

Т.Е. Тюлькова¹, А.С. Корначев²

¹ Тюменская государственная медицинская академия

² Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии

Прогнозирование перехода латентной туберкулезной инфекции в клинически манифестную форму у детей с выраженным туберкулиновым проб или гиперергической реакцией на туберкулин

Контактная информация:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры туберкулеза ТюмГМА

Адрес: 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54, тел.: (3452) 20-21-97, e-mail: tulkova2006@rambler.ru

Статья поступила: 28.12.2010 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

Изменение чувствительности к туберкулину свидетельствует об инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) и высоком риске развития клинически выраженного туберкулеза. Вместе с тем, для включения пациентов в группу диспансерного наблюдения фтизиатрами необходима интегральная оценка состояния противоинфекционного иммунитета с применением объективных критериев. **Цель исследования:** изучить прогностическую ценность факторов риска развития клинически выраженного туберкулеза у детей с измененной туберкулиновой чувствительностью. **Методы:** в исследование включали детей с выраженным туберкулиновым проб или гиперергической реакцией на туберкулин (размер папулы ≥ 17 мм). Риск развития туберкулеза определяли на основании данных многофакторного моделирования. Превентивная химиотерапия (изониазид или его комбинация с пиразинамидом) проведена всем пациентам высокого риска (1-й группа, $n = 29$), родители всех детей с низким риском развития туберкулеза (2-я группа, $n = 20$) от приема противотуберкулезных препаратов отказались. **Результаты:** изменение туберкулиновой чувствительности (размера папулы) в результате диспансеризации (через 12 мес) у детей в сравниваемых группах было одинаковым — разница средних для детей высокого риска составила 3,2 мм (95% ДИ 0,7–5,7), для детей низкого риска — 2,4 мм (95% ДИ 0,1–4,7). При постановке на учет рентгенологические изменения в легких (усиление сосудистого рисунка, гипоплазия легочной артерии, утолщение плевры, кальцинаты) были обнаружены у 6 (21%) пациентов группы высокого риска. При повторном обследовании (через 12 мес) кальцинаты во внутригрудных лимфоузлах были обнаружены еще у одного пациента этой группы. **Заключение:** прогностические критерии риска развития туберкулеза при инфицировании МБТ являются объективным свидетельством необходимости проведения превентивной терапии. При их отсутствии следует продолжить наблюдение детей в общей лечебной сети.

Ключевые слова: дети, туберкулез, иммунная система, диагностика, химиотерапия.

65

T.Ye. Tyulkova¹, A.S. Kornachyov²

¹ Tyumen State Medical Academy

² Tyumen Scientific Center of Regional Infectious Pathology

Prediction of transition of latent tuberculosis in clinically significant form in children with turn of tuberculin tests or hyper reaction to tuberculin

Change of tolerance to the tuberculin is the predictor of the infection with *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) and high risk of clinically significant tuberculosis. Besides, phthisiatrists need integral objective criteria for the estimation of anti-infectious immunity. **Objective:** to evaluate prognostic value of risk factors of clinically significant tuberculosis development in children with changed tolerance to tuberculin. **Methods:** the study included children with turn of tuberculin test or hyper reaction to the tuberculin (the size of papule must be ≥ 17 mm). The risk of tuberculosis development was estimated by multifactorial modeling. All patients from high risk group ($n = 29$) received preventive chemotherapy (isoniazid or its combination with pyrazinamide), parents of all children with low risk of tuberculosis ($n = 20$) refused anti-tuberculosis treatment. **Results:** changes of tolerance to tuberculin and the size of papule were equal in both groups: mean difference for children with high risk is 3.2 mm (95% CI 0.7–5.7), for children with low risk — 2.4 mm (95% CI 0.1–4.7). At the time of first examination, X-ray changes in lungs (intensification of vascular reflection, hypoplasia of pulmonary artery, thickening of pleura, presence of calcified focuses) were detected in 6 (21%) patients from high risk group. Repeated examination was performed in 12 months. Calcified focuses in intrathoracic lymphonodules were revealed in another one child from this group. **Conclusion:** prognostic criteria of tuberculosis show objective need of preventive treatment. In case of absence of these criteria further observation of children by general practitioners is recommended.

Key words: children, tuberculosis, immune system, diagnostics, chemotherapy.

