АТР не будут обследованы методом КТГ, то вероятность выявления заболевания не может быть выше, чем при стандартном обследовании ПМ.

Приведенные нами данные определяют необходимость проведения многоцентрового исследования с соблюдением протокола, определяющего равные условия для применения и оценки – результативности каждого теста, включая отдаленные результаты исследования, характеризующие, прежде всего, не выявление заболевания. Результаты такого исследования позволят объективно оценить вклад каждого из тестов, а также варианты их совместного использования при обнаружении ТБ у детей и формировании групп риска по туберкулезу.

Что касается вопроса об определении активности выявленных изменений, прежде всего в фазе обратного развития (кальцинация, уплотнение), то АТР, также как и ПМ, не позволяет однозначно оценить активность процесса при установлении «малых форм» туберкулеза из-за отсутствия достоверных различий для активного и неактивного процесса по результату пробы с АТР. Это подтверждается сложностью определения диспансерной группы наблюдения детей с впервые выявленными изменениями в фазе обратного развития при положи-

тельной реакции на кожный тест с АТР (I или III А группы) [55, 56]. В аналитическом обзоре [30] указывается на то, что в 2012 – 2014 годах число выявленных случаев активного туберкулеза из III А группы ДУ растет и в 2013-2014 годах составило около 300 на 100 тыс. численности этой группы ДУ.

Среди пациентов с положительной реакцией на АТР активность процесса при «малой форме» туберкулеза установлена в 28,6% случаев при наличии триады симптомов: признаки интоксикации, изменения в анализе крови, гиперергическая реакция на ПМ (VI Б группа ДУ). У большинства пациентов с положительной реакцией на АТР (71,4%) малые очаговые изменения в легких были отнесены к процессам с сомнительной активностью (0 группа ДУ) [57].

В целом, интерпретация положительного результата АТР с точки зрения отрицания или подтверждения активности процесса у пациентов с локальной формой туберкулеза в фазе обратного развития (уплотнение, кальцинация) должна проводиться с учетом эпидемиологического анамнеза, оценки клинического состояния пациента, динамики КТ органов грудной клетки, реакции на ПМ и пробы с АТР в динамике. Положительный результат на пробу с АТР может быть обусловлен длительностью циркуляции Т-клеток иммунологической памяти и не всегда свидетельствует об активности выявленных изменений, иммунологическая память может увеличивать интервал нормализации туберкулиновых тестов, в том числе с АТР. Сохранение положительной реакции на АТР у детей, инфицированных МБТ без локальной формы туберкулеза, после превентивной химиотерапии (ПХТ) возможно при наличии в окружении ребенка больного туберкулезом [55, 56].

Кожная проба с АТР имеет большое значение для дифференцированного подхода к проведению ПХТ у пациентов из групп риска, сформированных по результату туберкулинодиагностики. Результаты исследований свидетельствуют о возможности проведения ПХТ только пациентам с положительным результатом теста [35, 58, 59].

Совместное использование ПМ и пробы с АТР при проведении дифференциальной диагностики показало, что при неспецифической патологии в 87,2 – 100% случаев при положительном результате ПМ результат пробы с АТР был отрицательным [25, 60]. Это несомненное достоинство пробы с АТР при проведении дифференциальной диагностики у лиц, инфицированных МБТ. Однако нельзя ставить в основу диагностического процесса результат теста. При скрининговом исследовании в соматическом стационаре только у четверти пациентов с положительным результатом АТР выявляются туберкулезные изменения разной активности [3]. В тоже время 15 – 16% пациентов с неспецифической патологией имеют положительный результат АТР [60].

Кожные туберкулиновые тесты являются дополнительными критериями для постановки диагноза,

их результаты и положительные, и отрицательные могут быть при туберкулезе, при неспецифической патологии и у здоровых лиц. Факт туберкулеза может быть подтвержден или исключен после сбора анамнеза, анализа клинических, рентгенологических, лабораторных данных.

