

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО И ТУБЕРКУЛИНА ППД-Л ДЛЯ СКРИНИНГА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Байтелиева А.К.¹, Сооронбаев Т.М.², Чубаков Т.Ч.³, Мойдунова М.М.⁴, Естебесова Б.М.², Молдобекова Э.М.¹

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, e-mail: altynai_baiteliyeva@mail.ru;

²Национальный центр кардиологии и терапии имени М.М. Миррахимова, Бишкек;

³Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации имени С.Б. Даниярова, Бишкек;

⁴Городской центр борьбы с туберкулезом, Бишкек

Проведено сравнительное исследование иммунодиагностических тестов – пробы Манту с 2 ТЕ и ДИАСКИНТЕСТОМ (ДСТ), доказано преимущества ДИАСКИНТЕСТА перед пробой Манту с 2 ТЕ для своевременной диагностики инфицированности и локального туберкулеза у детей школьного возраста. Представлены результаты кожных проб с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным у детей в возрасте от 7 до 14 лет. При сравнении обоих кожных тестов частота положительно реагирующих при постановке пробы с туберкулином ППД-Л оказалась в 2 раза выше по сравнению с данными пробы с диаскинтестом, частота гиперергических проб была в 1,3 раза ниже. Препарат ДСТ – аллерген туберкулезный рекомбинантный, после анализа полученных данных показал отрицательный результат ложноположительных данных после кожной пробы с туберкулином, тогда как при кожной пробе Манту с 2 ТЕ выявляемость положительных результатов отмечена чаще. Положительные реакции после проведения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным установлены у 578 (16,1%) детей, что составило 16,6% от общего числа с положительными реакциями после внутрикожной пробы с туберкулином. Результаты полученных нами данных свидетельствуют о том, что аллерген туберкулезный рекомбинантный исключает поствакцинальную реакцию и показывает истинную инфицированность у детей, при этом сокращает число ложноположительных результатов. Кожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным можно рекомендовать для дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии, а также использовать при взятии детей на диспансерный учет как дополнительный тест, с целью отбора нуждающихся в проведении превентивной терапии латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ).

Ключевые слова: проба Манту, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, диаскинтест, дети, латентная инфекция, диагностика.

A COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TUBERCULOSIS RECOMBINANT AND TUBERCULIN PPD-L ALLERGEN FOR SCREENING OF TUBERCULOSIS INFECTION IN SCHOOL CHILDREN IN KYRGYZ REPUBLIC

Baiteliyeva A.K.¹, Sooronbaev T.M.², Chubakov T.Ch.³, Moydunova M.M.⁴, Estebesova B.M.², Moldobekova E.M.¹

¹Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva, Bishkek, e-mail: altynai_baiteliyeva@mail.ru;

²National Center for Cardiology and Therapy named after M.M. Mirrahimova, Bishkek;

³Kyrgyz State Medical Institute for Retraining and Further Training named after S. B. Daniyarov, Bishkek;

⁴City center for tuberculosis control, Bishkek

A comparative study of immunodiagnostic tests was conducted - Mantoux test with 2 TE and DIASKINTEST (DST), the advantages of DIASKINTEST over Mantoux test with 2 TE for timely diagnosis of infection and local tuberculosis in school children are proved. The results of skin tests with tuberculin and a recombinant tuberculosis allergen in children aged 7 to 14 years are presented. When comparing both skin tests, the frequency of positively reacting when placing a sample with tuberculin PPD-L was 2 times higher compared with the data of the sample with diaskintest, the frequency of hyperergic samples was 1.3 times lower. After analysis of the data obtained, the DST drug, a recombinant tuberculosis allergen, showed a negative result of false positive data after a skin test with tuberculin, while with a Mantoux skin test with 2 TE, the detection of positive results was more often noted. Positive reactions after a skin test with a recombinant tuberculosis allergen were found in 578 (16.1%) children, which amounted to 16.6% of the total number with positive reactions after an

intradermal test with tuberculin. The results of our data indicate that the recombinant tuberculosis allergen excludes the post-vaccination reaction and shows true infection in children, while reducing the number of false positive results. A skin test with a recombinant tuberculosis allergen can be recommended for the differential diagnosis of post-vaccination and infectious allergies, and can also be used as an additional test when taking children to the dispensary for the purpose of selecting preventive therapy for latent tuberculosis infection (LTBI).

