

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДН 616.24-002.5-036.3

DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ МАССОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ТУБЕРКУЛЕЗА

А. А. СТАРШИНОВА¹, С. М. АНАНЬЕВ^{1,2}, Ю. Э. ОВЧИННИКОВА¹, Н. В. КОРНЕВА², И. Ф. ДОВГАЛЮК¹¹ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия²ТБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5», Санкт-Петербург, Россия

Разработка новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции и их внедрение во фтизиатрическую практику изменили подходы к диагностике туберкулеза в России. Наравне со всемирно признанными IGRA-тестами широкое применение получила проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), разработанная отечественными учеными. Высокая диагностическая информативность каждого из методов доказана многочисленными исследованиями как отечественных, так и зарубежных ученых, однако работы по сопоставлению их результатов между собой в диагностике туберкулезной инфекции у детей, в том числе с сопутствующей патологией, отсутствуют.

В исследовании проведен анализ данных обследования 654 детей в возрасте от 0 до 14 лет с положительной чувствительностью к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ. Всем пациентам были выполнены современные иммунологические тесты: АТР и IGRA-тесты (QuantiferON® Gold ELISA (QFT) и T-SPOT.TB). Исследование позволило подтвердить низкую значимость пробы Манту с 2 ТЕ как метода раннего выявления туберкулеза у детей, установить гипо- (10-50%) и гипердиагностику (78%) латентной туберкулезной инфекции у детей с различным уровнем чувствительности по данным пробы Манту с 2 ТЕ. При сравнении результатов АТР и IGRA-тестов можно говорить об их сопоставимости в 76-81% случаев. Выявлена группа детей, имеющих сопутствующую аллергическую и эндокринную патологию (ожирение), у которых рекомендованы IGRA-тесты для исключения возможности получения ложноположительных результатов по пробе с АТР.

Ключевые слова: аллерген туберкулезный рекомбинантный, дети, диагностика, иммунодиагностика, иммунологические методы, латентная туберкулезная инфекция, туберкулез, IGRA-тесты

Для цитирования: 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 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 46-52. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52

RESULTS OF IMMUNOLOGICAL TESTING OF NEW GENERATION IN CHILDREN UNDER MASSIVE VACCINATION AGAINST TUBERCULOSIS

А. А. STARSHINOVA¹, S. M. ANANIEV^{1,2}, YU. E. OVCHINNIKOVA¹, N. V. KORNEVA², I. F. DOVGALYUK¹¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia²TB Dispensary no. 5, St. Petersburg, Russia

Development of new methods of immune diagnostics of tuberculous infection and their introduction into tuberculosis control practice have changed approaches to diagnostics of tuberculosis in Russia. Along with world recognized IGRA-tests the test with tuberculous recombinant allergen (TRA) developed by Russian researchers is also widely used. High diagnostic value of each of the methods is proved by multiple national and international trials however there is no research comparing results of these methods in the diagnostics of tuberculous infection in children, including those with concurrent conditions.

During the study data of testing in 654 children in the age from 0 to 14 years old with positive sensitivity to tuberculin as per Mantoux test with 2 TU were analyzed. All patients had modern immunological tests done: TRA and IGRA-tests (QuantiferON® Gold ELISA (QFT) and T-SPOT.TB). The study confirmed the low value of Mantoux test with 2 TU as a method of early tuberculosis detection in children; it detected underdiagnosis (10-50%) and overdiagnosis (78%) of latent tuberculous infection in the children with different sensitivity level as per data of Mantoux test with 2 TU. Comparing the results of TRA and IGRA tests it is possible to state that they are compatible for 76-81% of cases. The group of children was detected who had allergic and endocrine disorders (obesity), for whom IGRA tests were recommended to exclude chances of false-positive results of TRA tests.

Key words: recombinant tuberculous allergen, children, diagnostics, immunodiagnostics, immunological tests, latent tuberculous infection, tuberculosis, IGRA-test

For citations: Starshinova A.A., Ananiev S.M., Ovchinnikova Yu.E., Korneva N.V., Dovgalyuk I.F. Results of immunological testing of new generation in children under massive vaccination against tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 5, P. 46-52. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52

На протяжении последнего десятилетия иммунодиагностика туберкулеза переживает важный период: закончился практически безальтернативный столетний этап применения туберкулиновых проб [3-5, 12, 17].

