



# СКРИНИНГ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА ТУБЕРКУЛЕЗНУЮ ИНФЕКЦИЮ В РОССИИ – ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

В. А. АКСЕНОВА<sup>1,2</sup>, Л. А. БАРЫШНИКОВА<sup>3</sup>, Н. И. КЛЕВНО<sup>1,2</sup>, Д. А. КУДЛАЙ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>2</sup>ГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

<sup>3</sup>ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. В. Постникова», г. Самара, РФ

<sup>4</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

Представлен краткий обзор становления и развития системы скрининга детского населения на туберкулез и на латентную туберкулезную инфекцию – от альт-туберкулина Коха до современных рекомбинантных аллергенов туберкулезных для внутрикожного введения и лабораторных тестов *in vitro*. Приведены обширные данные о клиническом исследовании и внедрении в практическое здравоохранение РФ пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в качестве скрининга на туберкулез у детей с 8 до 14 лет включительно.

*Ключевые слова:* дети, скрининг туберкулеза, эволюция туберкулиновых проб, эффективность новых технологий

**Для цитирования:** Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Кудлай Д. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 59-66. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-66>

## SCREENING FOR TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN RUSSIA – PAST, PRESENT, FUTURE

V. A. AKSENOVA<sup>1,2</sup>, L. A. BARYSHNIKOVA<sup>3</sup>, N. I. KLEVNO<sup>1,2</sup>, D. A. KUDLAY<sup>4</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

<sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>3</sup>N. V. Postnikov Samara Regional Clinical TB Dispensary, Samara, Russia

<sup>4</sup>Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The article presents a brief overview of the establishment and development of screening system in the pediatric population for tuberculosis and latent tuberculosis infection - from Koch alt-tuberculin to modern recombinant tuberculosis allergens for intradermal administration and *in vitro* laboratory tests. It gives extensive data on clinical research and the introduction into practical public health of the Russian Federation of the test with recombinant tuberculosis allergen as a screening method for tuberculosis in children from 8 to 14 years old inclusively.

*Key words:* children, screening for tuberculosis, the evolution of tuberculin test, the efficacy of new technologies

**For citations:** Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 9, P. 59-66. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-66>

В XXI в. состояние здоровья детей и подростков стало предметом особого внимания общества. В 2011 г. необходимость решения вопросов профилактики заболеваний у детей определена на государственном уровне нормативным документом – статьей 4 Федерального закона Российской Федерации от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приоритет охраны здоровья детей и приоритет профилактики отнесены к перечню основных принципов охраны здоровья.

В стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сформулирована стратегия по ликвидации туберкулеза на 2016-2035 гг., определяющим компонентом которой является систематический скрининг лиц из групп высокого риска по туберкулезу [78].

Если организация противотуберкулезной помощи взрослому населению страны в Российской Федера-

ции основывалась на раннем выявлении заболевания при помощи флюорографии, то в отношении детей и подростков с начала прошлого века главным направлением была профилактика заболевания. Вопросы профилактики туберкулеза у детей и подростков активно разрабатывались отечественными учеными: М. П. Похитоновой, Е. Б. Меве, Л. А. Митинской, В. Ф. Елудимовой, В. А. Фирсовой, Л. В. Лебедевой [27, 29, 30, 33, 34, 35, 46, 58]. Именно изучение состояния инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) у человека имеет определяющее значение в вопросах профилактики туберкулеза.

В середине прошлого века отечественными и зарубежными авторами было предложено немало терминов, характеризующих состояния инфицирования человека МБТ.

Первым термин «латентная туберкулезная инфекция» (ЛТИ) использовал А. И. Каграманов [23]

в 1945 г., изучив вместе с В. И. Пузик различные паренхиматозные органы и лимфатические узлы 75 детей, умерших не от туберкулеза. При отсутствии специфических туберкулезных изменений выделены вирулентные культуры МБТ в 6 (8%) случаях. По мнению А. И. Каграманова, у ребенка еще задолго до формирования первичного комплекса в легком и даже до появления каких-либо туберкулезных изменений в органах и лимфатических железах могут находиться в латентном состоянии вирулентные бактерии Коха.

Морфологические изменения при первичном туберкулезе подробно изучены В. И. Пузик, которая среди прочих форм туберкулезной инфекции в организме ребенка выделяла «латентно существующую туберкулезную инфекцию без выраженных морфологических изменений в органах и тканях» и «туберкулезную инфекцию с параспецифическими изменениями в активной мезенхиме организма – преимущественно в лимфатических узлах» [49].

Начиная с конца прошлого века ученые разных стран продолжили изучение состояния инфицированности МБТ (наиболее используемым термином стал ЛТИ), применяя современные научные достижения [71]. Несмотря на это, единственным убедительным свидетельством наличия МБТ в макроорганизме до развития патологических изменений в органах оставалась реакция гиперчувствительности замедленного типа, определяемая при помощи туберкулина [66].

Препарат туберкулина получен Р. Кохом в 1890 г. [41] и назван альт-туберкулин Коха (АТК), использование его у больных туберкулезом с лечебной целью не принесло успеха. В 1907 г. К. Пирке предложил накожную пробу с АТК, что стало основой туберкулинодиагностики и новой науки – аллергологии-иммунологии. Недостатком пробы Пирке была невозможность точного дозирования препарата при скарификации кожи. Предложенное Ч. Манту в 1908 г. внутрикожное введение АТК решило эту проблему. Однако АТК имел большое количество белковых примесей, что вело к частым аллергическим реакциям.

Тем не менее начало скринингового обследования детей на туберкулез в России положено в 1923 г., когда на II Всероссийском туберкулезном съезде в Москве, затем на заседании II Всесоюзного съезда детских врачей была утверждена инструкция по применению АТК [36]. Для массовых обследований на туберкулез стала использоваться накожная проба Пирке.

В 1948, 1951 г. Министерством здравоохранения СССР последовательно утверждены инструкции по методике проведения туберкулиновых проб: пробы Пирке – при массовых обследованиях населения, пробы Манту – выборочно в отдельных контингентах [46]. Проба Пирке проводилась всем здоровым детям раннего и дошкольного возраста 3 раза в год (осенью, зимой и весной), детям школьного возраста

и подросткам – 2 раза в год (осенью и весной). При обращении детей за медицинской помощью при отсутствии признаков заболевания туберкулезом также проводилась проба Пирке. Проба Манту рекомендовалась в двух случаях: при необходимости проведения дифференциальной диагностики различных заболеваний с туберкулезом и при отборе детей с отрицательной пробой Пирке на противотуберкулезную вакцинацию и ревакцинацию. Для пробы Манту тогда использовали специальные разведения туберкулина (II, III или IV), а доза введения туберкулина определялась врачом индивидуально [46].

