

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕВЕНТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Барышникова Е.С., Плотникова Е.Д., Межебовский В.Р., Межебовский А.В.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, e-mail: orgma@esoo.ru

Проведено сравнительное исследование 61 амбулаторной карты пациентов Оренбургского областного клинического противотуберкулезного диспансера с целью определения эффективности профилактической химиотерапии туберкулеза у детей. Было установлено, что первичное инфицирование туберкулезной инфекцией чаще всего (62,4% случаев) приходится на дошкольный и школьный возраст – дети от 4 до 14 лет. После вакцинации БЦЖ поствакцинальный знак в виде кожного рубца сформировался у 83,6% детей, при этом у 47,5% детей его величина составляет 1–4 мм, у 36,1% достигает 5–10 мм и у 16,4% детей рубец отсутствует. Статистически не было выявлено закономерной корреляции между выраженностью поствакцинального кожного рубца и выраженностью пробы Манту и Диаскинтеста (ДСТ). Установлена прямая связь между выраженностью пробы Манту через год после проведения вакцинации БЦЖ и результатами пробы Манту и Диаскинтеста при выявлении латентной туберкулезной инфекции. Эффективность проводимой химиопрофилактики оценивали по результатам контрольного ДСТ через 3, 6 и 12 месяцев после окончания курса химиопрофилактики, учитывая размеры папулы до приема препаратов и после. Профилактическая химиотерапия продолжительностью 3 месяца была эффективна у 94,5% детей, при длительности курса 6 месяцев – у 78,8% детей, о чем свидетельствуют уменьшение выраженности положительных иммунных проб или их трансформация в отрицательные.

Ключевые слова: поствакцинальный знак, тубинфицирование, выраж туберкулиновых проб, химиопрофилактика, дети

EFFECTIVENESS OF PREVENTIVE CHEMOTHERAPY OF TUBERCULOSIS IN THE EARLY PERIOD OF TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN

Baryshnikova E.S., Plotnikova E.D., Mezhebovsky V.R., Mezhebovsky A.V.

Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Orenburg, e-mail: orgma@esoo.ru

A comparative study of 61 outpatient records of patients from the Orenburg Regional Clinical TB Dispensary was conducted to establish the effectiveness of preventive chemotherapy for tuberculosis in children. It was found that primary infection with tuberculosis infection most often (62.4% of cases) occurs in preschool and school age - children from 4 to 14 years old. After BCG vaccination, a post-vaccination mark in the form of a skin scar was formed in 83.6% of children, while in 47.5% of children its size is 1–4 mm, in 36.1% it reaches 5–10 mm and in 16.4% of children there is no scar. There was no statistically significant correlation between the severity of post-vaccination skin scar and the severity of Mantoux and Diaskintest tests. A direct relationship was established between the severity of the Mantoux test one year after BCG vaccination and the results of the Mantoux test and Diaskintest in detecting latent tuberculosis infection. The effectiveness of the chemoprophylaxis was evaluated according to the results of the control DST 3, 6 and 12 months after the end of the chemoprophylaxis, taking into account the size of the papule before and after taking the drugs. Preventive chemotherapy lasting 3 months was effective in 94.5% of children, with a duration of 6 months in 78.8% of children, as evidenced by a decrease in the severity of positive immune samples or their transformation into negative ones.

Keywords: post-vaccination sign, tuberculosis, turn of tuberculin samples, chemoprophylaxis, children

По данным Всемирной организации здравоохранения треть населения планеты инфицирована микобактериями туберкулеза. В большинстве случаев инфицирование происходит в детском возрасте. Для предупреждения развития наиболее опасных клинических форм туберкулеза большинству детей с начала третьих суток жизни проводят вакцинацию БЦЖ [1].