Ранняя диагностика туберкулезной инфекции означает выявление болезни на доклиническом этапе, т.е. в ее латентном периоде. В консенсусе, опубликованном TB NET (A Tuberculosis Network European Trials Group, 2009), термин латентной туберкулезной инфекции (LBTI) рекомендовано употреблять в отношении пациентов, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) без клинических и других симптомов активности болезни. Ранее это состояние диагностировалось по совокупности данных туберкулиновых проб, рентгенодиагностики и результатов параклинического обследования [1, 2]. В связи с изменившимися условиями жизни — вакцинацией БЦЖ в периоде новорожденности, увеличением распространенности сопутствующей патологии, в том числе аллергических заболеваний, туберкулинодиагностика уступает свое место [3–5]. Определение инфицирования МБТ с помощью Диаскинтеста позволяет достоверно провести дифференциальную диагностику с поствакцинальной аллергией [6], выявить период ранней туберкулезной инфекции и назначить превентивную химиотерапию.

G. Rook и A. Zumla (2001) предлагали рассматривать персистенцию жизнеспособных МБТ на протяжении всей жизни в зараженном организме не только с позиций микроорганизма (обнаруживая возбудителя), но и макроорганизма (определяя угрозу развития заболевания при снижении противоинфекционной резистентности) [7]. Инфицирование МБТ иммунокомпрометированного организма с большей вероятностью может перейти в клинически выраженное заболевание [8, 9]. Это мнение получило подтверждение в ряде работ по созданию прогностических критериев перехода латентной туберкулезной инфекции в клинически манифестную форму заболевания [10–12].

Целью настоящего исследования явилось изучение прогностической ценности критериев ранней диагностики клинически выраженного туберкулеза у детей с измененной туберкулиновой чувствительностью (выражом туберкулиновых проб или гиперергической реакцией на туберкулин).

МЕТОДЫ

Место проведения

Исследование проведено в 2008–2009 гг. на базе Областного противотуберкулезного диспансера (Тюмень) и противотуберкулезного санатория «Верхний Бор» (Тюмень).

Участники исследования

В исследование включены дети и подростки с выражом туберкулиновых проб или гиперергической реакцией на туберкулин (размер папулы ≥ 17 мм), находившиеся в течение 12 мес в VI группе диспансерного наблюдения у фтизиатра. Выраж туберкулиновых проб регистрировался при переходе ранее отрицательных реакций в положительные и/или нарастании туберкулиновой чувствительности (размера папулы) за год ≥ 6 мм [13].

Обследование

Всем проведены клиническое, параклиническое, рентгенологическое и бактериологическое (по показаниям) обследования для исключения туберкулеза органов дыхания. Проанализированы истории развития детей (ф. 112) за последние 12 мес до взятия их в группу диспансерного учета, выделены состояния/заболевания, характеризующие преморбидный фон. К сопутствующей патологии отнесены заболевания неинфекционной и неаллергической природы (диффузное увеличение щитовидной железы,

вегетовисцеральные дисфункции, хронический гастрит, ожирение, эпилепсия), диагностированные педиатрами и узкими специалистами.

До начала этиотропной терапии проведена оценка следующих иммунологических показателей:

- экспрессии рецепторов к липополисахаридам на мембранах моноцитов (CD14+) с помощью моноклональных антител (Сорбент ЛТД, Москва) на проточном цитофлуориметре (FACScan);
- уровня общего иммуноглобулина (Ig) класса Е — иммуноферментным анализом (реактивы ООО «Хема-Медика», Россия);
- уровня кортизола — иммуноферментным анализом на полистероловых планшетах, покрытых поликлональными антителами к кортизолу;
- количества низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК — 7,5%) — методом преципитации;
- биоцидной активности фагоцитов в спонтанном тесте восстановления нитросинего тетразолия (NST СП).

Разрешение на иммунологическое исследование было получено от всех родителей.