Она же заметила, что у многих детей после проведения вакцинации против туберкулеза имеется поствакцинальная аллергия, которая выражается в положительной реакции пробы Манту при отсутствии в организме вирулентной туберкулезной инфекции, поэтому в практической работе по выявлению детей, инфицированных возбудителем туберкулеза, следует применять только кожную пробу Пирке. Пробу Манту следует использовать только при отборе не инфицированных возбудителем туберкулеза детей для противотуберкулезной вакцинации и ревакцинации [46].

В 1939 г. F. Seibert и S. Glenn получен более совершенный диагностический препарат – очищенный туберкулин PPD (Purified protein derivate – очищенный белковый дериват). Из него приготовлен международный стандарт очищенного туберкулина, который утвержден ВОЗ в 1952 г. и используется до настоящего времени. В ампуле с высушенным из замороженного состояния международным стандартом содержится 5 000 TU (tuberculin units). За международную туберкулиновую единицу принято такое количество туберкулина, которое у 80-90% спонтанно инфицированных МБТ лиц вызывает чувствительность к туберкулину, т. е. вызывает реакцию гиперчувствительности замедленного типа. В это же время под руководством М. А. Линниковой в Ленинградском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток разработан отечественный очищенный туберкулин – ППД-Л, а с 1954 г. очищенный туберкулин стал выпускаться производственным предприятием этого института. Начиная с 50-х годов проба Манту стала применяться все чаще для выявления инфицированности возбудителем туберкулеза [32]. При постановке пробы Манту использовалось 5 туберкулиновых единиц. Лишь к 1975 г. в соответствии с новой инструкцией проба Манту стала применяться для скрининга с использованием 2 туберкулиновых единиц [17]. Обследованию подлежали все здоровые дети 1 раз в год – данная методика скрининга просуществовала в течение 42 лет (до 2017 г.).

После массового внедрения пробы Манту для выявления раннего периода инфицирования МБТ у детей в начале 60-х гг. под руководством Л. В. Лебедевой начало разрабатываться новое направление –

применение противотуберкулезных препаратов с профилактической целью. В России была внедрена химиопрофилактика туберкулеза, позволившая снизить заболеваемость детей и подростков в очагах туберкулезной инфекции в 5-7 раз [27, 29, 40]. В результате данных исследований во второй половине XX в. в России сформировалась надежная система оказания противотуберкулезной помощи детскому населению, в основе которой лежала профилактическая направленность – при помощи массовой туберкулинодиагностики выявление лиц, имеющих повышенный риск заболевания туберкулезом, и проведение им полного комплекса профилактики туберкулеза, включая химиопрофилактику. Следующим компонентом системы противотуберкулезной помощи детям являлась вакцинация против туберкулеза, внедренная для массового использования в 1949 г. Иммунизация против туберкулеза, являясь до настоящего времени самым надежным и эффективным методом предупреждения тяжелых генерализованных форм туберкулеза у детей младшего возраста и, соответственно, детской летальности от туберкулеза, в то же время существенно затрудняет оценку результатов пробы Манту [8, 24, 28, 31]. Вопрос дифференцирования инфекционной и поствакцинальной аллергии все эти годы продолжал активно изучаться [19, 38, 44]. Проводился поиск возможностей повышения эффективности профилактических противотуберкулезных мероприятий среди детей и подростков путем изучения: факторов риска заболевания туберкулезом [45, 50, 63], особенностей работы с детским населением [61], различных подходов к химиопрофилактике туберкулеза [39, 45].

Наиболее важным показателем, доказывающим наличие недостатков при традиционной массовой туберкулинодиагностике, является ежегодное выявление значительного числа детей (до 3 тыс.) с впервые установленными посттуберкулезными изменениями, подлежащих наблюдению в ША группе диспансерного учета [60]. Таким образом, в Российской Федерации всегда существовала необходимость повышения эффективности массовых осмотров детей на туберкулез путем повышения специфичности метода, используемого для скрининга.

Со стремительным развитием в конце XX в. молекулярной биологии, генетики, геной инженерии и биотехнологии связано начало новой эры не только в медицине и здравоохранении в целом, но и во фтизиатрии. В 1996 г. был расшифрован геном МБТ [67]. Стало возможным дальнейшее изучение отдельных микобактериальных генов, ответственных за различные свойства возбудителя. В геноме вирулентного штамма МБТ была открыта область RD1, отсутствующая в вакцинном штамме БЦЖ, кодирующая синтез ранних секреторных специфических белков (антигенов) CFP10 и ESAT6, определяющих основные вирулентные свойства

МБТ, а также формирующих длительный иммунный ответ [65, 68, 75]. Данное открытие сделало возможным разработку новых диагностических методов, обладающих значительно более высокой специфичностью. В 2004-2005 гг. созданы два теста *in vitro*, основанные на измерении продукции гамма-интерферона Т-лимфоцитами в ответ на стимуляцию специфическими антигенами CFP10 и ESAT6: QuantiFERON-TB Gold и ELISPOT [69, 70, 72, 73, 74]. Оба теста предполагают забор крови из вены, постановка их сложна технически и требует высокой квалификации персонала, что создает серьезные препятствия для их использования при скрининге.

С использованием антигенов CFP10 и ESAT6 связана разработка в России в 2008 г. аллерегена туберкулезного рекомбинантного (АТР) для внутрикожного введения – препарат диаскинтест [25, 26]. Проведенные доклинические и клинические исследования показали высокие чувствительность и специфичность данного препарата, возможность его использования для идентификации туберкулезной инфекции [9, 51, 53, 77]. Широкое использование внутрикожной пробы с АТР в условиях противотуберкулезных учреждений доказало свою эффективность [5, 7, 10, 51, 52, 76].

К 2013 г. кожная проба с АТР была широко внедрена в клиническую практику врача-фтизиатра РФ. С 2009 г. регламентировано проведение профилактического противотуберкулезного лечения при наличии положительной реакции на АТР [48].