Ранее качество проведения прививки БЦЖ оценивали по формированию кожного знака (рубчика) в месте введения вакцины и на основании результатов туберкулиновых проб. В 1960–1980-х годах многими авторами подтверждалась зависимость интенсивности пробы Манту от величины поствакцинального знака БЦЖ: чем больше поствакцинальный рубец, тем выше чувствительность к туберкулину, папула до 7 мм соответствует рубчикам на БЦЖ до 9 мм, а до 11 мм – рубчикам более 9 мм [2]. В настоящий момент эти утверждения ставятся под сомнение, и в системе оценки противотуберкулезного иммунитета, индуцированного введением БЦЖ, отсутствуют унифицированные объективные критерии анализа состояния прививочного иммунитета у вакцинированных детей [3].

В Российской Федерации в соответствии с приказом МЗ РФ от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» рекомендовано проведение массовой иммунодиагностики с целью выявления первичного тубинфицирования: с 12-месячного возраста до 8 лет осуществляют пробу Манту, а среди детей с 8 до 17 лет включительно ежегодный скрининг рекомендовано проводить при помощи пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – Диаскинтест (ДСТ) [4, 5].

На фоне вакцинации в результате развития ГЗТ возможно формирование поствакцинальной аллергии – положительной реакции на внутрикожное введение туберкулина [6]. Развитие поствакцинальной аллергии (ПВА) регистрируется у 40–60% вакцинированных детей по результатам пробы Манту [7]. В условиях большого «резервуара» туберкулезной инфекции в обществе остается актуальной проблема диагностики ПВА и инфекционной аллергии [8, 9]. В настоящее время для решения этого вопроса в России используется проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР).

В условиях туберкулезного контакта или в ранний период туберкулезной инфекции (при вираже туберкулиновых проб) при подтвержденных результатах ДСТ, а именно при положительных и сомнительных реакциях на АТР, детям показана превентивная химиотерапия с учетом всех факторов риска в развитии заболевания у детей [10]. До настоящего времени единого мнения о длительности курса нет: часть исследователей считают, что достаточным является прием препаратов в течение 3 месяцев, другие говорят о более эффективном шестимесячном курсе превентивной химиотерапии. Об эффективности химиопрофилактики тубинфицированных детей принято судить по характеру иммунологических проб – наиболее чувствительным методом контроля лечения является ДСТ [11].

Цель исследования: определить эффективность превентивной химиотерапии туберкулеза в раннем периоде туберкулезной инфекции у детей путем изучения значения поствакцинального кожного знака в прогнозировании выраженности иммунных проб (Манту и Диаскинтеста) при выявлении латентной туберкулезной инфекции на фоне превентивной химиотерапии.

Задачи исследования

1. Определить частоту формирования и выраженность поствакцинальных кожных знаков (рубчика) у детей.

2. Определить выраженность иммунных проб (Манту и Диаскинтеста) в раннем поствакцинальном периоде и при выявлении латентной туберкулезной инфекции у детей различного возраста.

3. Изучить возможную связь между выраженностью поствакцинального знака и выраженностью иммунных проб в раннем поствакцинальном периоде и при выявлении латентной туберкулезной инфекции.

4. Определить эффективность превентивной химиотерапии у детей по результатам иммунных проб.

Материал и методы исследования

Методом сплошной выборки в ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер» была проанализирована 61 амбулаторная карта детей в возрасте от 1 до 17 лет, среди пациентов 47,5% составили мальчики и 52,5% девочки (29 и 32 человека соответственно). Все дети были направлены педиатрами на консультацию к фтизиатру по результатам массовой туберкулинодиагностики при наличии следующих показаний: впервые положительная реакция на пробу Манту, не связанная с предшествующей вакцинацией против туберкулеза («вираж»); усиливающаяся чувствительность к туберкулину; выраженная и гиперергическая чувствительность к туберкулину; сомнительные и положительные реакции на АТР [4]. Оценку чувствительности к туберкулину выполняли согласно приказу № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». По возрастной категории распределение было следующим: дети в возрасте от 1 до 3 лет составили 9,8%, в возрасте от 4 до 7 лет – 18%, в возрасте от 8 до 14 лет – 47,5% и в возрасте от 15 до 17 – 24,7%, т.е. преобладали дети школьного возраста.