Прогностические критерии и группы риска

С учетом результатов иммунологических тестов и применения дискриминантного анализа была получена формула иммунологического скрининга [10–12]. С ее помощью сформулированы объективные критерии риска развития клинически выраженного туберкулеза, требующего проведения превентивной химиотерапии. Применение прогностических критериев в виде формулы иммунологического скрининга позволяло дифференцировать туберкулиновую чувствительность как результат истинного инфицирования МБТ с возможным риском развития заболевания от повышенной кожной реактивности на любой раздражитель, в т.ч. у пациентов с сопутствующей патологией. Другими словами, прогностические критерии позволяли минимизировать число ложноположительных реакций. Чувствительность формулы иммунологического скрининга при выделении двух групп риска (высокого/низкого) составила 84%, специфичность — 81% [10, 11]. Результаты исследования заносили в таблицу (табл. 1). В 1-м столбце представлены показатели, которые характеризовали противоинфекционный иммунитет, в том числе противотуберкулезный. Во 2 и 3-м — коэффициенты для групп, оценивающие наличие высокого (2-й столбец) или низкого риска развития туберкулеза (3-й столбец). Прогнозируемая принадлежность пациента рассчитывалась путем перемножения коэффициентов 2 и 3-го столбцов на данные пациента (4-й столбец) с автоматическим занесением их в 5 и 6-й столбцы, соответственно. Итогом была сумма баллов в последних двух столбцах.

По максимальному значению суммы баллов в формуле иммунологического скрининга пациента определяли в группу с наличием высокого (5-й столбец) или низкого риска развития туберкулеза (6-й столбец). Расчет суммы баллов производился путем математических действий, «зашитых» в таблицу Excel. Формула для значения в 5-м столбце, характерного для лиц с высоким риском развития туберкулеза, выглядела следующим образом: $(CD14+*1,088) + (NST\ СП*0,065) + (ЦИК\ 7,5\%*0,085) + (IgE*0,007) + (кортизол*0,009) + (-54,628)$; в случае низкого риска для значения в 6-м столбце: $(CD14+*1,033) + (NST\ СП*0,100) + (ЦИК\ 7,5\%*0,051) + (IgE*0,004) + (кортизол*0,006) + (-44,105)$. При получении двух цифр в виде суммы баллов в 5 и 6-м столбцах (см. табл. 1) опре-

Таблица 1. Формула иммунологического скрининга и пример оценки риска развития туберкулеза

Показатели	Коэффициенты		Данные пациента	Прогноз пациента	
	Высокий риск	Низкий риск		Высокий риск	Низкий риск
1	2	3	4	5	6
CD14+, %	1,088	1,033	95,2	103,577	98,349
NST СП, %	-0,065	-0,100	48	-3,117	-4,810
ЦИК 7,5%, усл. ед. опт. пл.	0,085	0,051	145	12,264	7,347
Ig E, ME/мл	0,007	0,004	9	0,066	0,038
Кортизол, нмоль/л	0,009	0,006	353	3,318	2,281
Константа	-54,628	-44,105		-54,628	-44,105
Сумма баллов				61,473	59,100

деляли их как классифицирующие переменные. Далее рассчитывали разность этих переменных, вычитая из 1-й цифры 2-ю. Положительное значение разности указывает на высокий риск развития туберкулеза, отрицательное значение — на низкий риск.

Медицинское вмешательство

При высоком риске развития туберкулеза (1-я группа) пациенту рекомендовалось наблюдение фтизиатром с проведением 3-месячной превентивной химиотерапии. Назначали изониазид (5–7 мг/кг) или комбинацию изониазида (5–7 мг/кг) и пиразинамида (20 мг/кг) [13]. При низком риске (2-я группа) детям рекомендовалось наблюдение педиатром в поликлинике по месту жительства. Родители всех детей группы низкого риска на основании рекомендаций фтизиатра и/или иммунолога от приема противотуберкулезных препаратов отказались.

Статистический анализ

Статистическая обработка материалов исследования выполнена с помощью пакета программ SPSS 14.0 (SPSS Inc, США). В работе использовались два вида данных: дискретные (типа да/нет) и интервальные (количественные показатели). Различия интервальных переменных в независимых выборках анализировали с помощью двухвыборочного *t*-критерия Стьюдента с поправкой на неравенство дисперсий по Levene. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Величину различий оценивали путем расчета разности средних и определения 95% доверительного интервала (ДИ). Если ДИ этой разности не содержал внутри себя 0, то гипотеза о равенстве средних отвергалась. Сравнение дискретных признаков выполнено с помощью таблиц сопряженности с применением критерия Пирсона χ^2 или точного критерия Фишера (двустороннего) при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 < 5$. Для определения вероятности наступления события рассчитывали отношение шансов (ОШ) и соответствующий 95% ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 49 детей с виражом туберкулиновых проб или гиперергической реакцией на туберкулин. Из их числа, по данным прогностических критериев (см. табл. 1), высокий риск развития туберкулеза определен у 29 детей (1-я группа), низкий — у 20 (2-я группа). Дети указанных групп были сопоставимы по возрасту (средний возраст составил $12,7 \pm 2,3$ и $12,8 \pm 1,6$ лет,

соответственно; $p = 0,892$) и полу — девочек в 1-й группе было 14 (48%), во 2-й — 8 (40%; $p = 0,926$).