С 2010 г. начато внедрение нового препарата в практику врачей-педиатров общей лечебной сети. Опыт внедрения пробы с АТР в клиническую практику врача-педиатра детально изучен, показаны его положительные результаты [1, 3, 4, 12, 14, 20, 21, 22, 37, 54, 55, 56, 59]. Всего в 65 субъектах Российской Федерации в 2010-2012 гг. в условиях общей лечебной сети и в противотуберкулезных учреждениях обследовано 2 268 194 лица. В 2010 г. положительные реакции выявлены в 10,8% случаев (48 735/449 353), в 2011 г. – в 14,1% случаев (122 758/868 606), в 2012 г. – 13,6% случаев (129 012/950 235). Всего положительные реакции были выявлены у 13,3% обследованных. Выявлено больных туберкулезом в 2010 г. 1 033 человека, в 2011 и 2012 г. – 1 598 и 2 109 человек соответственно. Выявляемость больных туберкулезом в 2010, 2011 и 2012 г. от числа обследованных составила 0,2%; от числа лиц с положительными реакциями на пробу с АТР – 2,1; 1,3; 1,6% соответственно [6]. Проведенный в 2013 г. фармакоэкономический анализ применения разных кожных тестов для диагностики туберкулеза у детей и подростков показал преимущества пробы с АТР перед пробой Манту – модель с использованием АТР имела наименьший коэффициент «затраты – эффективность» [62].

С 2017 г. в Российской Федерации с целью скрининга на туберкулезную инфекцию дети в возрасте

до 7 лет включительно подлежат обследованию при помощи пробы Манту, с 8 и до 17 лет включительно – при помощи пробы с АТР [2, 47]. Полученные важные положительные результаты не только легли в основу новых нормативных документов, изменивших систему скрининга туберкулезной инфекции среди детей в России, но и нашли мировое признание в виде включения в сборник ВОЗ лучших практик по борьбе с туберкулезом среди детей и подростков [64]. Данная практика охватывает все указанные области плана действия по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ в 2016-2020 гг., обеспечивает систематический скрининг лиц, находившихся в контакте с больными туберкулезом, и групп высокого риска. Стратегия заключается во внедрении комплексных, доступных и экономически эффективных пациент-ориентированных подходов для профилактики дальнейшего распространения туберкулеза. ВОЗ оценены отдаленные результаты – новая система скрининга детского населения оказала в последующем положительное воздействие на уровень заболеваемости лиц молодого возраста – наблюдается снижение на 69,8% [13, 16, 64]. Таким образом, повышение качества и эффективности профилактических противотуберкулезных мероприятий в детском возрасте является мерой профилактической медицины в отношении взрослого человека, что полностью отвечает приоритету профилактики современного отечественного здравоохранения [11, 57].

Индикатором эффективности проводимых противотуберкулезных мероприятий в стране являются эпидемиологические показатели. Россия до настоящего времени относится к числу стран с высоким бременем туберкулеза [15]. Анализ российских эпидемиологических показателей по туберкулезу на длительном промежутке времени показал рост регистрируемой заболеваемости у детей с 1990 по 2001 г. более чем в 2 раза (с 9,4 до 19,1 на 100 тыс. детского населения). В последующие годы этот показатель незначительно снизился и оставался в пределах 95%-ного доверительного интервала на уровне 16,2-16,4 на 100 тыс. детей 0-14 лет, а к 2013 и 2014 г. при волнообразном колебании достиг 14,2 и 13,2 соответственно [18, 42, 43]. Современная эпиде-

мическая ситуация по туберкулезу в стране в целом и среди детского населения в частности характеризуется положительными тенденциями. К настоящему времени отмечена устойчивая тенденция к уменьшению числа детей, заболевших туберкулезом: показатель заболеваемости в 2016 г. составил 11,3 на 100 тыс. детского населения, в 2018 г. – 8,3. В структуре заболевших преобладают дети 6-8 лет, что связано, как правило, с более тщательным обследованием перед поступлением в школу, а также с отбором детей, подлежащих ревакцинации БЦЖ. Положительные тенденции характеризуют и эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу среди подростков: показатель заболеваемости в 2013 г. составлял 31,6 на 100 тыс. подросткового населения, в 2014 г. – 27,8, в 2016 г. – 23,9, в 2018 г. – 18,4. С 2014 по 2018 г. заболеваемость детей в возрасте 0-14 лет снизилась на 37,1%, заболеваемость подростков – на 33,8%.

Таким образом, вековая история становления и развития системы скрининга детского населения на туберкулез и на ЛТИ в Российской Федерации на сегодняшний день характеризуется полученными новыми результатами и открывшимися перспективами. От туберкулина Коха детская фтизиатрия шагнула к высокоспецифичным и высокочувствительным тестам, описание которых сводится к точному знанию антигенов, ответственных за вирулентные и иммуногенные свойства возбудителя. Полученные в течение последнего десятилетия данные позволили внедрить в Российской Федерации скрининг детского населения в возрасте от 8 до 17 лет на туберкулезную инфекцию при помощи кожной пробы с АТР. На фоне изменения технологии скрининга не только достигнуты положительные эпидемиологические показатели по туберкулезу среди детей и подростков, но и получено положительное влияние на заболеваемость среди лиц молодого возраста. Новый скрининг не требует дополнительных финансовых и кадровых ресурсов, при этом позволяет объективно и с высокой точностью выявлять лиц с наиболее высоким риском заболевания туберкулезом и именно среди них проводить превентивные мероприятия, включая превентивную терапию противотуберкулезными препаратами.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Долженко Е. Н., Кудлай Д. А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях // Научно-практический рецензируемый журнал «Доктор.ру». – 2012. – № 8 (76). – С. 27-29.
2. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции: Метод. руководство. – М., 2018. – 47 с.

## REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. et al. Topical issues of mass screening in children for tuberculosis under current conditions. *Nauchno-Prakticheskiy Retsezirovannyi Zhurnal Doktor.ru*, 2012, no. 8 (76), pp. 27-29. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. *Skriningovoe obsledovanie detey i podrostkov s tselyu vyyavleniya tiberkuleznoy infektsii. Metod. rukovodstvo*. [Mass screening in children and adolescents aimed to detect tuberculous infection. Guidelines]. Moscow, 2018, 47 p.

3. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Современные подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // *Мед. совет.* – 2015. – № 4. – С. 30-35.
4. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Сокольская Е. А., Долженко Е. Н., Шустер А. М., Мартыанов В. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Курилла А. А. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // *Вопросы современной педиатрии.* – 2011. – № 4. – С. 16-22.
5. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Барышникова Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Курилла А. А. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена - диаскинтест: Метод. указания. – М., 2011. – 19 с.
6. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Моисеева Н. Н. Особенности туберкулеза у детей в XXI веке. Достижения и перспективы в области профилактики и диагностики // *Лечащий врач.* – 2017. – № 2.
7. Александрова Е. Н., Морозова Т. И., Докторова Н. П. Туберкулез у детей в разных возрастных группах и подростков в Саратовской области // *Туб. и болезни легких.* – 2016. – № 6. – С. 25-30.
8. Александрова Е. Н., Морозова Т. И., Паролина Л. Е., Докторова Н. П. Интерпретация комплексной когортной оценки результатов туберкулинодиагностики // *Пробл. туберкулеза и болезней легких.* – 2008. – № 7. – С. 23-26.
9. Алексеев А. П., Фатыхова Р. Х. Опыт применения Диаскинтеста в Республике Татарстан // *Туб. и болезни легких.* – 2014. – № 10. – С. 61-64.
10. Баласанянц Г. С., Скотникова Н. С. Возможности диагностики активности туберкулезного процесса у пациентов с клинически излеченным туберкулезом органов дыхания // *Туб. и болезни легких.* – 2017. – № 4. – С. 37-44.
11. Баранов А. А. Профилактические технологии в педиатрии: научные и практические проблемы // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* – 2003. – № 5. – С. 1-4.
12. Бармина Н. А., Барышникова Л. А., Шурыгин А. А., Рейхардт В. В. Скрининг латентной туберкулезной инфекции с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного // *Туб. и болезни легких.* – 2016. – № 5. – С. 56-60.
13. Баронова О. Д., Одинец В. С., Моисеева Н. Н., Терехина Т. В., Акинина С. А. Отдаленные результаты применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для выявления туберкулеза в Ставропольском крае // *Туб. и болезни легких.* – 2019. – № 5. – С. 22-27.
14. Барышникова Л. А., Лебедева Н. О., Каткова Л. И., Вдовенко С. А. и др. Эффективность нового препарата для диагностики туберкулеза у детей и подростков // *Вопросы современной педиатрии.* – 2012. – Т. 11. – № 5. – С. 104-108.
15. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация // *Туб. и болезни легких.* – 2017. – № 5. – С. 7-16.
16. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации // *Туб. и болезни легких.* – 2017. – № 6. – С. 9-21.
17. Глебович О. В., Зарецкий Е. И., Зарецкий В. Ф. *Туберкулез: Учебник.* – Ленинград, 1978. – 191 с.
18. Гордина А. В., Зайченко Н. М., Кучерявая Д. А., Марьина Н. С., Нечаева О. Б., Сон И. М., Стерликов С. А. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2013-2014 гг. (статистические материалы): Сборник. – М., 2015. – 90 с.
19. Довгальук И. Ф., Целикова В. А., Ватутина В. В. Туберкулинодиагностика при локальных и сочетанных формах туберкулеза у детей: Метод. рекомендации. – СПб., 1997. – 17 с.
20. Долженко Е. Н., Шейкис Е. Г., Серегина И. В. Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области // *Туб. и болезни легких.* – 2015. – № 6. – С. 56-57.
21. Зубарева С. В., Туркин Е. Н. Опыт применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков Калининградской области // *Туб. и болезни легких.* – 2017. – № 3. – С. 20-23.
22. Иконина И. В., Корниенко С. В., Кондрасева Л. В., Однолько О. В., Сквозгирд И. Н. Опыт применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у детей в Воронежской Области // *Туб. и болезни легких.* – 2014. – № 7. – С. 54-59.
3. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Current approaches to screening of tuberculous infection in children and adolescents in Russia. *Med. Soviet*, 2015, no. 4, pp. 30-35. (In Russ.)
4. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Sokolskaya E.A., Dolzhenko E.N., Shuster A.M., Martyanov V.A., Kudlay D.A., Nikolenko N. Yu., Kurilla A.A. New opportunities for screening and diagnostics of various manifestations of tuberculous infection in children and adolescents in Russia. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2011, no. 4, pp. 16-22. (In Russ.)
5. Aksenova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N. Yu., Kurilla A.A. *Vyavleniye tuberkuleza i taktika dispansernogo nabludeniya za litsami iz grupp riska s ispolzovaniyem rekombinantnogo tuberkuleznogo allergena - Diaskintest\*. Metod. ukazaniya.* [Detection of tuberculosis and tactics for dispensary follow-up over risk groups with the use of the recombinant tuberculous allergen - Diaskintest\*. Guidelines]. Moscow, 2011, 19 p.
6. Aksenova V.A., Klevno N.I., Moiseeva N.N. Specific features of tuberculosis in children in the XXIth century. Achievements and perspectives in prevention and diagnostics. *Lechaschy Vrach*, 2017, no. 2. (In Russ.)
7. Aleksandrova E.N., Morozova T.I., Doktorova N.P. Tuberculosis in children and adolescents of various age groups in Saratov Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 6, pp. 25-30. (In Russ.)
8. Aleksandrova E.N., Morozova T.I., Parolina L.E., Doktorova N.P. Interpretation of complex cohort evaluation of tuberculin test results. *Probl. Tuberkuleza i Bolezni Legkikh*, 2008, no. 7, pp. 23-26. (In Russ.)
9. Alekseev A.P., Fatykhova R.Kh. Experience of using diaskintest in Tatarstan Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 10, pp. 61-64. (In Russ.)
10. Balasanyants G.S., Skotnikova N.S. Opportunities to diagnose active tuberculosis in the patients with clinically cured respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 4, pp. 37-44. (In Russ.)
11. Baranov A.A. Prevention technologies in pediatrics: scientific and practical problems. *Pediatriya, Journal im. G. N. Speranskogo*, 2003, no. 5, pp. 1-4. (In Russ.)
12. Barmina N.A., Baryshnikova L.A., Shurygin A.A., Reykhardt V.V. Screening for latent tuberculous infection using recombinant tuberculous allergen. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 5, pp. 56-60. (In Russ.)
13. Baronova O.D., Odinets V.S., Moiseeva N.N., Terekhina T.V., Akinina S.A. Long-term results of using the skin test with tuberculosis recombinant allergen for tuberculosis detection in Stavropol Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, no. 5, pp. 22-27. (In Russ.)
14. Baryshnikova L.A., Lebedeva N.O., Katkova L.I., Vdovenko S.A. et al. Efficiency of the new medication for diagnostics of tuberculosis in children and adolescents. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2012, vol. 11, no. 5, pp. 104-108. (In Russ.)
15. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Global tuberculosis reports by WHO, compilation and interpretation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 5, pp. 7-16. (In Russ.)
16. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world, and the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 6, pp. 9-21. (In Russ.)
17. Glebovich O.V., Zaretskiy E.I., Zaretskiy V.F. *Tuberkulez: Uchebnik.* [Tuberculosis. Handbook]. Leningrad, 1978, 191 p.
18. Gordina A.V., Zaychenko N.M., Kucheryavaya D.A., Maryina N.S., Nechaeva O.B., Son I.M., Sterlikov S.A. *Resursy i deyatel'nost protivotuberkuleznoy organizatsii v 2013-2014 gg. (statisticheskiye materialy). Sbornik.* [Resources and activities of TB units in 2013-2014. (Statistic materials). Collection of materials]. Moscow, 2015, 90 p.
19. Dovgalyuk I.F., Tselikova V.A., Vatutina V.V. *Tuberkulinodiagnostika pri lokalnykh i sochetannykh formakh tuberkuleza u detey: Metod. rekomendatsii.* [Tuberculin diagnostics in local and concurrent forms of tuberculosis in children. Guidelines]. St. Petersburg, 1997, 17 p.
20. Dolzhenko E.N., Sheykis E.G., SerEGINA I.V. Diagnostic opportunities of tuberculous recombinant allergen for screening for tuberculous infection in adolescents of Razyan Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 56-57. (In Russ.)
21. Zubareva S.V., Turkin E.N. Experience of using recombinant tuberculous allergen in screening for tuberculous infection in children and adolescents in Kaliningrad Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 3, pp. 20-23. (In Russ.)
22. Ikonina I.V., Kornienko S.V., Kondrasheva L.V., Odnolko O.V., Skovzgid I.N. Experience of using a skin test with recombinant tuberculous allergen in children in Voronezh Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 7, pp. 54-59. (In Russ.)