В ходе исследования была проведена оценка эффективности БЦЖ на основании размеров поствакцинального рубчика с учетом того, что достаточным считается размер рубчика от 5 до 10 мм [12]. С той же целью у каждого ребенка были проанализированы результаты пробы Манту через 1 год после вакцинации и при обнаружении первичного

тубинфицирования. Для определения зависимости между данными показателями использовался ранговый критерий корреляции Спирмена ($p > 0,05$).

По результатам иммунодиагностики и данных лабораторно-инструментальных исследований были отобраны группы риска по заболеванию туберкулезом, которым требовалась превентивная химиотерапия. В дальнейшем для оценки эффективности проводимой химиопрофилактики проводились иммунологические пробы с ДСТ через 3, 6 и 12 месяцев с оценкой размеров папулы, достоверность изменений определялась при помощи непараметрического критерия – критерия знаков ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Все дети в исследуемой группе были вакцинированы БЦЖ в роддоме на 3–7-е сутки после рождения. У 36,1% детей вакцинация прошла эффективно: размер рубчика составил 5–10 мм, у 47,5% детей были зарегистрированы недостаточные размеры рубчика и у 16,4% детей рубчик отсутствовал, т.е. у 63,9% детей вакцинация прошла недостаточно эффективно: из них 10 человек в возрасте 1–3 лет, 12 человек в возрасте 4–7 лет, 10 человек в возрасте 8–14 лет и 5 человек в возрасте 15–17 лет, т.е. преобладают дети дошкольного возраста (табл. 1).

Таблица 1

Поствакцинальный рубчик после вакцинирования БЦЖ у тубинфицированных детей

Количество детей	Размеры рубчика	Отсутствует		1–4 мм		5–10 мм	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
		10	16,4	29	47,5	22	36,1

У всех пациентов были исследованы результаты иммунологических проб по годам с целью установления возраста, в котором произошло первичное тубинфицирование. Получены следующие результаты: у 26,1% детей первичное тубинфицирование произошло в возрасте до 3 лет, у 31,2% детей – в возрасте от 4 до 7 лет, у 31,2% детей – в возрасте от 8 до 14 лет и у 11,5% детей в – возрасте от 15 до 17 лет (табл. 2). К 14 годам у 88,5% детей наблюдается первичное тубинфицирование.

Таблица 2

Возраст детей в период первичного тубинфицирования

Возраст в период тубинфицирования								Всего	
0–3 года		4–7 лет		8–14 лет		15–17 лет		Абс.	%
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
16	26,1	19	31,2	19	31,2	7	11,5	61	100

Все дети были направлены к фтизиатру сразу после выявления виража, что говорит о качественной работе участковой педиатрической службы. По результатам обзорной рентгенографии и СКТ у 100% детей активного туберкулезного процесса в органах грудной клетки не было выявлено.

Впервые выявленная положительная туберкулиновая проба после отрицательных является классическим проявлением «виража» туберкулиновых реакций и означает проникновение МБТ в организм человека [9]. Среднее значение пробы Манту через 1 год после вакцинации БЦЖ составило $4,90 \pm 0,32$ мм, $3,45 \pm 1,76$ мм и $4,86 \pm 1,18$ мм у детей без рубчика, с рубчиком 1–4 мм и 5–10 мм соответственно, т.е. у большинства детей результаты пробы сомнительные (табл. 3). Коэффициент корреляции Спирмена равен 0,127, связь между размерами рубчика и результатом пробы Манту через 1 год после вакцинации БЦЖ слабая, зависимость признаков статистически не значима ($p=0,329577$).

Таблица 3

Выраженность пробы Манту через 1 год после БЦЖ у детей в зависимости от размера вакцинального знака (рубчика)

Рубчик	Количество вакцинированных детей		Проба Манту через 1 год после БЦЖ	
	Абс.	%	Результат, мм	Абс.
Отсутствует	10	$16,39 \pm 4,7$	$4,90 \pm 0,32$	10
1–4 мм	29	$47,54 \pm 6,4$	$3,45 \pm 1,76$	29
5–10 мм	22	$36,07 \pm 6,2$	$4,86 \pm 1,18$	22

На интенсивность пробы Манту может влиять ряд факторов: масса тела 4 кг и более при рождении, грудное вскармливание свыше 11 месяцев, глистные инвазии, пищевая аллергия, острые заболевания органов дыхания, экзогенная суперинфекция, гипертиреоз, аллергии, вирусный гепатит, грипп, ожирение, сопутствующие инфекционные заболевания, хронические очаги инфекции. Введение некоторых белковых препаратов, прием тиреоидина повышают чувствительность к туберкулину [6].

