

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

Бердюгина О. В.^{1,2}, Мезенцева А. В.¹, Чугаев Ю. П.^{1,2}

¹ ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России,

² ГОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, e-mail: berolga73@rambler.ru

В статье рассматриваются вопросы диагностики туберкулезной инфекции органов дыхания у детей, сложности в осуществлении которой связаны с маловыраженной клинической симптоматикой, отсутствием или неспецифическими изменениями лабораторных показателей. В связи с тем, что в основе поражения органов дыхания *M.tuberculosis* лежит нарушение взаимодействия иммунной системы и возбудителя заболевания, одним из важных условий решения вопроса снижения заболеваемости туберкулезом является изучение особенностей реагирования иммунной системы пациента на внедрение и размножение патогена. Рассмотрены изменения лабораторных показателей, позволяющих оценивать клеточный, гуморальный иммунитет и фагоцитоз, динамически изменяющийся при инфицировании *M.tuberculosis*. Это открывает возможности для понимания механизмов иммунного ответа макроорганизма на внедрение патогена. Освещены изменения иммунологических показателей при разной активности патологического процесса. Рассмотрены вопросы применения кожных иммунологических тестов в выявлении минимальных туберкулезных изменений органов дыхания.

Ключевые слова: туберкулез, иммунология, дети.

CHARACTERISTICS OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS WHEN TUBERCULOSIS INFECTIONS OF THE RESPIRATORY SYSTEM IN CHILDREN

Berdyugina O. V.^{1,2}, Mezentseva A. V.¹, Chugayev Y. P.^{1,2}

¹ Ural Research Institute of Phthisiopulmonology,

² Ural state medical university, Yekaterinburg, Russian Federation, e-mail: berolga73@rambler.ru

This article discusses the issues of diagnosing tuberculosis infections of the respiratory system in children, problems in implementation in the just noticeable clinical symptoms, lack or nonspecific changes in laboratory parameters. Due to the fact that the lesions of the respiratory system *M.tuberculosis* lies the violation of interactions of the immune system and the causative agent of the disease, one of the important conditions for a solution to the question of reducing the incidence of tuberculosis is to study the characteristics of response of the immune system of the patient on the introduction and reproduction of the pathogen. Considered changing laboratory indicators to measure cellular, humoral immunity and phagocytosis of dynamically changing infection *M.tuberculosis*. This opens up possibilities for the understanding of the mechanisms of the immune response of the microorganism on the introduction of a pathogen. Sanctified modified immunological parameters in different pathological process activity. Considered the use of skin immune tests to identify the minimum number of tuberculosis of the respiratory changes.

Keywords: tuberculosis, immunology, children.

Ситуация с заболеваемостью туберкулезом в Российской Федерации в настоящее время остается напряженной, она обусловлена последствиями увеличения количества больных в 90-е годы [21]. Эксперты ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) выделяют следующие причины этого: низкий материальный уровень жизни, недостаточная организация противотуберкулезной помощи, влияние распространения ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) – инфекции, табакокурение, алкогольная зависимость, напряженная экологическая обстановка [10].

Повышенный уровень заболеваемости туберкулезом органов дыхания у детей коррелирует с данными, наблюдающимися среди взрослого населения [10, 27, 32]. У детей в структуре клинических форм преобладает туберкулез внутригрудных лимфоузлов (ТВГЛУ) [1, 22, 34]. Он протекает при маловыраженной клинической симптоматике, с отсутствием или неспецифическими изменениями лабораторных показателей [22, 33].

1. Диагностика туберкулезной инфекции органов дыхания у детей

Работа детского и подросткового фтизиатра, включающая диагностику и лечение туберкулеза органов дыхания, связана со сложностями как в установлении формы поражения, так и фазы активности процесса [2, 3, 9].

Известно, что проявления заболевания могут сопровождаться незначительными клиническими изменениями, нередко туберкулез протекает бессимптомно или малосимптомно [2]. Заболевание может не иметь характерных изменений лабораторных показателей крови, например, общеклинических и биохимических, особенно у больных в фазах кальцинации, уплотнения и рассасывания [31]. Так же часто в детской популяции отсутствует бактериовыделение [4, 21]. Оценить активность туберкулезного процесса тоже затруднительно в связи с необходимостью динамического рентгенологического исследования для выявления прогресса или регресса заболевания. Это приводит к длительному ожиданию результата исследования: от 2 до 6 месяцев [2].