Заключение

В алгоритме выявления и диагностики туберкулеза, представленные кожные тесты взаимно дополняют друг друга и не могут быть взаимозаменяемыми. ПМ позволяет определить наличие инфицирования МБТ и включить пациента к группе риска по туберкулезу, обладает широким спектром диагностических возможностей в динамике.

Проба с АТР имеет диагностическую ценность и востребованность в группах риска по развитию туберкулеза (контакт, изменение чувствительности на ПМ, социальные предпосылки, заболевания со

сходной клинико-рентгенологической картиной). Иммунологические кожные пробы (ПМ и АТР) не позволяют судить об активности выявленных изменений при «малых формах» заболевания. Только совокупная оценка анамнеза заболевания, его клинической картины и течения, оценка результатов параклинических исследований и результатов обоих тестов позволяет дать правильное направление диагностическому процессу.

Использование для скрининга населения только пробы с АТР не позволит в полном объеме формировать группы риска по заболеванию туберкулезом. Необходимо проведение многоцентрового исследования для объективной оценки возможностей и вклада в диагностический процесс обоих кожных тестов и получения ответов на существующие вопросы. Все это позволит представить алгоритм и мониторинг использования рассматриваемых тестов в практической работе фтизиатра и врача общей практики.

Литература

1. Calmette A, Querin C. et Deleardre A. Origine intestinale des adenopathies tracheobronchiques tuberculeuses. C. Rendus des sciences. 1906;142: 1136 – 1139.
2. Мейснер А.Ф., Овсянкина Е.С., Стахеева Л.Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008; 6: 29 – 32.
3. Лебедева Л.В., Грачева С.Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза у детей. Пробл. туб. и болезней легких. 2007; 1: 5 – 9.
4. Митинская Л.А. Новые технологии при профилактике, выявлении, диагностике и лечении туберкулеза у детей. Пробл. туб. 2003; 1: 19 – 25.
5. Авербах М.М., Губкина М.Ф., Овсянкина Е.С., Серебрякова Т.В. Туберкулинодиагностика у детей с отягощенным аллергическим анамнезом. Пробл. туберкулеза. 2008; 5: 25 – 29.
6. Янченко Е.Н., Греймер М.С. Туберкулез у детей и подростков. Руководство для врачей. Санкт-Петербург; 1999.
7. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161 (4 Pt. 1): 1376 – 1395.
8. Andersen P, Doherty T., Pai M., Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? Trends Mol. Med. 2007; 13: 175 – 182.
9. Hsu K. Tuberculin reaction in children treated with isoniazid. Am. J. Dis. Child. 1983; 137: 1090 – 1092.
10. Приказ Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
11. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции М.А. Пальцев, ред. Москва; ОАО «Издательство «Медицина»; 2010: 176.
12. Andersen P. Vaccine strategies against latent tuberculosis infection. Trends Microbiol. 2006. doi:10/1016/j. tim.2006.11.008
13. Dietrich J., Aagaard C., Leah R., Olsen A.W., Stryhn A., Doherty T.M., Andersen, P. Exchanging ESAT6 with TB10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy. J. Immunol. 2005; 174: 6332 – 9633.
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 March. Annals of Internal. Medicine. 2007; 146: 340 – 354.
15. Orme M. The latent tuberculosis bacillus (It let you know if I ever meet one). Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2001; 5: 589 – 593.
16. Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г.»
17. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. ВОЗ. 2015: 36.
18. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Российской Федерации в 2013 г.: Государственный доклад. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2014.
19. Горохов М.С., Корнеев М.Л. Вакцинопрофилактика туберкулеза: перспективы, задачи, осложнения. Медицинский алфавит. Эпидемиология и санитария. 2009; 2.
20. Styblo K., Bumgamer J.R. Tuberculosis can be controlled with existing technologies: evidence. The Hague: Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report. 1991: 60 – 72.
21. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
22. Аксенова В.А., Пучков К.Г. Проблемы детского туберкулеза и перспективы развития фтизиопедиатрии. Туберкулез и экология. 1993; 1: 21 – 25.
23. Александрова Е.Н., Морозова Т.И., Докторова Н.П. Дефекты профилактики и выявления туберкулеза у детей и подростков на амбулаторном этапе. Туберкулез и болезни легких. 2011; 1: 3 – 5.
24. Борисова Н.К., Грачева Р.П., Заховаева Е.Н., Морозова Н.А. Выявление туберкулеза у детей из групп риска в условиях специализированного стационара. Проблемы туберкулеза. 1995; 1: 8 – 10.
25. Бородулина Е.А., Амосова Е.А., Козлова О.С., Ахмерова Т.Е. Прик-тест при массовой туберкулинодиагностике. Туберкулез и болезни легких. 2011; 4: 66.
26. Митинская Л.А. Туберкулинодиагностика (лекция). Проблемы туберкулеза. 1998; 3: 76 – 77.
27. Санитарно-Эпидемиологические правила СП 3.1.2.3114-13 (№ 60 от 22.10.13) Профилактика туберкулеза.
28. Рекомендации по применению кожной пробы с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкн в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения (Диаскинтест) для идентификации туберкулезной инфекции у детей и диспансерного наблюдения в противотуберкулезных учреждениях. Методические рекомендации. Москва; 2010.
29. Слогодская Л.В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулезной инфекции: Дис...д-ра. мед. наук. Москва; 2011: 45.
30. Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. Москва; 2015.
31. Васильев А.Ю., Малый А.Ю., Серов Н.С. Анализ данных лучевых методов исследования на основе принципов доказательной медицины: учебное пособие. 2008.
32. Слогодская Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б. и др. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. Туберкулез и болезни легких. 2010; 1: 10 – 15.
33. Слогодская Л.В., Иванова Д.А., Кочетков Я.А., Куликовская Н.В., Ванеева Т.В., Филиппов А.В. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом,

- содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, и лабораторного теста QuantiFERON - GIT. Туберкулез и болезни легких. 2012; 10: 27 – 32.
34. Pai M., Kalantri S., Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. Expert Rev. Mol. Diagn. 2006; 6: 413 – 432.
 35. Слогодкая Л.В., Овсянкина Е.С., Кочетков Я.А., Стахеева Л.Б. Инфицированность туберкулезом детей и подростков – взгляд через столетие. Туберкулез и болезни легких. 2011; 3: 21 – 28.
 36. Бородулина Е.А., Ахмерова Т.Е., Карпов О.И., Амосова Е.А. Персонализированный подход к диагностике туберкулеза при трудно интерпретируемых результатах туберкулинодиагностики. Туберкулез и болезни легких. 2014; 8: 24 – 25.
 37. Губкина М.Ф., Овсянкина Е.С., Ершова Н.Г., Хохлова Ю.Ю., Ерохин В.В. Новые технологии в диагностике туберкулеза у подростков из групп риска. Туберкулез и болезни легких. 2011; 4: 112.
 38. Слогодкая Л.В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность. Туберкулез и болезни легких. 2013; 5: 39 – 46.
 39. Behr M., Wilson M., Gill W., Salamon H., Schoolnik G.K., Rane S. et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. Science. 1999; 284: 1520 – 1523.
 40. Covert V., Spenser J., Orme I., Belisle J. The application of proteomics in defining the T cell antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. Proteomics. 2001; 1: 574 – 586.
 41. Dillon T.M., Alderson C., Day C., Lewinson D.M., Coler R., Bement T. et al. Molecular characterization and human T-cell responses to a member of a novel *Mycobacterium tuberculosis* mtb39 gene family. Infect. Immun. 1999; 67: 2941 – 2950.
 42. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевню Н.И., Долженко Е.Н., Сокольская Е.А. Актуальные вопросы скрининга детей на туберкулез. Туберкулез и болезни легких. 2013; 6: 7 – 9.
 43. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Севостьянова Т.А., Клевню Н.А. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания. Туберкулез и болезни легких. 2014; 31: 40 – 46.
 44. Барышникова Л.А., Лебедева Н.О., Каткова Л.И., Вдовенко С.А., Илясова Э.В., Крюкова А.М. Опыт новой технологии скрининга детей и подростков на туберкулезную инфекцию в Самарской области. Туберкулез и болезни легких. 2012; 11: 27 – 31.
 45. Долженко Е.Н. Значение аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтеста) в выявлении активного туберкулеза у детей. Туберкулез и болезни легких. 2012; 9: 31 – 36.
 46. Моисеева Н.Н., Аксенова В.А., Одинец В.С. Эффективность кожного теста «Диаскинтест» у детей при массовых осмотрах на туберкулез. Фармакоэкономический анализ. Туберкулез и болезни легких. 2014; 2: 45 – 52.
 47. Зубова Е.Д., Мотанова Л.Н. Анализ результатов массовой туберкулинодиагностики у детей в Приморском Крае. Туберкулез и болезни легких. 2011; 4: 157 – 158.