Исследована зависимость результатов иммунологических проб при обнаружении тубинфицирования от выраженности результатов пробы Манту через 1 год после проведения вакцинации БЦЖ (табл. 4). При определении связи значений пробы Манту через 1 год и при тубинфицировании выявлено, что зависимость признаков статистически значима (коэффициент корреляции Спирмена (ρ) = 0,386). Связь значений пробы Манту через 1 год после вакцинации БЦЖ и ДСТ при тубинфицировании статистически значима (коэффициент корреляции Спирмена (ρ) = 0,323).

Таблица 4

Зависимость иммунологических проб при тубинфицировании
от пробы Манту через 1 год после БЦЖ

Проба Манту через 1 год после БЦЖ		Проба Манту при тубинфицировании, мм	ДСТ при тубинфицировании, мм
Размеры папулы, мм	Количество детей		
0–4	32	11,61±1,33	12,06±1,41
5–10	27	13,35±0,01	13,45±1,75

При оценивании результатов пробы Манту при выявлении тубинфицирования выявлено: среди вакцинированных детей, у которых рубчик отсутствует, средний размер папулы составляет 11,2±0,09 мм, среди детей с рубчиком 1–4 мм средний размер папулы – 11,96±1,77 мм, а среди детей с рубчиком 5–10 мм средний размер папулы увеличивается до 13,71±1,98 мм (табл. 5). Следовательно, определяется следующая тенденция: чем больше выражен поствакцинальный знак, тем больше выражена чувствительность к туберкулину при пробе Манту. При расчете коэффициента корреляции Спирмена выявлено, что связь между размерами поствакцинального знака и пробой Манту при тубинфицировании слабая ($\rho=0,222$), связь признаков статистически не значима ($p>0,05$). При исследовании признаков внутри групп зависимость также не выявлена.

Таблица 5

Выраженность иммунологических проб (Манту и ДСТ) у детей в зависимости от размера
вакцинального знака (рубчика) в период тубинфицирования

Рубчик	Количество вакцинированных детей		Проба Манту при тубинфицировании		ДСТ при тубинфицировании	
	Абс.	%	Абс.	Результат, мм	Абс.	Результат, мм
Отсутствует	10	16,39±4,7	7	11,20±0,09	10	11,29 ±0,96
1–4 мм	29	47,54±6,4	22	11,96±1,77	29	9,79 ±3,13
5–10 мм	22	36,07±6,2	14	13,71±1,98	22	10,18±2,19

Так как большое значение в прогнозе латентной туберкулезной инфекции играет выявление факторов риска возникновения туберкулеза, было проанализировано окружение пациентов на наличие источника активного туберкулеза. Среди лиц с виражом туберкулиновой пробы у 29,5% был обнаружен контакт с больным туберкулезом, среди которых 91,8% случаев составлял тесный семейный контакт, в 8,2% случаев это соседи по лестничной клетке.