В настоящее время согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания [30] постановка диагноза основывается на данных клинической картины заболевания, рентгенологических исследований (флюорография, рентгенография, компьютерная томография), результатах диагностических тестов (Диаскинтест), микробиологических исследований (микроскопия, посев на плотные/жидкие среды), данных молекулярно-генетических исследований (ПЦР – полимеразная цепная реакция). При получении сомнительных данных дополнительно могут быть назначены повторные микробиологические исследования, лучевые исследования (спиральная томография). Тем не менее отдельно используемые методы имеют невысокую информативность, сложности в дифференциальной диагностике с другими заболеваниями, высокую стоимость некоторых диагностических процедур, в частности компьютерной томографии, инвазивность, риск побочных действий в виде повышения температуры тела, головной боли и легкого недомогания при использовании кожных иммунологических тестов [7, 12]. Микробиологические исследования (микроскопия, посев на плотные/жидкие среды) отличаются высокой зависимостью от качества взятия материала на исследования, что в ряде случаев приводит к необходимости повторного выполнения тестов. Их результаты также зависят от активности бактериовыделения, в условиях встречающегося обнаружения

клинических форм без выделения *M.tuberculosis*. Посевы на среды сопряжены с высоким риском заражения и длительностью процедуры анализа. Выполнение ПЦР исследования осложняется необходимостью соблюдения организационно-эпидемических условий его выполнения [15]. Используемые в практике взрослой фтизиатрии фибробронхоскопия и медианоскопия требуют высокой квалификации специалиста, проводящего исследование, а также является процедурой, проблематичной в исполнении у детей и подростков.

Все это приводит к тому, что не прекращается поиск универсального метода диагностики и мониторинга заболевания туберкулезом легких у детей и подростков, обладающего высокой точностью и малой травматичностью проводимых манипуляций.

Как известно, в основе поражения органов дыхания *M.tuberculosis* лежит нарушение взаимодействия иммунной системы и возбудителя заболевания. Именно поэтому одним из важных условий решения вопроса снижения заболеваемости туберкулезом является изучение особенностей реагирования иммунной системы пациента на внедрение и размножение патогена [19, 20].

2. Изменение иммунологических показателей у детей и подростков с впервые выявленными минимальными туберкулезными изменениями органов дыхания

Проведенное рядом авторов изучение иммунологического профиля у детей в различных фазах патологического процесса показало, что нормализация иммунологического гомеостаза заболевших туберкулезом детей, на значительное время отстает от клинкорентгенологических показателей [29].

Изменения иммунологических показателей при туберкулезной инфекции органов дыхания

Установлено, что у детей с положительными реакциями на туберкулиновые пробы наблюдается снижение как количественных характеристик иммунологических показателей, так и функциональной активности клеток иммунной системы. Субпопуляционная структура CD4⁺ различается по уровню экспрессии CD27⁺, являющегося индикатором стадии их дифференцировки. У детей с CD4⁺-лимфоцитами, находящимися на поздней стадии дифференцировки (CD4⁺CD27⁻), в меньшей степени отмечается способность к выработке INF-γ (интерферона-гамма) в ответ на воздействие специфического (Диаскинтест) неспецифического (ФГА – фитогемагглютинин) антигена [6]. Другие исследования позволили установить, что иммунологическая реактивность инфицированных *M.tuberculosis* детей и подростков характеризуется снижением количества Т-лимфоцитов (CD3⁺) и пула активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR⁺), значительным повышением числа естественных Т-киллерных клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) [8, 24].

С другой стороны, есть данные, согласно которым у детей с положительными реакциями на Диаскинтест и квантифероновый тест отмечается достоверное увеличение относительного количества CD3⁺, CD4⁺ и CD95⁺- клеток [14].

Исследователями выявлена сложная взаимосвязь CD4⁺, CD8⁺, полифункциональных и регуляторных Т-клеток с нейтрофилами, а также значительная роль витамина D в рассматриваемых процессах, что открывает возможности для понимания механизмов иммунного ответа макроорганизма на внедрение патогена [35].