Современные методы раннего выявления туберкулезной инфекции были разработаны с учетом новых технологий и уже широко применяются за

рубежом [14-17]. Особую популярность получили IGRA-тесты QuantiferON-TB Gold IT (QFT) и T-SPOT.TB, способные к продукции IFN-γ. Оба теста проводятся *in vitro* и были зарегистрированы в Российской Федерации только в 2012 г. [1].

В зарубежных исследованиях часто сопоставляется эффективность данных тестов по отношению друг к другу, а также сравниваются кожный тубер-

кулиновый тест (проба Манту с 2 ТЕ) и IGRA-тесты (QFT и T-SPOT.TB) по отдельности. Данные исследования доказали высокую информативность IGRA-тестов [5, 10, 11].

В Российской Федерации широко используется новый кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), разработанный отечественными учеными, который был зарегистрирован в 2008 г. и стал применяться с 2009 г. В качестве антигена в данном тесте используются белки ESAT-6 и CFP-10, отсутствующие у *M. bovis BCG*, что в 100% случаев помогает отличить поствакцинальную аллергию от инфекционной [6, 9].

Исследований, связанных с изучением информативности иммунологических тестов в диагностике туберкулезной инфекции, достаточно много. Большое число публикаций посвящено сравнению диагностической значимости кожной туберкулиновой пробы и пробы с АТР [7, 11, 13, 14]. Полученные результаты позволили рекомендовать применение теста с АТР как в противотуберкулезных учреждениях, так в общей лечебной сети.

В единичных исследованиях сравнивается информативность пробы с АТР и QuantiferON-TB Gold в определении активности туберкулезной инфекции у детей. В 95% случаев положительные значения этих проб у детей совпадают [8, 11].

Судить о диагностической значимости теста T-SPOT.TB можно по результатам международных и отечественных исследований [2, 8].

Цель исследования: улучшить раннюю диагностику туберкулеза у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза путем внедрения иммунологических тестов нового поколения.

Материалы и методы

С 2013 по 2015 г. проведено когортное сравнительное исследование с набором клинического материала в детском отделении ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5», в поликлиническом отделении и в отделении детской фтизиатрии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

В исследовании проведен анализ результатов обследования 654 детей в возрасте от 1 до 14 лет, вакцинированных БЦЖ/БЦЖ-М, с различным уровнем чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ, а также данных, полученных клиническими, рентгенологическими и иммунологическими методами. Из анализа исключали детей с отсутствием вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, с доказанным первичным/вторичным иммунодефицитным состоянием, пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Распределение обследованных детей по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, доля обследованных мальчиков и девочек была приблизительно одинаковой, в том числе в каждой из возрастных групп.

Таблица 1. Распределение детей по возрасту и полу

Table 1. Breakdown of children as per age and gender

Возраст	Мальчики, % (абс.)	Девочки, % (абс.)	Всего, % (абс.)
От 0 до 2 лет	51,8 (10)	48,2 (28)	5,8 (38)
От 3 до 6 лет	54,2 (117)	45,8 (82)	30,5 (199)
От 7 до 11 лет	54,3 (138)	45,7 (150)	44,0 (288)
От 12 до 14 лет	79,3 (61)	20,7 (68)	19,7 (129)
Итого	49,8 (326)	50,2 (328)	100 (654)

Преобладали пациенты в возрасте от 3 до 6 лет – 199 (30,5%) детей, от 7 до 11 лет – 288 (44,0%).

Выявление туберкулезной инфекции чаще всего проводилось по результатам туберкулинодиагностики, как представлено в табл. 2.

Таблица 2. Методы выявления туберкулезной инфекции

Table 2. Methods of tuberculous infection detection

Методы выявления, % (абс.)			
туберкулинодиагностика	контакт	жалобы	всего
63,3 (414)	22,8 (149)	13,9 (91)	100 (654)

Согласно данным, представленным в табл. 2, поводом для направления детей к фтизиатру в большинстве случаев являлись результаты туберкулинодиагностики (63,3%), только каждый четвертый пациент обследован в условиях противотуберкулезного диспансера (ПТД) по контакту с больным туберкулезом (22,8%) и каждый седьмой ребенок обратился к фтизиатру с жалобами (13,9%).