Keywords: Mantoux test, recombinant tuberculosis allergen test, diaskintest, children, latent infection, diagnostics.

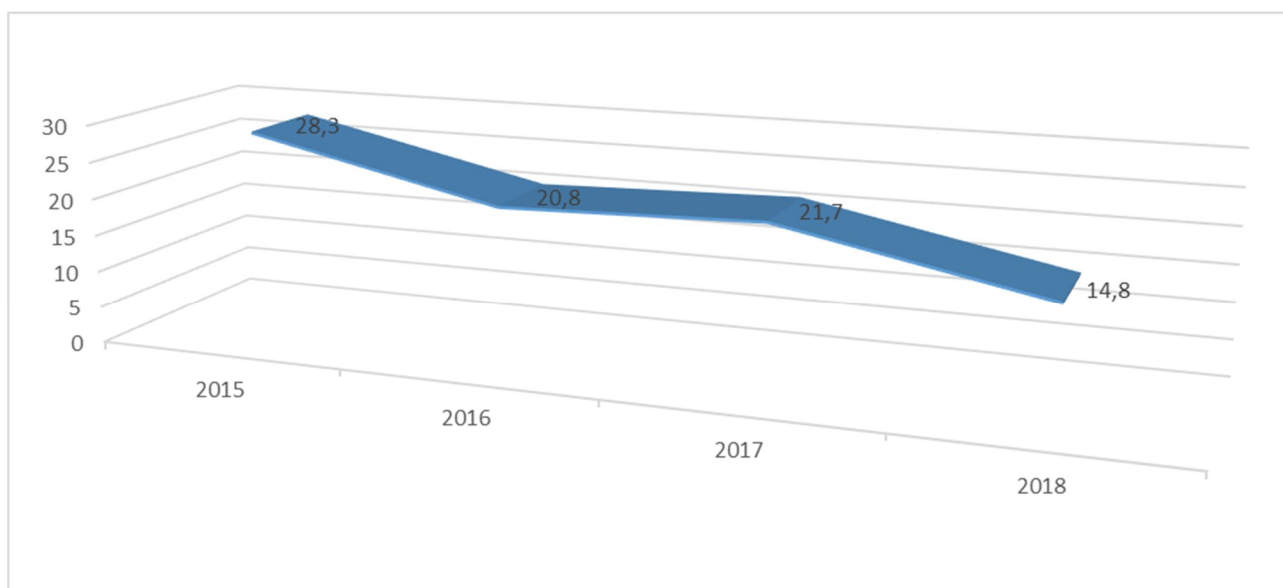
До сегодняшнего дня по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) считалось, что 1/3 населения земного шара инфицирована микобактериями туберкулеза, без клинических проявлений, что характерно для ЛТБИ [1; 2]. Такие данные основались на результатах кожной пробы Манту с 2 ТЕ [3]. В 1998 году был расшифрован геном микобактерии туберкулеза. При сравнении геномов *M. bovis* и *M. bovis* BCG была определена генетическая зона RDI, которая присутствует во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствует во всех штаммах вакцины *M. bovis* BCG и в большинстве нетуберкулезных микобактерий [4]. Это стало толчком для дальнейшего исследования идеального белка, подходящего для дифференциальной диагностики. Особый интерес вызвали белки CFP (culture filtrate protein) 10 и ESAT (early secreted antigenic target) 6, которые закодированы в зоне RDI генома микобактерии туберкулеза, экспрессирующегося при размножении бактерий, и не содержатся в нетуберкулезных микобактериях и микобактерии *Bovis* BCG [5-7]. Были разработаны в мире IGRA-тесты, такие как QuantiFERON-TB (QFT), введенный в 2001 году, в 2002 году компанией Oxford Immunotec ELISPOT - T-SPOT.TB, и тест QFT Gold (QFT-G), введенный в 2005 году. Проведен метаанализ между IGRA-тестами и кожной пробой Манту с 2 ТЕ. По результатам данного метаанализа было выявлено, что только четвертая часть земного шара инфицирована микобактериями туберкулеза [8].

Недостатками новых тестов являются их высокая стоимость, необходимость в лабораторном оснащении, требования к обработке забранного на исследование материала (кровь) для поддержания жизнеспособности лимфоцитов, а также необходимость проведения теста *in vitro* (что затрудняет применение данного теста для скринингового метода у детского населения).