Сравнительные клинические наблюдения за иммунной системой детей и взрослых позволяют устанавливать фундаментальные различия в причинах заболеваемости туберкулезом органов дыхания населения. Существенный вклад в эффективную реакцию иммунной системы на присутствие *M.tuberculosis* у детей оказывают макрофаги, дендритные клетки, выраженная Th1-типа реакция клеточного иммунитета и относительное отсутствие реакции Th2-типа. Критические различия между взрослыми и детьми, отражающие изменения в иммунной реакции, включают снижение функциональной активности макрофагов и дендритных клеток, недостаточность трансформации Т-клеток в популяцию Th1 в ответ на патоген, а также склонность для младенцев и детей младшего возраста развивать ответ Th2-типа CD4⁺ Т-клеток в ответ на иммуногены [37].

Хорошо известно, что В-клетки и гуморальный иммунитет взаимодействуют с Т-клетками при всех вариантах инфекционных заболеваний. В этом случае В-клетки выступают в роли антигенпрезентирующих компонентов в Т-сети, поляризуя активность Т-клеток. Последнее вызывает трансформацию продукции цитокинов, в частности, известно, что В-клетки глубоко вовлечены в производство противовоспалительного IL-10 в легких [36]. Помимо этого, достоверно увеличивается и непосредственно количество самих В-лимфоцитов [8, 24].

Некоторыми авторами было показано, что оценка функциональной активности фагоцитов на основании использования НСТ (нитросинийтетразолий) – теста со специфическими антигенами – BCG (*Bacillus Calmette – Guérin*, бацилла Кальметта – Герена) и туберкулином – является убедительным и доступным диагностическим методом при обследовании детей и подростков в амбулаторных условиях для диагностики туберкулезной инфекции. А уменьшение активности лейкоцитов крови *in vitro* под влиянием вакцины BCG и туберкулина на 25 % и более сочетается с наличием специфического воспаления. Использование НСТ-теста при индуцировании функциональной активности лейкоцитов специфическими антигенами у детей и подростков позволило подтвердить туберкулёзную этиологию локальных (малых) форм, параспецифических проявлений туберкулёза, в ряде случаев исключать необходимость в наблюдении фтизиатрами [16].

Существуют исследования, установившие, что у инфицированных *M.tuberculosis* детей отмечается достоверное снижение концентрации иммуноглобулинов, особенно IgA, и значительное повышение компонентов комплемента C3 и C4 [8, 24].

Цитокиновый спектр является одним из маркеров оценки функционального состояния иммунокомпетентных клеток [6, 16, 17]. У детей, больных туберкулезом, наиболее изученным является INF- γ . По мнению ряда авторов, отмеченная повышенная концентрация INF- γ -продуцирующих лимфоцитов среди детей с активным туберкулезом позволяет утверждать, что количество этих клеток может отражать бактериальную нагрузку и, следовательно, не исключается возможность ее использования в диагностике туберкулеза [23].

Другие исследователи отмечают у детей, больных туберкулезом легких, достоверное повышение концентрации провоспалительного IL-1 β (интерлейкин), низкий уровень INF- γ и IL-4. Продукция противовоспалительного IL-4 снижается в 5 раз, INF- γ – более чем в 3 раза. Уровень TNF- α (фактор некроза опухоли) аналогичен показателям у здоровых лиц, а изменения иммунного и цитокинового статуса указывают на нарушения в звеньях иммунопатогенеза, ответственных за противотуберкулезную защиту [8, 24].

Изменения иммунологических показателей при разной активности патологического процесса

Иммунологические изменения отмечаются и у детей с разной активностью специфического воспалительного ответа. В частности, выявлено, что изменение степени реагирования клеточного звена носит индивидуальный характер: выраженные изменения отмечаются у детей, в организме которых активная форма инфекции пребывает длительно. В этом случае наблюдается подавление Т-клеточного иммунитета и отмечается изменение соотношения субпопуляций регуляторных клеток в пользу Т-супрессоров [11].

Увеличение активности заболевания сопровождается повышением титров противотуберкулезных антител, снижением переваривающей функции нейтрофилов в виде уменьшения завершенности фагоцитоза, повышения уровня антител класса IgG и концентрации провоспалительных цитокинов, наиболее диагностически значимые из которых IL-2 и TNF- α [13].