Средние значения прогностических признаков у детей в сравниваемых группах представлены в табл. 2. Статистически значимые различия кроме разности классифицирующих переменных, положенных в основу формирования групп риска, были обнаружены при сравнении концентрации мелкомолекулярных иммунных комплексов (7,5% ЦИК) и сывороточного уровня общего IgE.

Средние размеры папулы после проведения туберкулиновых проб, результаты которых послужили основанием для взятия детей на учет фтизиатром, в 1-й группе составили $15,2 \pm 4,3$ мм, что было сопоставимо с аналогичным показателем у пациентов 2-й группы — $14,4 \pm 4,7$ мм ($p = 0,445$). При снятии с учета (через 12 мес) средний размер папул у детей 1-й и 2-й групп также не различался ($12,0 \pm 4,3$ и $12,0 \pm 2,4$ мм, соответственно; $p = 0,970$). По сравнению с исходным показателем уменьшение размеров папулы через 12 мес отмечено как в 1-й группе — разница средних 3,2 мм (95% ДИ 0,7–5,7; $p = 0,014$), так и во 2-й — до 2,4 мм (95% ДИ 0,1–4,7; $p = 0,041$).

При сравнении пациентов в изучаемых группах по клинико-anamnestическим и эпидемиологическим признакам, различий зафиксировано не было (табл. 3). Контакт с больным туберкулезом был зафиксирован у одинакового числа детей в сравниваемых группах. Среди детей 1-й группы регистрировались контакты семейные, родственные и с больным соседом (по 3 случая каждого). Во 2-й группе контакт отмечался только с соседями, то есть не являлся таким же тесным и постоянным, как семейный и/или родственный.

Особого внимания заслуживал факт обнаружения рентгенологических изменений при постановке на учет у 6 из 29 пациентов (21%) 1-й группы. У 3 детей из 6 выявлено усиление сосудистого рисунка, в единичных случаях — гипоплазия легочной артерии, утолщение плевры, кальцинаты. У пациентов 2-й группы каких-либо изменений по результатам рентгенологического обследования обнаружено не было.

При повторном обследовании через 12 мес диспансерного наблюдения в 1-й группе обнаружен еще один пациент, у которого появились кальцинаты во внутригрудных лимфоузлах. Учитывая гиперергическую реакцию на туберкулин, семейный контакт и данные рентгенологического обследования, у ребенка диагностирован туберкулез внутригрудных лимфоузлов, фаза кальцинации. У детей во 2-й группе развитие туберкулеза зафиксировано не было.

Таблица 2. Прогностические признаки у детей в сравниваемых группах

Прогностические критерии	1-я группа	2-я группа	Разность средних (95% ДИ)	p
Разность классифицирующих переменных*	2,90 ± 2,25	-1,18 ± 0,87	4,08 (3,15–5,01)	0,001
7,5% ЦИК, усл. ед. опт. пл.	196 ± 68	99 ± 27	97 (69–125)	0,001
IgE, МЕ/мл	196 ± 199	106 ± 83	91 (7–175)	0,05
Кортизол, нмоль/л	535 ± 228	450 ± 163	85 (-34–205)	0,157
CD14, %	77 ± 9	74 ± 7	3 (-1–8)	0,171
NST СП, %	10,6 ± 9,6	8,0 ± 6,9	2,6 (-2,4–7,6)	0,305

Примечание. * — расчетный показатель, характеризующий риск развития туберкулеза.