В качестве альтернативы 2008 году НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М. Сеченова разработан новый препарат для алергодиагностики туберкулёза – аллерген туберкулёзный рекомбинантный, выпускается под торговым наименованием «ДИАСКИНТЕСТ®», который представляет собой рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL 21 (DE3) /CFP-ESAT. Содержит два связанных между собой антигена - CFP-10 и ESAT-6, присутствующих в вирулентных штаммах микобактерий туберкулёза, в том числе *M.*

tuberculosis и *M. bovis* [9; 10]. Основным механизмом действия теста также является формирование реакции гиперчувствительности замедленного типа. При этом белок CFP-10-ESAT-6 не обладает сенсibiliзирующей активностью и не токсичен. Методика проведения теста схожа с постановкой пробы Манту с 2 ТЕ. Результат также оценивается через 72 часа. В основе данного теста, как и при пробе Манту с 2 ТЕ, лежит реакция гиперчувствительности замедленного типа. Однако если на чувствительность к туберкулину влияет иммунный ответ на смесь более 200 антигенов *M. tuberculosis*, в том числе и на нетуберкулезные микобактерии, то при проведении пробы с АТР реакция развивается преимущественно на наличие именно *M. tuberculosis complex* [11-13].

В Кыргызской Республике (КР) сохраняется неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди населения, включая детей и подростков. Средние многолетние показатели заболеваемости туберкулезом у детей за 2015-2018 годы составили 21,4 на 100 000 детей (рис.). Как видно на рисунке, за последние годы в республике отмечается стабильная динамика снижения показателя заболеваемости туберкулезом среди указанного контингента.



Заболеваемость детей в возрасте до 14 лет в КР, на 100 000 детского населения

Данный препарат был зарегистрирован на территории КР в 2014 году. В начале 2015 года в городе Бишкек и в Чуйской области применен препарат ДСТ, для раннего выявления инфицированных лиц микобактериями туберкулеза.

Цель исследования: изучение эффективности двух методов выявления туберкулезной инфекции у детей школьного возраста с применением традиционной пробы Манту и ДСТ в условиях г. Бишкека и в Чуйской области.

Материалы и методы исследования. Перед проведением обследования детей школьного возраста было получено информированное согласие одного из родителей ребенка. Всего детей, родители которых дали согласие на исследование, было 3581 в возрасте от 7 до 14 лет. Девочек было 1821 (51,7%), мальчиков 1760 (48,3%). Дети входили в категорию здоровых и были учащимися средних школ. Дети были распределены на две возрастные группы: 1873 детей в возрасте 7-10 лет (ученики младших школьных классов) и 1708 детей в возрасте 11–14 лет (ученики старших школьных классов).

Всем детям одновременно проведена постановка кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Техника постановки внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным идентична постановке пробы Манту. Оценка результатов пробы ДСТ соответствовала инструкции по применению препарата, утвержденной 19.06.2008 года, регистрационный номер ЛСР – 006435/08 от 11.08.2008 г.

Интерпретация пробы Манту с 2 ТЕ проведена согласно клиническому протоколу КР по туберкулезу у детей [14].

Статистическая обработка результатов исследования сводилась к расчету долей и 95% доверительного интервала (ДИ) для долей, а также сравнению долей с помощью Z-критерия в среде программы SPSS – 16.0. Представленные результаты статистически обработаны, достоверность подтверждена.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты нашего исследования показали следующее. Среди всех детей в возрасте 7-14 лет (3581) отрицательная реакция при постановке пробы Манту констатирована у 2371 (66,6%) обследованного, положительные пробы у 1210 (33,8%) детей, гиперергическая реакция (из числа лиц с положительными реакциями) – у 558 (46,1%) обследованных. Характер кожных реакций у указанных детей на аллерген туберкулезный рекомбинантный был представлен следующим образом: 83,9%, 16,1% и 62,1% соответственно. Частота положительных реакций при постановке пробы с туберкулином ППД-Л выявлена по сравнению с пробой ДСТ в 2 раза выше, а частота гиперергических проб отмечена в 1,3 раза ниже (табл. 1).