Согласно исследованиям Корневой Н. В. с соавт (2013), наиболее информативными методами для оценки активности специфического туберкулезного процесса у детей и подростков являются: Диаскинтест, квантифероновый тест (КФТ), РПГ (реакция пассивного гемолиза), определение уровня провоспалительных цитокинов IL-2 и TNF- α и антимикобактериальных антител класса Ig M и Ig G. Высказано мнение, что для диагностики активности процесса туберкулеза у детей современные иммунологические методы *invitro*

дают информативные результаты, так как являются высокочувствительными к *M.tuberculosis*.

3. Использование кожных иммунологических тестов в выявлении минимальных туберкулезных изменений органов дыхания

Основное клиническое применение изучение иммунологического гомеостаза нашло в разработке современных диагностических тестов наличия вирулентных штаммов *M.tuberculosis* в организме, связанное с подкожным введением рекомбинантных антигенов CFP10 и ESAT6 (Диаскинтест). Следствием рекомендаций к его использованию во фтизиатрической практике с 2009 года и последующим обследованием органов грудной клетки диаскин-положительных детей методом компьютерной томографии (дополнение к Приказу МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 года «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» Приказом Минздравсоцразвития России № 855 от 29 октября 2009 года «О внесении изменения в приложение № 4 к Приказу МЗ РФ от 21 марта 2003 года № 109»), стало выявление у детей и подростков морфологических структур минимальной протяженности в фазе петрификации. Метод обладает высокой специфичностью [5]. Вместе с тем отрицательные реакции на Диаскинтест встречаются у пациентов детского и подросткового возраста с малыми формами туберкулеза и в процессе верификации активной формы заболевания и в фазе кальцинации [18, 25]. Помимо этого, установлено, что дети с ТВГЛУ, прошедшие курс химиотерапии, имеют положительную реакцию на пробу Диаскинтест еще на протяжении 18 месяцев, причиной чему, скорее всего, является длительное нахождение в организме метаболически активных *M.tuberculosis*. Проба с Диаскинтестом показывает высокую чувствительность при наличии у ребенка семейного контакта с бактериовыделителем, при наличии активно протекающего туберкулезного процесса [2, 25]. В связи с тем, что проба с Диаскинтестом неоднозначна у детей с малыми формами, а также при туберкулезе в фазе кальцинации, существует необходимость подробного изучения иммунологического профиля у детей и подростков.

Широко используемая до настоящего времени проба Манту 2ТЕ, в основе которой лежит специфический иммунный ответ на введение туберкулина – смеси антигенов *M.tuberculosis*, *M.bovis* или *M.avium* – согласно исследованиям ряда авторов имеет низкую диагностическую ценность в сравнении с применением Диаскинтеста у детей [33]. Это обусловлено стимуляцией пробы Манту реакции гиперчувствительности замедленного типа, вызванной вакцинацией BCG [25].

Появившийся в последнее время КФТ также может быть использован для диагностики туберкулеза у детей [18]. Его отрицательный результат часто сопровождается отрицательным результатом Диаскинтеста. Положительный результат КФТ также часто

сопровождается положительным результатом Диаскинтеста [13, 17, 18, 26, 33]. Вместе с тем известно, что средние и высокие результаты теста встречаются часто, что затрудняет оценку активности туберкулезной инфекции в каждом втором случае.

Таким образом, в условиях наличия немногочисленного количества работ, посвященных проблеме установления иммунологических изменений на разных стадиях туберкулезной инфекции у детей, остается актуальным изучение иммунного ответа на возникающее специфическое воспаление.