Анализ результатов чувствительности к туберкулину детей, направленных в ПТД и в поликлиническое отделение института, представлен в табл. 3.

Таблица 3. Распределение детей по диагнозам и возрастным группам

Table 3. Breakdown of children as per diagnoses and age groups

Возрастные группы	Чувствительность к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ при направлении, % (абс.)			
	вираж	нарастание	гиперпроба	всего
От 0 до 2 лет	15,7 (6)	36,8 (14)	47,3 (18)	5,8 (38)
От 3 до 6 лет	15 (30)	40,3 (80)	44,7 (89)	30,5 (199)
От 7 до 11 лет	17,4 (50)	54,9 (158)	27,7 (80)	44,0 (288)
От 12 до 14 лет	23,2 (30)	46,5 (60)	30,3 (39)	19,7 (129)
Итого	17,7 (116)	47,8 (312)	34,5 (226)	100 (654)

Большинство пациентов направлены на обследование в противотуберкулезные учреждения с нарастанием чувствительности к пробе Манту с 2 ТЕ (47,8%; 312), в возрастной группе от 7 до 11 лет – 158 человек и 226 детей с гиперчувствительностью к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ (34,5%), в возрастной группе от 3 до 6 лет – 89 (44,7%) пациентов.

По данным анамнеза, сведения о наличии сопутствующей патологии были у половины детей

(359; 54,9%). Спектр сопутствующей патологии представлен на рис. 1.

У каждого четвертого ребенка отмечался отягощенный аллергологический анамнез (150; 24,0%), и в 23,0% (144) случаев дети часто переносили инфекционные заболевания. Несколько реже встречалась ЛОР-патология (85; 13,0%), 85 (13,0%) детей наблюдались у нефролога с патологией мочеполовой системы. В 10,0% (65) случаев отмечались изменения со стороны эндокринной системы и желудочно-кишечного тракта.

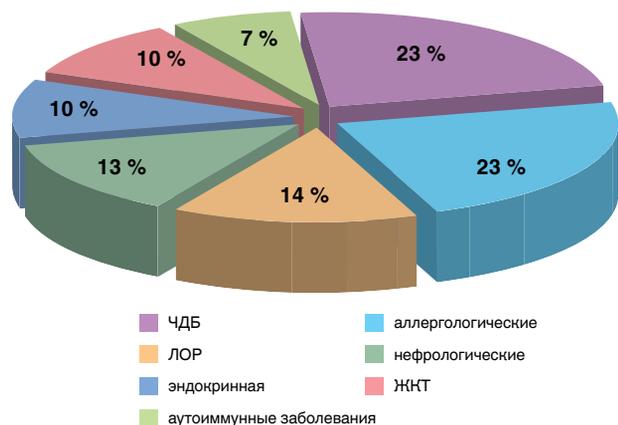


Рис. 1. Сопутствующая патология у детей

Fig. 1. Concurrent conditions

Проведен сравнительный анализ результатов применения иммунологических методов у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции (с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) и локальными формами туберкулеза).

У всех обследованных детей проанализированы результаты пробы Манту с 2 ТЕ, проведено их сопоставление с данными тестов с АТР, QFT и T-SPOT.TB, а также выполнен анализ этих тестов у детей с различной сопутствующей патологией.

Статистическая обработка материала, при которой применялись методы вариационной статистики, проведена с анализом абсолютных и относительных величин. Количественные данные рассчитывали в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, а SD – стандартное отклонение. Степени ассоциаций между пропорциями оценивали с помощью доверительных интервалов, а также критерия χ^2 с коррекцией Йейтса. При значениях переменных меньше 5 применяли точный тест Фишера. Различия или показатели связи считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

На амбулаторном этапе всем 654 детям, направленным в противотуберкулезные учреждения, выполнена проба Манту с 2 ТЕ, результаты которой были следующими: низкая чувствительность определялась в 16,3% (106), средняя – в 50,4% (330), высокая – в 33,3% (218) случаев.