Таблица 1

Результаты проб Манту с 2 ТЕ ППД-Л и ДСТ у детей школьного возраста (7-14 лет)

Возрастные группы	Результаты иммунологических тестов (размеры реакции)	
	Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л	Проба с ДСТ

	Отрицательный	Положительный	Гиперерг. (из числа полож.)	Отрицательный	Положительный	Гиперерг. (из числа полож.)
7-10 лет, n=1873 (%)	1281 (68,4)	592 (31,6)	282 (47,6)	1592 (85,0)	281 (15,0)	168 (59,7)
11-14 лет, n=1708 (%)	1090 (63,8)	618 (36,2)	276 (44,7)	1411 (82,6)	297 (17,4)	191 (64,3)
Всего, n= 3581 (%)	2371 (66,2)	618 (33,8)	558 (46,1)	3003 (83,9)	578 (16,1)	359 (62,1)

Анализ результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в двух возрастных группах свидетельствует о том, что с увеличением возраста динамика показателей реакций имеет тенденцию к нарастанию. Однако указанное явление не относится к гиперергическим реакциям. При анализе данных, касающихся результатов пробы с применением ДСТ, нами было установлено статистически достоверное увеличение числа детей с гиперергической реакцией в возрасте 11–14 лет (63,3% против 59,7%). Положительно реагирующие на внутрикожную пробу ДСТ отмечены у 578 (16,1%), что составило 16,6% из всех лиц, положительно реагирующих на кожную пробу Манту с 2 ТЕ.

Среди детей в возрасте 7-10 лет удельный вес положительной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л составил 36,6%, а гиперергические пробы (из числа положительных реакций) – 47,6% соответственно. Наиболее часто гиперергические реакции были выявлены у детей 7-летнего возраста (20,9%). Частота положительных реакций при постановке пробы с ДСТ в сравнении с пробой Манту оказалась значительно ниже и составила 15,0%, т.е. в 2,1 раза меньше. Результаты гиперергических реакций при постановке ДСТ заметно преобладали над показателями подобных реакций при постановке пробы Манту (59,7% против 47,6% соответственно, $P < 0,001$). У 10-летних детей частота гиперергических реакций оказалась самой высокой (10,0%).

При оценке результатов двух иммунологических тестов у школьников в возрасте от 11 до 14 лет были показаны такие же статистические данные и тенденции в динамике показателей, сходные у детей в возрасте 7-10 лет, но с незначительным увеличением частоты положительных и гиперергических реакций. Частота положительных реакций при постановке внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей от 11-14 возрастных групп составила 36,2%, гиперергические реакции – 44,7%, а показатели указанных реакций при постановке с ДСТ 17,4% и 64,3% соответственно.

При анализе полученных результатов нами было отмечено, что при постановке внутрикожной пробы Манту 2 ТЕ ППД-Л положительные результаты выявляются чаще по

сравнению с внутрикожной пробой ДСТ, а отрицательные результаты проб, исключая ложноположительные данные, чаще получены при ДСТ.

Полученные данные двух сравниваемых проб оказались высоко статистически значимы и приведены в таблицах 2 и 3. $P = 0,000$.

Таблица 2

Сравнение долей по результатам положительных проб: Манту с 2 ТЕ и аллерген туберкулезный рекомбинантный (ДСТ)

Возраст, лет	Манту С 2 ТЕ ППД-Л (95% ДИ)	ДСТ (95% ДИ)	Z P
7-10	0,316 (0,295 – 0,338)	0,150 (0,134 - 0,167)	12,02 0,000
11-14	0,362 (0,339 – 0,385)	0,174 (0,157 - 0,193)	12,4 0,000
Всего	0,334 (0,323 - 0,354)	0,161 (0,150 - 0,174)	17,25 0,000

Таблица 3

Сравнение долей по результатам гиперергических из числа положительных проб: Манту с 2 ТЕ и аллерген туберкулезный рекомбинантный (ДСТ)

Возраст, лет	Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л (95% ДИ)	ДСТ (95% ДИ)	Z P
7-10	0,476 (0,436 – 0,517)	0,598 (0,540 - 0,653)	3,36 0,001
11-14	0,447 (0,408– 0,486)	0,643 (0,587 - 0,695)	5,57 0,000
Всего	0,461 (0,433 - 0,489)	0,621 (0,581 - 0,660)	6,33 0,000

По результатам пробы аллергена туберкулезного рекомбинантного были сгруппированы дети для диспансерного учета по III группе, то есть группе риска по заболеванию туберкулезом. Согласно клиническому протоколу по туберкулезу у детей [14] в III (а) группе находятся под наблюдением дети с ЛТБИ, а в III (б) группу будут включены дети из контакта с активным туберкулезным процессом.