23. Каграманов А. И. О латентной туберкулезной инфекции // Пробл. туб. – 1945. – № 3. – С. 34-36.
24. Каграманов А. И. Скрытая туберкулезная инфекция и ее значение в патогенезе и иммунитете: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1953.
25. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-SFP // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
26. Киселев В. И., Барановский П. М., Рудых И. В., Шустер А. М., Мартынов В. А., Медников Б. Д., Демин А. В., Александров А. Н., Мушкин А. Ю., Леви Д. Т., Слогодская Л. В., Овсянкина Е. С., Медуницын Н. В., Литвинов В. И., Перельман М. И., Пальцев М. А. Клинические исследования нового кожного теста Диаскинтест® для диагностики туберкулеза // Пробл. туб. – 2009. – № 2. – С. 1-8.
27. Лебедева Л. В. Химиопрофилактика туберкулеза у детей и подростков (показания, методика, эффективность): Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1971.
28. Лебедева Л. В., Грачева С. Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза у детей // Пробл. туб. – № 1. – 2007. – С. 5-9.
29. Лебедева Л. В., Николаева Н. В., Хрулева Т. С. Причины стабилизации заболеваемости туберкулезом детей и пути ограничения инфекции // Организация борьбы с туберкулезом у детей и подростков. – М., 1986. – С. 10-14.
30. Меве Е. Б. Туберкулинодиагностика. – М., 1970.
31. Мейснер А. Ф., Овсянкина Е. С., Стахеева Л. Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? // Пробл. туб. – 2008. – № 6. – С. 29-32.
32. Митинская Л. А. О туберкулиновой чувствительности детей школьного возраста // Пробл. туб. – 1962. – № 4. – С. 12-17.
33. Митинская Л. А., Гольцова Н. А., Пономарева М. Б. и др. Совершенствование химиопрофилактики у детей из групп с повышенным риском заболевания туберкулезом // Пробл. туб. – 1988. – № 1. – С. 6-8.
34. Митинская Л. А., Елуфимова В. Ф., Юхименко Н. В. и др. Эффективность химиопрофилактики туберкулеза изониазидом у детей с усиливающейся туберкулиновой чувствительностью // Пробл. туб. – 1995. – № 2. – С. 5-7.
35. Митинская Л. А., Елуфимова В. Ф., Юхименко Н. В., Куфакова Г. А., Демешко Н. Д. Группы риска заболевания туберкулезом у детей и принципы подхода к назначению химиопрофилактики // Пробл. туб. – 1996. – № 3. – С. 10-12.
36. Модель Л. М., Сидельникова Е. Ф. К вопросу о клиническом значении кожных туберкулиновых реакций // Вопросы туберкулеза. Журнал, посвященный патологии, клинике и социальной гигиене туберкулеза. – 1923. – Т. 1, № 3-4.
37. Моисеева Н. Н., Одинец В. С. Опыт применения кожной пробы с Диаскинтестом при массовом обследовании на туберкулез // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 92-93.
38. Мордовская Л. И., Владимирский М. А., Аксенова В. А., Ефремов Е. Е., Игнашенкова Г. И., Власик Т. Н. Индукция  $\gamma$ -интерферона в образцах цельной крови *in vitro* – тест для определения туберкулезного инфицирования детей и подростков // Пробл. туб. – 2009. – № 6. – С. 19-24.
39. Мотанова Л. Н. Клинические проявления туберкулезной инфекции и эффективность дифференцированной химиопрофилактики у детей из контакта с больными активными формами туберкулеза: Дис. ... д-ра мед. наук. – Владивосток, 1996. – 297 с.
40. Мурриев А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей в многодетных и малодетных семьях в зависимости от эпидемической опасности очага туберкулезной инфекции // Пробл. туб. – 1990. – № 9. – С. 21-24.
41. Мюллер Ф. Туберкулез легких // Руководство И. Меринга по внутренним болезням. Т. 1. – ПГ: Практическая медицина. – 1924. – С. 259-288.
42. Нечаева О. Б., Стерликов С. А., Гордина А. В., Кучерявая Д. А., Марьяна Н. С., Сон И. М., Зайченко Н. М. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2014-2015 гг. (статистические материалы) // Сборник. – М., 2016. – 108 с.
43. Нечаева О. Б., Стерликов С. А., Гордина А. В., Кучерявая Д. А., Сон И. М., Зайченко Н. М. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2015-2016 гг. (статистические материалы) // Сборник. – М., 2017. – 102 с.
44. Овсянкина Е. С., Серебрякова Т. В., Губкина М. Ф., Авербах М. М. Туберкулинодиагностика у детей с отягощенным аллергическим анамнезом // Пробл. туб. – 2008. – № 5. – С. 25-29.
23. Kagramanov A.I. On latent tuberculous infection. *Probl. Tub.*, 1945, no. 3, pp. 34-36. (In Russ.)
24. Kagramanov A.I. *Skrytaya tuberkuleznaya infektsiya i ee znachenie v patogeneze i immunitete*. Diss. dokt. med. nauk. [Latent tuberculous infection and its meaning for pathogenesis and immunity. Doct. Diss.]. Moscow, 1953.
25. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Pupyshv S.A. et al. New skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-CFP. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2008, no. 4, pp. 4-6. (In Russ.)
26. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Rudykh I.V., Shuster A.M., Martyanov V.A., Mednikov B.D., Demin A.V., Aleksandrov A.N., Mushkin A.Yu., Levi D.T., Slogotskaya L.V., Ovsyankina E.S., Medunitsin N.V., Litvinov V.I., Perelman M.I., Paltsev M.A. Clinical trials of the skin test of Diaskintest for tuberculosis diagnostics. *Probl. Tub.*, 2009, no. 2, pp. 1-8. (In Russ.)
27. Lebedeva L.V. *Khimioprofilaktika tuberkuleza u detey i podrostkov (pokazaniya, metodika, effektivnost)*. Diss. dokt. med. nauk. [Preventive chemotherapy of tuberculosis in children and adolescents (indications, methods, efficacy). Doct. Diss.]. Moscow, 1971.
28. Lebedeva L.V., Gracheva S.G. Susceptibility to tuberculin and infection with tuberculosis mycobacteria in children. *Probl. Tub.*, no. 1, 2007, pp. 5-9. (In Russ.)
29. Lebedeva L.V., Nikolaeva N.V., Khruleva T.S. *Prichiny stabilizatsii zabolevaemosti tuberkulezom detey i puti ograniчениya infektsii*. *Organizatsiya borby s tuberkulezom u detey i podrostkov*. [The causes for tuberculosis incidence stabilization in children and the ways to limit the transmission of infection. Organization of tuberculosis control in children and adolescents]. Moscow, 1986, pp. 10-14.
30. Meve E.B. *Tuberkulino diagnostika*. [Diagnostics with tuberculin]. Moscow, 1970.
31. Meysner A.F., Ovsyankina E.S., Stakheeva L.B. Tuberculin diagnostics in children. Latent tuberculous infection? *Probl. Tub.*, 2008, no. 6, pp. 29-32. (In Russ.)
32. Mitinskaya L.A. On tuberculin sensitivity in the children of school age. *Probl. Tub.*, 1962, no. 4, pp. 12-17. (In Russ.)
33. Mitinskaya L.A., Goltsova N.A., Ponomareva M.B. et al. Improvement of preventive treatment in children from groups facing the high risk of developing tuberculosis. *Probl. Tub.*, 1988, no. 1, pp. 6-8. (In Russ.)
34. Mitinskaya L.A., Elufimova V.F., Yukhimenko N.V. et al. Efficacy of preventive treatment of tuberculosis with isoniazid in children with growing tuberculin sensitivity. *Probl. Tub.*, 1995, no. 2, pp. 5-7. (In Russ.)
35. Mitinskaya L.A., Elufimova V.F., Yukhimenko N.V., Kufakova G.A., Demeshko N.D. Risk groups of developing tuberculosis in children and principles of prescribing the preventive chemotherapy. *Probl. Tub.*, 1996, no. 3, pp. 10-12. (In Russ.)
36. Model L.M., Sidelnikova E.F. On clinical value of skin tuberculin tests. *Voprosy Tuberkuleza. Journal, Posvyaschenny Patologii, Klinike i Sotsialnoy Gигiene Tuberkuleza*, 1923, vol. 1, no. 3-4. (In Russ.)
37. Moiseeva N.N., Odinets V.S. Experience of using skin test with diaskintest in mass screening for tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 92-93. (In Russ.)
38. Mordovskaya L.I., Vladimirovskiy M.A., Aksеноva V.A., Efremov E.E., Ignashenkova G.I., Vlasik T.N. Production of gamma-interferon in the samples of whole venous blood *in vitro* testing for identification of tuberculous infection in children and adolescents. *Probl. Tub.*, 2009, no. 6, pp. 19-24. (In Russ.)
39. Motanova L.N. *Klinicheskie proyavleniya tuberkuleznoy infektsii i effektivnost differentsirovannoy khimioprofilaktiki u detey iz kontakta s bolnyimi aktivnymi formami tuberkuleza*. Diss. dokt. med. nauk. [Clinical manifestations of tuberculous infection and efficacy of differential preventive treatment in children exposed to active tuberculosis cases. Doct. Diss.]. Vladivostok, 1996, 297 p.
40. Murriev A. Tuberculosis infection and incidence in children in multi-children and single-child families depending on the epidemic threat of tuberculosis infection nidus. *Probl. Tub.*, 1990, no. 9, pp. 21-24. (In Russ.)
41. Myuller F. *Tuberkulyoz. Rukovodstvo I. Meringa po vnutrennim boleznyam*. [Tuberculosis. I. Mering guidelines on internal diseases]. vol. 1, PG, Prakticheskaya Meditsina Publ., 1924, pp. 259-288.
42. Nechaeva O.B., Sterlikov S.A., Gordina A.V., Kucheryavaya D.A., Maryina N.S., Son I.M., Zaychenko N.M. *Resursy i deyatelnost protivotuberkuleznoy organizatsii v 2014-2015 gg. (statisticheskiye materialy)*. *Sbornik*. [Resources and activities of TB units in 2014-2015. (Statistic materials). Collection of materials]. Moscow, 2016, 108 p.
43. Nechaeva O.B., Sterlikov S.A., Gordina A.V., Kucheryavaya D.A., Son I.M., Zaychenko N.M. *Resursy i deyatelnost protivotuberkuleznoy organizatsii v 2015-2016 gg. (statisticheskiye materialy)*. *Sbornik*. [Resources and activities of TB units in 2015-2016. (Statistic materials). Collection of materials]. Moscow, 2017, 102 p.
44. Ovsyankina E.S., Serebryakova T.V., Gubkina M.F., Averbakh M.M. Tuberculin diagnostics in children with allergy in their medical history. *Probl. Tub.*, 2008, no. 5, pp. 25-29. (In Russ.)