Следующим этапом обследования была постановка иммунологических тестов: пробы с АТР и IGRA-тестов (QFT и T-SPOT.TB). В табл. 4 приведены результаты иммунологических тестов у детей с различной чувствительностью к туберкулину.

Как представлено в табл. 4, положительные результаты иммунологических тестов, свидетельствующие о наличии активности туберкулезной инфекции, определялись при любых результатах пробы Манту с 2 ТЕ, в том числе в 9,1% случаев – по T-SPOT.TB, в 19,7% – по результатам QFT и в 11,8% – по пробе с АТР при низкой чувствительности к туберкулину. Практически у половины детей со средней чувствительностью к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ проба с АТР положительная в 56,7%, по QFT – в 49,2% случаев, в 2 раза реже выявлялись положительные результаты по T-SPOT.TB (25,0%). В то же время дети с высокой чувствительностью по пробе Манту в каждом третьем случае имели отрицательные результаты тестов, что указывает на ложноположительный характер чувствительности к туберкулину.

Кроме того, следует отметить отсутствие достоверных различий по результатам АТР и IGRA-тестов у детей с различной чувствительностью к туберкулину по пробе Манту, что свидетельствует о сопоставимости результатов тестов между собой.

Всем детям с положительными пробами с АТР и IGRA-тестами проведена компьютерная томография органов грудной клетки. У 127 детей специфические изменения во внутригрудных лимфатических узлах и легочной ткани не выявлены, что на фоне отсутствия клинической симптоматики позволило трактовать их состояние как ЛТИ. У 258 детей диагностировали локальные формы туберкулеза.

По результатам комплексного обследования 269 (41,1%) детей были здоровы (I группа сравнения); II группу составили 127 (19,4%) детей с ЛТИ, которая характеризуется положительным результатом иммунологических тестов (АТР, QFT и T-SPOT.TB) без клинических и рентгенологических проявлений туберкулеза; 258 (37,2%) детей с туберкулезом органов дыхания включены в III группу.

В структуре клинических форм туберкулеза у детей туберкулез внутригрудных лимфатических узлов составил 97,3% ($n = 251$) случаев, у 5 (1,9%) детей установлен первичный туберкулезный комплекс, а у 2 (0,8%) – инфильтративный туберкулез легких.

В 87,4% (226) случаев у пациентов диагностировали фазу кальцинации специфического процесса, при том что фаза инфильтрации была выявлена только в 12,6% (32), что свидетельствует о позднем выявлении заболевания.

У каждого второго ребенка диагностировали осложненное течение туберкулеза (54,3%; 140), 50,5% (131) которого составили очаги отсевов в легочную ткань. Туберкулез бронхов имел место у 40 (15,5%) детей, в единичных случаях специфиче-

Таблица 4. Результаты иммунологических тестов у детей с различными результатами пробы Манту с 2 ТЕ

Table 4. Immunological tests' results in the children with different results of Mantoux test with 2 TU

Дети с различной чувствительностью к туберкулину (n = 654)	Результаты АТР (%/n) (n = 654)			QFT (%/n) (n = 291)			T-SPOT.TB (%/n) (n = 67)		
	отриц.	сомнит.	положит.	отриц.	сомнит.	положит.	отриц.	сомнит.	положит.
Низкая (n = 106)	91 85,8% $\chi^2 = 10,6$	43,7%	11 11,8%	45 80,3% $\chi^2 = 12,1$	–	11 19,7%	10 90,9% $\chi^2 = 15,8$	–	1 9,1%
Средняя (n = 330)	132 40,1%	11 3,2%	187 56,7%	64 48,5%	1 0,8%	65 49,2%	27 75%	–	9 25%
Высокая (n = 218)	70 31,6%	8 4,0%	140 64,4%	30 28,6%	–	75 71,4% $\chi^2 = 10,6$	7 35%	–	13 65% $\chi^2 = 11,2$

Примечание: $p < 0,01$ – достоверная разница при сравнении пациентов с низкой и средней чувствительностью к туберкулину

ческий процесс осложнился ателектазом сегмента легкого, а также туберкулезом плевры.