 48. Иконина И.В., Корниенко С.В., Кондрашова Л.В., Однолько О.В., Сквозгирд И.Н. Анализ применения пробы с Диаскинтестом, как скринингового метода обследования детей на туберкулез. Туберкулез и болезни легких. 2014; 8: 43 – 44.
 49. Ананьев С.М., Зайцева Е.В., Корнева Н.В., Старшинова А.А. Возможности диагностики латентной туберкулезной инфекции у детей в условиях противотуберкулезного диспансера. Туберкулез и болезни легких. 2014; 8: 12 – 13.
 50. Довгало И.Ф., Корнева Н.В., Старшинова А.А., Овчинникова Ю. Э., Ананьев С.М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей на территории Северо-Западного региона России при внедрении в диагностику туберкулеза кожной пробы с Диаскинтестом и компьютерной томографии. Туберкулез и болезни легких. 2015; 1: 4 – 9.
 51. Старшинова А.А., Буцацкая Л.А., Павлова М.Ф., Довгало И.Ф. Комплексная диагностика локальных форм туберкулеза у детей. Туберкулез и болезни легких. 2011; 76: 21 – 23.
 52. Кузьмина И.К., Губкина М.Ф. Алгоритм обследования детей и подростков с гиперергической чувствительностью к туберкулину. Туберкулез и болезни легких. 2010; 1: 20 – 24.
 53. Александрова Е.Н., Морозова Т.И. Туберкулез у детей школьного возраста (7 – 14 лет). Туберкулез и болезни легких. 2014; 8: 10 – 11.
 54. Фатыхова Р.Х., Валиев Р.Ш. Роль пробы с Диаскинтестом в диагностике туберкулеза среди детей в республике Татарстан. Туберкулез и болезни легких. 2011; 5: 198.
 55. Богородская Е.М., Севостьянова Т.А., Стерликов С.А., Пучков К.Г., Климов Г.В. Причины гипердиагностики активного туберкулеза у детей в современных условиях. Туберкулез и болезни легких. 2013; 6: 17 – 18.
 56. Иконина И.В., Корниенко С.В., Кондрашова Л.В., Однолько О.В., Сквозгирд И.Н. Опыт применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у детей Воронежской области. Туберкулез и болезни легких. 2014; 7: 54 – 59.
 57. Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Петракова И.Ю., Юхименко Н.В. Клинико-рентгенологическая характеристика малых очаговых изменений в легких, выявленных методом компьютерной томографии у детей из диспансерных групп риска по заболеванию туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2014; 8: 31 – 32.
 58. Казимирова Н.Е., Волчкова И.В., Панкратова Л.Э. Проведение противорецидивной химиотерапии детям и подросткам с посттуберкулезными изменениями с учетом результата пробы с Диаскинтестом. Туберкулез и болезни легких. 2014; 8: 46 – 47.
 59. Мотанова Л.Н., Коваленко Г.Е., Попова Ю.В. Опыт применения Диаскинтеста на территории с неблагоприятной эпидемической ситуацией. Туберкулез и болезни легких. 2014; 4: 34 – 39.
 60. Овсянкина Е.С., Ерохин В.В., Губкина М.Ф., Ершова Н.Г., Хохлова Ю.Ю. Опыт применения ДИАСКИНТЕСТА для дифференциальной диагностики туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний органов дыхания у детей и подростков. Туберкулез и болезни легких. 2011; 5: 81.