45. Овчинникова Е. Л. Факторный анализ развития эпидемического и инфекционного процессов туберкулеза у детей в условиях крупного промышленного центра Западной Сибири: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 1999. – С. 18.
46. Похитонова М. П. Клиника, лечение и профилактика туберкулеза у детей. – М., 1965.
47. Приказ Минздрава Российской Федерации от 21.03.2017 г. № 124 н «Об утверждении порядков и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».
48. Приказ Минздравоохранения Российской Федерации от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».
49. Пузик В. И. Патоморфология начальных форм первичного туберкулеза. – М., 1958.
50. Сахарова Е. А., Бекежанова М. Б. Группы повышенного риска заболевания туберкулезом среди детей // Пробл. туб. – 1985. – № 1. – С. 12-14.
51. Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Кудлай Д. А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. – 2017. – № 4. – С. 207-213.
52. Слогоцкая Л. В., Кочетков А. Я., Сенчихина О. Ю. Эффективность нового кожного теста (Диаскинтест) при выявлении инфицированных и заболевших подростков среди контактировавших с больными туберкулезом // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 70-75.
53. Слогоцкая Л. И., Литвинов В. И., Сельцовский П. П., Шустер А. М., Мартыанов В. А., Кудлай Д. А., Филиппов А. В., Кочетков Я. А. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест\*) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ инфекцией // Пульмонология. – 2011. – № 1. – С. 60-64.
54. Сотнева И. Б. Опыт применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для массового обследования на туберкулез детей и подростков в Нижегородской области // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – № 4. – С. 43-48.
55. Стасько Е. Ю. Анализ применения кожной пробы с препаратом аллергеном туберкулезным рекомбинантным как скринингового метода обследования на туберкулезную инфекцию у детей старше 7 лет в Пензенской области в 2014-2016 гг. // Туб. и болезни легких. – 2018. – № 3. – С. 29-34.
56. Фатыхова Р. Х., Алексеев А. П. Эффективность скрининговых обследований детского населения на наличие туберкулезной инфекции в Республике Татарстан // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 6. – С. 39-42.
57. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
58. Фирсова В. А. Итоги научных исследований подросткового отделения Центрального НИИ туберкулеза РАМН за 20 лет // Пробл. туб. – 2001. – № 1. – С. 55-58.
59. Фролова Ю. В., Мьякишева Т. В. Скрининговые обследования детского населения на туберкулезную инфекцию и их эффективность // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 148-152.
60. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2008 году. – М., 2009. – 143 с.
61. Яворский К. М. и др. Проблемы и особенности противотуберкулезной работы среди детского населения // Пробл. туб. – 1998. – № 6. – С. 10-12.
62. Ягудина Р. И., Зинчук И. Ю. Фармакоэкономическое исследование лекарственных средств для диагностики туберкулезной инфекции // Журнал «Фармакоэкономика». – 2013. – № 1. – С. 11-14.
63. Яковлев Н. И. Влияние профилактических и социальных факторов на выражение туберкулиновых реакций у детей // Пробл. туб. – 1986. – № 10. – С. 20-21.
64. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Vasilieva L.A., Baronova O.D., Moiseeva N.N. Regular screening of children for TB in the Russian Federation // Best practices in child and adolescent tuberculosis care. – World Health Organization. – 2018. – P. 60-61.
65. Brodin P., Jonge M.I., Majlessi L., Leclerc C. et al. Functional analysis of early secreted antigenic target-6, the dominant T-cell antigen of *Mycobacterium tuberculosis*, reveals key residues involved in secretion, complex formation, virulence, and immunogenicity // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280, № 40. – P. 33 953-33 959.
66. Centers for Disease Control and Prevention. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. – 2000. – № 49. – P. 1-51.
45. Ovchinnikova E.L. *Faktorny analiz razvitiya epidemicheskogo i infektsionnogo protsessov tuberkuleza u detey v usloviyakh krupnogo promyshlennogo tsentra Zapadnoy Sibiri. Avtoreferat diss. kand. med. nauk.* [Factor analysis of epidemic and infection process of tuberculosis in children in a large industrial city of the Western Siberia. Synopsis of Cand. Diss.]. Omsk, 1999, pp. 18.
46. Pokhitonova M.P. *Klinika, lecheniye i profilaktika tuberkuleza u detey.* [Symptoms, treatment and prevention of tuberculosis in children]. Moscow, 1965.
47. Edict no. 124n as of 21.03.2017 by the Russian Ministry of Health On the Approval of Procedure and Time frames of Preventive Mass Screening of Population for Tuberculosis. (In Russ.)
48. Edict no. 855 as of 29.10.2009 by the Russian Ministry of Health and Social Development On Changes to Appendix no. 4 to Edict no. 109 as of 21.03.2003 by the Russian Ministry of Health. (In Russ.)
49. Puzik V.I. *Patomorfologiya nachalnykh form pervichnogo tuberkuleza.* [Pathomorphosis of the initial forms of primary tuberculosis]. Moscow, 1958.
50. Sakharova E.A., Bekezhanova M.B. Tuberculosis risk groups in children. *Probl. Tub.*, 1985, no. 1, pp. 12-14. (In Russ.)
51. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups among children facing an advanced risk to develop tuberculosis who should undergo various immunological examinations. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal*, 2017, no. 4, pp. 207-213. (In Russ.)
52. Slogotskaya L.V., Kochetkov A.YA., Senchikhina O.Yu. Efficiency of the new skin test (Diaskintest) when detecting active and latent tuberculosis in adolescents exposed to tuberculosis. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2011, vol. 10, no. 3, pp. 70-75. (In Russ.)
53. Slogotskaya L.I., Litvinov V.I., Selitsovskiy P.P., Shuster A.M., Martyanov V.A., Kudlay D.A., Filippov A.V., Kochetkov Ya.A. Use of the skin test with recombinant tuberculous allergen (Diaskintest) for diagnostics of tuberculous infection in HIV patients. *Pulmonologiya*, 2011, no. 1, pp. 60-64. (In Russ.)
54. Sotneva I.B. Experience of using recombinant tuberculous allergen in mass screening for tuberculous infection in children and adolescents in Nizhny Novgorod Region. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*, 2017, no. 4, pp. 43-48. (In Russ.)
55. Stasko E.Yu. Analysis of using the skin test with tuberculous recombinant allergen as a screening tool in children above 7 years old in Penza Region in 2014-2016. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 3, pp. 29-34. (In Russ.)
56. Fatykhova R.Kh., Alekseev A.P. Efficiency of screening for tuberculous infection among children in Tatarstan Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 6, pp. 39-42. (In Russ.)
57. RF Federal Law no. 323-FZ as of 21.11.2011 On the Basics of Health Care for Citizens of the Russian Federation. (In Russ.)
58. Firsova V.A. Outcomes of the research performed in Adolescent Department of Central Tuberculosis Research Institute of RAMS over 20 years. *Probl. Tub.*, 2001, no. 1, pp. 55-58. (In Russ.)
59. Frolova Yu.V., Myakisheva T.V. Screening of children population for tuberculous infection and its efficacy. *Vestnik Smolenskoй Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii*, 2017, vol. 16, no. 1, pp. 148-152. (In Russ.)
60. Shilova M.V. *Tuberkulez v Rossii v 2008 godu.* [Tuberculosis in Russia in 2008]. Moscow, 2009, 143 p.
61. Yavorskiy K.M. et al. Problems and specific features of tuberculosis control in children population. *Probl. Tub.*, 1998, no. 6, pp. 10-12. (In Russ.)
62. Yagudina R.I., Zinchuk I.Yu. Pharmacoeconomic study of medicines for diagnostics of tuberculous infection. *Journal Farmakoekonomika*, 2013, no. 1, pp. 11-14. (In Russ.)
63. Yakovlev N.I. Impact of preventive and social factors on conversion of tuberculin tests in children. *Probl. Tub.*, 1986, no. 10, pp. 20-21. (In Russ.)
64. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Vasilieva L.A., Baronova O.D., Moiseeva N.N. Regular screening of children for TB in the Russian Federation. *Best practices in child and adolescent tuberculosis care. World Health Organization*, 2018, pp. 60-61.
65. Brodin P., Jonge M.I., Majlessi L., Leclerc C. et al. Functional analysis of early secreted antigenic target-6, the dominant T-cell antigen of *Mycobacterium tuberculosis*, reveals key residues involved in secretion, complex formation, virulence, and immunogenicity. *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, no. 40, pp. 33 953-33 959.
66. Centers for Disease Control and Prevention. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2000, no. 49, pp. 1-51.