При сопоставлении результатов пробы Манту с 2 ТЕ у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции выявлены различия в уровне

чувствительности к туберкулину в I группе (здоровые дети), где достоверно выше была частота низких результатов как в сравнении со II ($p < 0,05$, $\chi^2 = 8,33$), так и с III группами ($p < 0,05$, $\chi^2 = 6,58$) (рис. 2).

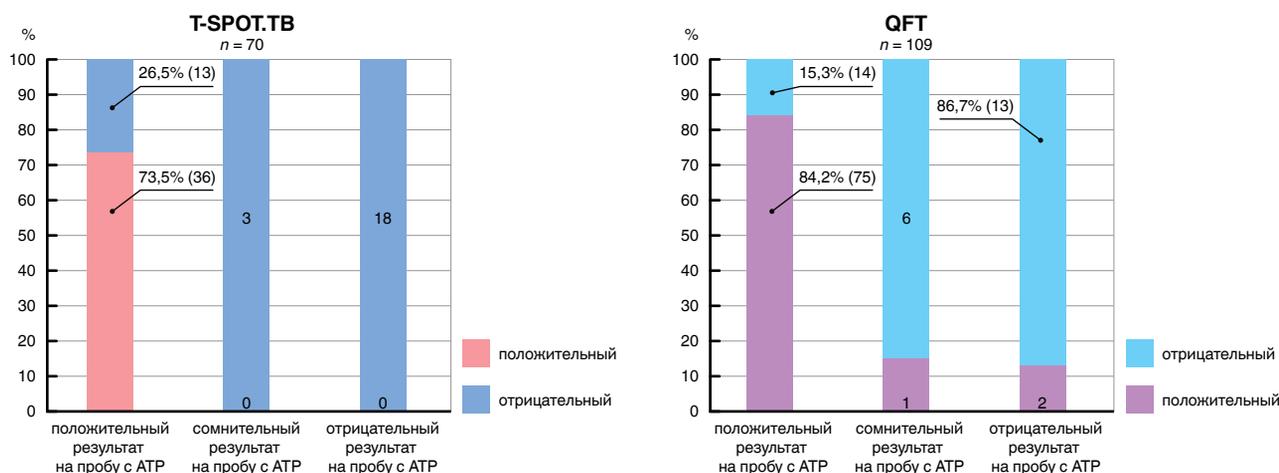


Рис. 2. Результаты IGRA-тестов у детей с положительным результатом пробы с АТР (% , n)

Fig. 2. Results of IGRA in the children with positive results of TRA tests (% , n)

Как видно на рис. 2, в I группе преобладали дети со средней чувствительностью к туберкулину (49,8%, 160), что достоверно не отличалось от результатов во II (19,7%, 25; $p > 0,05$) и в III (15,9%, 41; $p > 0,05$) группах.

Низкие результаты пробы Манту в I группе регистрировались в каждом 4-м случае (22,4%), в то же время низкую чувствительность к туберкулину регистрировали как у детей с ЛТИ (7,9%) (II), так и у больных туберкулезом (8,2%) (III), что создает высокий риск недо выявления туберкулеза по результатам массовой туберкулинодиагностики.

Высокая чувствительность к туберкулину определялась преимущественно во II (52%) и в III (40,3%) группах, при этом результаты не имели достоверных различий между ними. Нужно отметить, что и среди здоровых детей в каждом третьем случае выявлялись высокие результаты по пробе Манту с 2 ТЕ.