Список литературы

1. Аксенова В. А. Туберкулез у детей и подростков в России к началу XXI века / В. А. Аксенова, Т. А. Севостьянова, Н. И. Клевно // Вестник Росздравнадзора. – 2013. – С.19-23.
2. Аксенова В. А. Диаскинтест при оценке активности туберкулеза у детей и подростков / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, Л. А. Барышникова, Е. Н. Долженко, Э. В. Илясова, С. Ю. Медведев, В. Н. Лапшина, С. М. Кавтарашвили // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 10. – С.13-16.
3. Аксёнова В. А. Туберкулёз у детей и подростков: учебное пособие / В. А. Аксенова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 272с.
4. Аксенова В. А. Туберкулез у детей и подростков в России / В. А. Аксенова, Т. А. Севастьянова // Лечащий врач. – 2013. – Т. 1. – С.36-39.
5. Аксёнова В. А. Выявление туберкулёза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска по заболеванию туберкулёзом с использованием препарата «Диаскинтест ®» (аллерген туберкулёзный рекомбинантный) / В. А. Аксёнова, Д. Т. Леви, Н. И. Клевно, П. В. Сенчихин, Л. А. Барышникова, Е. Н. Долженко, С. А. Пупышев, А. М. Шустер, М. И. Перельман, В. И. Киселёв, М. А. Пальцев // Проблемы туберкулеза. – 2010. – № 2. – С. 13–19.
6. Бородулин Б. Е. Субпопуляционная структура и функциональные особенности CD4+ лимфоцитов у детей с положительными кожными туберкулиновыми пробами / Б. Е. Бородулин, Ж. П. Васнева, Т. Е. Ахмерова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С.19-20.
7. Бородулина Е. А. Дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии у детей с atopическими заболеваниями / Е. А. Бородулина, Б. Е. Бородулин // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 1. – С.9-13.

8. Григорьева О. П. Особенности течения заболеваний почек у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза / О. П. Григорьева, Н. Д. Савенкова, М. Э. Лозовская // Педиатр. – 2013. – Т.IV. – № 2. – С.89-96.
9. Губкина М. Ф. Методы выявления и клинико-рентгенологическая характеристика абациллярного туберкулёза у детей старшего возраста / М. Ф. Губкина // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 10. – С.16-19.
10. Довгалюк И. Ф. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей Северо-Запада Российской Федерации / И. Ф. Довгалюк, Н. В. Корнева // Туберкулез. – 2011. – № 3. – С.12-16.
11. Дорошенкова А. Е. Информативность иммунологических показателей как индикаторов активности латентной туберкулезной инфекции у детей / А. Е. Дорошенкова, Е. Е. Анорина, Н. В. Ставицкая, Н. Х. Тхакушинова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 9. – С.44-47.
12. Козлова О. Ф. Особенности туберкулиновой чувствительности у детей с аллергодерматозами / О. Ф. Козлова, Л. Ф. Чернецова // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 1. – С.17-19.
13. Корнева Н. В. Изменение иммунологических показателей у детей с различной активностью специфического процесса / Н. В. Корнева, А. А. Старшинова, Ю. Э. Овчинникова, Е. И. Потапенко, О. А. Якунова, И. Ф. Довгалюк // Практическая медицина. – 2013. – № 5. – С.84-88.
14. Корнева Н. В. Иммунологические показатели при различной активности туберкулезной инфекции у детей / Н. В. Корнева, А. А. Старшинова, Ю. Э. Овчинникова, Е. И. Потапенко, О. А. Якунова, И. Ф. Довгалюк // Медицинская иммунология. – 2014. – № 16(5). – С.425-430.
15. Культуральные методы диагностики туберкулеза: учебное пособие для проведения базового курса обучения специалистов бактериологических лабораторий учреждений противотуберкулезной службы / под ред. В. В. Ерохина. – М.: Триада, 2008. – 208 с.
16. Лебедева Л. В. Диагностика малых форм и скрытой активности туберкулеза у детей и подростков с помощью нитрасинеготетразолиевого теста / Л. В. Лебедева, М. П. Грачева // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 5. – С.45-51.
17. Лозовская М. Э. Совершенствование диагностики туберкулеза у детей на основе новых иммуноаллергических тестов / М. Э. Лозовская, В. В. Белушков, Г. А. Новик, О. П. Гурина, Н. Д. Шибакова // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С.34-39.
18. Лозовская М. Э. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей / М. Э. Лозовская, В. В. Белушков, О. П.

Гурина, Е. Б. Васильева, Л. В. Ключкова // Педиатр: Изд-во ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. – 2014. – Т. 5. – № 3. – С.46-50.