67. Cole S.T., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence // *Nature*. – 1998. – Vol. 393, № 6685. – P. 537-544.
68. De Jonge M. I., Pehau-Arnaudet G., Fretz M. M. et al. ESAT-6 from *Mycobacterium tuberculosis* dissociates from its putative chaperone CFP-10 under acidic conditions and exhibits membrane-lysing activity // *J. Bacteriol.* – 2007. – Vol. 189, № 16. – P. 6028-6034.
69. Elhay M., Oettinger T., Andersen P. Delayd-type hypersensitivity responses to ESAT-6 and MPT64 from *Mycobacterium tuberculosis* in the guinea pig // *Infect. Immunol.* – 1998. – Vol. 66. – P. 3454-3456.
70. Mazurek G., Jereb J., Lobue P. et al. CDC. Guidelines for using the Quantiferon-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States // *MMWR*. – 2005. – Vol. 54. – P. 49-55.
71. Nuermberger E., Bishai W. R., Grosset J. H. Latent tuberculosis infection // *Seminars in Resp. and Critic. Care Med.* – 2004. – Vol. 25, № 3. – P. 317-336.
72. Pai M., Kalantri S., Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. *Expert rev. Mol. Diagn.* – 2006. – Vol. 6. – P. 413-422.
73. Pai M., Zwerling A., Menzies D. T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149. – P. 177-184.
74. Pollock J., McNair J., Basset H. et al. Specific delayed-type hypersensitivity responses to ESAT-6 identify tuberculosis-infected cattle // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1856-1860.
75. Renshaw P. S., Panagiotidou P., Whelan A. et al. Conclusive evidence that the major T-cell antigens of the *Mycobacterium tuberculosis* complex ESAT-6 and CFP-10 form a tight, 1:1 complex and characterization of the structural properties of ESAT-6, CFP-10, and the ESAT-6\*CFP-10 complex. Implications for pathogenesis and virulence // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 24. – P. 21598-21603.
76. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. (2018) 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* 13 (12): e0208705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208705>.
77. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova, M., Guntupova L., Litvinov, V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, № S57. – P. 1995.
78. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide, World Health Organization 2015.
67. Cole S.T., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 1998, vol. 393, no. 6685, pp. 537-544.
68. De Jonge M.I., Pehau-Arnaudet G., Fretz M.M. et al. ESAT-6 from *Mycobacterium tuberculosis* dissociates from its putative chaperone CFP-10 under acidic conditions and exhibits membrane-lysing activity. *J. Bacteriol.*, 2007, vol. 189, no. 16, pp. 6028-6034.
69. Elhay M., Oettinger T., Andersen P. Delayd-type hypersensitivity responses to ESAT-6 and MPT64 from *Mycobacterium tuberculosis* in the guinea pig. *Infect. Immunol.*, 1998, vol. 66, pp. 3454-3456.
70. Mazurek G., Jereb J., Lobue P. et al. CDC. Guidelines for using the Quantiferon-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR*, 2005, vol. 54, pp. 49-55.
71. Nuermberger E., Bishai W.R., Grosset J.H. Latent tuberculosis infection. *Seminars in Resp. and Critic. Care Med.*, 2004, vol. 25, no. 3, pp. 317-336.
72. Pai M., Kalantri S., Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2006, vol. 6, pp. 413-422.
73. Pai M., Zwerling A., Menzies D. T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann. Intern. Med.*, 2008, vol. 149, pp. 177-184.
74. Pollock J., McNair J., Basset H. et al. Specific delayed-type hypersensitivity responses to ESAT-6 identify tuberculosis-infected cattle. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, vol. 41, pp. 1856-1860.
75. Renshaw P.S., Panagiotidou P., Whelan A. et al. Conclusive evidence that the major T-cell antigens of the *Mycobacterium tuberculosis* complex ESAT-6 and CFP-10 form a tight, 1:1 complex and characterization of the structural properties of ESAT-6, CFP-10, and the ESAT-6\*CFP-10 complex. Implications for pathogenesis and virulence. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol. 277, no. 24, pp. 21,598-21,603.
76. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. (2018) 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*, 13 (12), e0208705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208705>.
77. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova, M., Guntupova L., Litvinov, V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42, no. S57, pp. 1995.
78. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide, World Health Organization 2015.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ,  
127473, Москва,  
ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.  
Тел.: 8 (495) 681-92-36.