Как представлено на рис. 3, результаты пробы Манту с 2 ТЕ не позволяют дифференцировать

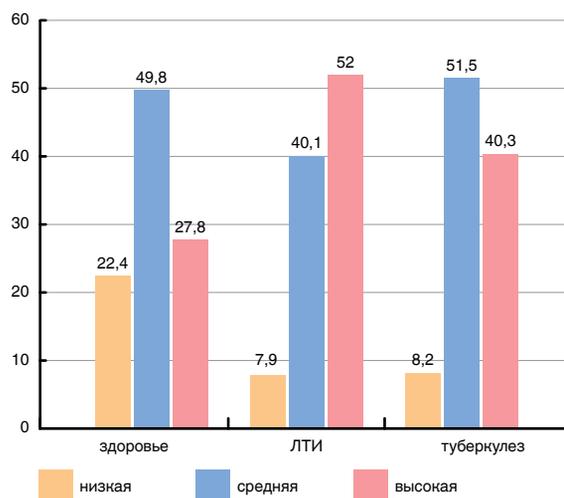


Рис. 3. Результаты пробы Манту с 2 ТЕ в группах сравнения (%)

Fig. 3. Results of Mantoux test with 2 TU in comparison groups (%)

ЛТИ и заболевание туберкулезом у детей. Кроме того, среди здоровых детей в 27,8% случаев регистрировали высокую чувствительность к туберкулину, в то время как у 40,1% больных туберкулезом и у 51,5% детей с ЛТИ определяли средние результаты пробы Манту.

При сопоставлении результатов обследования 358 детей, которым были проведены параллельно 2 современных иммунологических теста (АТР и IGRA-тесты), у 21 (5,9%) пациента с положительными результатами АТР выявлены отрицательные результаты IGRA-тестов. Положительные результаты IGRA-тестов и пробы с АТР совпадали в 73,5% по T-SPOT.TB и в 84,7% случаев по QFT.

У детей с несовпадением результатов иммунологических тестов ($n = 27$) проведен анализ сопутствующей патологии, которая могла повлиять на результаты тестов. Учитывая высокую распространенность среди детей сопутствующей соматической патологии и возможность ее влияния на результаты кожных проб, проанализирован спектр имеющейся сопутствующей патологии у детей с расхождением результатов иммунологических методов исследования (табл. 5).

Как представлено в табл. 5, у детей с расхождением результатов иммунологических тестов достоверно чаще выявлялась сопутствующая аллергическая патология, а также ожирение, что позволило сделать вывод о том, что наличие данных патологий влияет на результаты пробы с АТР и определяет риск получения ложноположительных результатов.

Заключение

Таким образом, выявление туберкулеза в 80% случаев в фазе кальцинации подтверждает низкую информативность пробы Манту с 2 ТЕ в качестве метода ранней диагностики заболевания и свидетельствует о необходимости внедрения пробы с АТР как скринингового метода в условиях массовой вакцинации против туберкулеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

Таблица 5. Структура сопутствующей патологии у детей с расхождением результатов иммунологических тестов

Table 5. Concurrent conditions of the children with divergence of immunological tests results

Показатели	АТР (+) КФ (-) ($n = 11$)		АТР (+) T-SPOT.TB (-) ($n = 10$)		Всего ($n = 21$)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сопутствующая патология есть:	10	90,9	8	80,0	18	85,7
- отягощен аллергологический анамнез	6	54,5	5	50,0	11 $\chi^2 = 11,5$, $p < 0,01$	52,4
- хронические заболевания ЛОР-органов	2	18,2	1	-	3	14,3
- ССС	-	-	-	-	-	-
- ЦНС	1	9,1	1	10,0	2	9,5
- ЖКТ	-	-	1	10,0	1	4,8
- мочевыделительной системы	-	-	-	-	-	-
- эндокринной системы (ожирение)	7	63,6	8	80,0	15 $\chi^2 = 14,8$, $p < 0,01$	71,4
ЧДБ	2	20,9	2	14,6	4	17,9

Применение пробы Манту с 2 ТЕ приводит к гиподиагностике ЛТИ при низкой чувствительности (10%) и средней (50%) чувствительности к туберкулину при использовании пробы с АТР, QFR и T-SPOT.TB, т. е. дети не направляются к фтизиатру своевременно, тогда как при высокой чувствительности отмечается гипердиагностика данного состояния в 75,9% случаев.