19. Лядова И. В. Молекулы CD27: роль в дифференцировке и миграции Т-лимфоцитов: обзор / И. В. Лядова // Иммунология. – 2008. – Т. 29. – № 4. – С.244-248.

20. Лядова И. В. Реакции Т-клеточного иммунитета при туберкулезе: экспериментальные и клинические исследования / И. В. Лядова, В. Я. Гергерт // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 11. – С.9-18.

21. Макаров В. К. Перспективы борьбы с туберкулезом в Российской Федерации // В. К.Макаров, В. В. Крылов, В. М. Лебедев, Н. А. Гришкина, С. В. Стариков // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 6. – С.27-31.

22. Мордык А. В. Туберкулез у детей Российской Федерации на современном этапе / А. В. Мордык, Е. А. Цыганкова, Л. В. Пузырёва, А. А. Турица // Педиатрическая фармакология. – 2014. – № 3. – С.27-30.

23. Плеханова М. А. Гамма-интерферон в диагностике туберкулезной инфекции у детей / М. А. Плеханова, А. В. Мордык, Ю. И. Пацула // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 6. – С.33-35.

24. Позднякова А. С. Состояние иммунологической реактивности детей с латентной туберкулезной инфекцией / А. С. Позднякова // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 10. – С.41–44.

25. Слогоцкая Л. В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста®) при туберкулёзной инфекции у детей и подростков / Л. В. Слогоцкая, В. И. Литвинов, А. В. Филиппов, П. П. Сельцовский, Л. Б. Стахеева, А. М. Шустер, В. А. Мартьянов, А. В. Дёмин // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С.10-15.

26. Старшинова А. А. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной инфекции у детей / А. А. Старшинова, М. В. Павлова, И. Ф. Довгалюк, О. А. Якунова // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С.40-43.

27. Старшинова А. А. Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / А. А. Старшинова, И. Ф. Довгалюк, Н. В. Корнева, С. М. Ананьев, П. В. Гаврилов, О. А. Якунова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 11. – С.3-9.

28. Титаренко О. Т. Клинико-лабораторные сопоставления в оценке прогноза лечения больных инфильтративным туберкулезом легких / О. Т. Титаренко, М. Е. Дьякова, М. В. Павлова, Д. С. Эсмедляева, Н. П. Алексеева, Т. Л. Перова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 5. – С.31-34.

29. Тюлькова Т. Е. Иммунологические особенности туберкулезной инфекции на разных этапах ее развития / Т. Е. Тюлькова, Ю. П. Чугаев, Э. А. Кашуба. – Тюмень: ООО «Сити-пресс», 2008. – 60 с.
30. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М.; Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2014. – 56 с.
31. Шебанов Ф. В. Туберкулез / Ф. В. Шебанов; М-во здравоохранения СССР. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1981. – 368 с.
32. Шилова М. В. Организация противотуберкулезной помощи в России и пути модернизации организационно-методического управления диспансерным наблюдением больных туберкулезом в современных эпидемических и социально-экономических условиях / М. В. Шилова // Туберкулез. – 2011. – № 5. – С.236-237.
33. Яблонский П. К. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей /П. К. Яблонский, И. Ф. Довгальук, А. А. Старшинова, О. А. Якунова // Медицинская иммунология: Изд-во СПб РО РААКИ. – 2013. – Т. 15. – №. 1. – С. 37-44.
34. Янченко Е. Н. Туберкулёз у детей и подростков: Рук. для врачей / под ред. Е. Н. Янченко, М. С. Греймер. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб., 1999. – 335с.
35. Basu R. R. Current understanding of the immune response to tuberculosis in children / R. R. Basu, E. Whittaker, B. Kampmann // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2012. – № 25(3). – P.250-257.
36. de Martino M. Reflections on the immunology of tuberculosis: will we ever unravel the skein? / M. de Martino, L. Galli, E. Chiappini // BMC Infectious Diseases. – 2014. – № 14 (Sup.1). – P.1-6.
37. Lewinsohn D. A. Tuberculosis immunology in children: diagnostic and therapeutic challenges and opportunities / D. A. Lewinsohn, M. L. Gennaro, L. Scholvinck, D. M. Lewinsohn // Int. J. Tuberc. Ling. Dis. – 2004. – № 8(5). – P.658-674.