Таблица 4

Результаты скрининга детей на туберкулезную инфекцию (n = 3581)

Результаты	Методы скрининга			
	Проба Манту, абс. (%)		Проба с АРТ, абс. (%)	
Направлены на консультацию к фтизиатру	1210	33,8	578	16,1

Из них взято на диспансерный учет всего	576	47,7	188	32,5
В I группу	26	2,1	33	6,1
В III A группу	389	32,1	141	11,6

Дети с положительными пробами на Манту и ДСТ были обследованы у фтизиатров, и по результатам были сформированы группы диспансерного учета (табл. 4). Согласно данным результата пробы Манту под диспансерное наблюдение взято 389 (10,8%) инфицированных детей (размер инфильтрата у которых 10 мм и более), у 26 (0,7%) заподозрен активный туберкулез. Всего наблюдению с применением пробы Манту подлежало 576 (16,1%) детей.

Таким образом, использование аллергена туберкулезного рекомбинантного дало возможность исключить у 248 (7,0%) детей ЛТБИ и включить в 3 А группу диспансерного учета 141 (3,9%) ребенка. Дети после положительного результата ДСТ подлежали дополнительному рентгено-томографическому обследованию, где у 33 (1,0%) детей подтвердилось локальное поражение туберкулезом органов дыхания. Дети по месту жительства зарегистрированы, подключено превентивное лечение. По результатам кожной пробы Манту с 2 ТЕ под наблюдение и подключение превентивной терапии попадало 576 (16,1%) детей, что превышает в 2 раза по сравнению с показателями результатов ДСТ, и было снижено до 141 (3,9%) случая. Нами было установлено, что у лиц с положительной реакцией на пробы Манту частота выявления туберкулеза составляла 2,1%, а среди детей с положительной реакцией на пробы с ДСТ – 4,7%, т.е. в 2 раза чаще ($p < 001$), и у 4 обследованных установлены в органах дыхания посттуберкулезные изменения. Группы риска по кожной пробе Манту с 2 ТЕ показывают, что при гиперергических реакциях на внутрикожную пробу Манту с 2 ТЕ частота положительных реакций на пробу ДСТ значительно высокая и достигает 51,9% детей.

Заключение. По результатам данного исследования пришли к выводу, что число положительных реакций у детей в возрасте 7-14 лет при проведении внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ значительно больше, чем при постановке пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДСТ) (33,8% против 16,1%). А дополнительное рентгено-томографическое обследование положительно реагирующих на ДСТ детей дает целенаправленное и своевременное выявление локальных форм активного туберкулеза, что говорит о необходимости включения данного теста для массового скрининга детей в КР. Применение современных диагностических методов также позволило сократить число детей,

подлежащих превентивной химиотерапии ($P=0,000$), что имеет также экономическую ценность.

Вышеизложенные данные обосновывают необходимость пересмотра общепринятых противотуберкулезных мероприятий в работе врача-фтизиопедиатра. Исследование статистически и научно обосновано для внесения изменений в противотуберкулезные мероприятия в Кыргызской Республике для исключения гипердиагностики тубинфицирования и локального туберкулеза у детей школьного возраста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта.