В условиях роста сопутствующей патологии необходимо учитывать возможность получения ложноположительных и отрицательных результатов по пробе с АТР. Выделена группа детей с аллергической патологией и ожирением, которым рекомендовано применение ELISPOT и QFT, чтобы исключить риск получения ложноположительных результатов по пробе с АТР в 50-60% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Довгальюк И. Ф. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей // Мед. альянс. – 2015. – № 3. – С. 10-23.
- Белокуров М. А. и др. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания // Журнал инфектологии. – 2015. – Т 7, № 2. – С. 98-104.
- Довгальюк И. Ф. и др. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей на территориях Северо-Западного региона России при внедрении в диагностику туберкулеза кожной пробы с Диаскинтестом и компьютерной томографии // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 1. – С. 4-9.
- Журавлев В. Ю. и др. Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезного поражения // Мед. акад. журнал. – 2009. – № 4. – С. 68-75.
- Копылова И. Ф., Лукашова Е. Н., Пьянзова Т. В. Структура клинических форм активного туберкулеза у детей и подростков в динамике за 20 лет // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 57-58.
- Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Dovgalyuk I.F. et al. Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis in children. *Med. Alyans*, 2015, no. 3, pp. 10-23. (In Russ.)
- Belokurov M.A. et al. Opportunities of immunological tests in the differential diagnostics of respiratory tuberculosis and sarcoidosis. *Journal Infektologii*, 2015, vol. 7, no. 2, pp. 98-104. (In Russ.)
- Dovgalyuk I.F. et al. Clinical and epidemiological features of tuberculosis in children in the North-Western region of Russia when introducing Diaskintest and computer tomography in diagnostics of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 1, pp. 4-9. (In Russ.)
- Zhuravlev V.Yu. et al. Innovative technologies in diagnostics and treatment of tuberculous lesions. *Med. Akad. Journal*, 2009, no. 4, pp. 68-75. (In Russ.)
- Kopylova I.F., Lukashova E.N., Pyanzova T.V. Structure of clinical forms of active tuberculosis in children and adolescents and their changes for the last 20 years. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 8, pp. 57-58. (In Russ.)

6. Корнева Н. В. и др. Сравнение результатов пробы Манту и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 49.
7. Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Панова Л. В., Юхименко Н. В. Кожные иммунологические пробы для диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков (аналитический обзор) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 15, № 2 (87). – С. 26-32.
8. Пантелеев А. М. и др. Применение T-spot у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – № 9. – 2014. – С. 52-53.
9. Слогодская Л. В., Кочетков Я. А., Филиппов А. В. «Диаскинтест®» – новый метод выявления туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 17-23.
10. Старшинова А. А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение, профилактика): Дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2013.
11. Старшинова А. А., Гаврилов П. В., Довгальук И. Ф. Диагностика туберкулеза у детей из семейного очага инфекции с применением современных иммунологических и лучевых методов // Практ. медицина. – 2012. – № 1. – С. 74-76.
12. Тюлькова Т. Е. Клинико-иммунологическая характеристика детей групп риска по развитию локального туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2004.
13. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 240 с.
14. Chiang S. S., Swanson S. D., Jeffrey R. S. New diagnostics for childhood tuberculosis review // Infect. Dis. Clin. North Am. – 2015. – Vol. 29, Iss. 3. – P. 477-502.
15. Knappik M. et al. Interferon-gamma release assays for hospital-based tuberculosis diagnostics in children and adolescents – a retrospective analysis // Pneumologie. – 2012. – Vol. 66, № 4. – P. 207-211.
16. Kruczak K. et al. Comparison of IGRA tests and TST in the diagnosis of latent tuberculosis infection and predicting tuberculosis in risk groups in Krakow, Poland // Scand. J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 46, № 9. – P. 649-655.
17. Mekaini A. L. et al. The use of an interferon-gamma release assay to screen for pediatric latent tuberculosis infection in the eastern region of the Emirate of Abu Dhabi // Int. J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 23. – P. 4-7.
6. Korneva N.V. et al. Comparison of results with Mantoux testing and Diaskintest in various manifestations of tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 6, pp. 49. (In Russ.)
7. Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Panova L.V., Yukhimenko N.V. Skin immunological tests for diagnostics of tuberculous infection in children and adolescents (analytical review). *Epidemiologiya i Vaksionoprofilaktika*, 2016, vol. 15, no. 2 (87), pp. 26-32. (In Russ.)
8. Panteleev A.M. et al. Use of T-spot in HIV patients. *Tub. i Bolezni Legkikh*, no. 9, 2014, pp. 52-53. (In Russ.)
9. Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya.A., Filippov A.V. Diaskintest® - new technique for tuberculosis detection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 6, pp. 17-23. (In Russ.)
10. Starshinova A.A. *Tuberkulez u detey iz semejnogo ochaga infektsii (diagnostika, klinicheskoe techenie, profilaktika)*. Diss. dokt. med. nauk. [Tuberculosis in children exposed to tuberculosis in their families (diagnostics, clinical course, prevention). Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2013.
11. Starshinova A.A., Gavrilov P.V., Dovgalyuk I.F. Diagnostics of tuberculosis in children exposed to tuberculosis in their families with use of modern immunological and X-ray techniques. *Prakt. Meditsina*, 2012, no. 1, pp. 74-76. (In Russ.)
12. Tyulkova T.E. *Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika detey iz grupp riska po razvitiyu lokal'nogo tuberkulyoza*. Avtoref. diss. kand. med. nauk. [Clinical and immunologic characteristics of children from the groups of advanced risk of developing local tuberculosis. Cand. Diss.]. Tyumen, 2004.
13. Ftiziatriya. *Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii*. [Phthiology. National clinical Recommendations]. Ed. by P.K. Yablonsky, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, 240 p.
14. Chiang S.S., Swanson S.D., Jeffrey R.S. New diagnostics for childhood tuberculosis review. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2015, vol. 29, iss. 3, pp. 477-502.
15. Knappik M. et al. Interferon-gamma release assays for hospital-based tuberculosis diagnostics in children and adolescents – a retrospective analysis. *Pneumologie*, 2012, vol. 66, no. 4, pp. 207-211.
16. Kruczak K. et al. Comparison of IGRA tests and TST in the diagnosis of latent tuberculosis infection and predicting tuberculosis in risk groups in Krakow, Poland. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2014, vol. 46, no. 9, pp. 649-655.
17. Mekaini A.L. et al. The use of an interferon-gamma release assay to screen for pediatric latent tuberculosis infection in the eastern region of the Emirate of Abu Dhabi. *Int. J. Infect. Dis.*, 2014, vol. 23, pp. 4-7.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ
фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.
Тел./факс: 8 (812) 297-22-63, 8 (812) 297-16-26.