Таблица 3. Прогностическое значение патологических состояний/заболеваний в оценке риска развития туберкулеза у детей с измененной туберкулиновой чувствительностью

Патологические состояния/заболевания	Частота обнаружения, абс. (%)		ОШ (95% ДИ)*
	1-я группа	2-я группа	
Инфекции кожи и подкожной клетчатки	6 (20)	8 (40)	0,39 (0,11–1,39)
Грибковое поражение кожи и слизистых	1 (3)	1 (5)	0,68 (0,04–11,53)
Стоматит	3 (10)	2 (10)	1,04 (0,16–6,86)
Рецидивирующий бронхит	0	1 (5)	–
Пневмонии	0	1 (5)	–
Поражение мочевыделительной системы	1 (3)	1 (5)	0,68 (0,04–11,53)
Дисбиоз кишечника	4 (14)	2 (10)	1,44 (0,24–8,73)
Респираторные заболевания без осложнений	9 (31)	7 (35)	0,84 (0,25–2,80)
Респираторные заболевания с осложнениями (отит, синусит)	5 (17)	3 (15)	1,18 (0,25–5,62)
Атопический дерматит	3 (10)	4 (20)	0,46 (0,09–2,34)
Бронхиальная астма	1 (3)	2 (10)	0,32 (0,03–3,81)
Ревматоидный артрит	0	1 (5)	–
Сопутствующая патология	19 (65)	9 (45)	2,32 (0,72–7,46)
Контакт с больным туберкулезом	9 (31)	8 (40)	0,68 (0,21–2,22)

Примечание. * — состояние/заболевание в 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов обеих групп риска туберкулиновая чувствительность в начале и конце диспансерного наблюдения не различалась. Это не позволило определить вероятность манифестации клинически выраженного туберкулеза по данным скрининговой туберкулинодиагностики, которая является основой для формирования групп риска по развитию туберкулеза [13]. Результаты туберкулиновых проб рекомендуется использовать и при оценке эффективности превентивной химиотерапии [13]. В нашем исследовании за период 12-месячной диспансеризации динамика туберкулиновых проб отмечалась у детей в обеих группах, несмотря на то, что во 2-й группе родители отказались от назначения противотуберкулезных препаратов. В этой связи можно предположить, что невозможно оценивать объем реабилитационных мероприятий и их эффективность, ориентируясь только на туберкулиновую реакцию. Определить латентный период туберкулезной инфекции, а не ложноположительные пробы вследствие дру-

гих причин, у лиц с виражом туберкулиновых проб или гиперергической реакцией на туберкулин не представлялось возможным и с учетом преморбидного фона [5, 6]. Спектр инфекционной и аллергической, а также другой сопутствующей патологии не различался в сформированных нами группах, то есть отягощенный преморбидный фон не являлся «маской» или предтечей туберкулезной инфекции.

Развитие туберкулезной инфекции у детей и подростков невозможно без контакта с больным туберкулезом [2]. Для развития инфекции необходим возбудитель в достаточном количестве с достаточной вирулентностью. У большого числа детей, взятых под наблюдение фтизиатром по данным туберкулинодиагностики, контакт не установлен. В таких случаях возможны случайные встречи, но для развития инфекции при этом требовались бы дополнительные условия — массивность выделения возбудителя больным или другие причины, приводящие к снижению противотуберкулезной защиты [14]. Косвенным показателем инфекционной нагрузки за счет МБТ, учитывая

вираж туберкулиновых проб или гиперергию, явилась концентрация кортизола. Уровень его не имел статистических различий между группами. По данным прогностических критериев следовало, что доза МБТ и/или вирулентность настолько малы, что иммунная система была способна контролировать инфекцию, предупреждая развитие заболевания.

Среди иммунологических данных, положенных в основу формирования прогностических критериев, различия групп детей с высоким и низким риском касались уровня мелкомолекулярных иммунных комплексов, состоящих из комплекса антиген-антитело. При условии, что уровень антигена не отличался среди пациентов 1-й и 2-й групп, следовало, что различия формировались за счет второго компонента этого комплекса — антитела. Другим показателем активности гуморального звена явилась концентрация общего IgE, которая была выше у детей 1-й группы. При туберкулезе активность гуморального звена не является ведущей и может способствовать распространению инфекции [9]. Наоборот, эффективный противотуберкулезный иммунитет (противотуберкулезный) обеспечивает «первая линия обороны» — фагоцитарное звено [8], отражением активности которого являлись уровень рецепторов CD14+ на моноцитах и результаты NST СП. Однако различий в величине указанных показателей у детей в сравниваемых группах обнаружены не были.