References

1. Calmette A, Querin C. et Deleardre A. Origine intestinale des adenopathies tracheobronchiques tuberculeuses. C. Rendus des sciences. 1906;142: 1136 – 1139.
2. Meisner A.F., Ovsyankina E.S., Stakheyeva L.B. Tuberculin children. The hidden (latent) tuberculosis infection? Problems of Tuberculosis and Lung Disease. 2008; 6: 29 – 32.
3. Lebedeva L.V., Gracheva S.G. Sensitivity to tuberculin and *Mycobacterium tuberculosis* infection in children. Problems of Tuberculosis and Lung Disease. 2007; 1: 5 – 9.
4. Mitinskaya L.A. New technologies for the prevention, detection, diagnosis and treatment of TB in children. Problems of Tuberculosis and Lung Disease. 2003; 1: 19 – 25.
5. Auerbach M.M., Gubkina M.F., Ovsyankina E.S., Serebryakova T.V. Tuberculin diagnosis in children with a history of allergic history. Problems of Tuberculosis and Lung Disease. 2008; 5: 25 – 29.
6. Yanchenko E.N., Greymmer M.S. Tuberculosis in children and adolescents. Guidelines for doctors. St. Petersburg; 1999.
7. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161 (4 Pt. 1): 1376 – 1395.
8. Andersen P., Doherty T., Pai M., Welding K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? Trends Mol. Med. 2007; 13: 175 – 182.
9. Hsu K. Tuberculin reaction in children treated with isoniazid. Am. J. Dis. Child. 1983; 137: 1090 – 1092.
10. Order of the Russian Ministry of Healthcare N 109 of 21 March 2003 «On improvement of TB control activities in the Russian Federation».
11. Skin testing with the «Diaskintest®» – new opportunities for identifying *M. tuberculosis* infection M.A. Palcev, ed. Moscow; Medicine; 2010: 176.
12. Andersen P. Vaccine strategies against latent tuberculosis infection. Trends Microbiol. 2006. doi:10.1016/j.tim.2006.11.008
13. Dietrich J., Aagaard C., Leah R., Olsen A.W., Stryhn A., Doherty T.M., Andersen, P. Exchanging ESAT6 with TB10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy. J. Immunol. 2005; 174: 6332 – 6333.
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 March. Annals of Internal Medicine. 2007; 146: 340 – 354.
15. Orme M. The latent tuberculosis bacillus (I'll let you know if I ever meet one). Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2001; 5: 589 – 593.
16. Order of the Healthcare Ministry of Russia from 29.10.2009 N 855 «On Amendments to annex number 4 to the Russian Ministry of Health order of March 21, 2003»
17. Guidelines for management of patients with latent tuberculosis infection. WHO. 2015: 36.
18. On the state sanitary and epidemiological welfare of the Russian Federation in 2013. State report. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. 2014.
19. Gorokhov M.S., Korneev M.L. Tuberculosis Vaccine: prospects, problems, complications. Medical alphabet. Epidemiology and sanitation. 2009; 2.
20. Styblo K., Bumgamer J.R. Tuberculosis can be controlled with existing technologies: evidence. The Hague: Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report. 1991: 60 – 72.
21. Order of the Russian Ministry of Healthcare N 951 of 12.29.2014 «On Approval of the recommendations on improving the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis».