**Аксенова Валентина Александровна**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая детско-подростковым отделом.  
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

**Клевно Надежда Ивановна**

доктор медицинских наук,  
ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела.  
E-mail: n.i.klevno@mail.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology  
and Infectious Diseases,  
Build. 2, 4, Dostoevskiy St., Moscow, 127473  
Phone: +7 (495) 681-92-36.

**Valentina A. Aksenova**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Children and Adolescents Department.  
Email: v.a.aksenova@mail.ru

**Nadezhda I. Klevno**

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Children  
and Adolescents Department.  
Email: n.i.klevno@mail.ru

**Барышникова Лада Анатольевна**

ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. В. Постникова», доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части.  
443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 154.  
E-mail: barishnikoval@yandex.ru

**Кудлай Дмитрий Анатольевич**

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71.  
115552, Москва, Каширское шоссе, д. 24.  
E-mail: D624254@gmail.com

**Lada A. Baryshnikova**

N.V. Postnikov Samara Regional Clinical TB Dispensary, Doctor of Medical Sciences, Deputy Chief Doctor for Medical Activities.  
154, Novo-Sadovaya St., Samara, 443068  
Email: barishnikoval@yandex.ru

**Dmitry A. Kudlay**

Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology no. 71.  
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115552  
Email: D624254@gmail.com

Поступила 26.06.2019

Submitted as of 26.06.2019