Старшинова Анна Андреевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
E-mail: starshinova777@mail.ru

Ананьев Семен Михайлович

очный аспирант, врач-фтизиатр ГБУЗ
«Противотуберкулезный диспансер № 5».
E-mail: dr.sam1980@mail.ru

Овчинникова Юлия Эдуардовна

кандидат медицинских наук, заведующая отделением
терапии туберкулеза легких у детей.
E-mail: yovchinnikova@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg Phthisiopulmonology Research Institute, 2-4,
Ligovsky Ave.,
St. Petersburg, 191036
Phone/Fax: +7 (812) 297-22-63; +7 (812) 297-16-26.

Anna A. Starshinova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher.
E-mail: starshinova777@mail.ru

Semen M. Ananiev

Full time Post-Graduate Student, Phthisiologist of TB
Dispensary no. 5.
E-mail: dr.sam1980@mail.ru

Julia E. Ovchinnikova

Candidate of Medical Sciences, Head of Therapy Department
for Pulmonary Tuberculosis in Children.
E-mail: yovchinnikova@mail.ru

Довгалюк Ирина Федоровна

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель направления «Фтизиопедиатрия».
E-mail: prdovgaluk@mail.ru

Корнева Наталья Вячеславовна

ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5»,
кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр.
195027, Санкт-Петербург, Свердловская наб., 40/А.
E-mail: n.korneva82@mail.ru

Irina F. Dovgalyuk

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children Tuberculosis Unit.
E-mail: prdovgaluk@mail.ru

Natalya V. Korneva

TB Dispensary no. 5,
Candidate of Medical Sciences, Phthisiologist.
40/A, Sverdlovskaya Nab., St. Petersburg, 195027
E-mail: n.korneva82@mail.ru

Поступила 16.06.2016

Submitted as of 16.06.2016