После всех обследований всем пациентам группы риска для предотвращения развития заболевания была назначена превентивная химиотерапия. В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей показаниями к химиопрофилактике являются: положительные и сомнительные реакции на АТР; наличие контакта с больными туберкулезом; высокий риск развития туберкулеза (наличие эпидемиологических, медико-биологических и социальных факторов риска); положительные реакции на тесты, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами ИФН- γ . Ввиду высокой стоимости материалов и оборудования, необходимости внутривенных манипуляций и соблюдения предосторожностей для сохранения жизнеспособности лимфоцитов, продуцирующих INF, последний метод в противотуберкулезном диспансере не используется для массовой диагностики туберкулезной инфекции. На данный момент разработаны режимы превентивной химиотерапии латентной туберкулезной инфекции, выбор которых осуществляется на основании наличия факторов риска развития туберкулеза и результатов ДСТ. Предпочтительным является назначение двух противотуберкулезных препаратов длительностью 3 или 6 месяцев. Среди исследуемых детей в 8,2% был назначен 1 препарат – изониазид, в 82% случаев была назначена комбинация из двух препаратов – изониазид и пиразинамид, в третьем случае у 9,8% детей применялись различные комбинации химиопрепаратов, таких как рифампицин, этамбутол, пиразинамид, изониазид, протионамид, в связи с возникающими побочными явлениями, наличием продолжающегося контакта и в соответствии с чувствительностью к препарату. Одновременно назначались витамины группы В и гепатопротекторы.

С учетом факторов риска и чувствительности на пробу ДСТ курс химиопрофилактики длился 3 месяца у 29,5% (18 человек), 6 месяцев у 54,1% (33 человека), повторный курс был назначен 14,8% (9 детям) и в общей сумме составлял 9 месяцев, у 1,6% (1 ребенка) лечение было прервано на начальном этапе по причине отказа родителей (законных представителей).

В ходе приема препаратов у 23% детей возникли побочные эффекты – повышение трансаминаз печени, гепатомегалия, сужение полей зрения, миопия легкой степени, токсический неврит зрительного нерва с поражением периферических волокон, повышенная потливость, рвота, кетонурия, глюкозурия, выпадение волос, аллергическая реакция в виде токсикодермии. Только 83,6% детей соблюдали режим приема препаратов, 16,4% детей нарушали, прерывали прием из-за различных причин (ОРВИ, несвоевременная явка за препаратами, отказ родителей от лечения). Ввиду низкой приверженности к применению химиопрофилактики необходимо проведение бесед с родителями (законными

представителями) как самим врачом-фтизиатром, так и в рамках врачебной комиссии при наличии факторов риска развития заболевания.

Эффективность проводимой химиопрофилактики оценивали по результатам контрольного ДСТ через 3, 6 и 12 месяцев после окончания курса химиопрофилактики, учитывая размеры папулы до приема препаратов и после. Химиопрофилактика считается эффективной в случае снижения чувствительности к туберкулину. У 66,67% детей с изначальными размерами ДСТ до 10 мм произошло снижение чувствительности вплоть до отрицательного результата ДСТ ($p < 0,05$). Среди детей с исходными размерами ДСТ 11–20 мм в 97,3% случаев наблюдалось снижение чувствительности ($p < 0,05$). Следовательно, у 85% детей профилактическое назначение противотуберкулезных препаратов было эффективно (табл. 6).

Таблица 6

Динамика иммунологических проб у тубинфицированных детей на фоне химиопрофилактики

ДСТ до курса химиопрофилактики	Количество детей		ДСТ после курса химиопрофилактики		
	Абс.	%	Количество детей		
3–10 мм	24	39,34	Количество детей		
			Абс.	%	
			Уменьшение выраженности	16	66,67
Не изменился или увеличился	8	33,3			
11 мм и более	37	60,66	Количество детей		
			Абс.	%	
			Уменьшение выраженности	36	97,3
Не изменился или увеличился	1	2,70			

До настоящего времени не существует единого мнения о продолжительности курса превентивной химиотерапии. При длительности курса химиопрофилактики 3 месяца у 94,5% детей наблюдалось уменьшение выраженности реакции на введение АТР. При длительности курса 6 месяцев у 78,8% детей отмечалась положительная динамика при ДСТ (табл. 7).