Принимая во внимание полученные данные, можно предположить, что латентная туберкулезная инфекция — это состояние, характеризующееся не только отсутствием клинко-рентгенологических проявлений болезни, но также и наличием лабораторных признаков иммунодефицитного состояния. Именно эти признаки явились объективными критериями риска развития туберкулеза и, как результат, включения ребенка в группу диспансерного наблюдения и назначения превентивной химиотерапии. Выявление только одного больного туберкулезом в фазе кальцинации внутригрудных узлов на этапе снятия с учета представлялось хорошим результатом

диспансеризации [13]. У этого пациента при взятии на учет изменения в легких были настолько малы, что не обнаруживались доступными методами лучевой диагностики на данном этапе, тогда как прогностические критерии зафиксировали изменения в иммунном статусе, определив принадлежность этого пациента к группе высокого риска. В подобных случаях следует также проводить у пациентов компьютерное обследование органов грудной клетки. Это позволит диагностировать локальные формы туберкулеза уже на ранних этапах развития болезни и объективно подходить к проведению превентивной химиотерапии. Вместе с тем, расширение показаний для проведения компьютерной томографии увеличивало бы радиационную нагрузку на население, что нецелесообразно. Оптимально сузить показания для уточняющего компьютерного обследования, основываясь на результатах иммунологического обследования и выявлении объективных критериев риска развития туберкулеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время очевидна потребность в объективных критериях оценки риска развития туберкулезной инфекции у детей с виражом туберкулиновых проб или гиперергической реакцией на туберкулин. Реакцию Манту следует расценивать как косвенный показатель, оценивающий состояние иммунной защиты организма. В качестве дополнения (а также как альтернатива при аллергической реакции на туберкулин или диагностикум, используемый при проведении Диаскинтеста) может быть рекомендовано иммунологическое обследование ребенка с определением риска развития туберкулеза. При определении высокого риска с учетом иммунологических критериев можно убедительно рекомендовать детям и подросткам прием противотуберкулезных препаратов и компьютерное обследование органов грудной клетки. При низком риске развития туберкулеза следует продолжить наблюдение детей и подростков в общей лечебной сети.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neurenberger E., Bishal W.R., Grosse J.H. Latent tuberculosis infection. *Seminars in Resp. and Critic* // *Care Med.* — 2004; 25 (3): 317–336.
2. Sitona M. The latent tuberculosis infection among household contacts of newly diagnosed patients with sputum-positive pulmonary tuberculosis // *Europ. Resp. J.* — 2003; 22 (Suppl. 45): 937.
3. Manuel O., Humar D. QuantiFERON-TB-Gold assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection // *Thorax.* — 2008; 63 (11): 1439–1446.
4. Meier T., Eulenbruch H.P., Wrighton-Smith P. et al. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2005; 24: 529–536.
5. Лебедева Л.В., Грачева С.Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза у детей // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* — 2007; 1: 5–9.
6. Аксенова В.А., Клевню Н.И., Барышникова Л.А., Долженко Е.Н. Диаскинтест при оценке активности туберкулеза у детей и подростков // *Туберкулез и болезни легких.* — 2009; 10: 13–16.
7. Rook G.A., Zumla A. Advances in the immunopathogenesis of pulmonary tuberculosis // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2001; 7: 116–123.
8. Кноринг Б.Е., Фрейдлин И.С., Симбирцев А.С. и др. Характер специфического иммунного ответа и продукция цитокинов моно-

- нуклеарами крови больных разными формами туберкулеза легких // *Медицинская иммунология.* — 2001; 3 (1): 61–68.
9. Lagrange P.H., Wargnier A., Herrmann S.J. The immune responses in tuberculosis: Role for pathogenesis, diagnosis and prevention // *Pediat. Pulmonol.* — 1999; 8: 136–139.
10. Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чугаев Ю.П. и др. Прогностические критерии перехода латентного туберкулеза в клинически выраженный // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* — 2008; 7: 29–35.
11. Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Голубев Д.Н. и др. Иммунологический скрининг и алгоритм выбора групп риска детей и подростков с измененной туберкулиновой чувствительностью для проведения специфической химиопрофилактики туберкулеза/Методические рекомендации. — Екатеринбург, 2010. — 27 с.
12. Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чугаев Ю.П. и др. Патент на изобретение № 2399055 «Способ диагностики туберкулезной инфекции» (заявка № 2008112771/15 (013813) от 31.03.2008 г.; опубликовано 10.09.2010; Бюл. № 25).
13. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 109 от 21.03.03 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». — М., 2003.
14. Фирсова В.А. Туберкулез у подростков. — М., 2010. — 224 с.