22. Aksenova V.A., Puchkov K.G. Childhoods TB problems and prospects of ftziopediatry. *Tuberculosis and ecology*. 1993; 1: 21 – 25.
23. Aleksandrova E.N., Morozova T.I., Doktorova N.P. Defects in the prevention and detection of tuberculosis in children and adolescents at the outpatient stage. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2011; 1: 3 – 5.
24. Borisova N.K., Gracheva R.P., Zahovaeva E.N., Morozova N.A. Identification of TB in children at risk in a specialized hospital. *Problems of tuberculosis*. 1995; 1: 8 – 10.
25. Borodulina E.A., Amosova E.A., Kozlova O.S., Akhmerova I.E. Prick test with mass tuberculin. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2011; 4: 66.
26. Mitinskaya L.A. Tuberculin (lecture). *TB problems*. 1998; 3: 76 – 77.
27. Sanitary rules SP 3.1.2.3114-13 (№ 60 from 10.22.13) Prevention of Tuberculosis.
28. Recommendations for the use of skin testing with the drug recombinant allergen TB 0.2 microns in 0.1 ml solution for intradermal (Diaskintest) to identify tuberculosis infection in children and of follow-up in TB facilities. Guidelines. Moscow; 2010.
29. Слогоцкая Л.В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулезной инфекции: Slogotskaya L.V. The effectiveness of allergen skin test TB recombinant containing recombinant protein CFP10-ESAT6, in the diagnosis, detection and determination of the activity of tuberculous infection. PhD of med. sci. diss. Moscow; 2011: 45.
30. Tuberculosis in the Russian Federation 2012/2013/1014 years. Analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation. Moscow; 2015.
31. Vasiliev A.Yu., Maliy A.Yu., Serov N.S. Data analysis of radiological methods of research based on the principles of evidence-based medicine: a tutorial. 2008.
32. Slogotskaya L.V., Litvinov V.I., Filippov A.V., Kochetkov Ya.A., Seltsovsky P.P., Stakheeva L.B. et al. The sensitivity of the new skin test (Diaskintesta®) for tuberculosis infection in children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2010; 1: 10 – 15.
33. Slogotskaya L.V., Ivanova D.A., Kochetkov Ya.A., Kulikovskaya N.V., Vaneeva T.V., Filippov A.V. Comparative results of skin test with a preparation containing a recombinant protein CFP-10-ESAT-6 and the laboratory test QuantiFERON - GIT. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2012; 10: 27 – 32.
34. Pai M., Kalantri S., Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2006; 6: 413 – 432.
35. Slogotskaya L.V., Ovsyankina E.S., Kochetkov Ya.A., Stakheeva L.B. Infection with tuberculosis of children and adolescents – look over a century. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2011; 3: 21 – 28.
36. Borodulina E.A., Akhmerova T.E., Karpov O.I., Amosova E.A. Personalized approach to the diagnosis of tuberculosis when it is difficult interpretable results tuberkulinodiagnostki. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2014; 8: 24 – 25.
37. Gubkina M.F., Ovsyankina E.S., Ershova N.G., Khokhlova U.U., Erokhin V.V. New technologies in the diagnosis of tuberculosis in adolescents at risk. *Tuberculosis and Lung Disease* 2011; 4: 112.
38. Slogotskaya L.V. Cutaneous immunological tests for tuberculosis - the history and the present. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2013; 5: 39 – 46.
39. Behr M., Wilson M., Gill W., Salamon H., Schoolnik G.K., Rane S. et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science*. 1999; 284: 1520 – 1523.
40. Covert B., Spenser J., Orme I., Belisle J. The application of proteomics in defining the T cell antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. *Proteomics*. 2001; 1: 574 – 586.
41. Dillon T.M., Alderson C., Day C., Lewinsohn D.M., Coler R., Bement T. et al. Molecular characterization and human T-cell responses to a member of a novel *Mycobacterium tuberculosis* mtb39 gene family. *Infect. Immun.* 1999; 67: 2941 – 2950.
42. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Dolzhenko E.N., Sokol'skaya E.A. Topical issues of screening children for tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2013; 6: 7 – 9.
43. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Sevostyanova T.A., Klevno N.A. Tuberculosis in children in Russia and the TB problem and the general pediatric services for the prevention and early detection of disease. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2014; 31: 40 – 46.
44. Baryshnikova L.A., Lebedeva N.O., Katkova L.I., Vdovenko S.A., Ilyasova E.V., Kryukov A.M. Experience a new screening technology to children and adolescents TB infection in the Samara region. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2012; 11: 27 – 31.
45. Dolzhenko E.N. The value of the recombinant allergen of tuberculosis (Diaskintest) to identify active TB in children. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2012; 9: 31 – 36.
46. Moiseeva N.N., Aksenova V.A., Odinets V.S. The effectiveness of skin test «Diaskintest» children in mass examinations for tuberculosis. *Pharmacoeconomic analysis*. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2014; 2: 45 – 52.
47. Zubova E.D., Motanova L.N. Analysis of mass tuberculin in children in the Primorsky Krai. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2011; 4: 157 – 158.
48. Ikonina I.V., Kornienko S.V., Kondrashova L.V., Odnol'ko O.V., Skovzgid I.N. Experience of the application of the sample with Diaskintest as a screening method to screen for TB. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2014; 8: 43 – 44.
49. Ananiev V.M., Zaitseva E.V., Kornev N.V., Starshinova A.A. Features of diagnostics of latent tuberculosis infection in children in the TB dispensary. 2014; 8: 12 – 13.
50. Dovgaluk I.F., Korneva N.V., Starshinova A.A., Ovchinnikov Yu.E., Ananiev S.M. Clinical and epidemiological features of tuberculosis in children in the North-West region of Russia in the implementation in the diagnosis of tuberculosis skin test with Diaskintest and computed tomography. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2015; 1: 4 – 9.
51. Starshinova A.A., Buchactskaya L.A., Pavlova M.F., Dovgaluk I.F. Complex diagnostics of local forms of tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2011 : 76: 21 – 23.
52. Kuzmina I.K., Gubkina M.F. Algorithm study of children and adolescents with hyperergic tuberculin sensitivity. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2010; 1: 20 – 24.
53. Aleksandrova E.N., Morozova T.I. Tuberculosis in school-age children (7 – 14 years). *Tuberculosis and Lung Disease*. 2014; 8: 10 – 11.
54. Fatihova R.H., Valiev R.Sh. The role of the sample with Diaskintest in the diagnosis of tuberculosis in children in the Republic of Tatarstan. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2011; 5: 198.
55. Bogorodskaya E.M., Sevostyanova T.A., Sterlikov S.A., Puchkov K.G., Klimov G.V. Causes of over-diagnosis of active tuberculosis in children in modern conditions. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2013; 6: 17 – 18.
56. Ikonina I.V., Kornienko S.V., Kondrashova L.V., Odnol'ko O.V., Skovzgid I.N. Experience of allergen skin test with recombinant tuberculosis in children Voronezh region. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2014; 7: 54 – 59.
57. Gubkina M.F., Khokhlova Y.Y., Petrakova I.Y., Yuhimenko N.V. Clinical and radiological characteristics of small focal changes in lungs, identified by computed tomography in children of dispensary groups at risk for tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2014; 8: 31 – 32.
58. Kazimirova N.E., Volchkova I.V., Pankratova L.E. Implementation of anti-relapse chemotherapy for children and adolescents with post-tuberculosis changes, taking into account the result of the sample with Diaskintest. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2014; 8: 46 – 47.
59. Motanova L.N., Kovalenko G.E., Popova Yu.V. Experience with Diaskintest in areas with unfavorable epidemiological situation. *Tuberculosis and Lung Disease* 2014; 4: 34 – 39.
60. Ovsyankina E.S., Erokhin V.V., Gubkina M.F., Ershova N.G., Khokhlova Yu.Yu. Experience with Diaskintest for the differential diagnosis of tuberculosis and non-tuberculosis respiratory diseases in children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2011; 5: 81.