Таблица 7

Динамика результатов ДСТ в зависимости от длительности первого курса превентивной химиотерапии

Длительность курса	Проба с АТР в динамике	Всего детей
--------------------	------------------------	-------------

химиопрофилактики	Количество детей с уменьшением выраженности пробы		Количество детей с отсутствием положительной динамики пробы		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%		
3 месяца	17	94,5	1	5,6	18	30,0
6 месяцев	26	78,8	7	21,2	33	55,0

Отсутствие снижения степени выраженности реакции на Диаскинтест через 3 месяца превентивного лечения свидетельствует о необходимости проведения более длительного – 6-месячного курса. При отсутствии снижения или при нарастании результатов Диаскинтеста после исключения локальной формы туберкулеза у ребенка путем углубленного клинико-рентгенологического обследования необходимо назначение повторного курса превентивного лечения [1]. Решение о проведении повторных курсов химиопрофилактики всегда принимается врачебной комиссией.

Причинами неэффективности химиопрофилактики в большинстве случаев являются отказ от приема препаратов или нарушение режима, недостаточная длительность курса, назначение одного противотуберкулезного препарата, сохранение и длительное пребывание ребенка в условиях контакта, игнорирование спектра лекарственной чувствительности МБТ у источника инфекции, неконтролируемое лечение (отказ родителей от госпитализации в стационар или санаторий).

Выводы

1. После вакцинации БЦЖ поствакцинальный знак в виде кожного рубца формируется у 83,6% детей, при этом у 47,5% детей его величина составляет 1–4 мм, у 36,1% достигает 5–10 мм и у 16,4% детей рубец отсутствует.

2. Первичное инфицирование туберкулезной инфекцией у 62,4% детей происходит в возрасте от 4 до 14 лет, у 26,1% – в возрасте младше 4 лет и у 11,5% детей – в возрасте 15 лет и старше.

3. Не выявлено корреляции между выраженностью поствакцинального кожного рубца и выраженностью проб Манту и Диаскинтеста, но установлена прямая связь между выраженностью пробы Манту в поствакцинальном периоде и результатами пробы Манту и Диаскинтеста при выявлении латентной туберкулезной инфекции.

4. Превентивная химиотерапия продолжительностью 3 месяца эффективна у 94,5% детей, 6 месяцев – у 78,8% детей, о чем свидетельствуют уменьшение выраженности положительных иммунных проб или их трансформация в отрицательные.

Список литературы

1. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И., Мотанова Л.В., Барышникова Л.А., Довгалюк И.Ф., Чугаев Ю.П., Попокова Г.Г. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей // Медицинский альянс. 2016. №1. С.28-41.
2. Колесник Н.С. Качество и эффективность химиопрофилактики у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза // Запорожский медицинский журнал. 2013. №1. С. 26-28
3. Шилова Е.П., Егошина И.Ю., Поддубная Л.В., Павленок И.В. Кожные тесты в диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии // Туберкулез и болезни легких. 2018. №2. С.27-31.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: РООИ «Здоровье человека», 2016. 36 с.
5. Санакоева Л.П., Четвертных Л.А., Чекмарева Н.Н. Критерии оценки противотуберкулезного иммунитета у детей после вакцинации БЦЖ // Пермский медицинский журнал. 2011. №1. С.35-43.
6. Бородулина Е.А., Амосова Е.А., Бородулин Б.Е., Галилей М.В. Вопросы туберкулинодиагностики у детей в современных условиях // Вопросы современной педиатрии. 2010. №1. С.70-74.
7. Леви Д.Т., Аксенова В.А., Вундцеттель Н.Н., Фонина Е.В. Вакцинопрофилактика туберкулеза: значение и проблемы // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2009. № 1. С. 10-16.
8. Аксенова В.А. Актуальные вопросы скрининга детей на туберкулез // Туберкулез и болезни легких. 2013. № 3. С. 7-8.
9. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. Современные подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Медицинский совет. 2015. № 4. С. 30-35.
10. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания // Туберкулез и болезни легких. 2014. №3. С. 40-46.
11. Мякишева Т.В., Рашкевич Е.Е., Авдеева Т.Г. Оптимизация применения кожных тестов для диагностики и оценки эффективности лечения различных форм туберкулезной инфекции у детей // Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. 2018. №4. С. 101-106.

12. Машурова О.О., Драчева Н.А. Трудности диагностики и профилактики туберкулезной инфекции у детей на амбулаторном этапе // Смоленский медицинский альманах. 2018. №2. С.30-33.