Список литературы

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2018/ Geneva WHO, Sept 18, 2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (дата обращения 11.03.2020).
2. Rein M. G. J. Houben, Peter J. Dodd. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. PLoS Med. 2016. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002152.
3. Gao L., Lu W., Bai L., Wang X., Xu J., Catanzaro A., Cárdenas V., Li X., Yang Y., Du J., Sui H., Xia Y., Li M., Feng B., Li Z., Xin H., Zhao R., Liu J., Pan S., Shen F., He J., Yang S., Si H., Wang Y., Xu Z., Tan Y., Chen T., Xu W., Peng H., Wang Z., Zhu T., Zhou F., Liu H., Zhao Y., Cheng S., Jin. Q. LATENTTB-NSTM study team. Latent tuberculosis infection in rural China: baseline results of a population-based, multicenter, prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2015 V. 15(3). P. 310-319. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71085-0.
4. Getahun H., Matteelli A., Abubakar I., Aziz M.A., Baddeley A., Barreira D., Den Boon S., Borroto Gutierrez S.M., Bruchfeld J., Burhan E., Cavalcante S., Cedillos R., Chaisson R., Chee C.B., Chesire L., Corbett E., Dara M., Denholm J., de Vries G., Falzon D., Ford N., Gale-Rowe M., Gilpin C., Girardi E., Go U.Y., Govindasamy D., D Grant A., Grzemska M., Harris R., Horsburgh C.R.J., Ismayilov A., Jaramillo E., Kik S., Kranzer K., Lienhardt C., LoBue P., Lönnroth K., Marks G., Menzies D., Migliori G.B., Mosca D., Mukadi Y.D., Mwinga A., Nelson L., Nishikiori N., Oordt-Speets A., Rangaka M.X., Reis A., Rotz L., Sandgren A., Sañé Schepisi M., Schünemann H.J., Sharma S.K., Sotgiu G., Stagg H.R., Sterling T.R., Tayeb T., Uplekar M., van der Werf M.J., Vandavelde W., van Kessel F., van't Hoog A., Varma J.K., Vezhnina N., Voniatis C., Vonk Noordegraaf-Schouten M., Weil D., Weyer K., Wilkinson R.J., Yoshiyama T., Zellweger J.P., Raviglione M. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for

low tuberculosis burden countries. *Eur. Respir. J.* 2015. V. 46(6). P. 1563-1576. DOI: 10.1083/13993003.01245-2015.

5. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow. *PLoS ONE*. 2018. V. 13 (12). DOI: 10.1371/journal.pone.0208705.

6. Ruhwald M., Aggerbeck H., Gallardo R.V., Hoff S.T., Villate J.I., Borregaard B., Martinez J.A., Kromann I., Penas A., Anibarro L.L., de Souza-Galvão M.L., Sánchez F., Rodrigo-Pendás J.Á., Noguera-Julian A., Martínez-Lacasa X., Tuñez M.V., Fernández V.L., Millet J.P., Moreno A., Cobos N., Miró J.M., Roldan L., Orcau A., Andersen P., Caylá J.A.; TESEC Working Group. Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose *Mycobacterium tuberculosis* infection, compared with an interferon γ release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2017. V. 5. P. 259–268. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30436-2.

7. Aggerbeck H., Ruhwald M., Hoff S.T., Borregaard B., Hellstrom E., Malahleha M., Siebert M., Gani M., Seopela V., Diacon A., Lourens M., Andersen P., Dheda K. C-Tb skin test to diagnose *Mycobacterium tuberculosis* infection in children and HIV-infected adults: A phase 3 trial. *PLoS ONE*. 2018. V. 13(9). DOI: 10.1371/journal.pone.0204554.

8. Adam Cohen., Victor Dahl Mathiasen, Thomas Schön, Christian Wejse. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2019. DOI: 10.1183/13993003.00655-2019.

9. Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф., Яблонский П.К. Иммунодиагностика туберкулеза: десятилетний опыт применения иммунологических тестов в России // *Туб, и болезни легких*. 2019. Т. 97. №5. С. 58-65.

10. Аксенова В.А., Моисеева Н.Н., Клевно Н.И., Одинец В.С., Баронова О.Д. Эффективность различных скрининговых методов раннего выявления туберкулеза у детей и подростков // *Вопросы практической педиатрии*. 2016. Т. 11. №4. С. 9-17.

11. Старшинова А. А., Ананьев С. М., Овчинникова Ю. Э., Корнева Н. В., Довгалюк И. Ф. Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. Т. 95. №5. С.46-52.

12. Барышникова Л.А., Сиротко И.И., Пономарев В.А., Каткова Л.И., Кабаева М.Н. Новые возможности организации раннего выявления туберкулеза у подростков // *Туберкулез и болезни легких*. 2014. №8. С. 8-19.

13. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. Академика РАН и РАМН М.А. Пальцева. М.: ОАО Издательство «Медицина», 2011. 40-96 с.
14. Клинический протокол по туберкулезу у детей. Бишкек. 2017. С. 34.