

ASPECTE PRIVIND OPTIMIZAREA ŞI PERSPECTIVELE REALE ALE ABORDĂRILOR INTERDISCIPLINARE DE TRATAMENT ŞI REABILITARE A COPIILOR CU PATOLOGIE RESPIRATORIE – PURTĂTORI AI INFECȚIEI TUBERCULOASE LATENTE (REVISTA LITERATURII ŞI MATERIALELE AUTORILOR)

Iavorschi Constantin¹² - dr. hab. şt. med., prof. cercet.,

Şincarenco Irina² – dr. şt. biol.

¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”

²IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”

Rezumat

Introducere. Problema tehnologiilor noi de organizare şi optimizare a tratamentului şi reabilitării purtătorilor infecţiei tuberculoase latente în asociere cu patologia respiratorie nespecifică, este prioritară şi ocupă un loc important în strategia de dezvoltare a ajutorului ftiziopneumologic. **Scopul.** De prezentat informaţia despre problema infecţiei tuberculoase latente şi actualitatea ei. De arătat importanţa integrării interdisciplinare în optimizarea tratamentului şi reabilitării copiilor cu infecţie tuberculoasă latentă. **Material şi metode.** A fost studiată literatura, actele OMS. A fost efectuată analiza retrospectivă a actelor medicale la 125 copii şi adolescenţi cu ITL: 55 cu patologie concomitentă nespecifică bronho-pulmonară şi otolaringologică în perioada de reconvăscenţă şi 70 de copii, care des sunt bolnavi. **Rezultate.** În articolul de sinteză a fost analizată situaţia actuală a problemei infecţiei tuberculoase latente, actualitatea ei şi importanţa medico-socială. Sunt prezentate rezultatele cercetărilor personale în eficacitatea tratamentului şi reabilitarea copiilor cu infecţie tuberculoasă latentă în condiţiile de ambulatoriu şi sanatoriale. **Concluzii.** Abordarea conceptuală şi relaţii interdisciplinare pot intensifica rezolvarea sarcinilor strategiei noi a OMS în domeniul sănătăţii copilului.

Cuvinte-cheie. Infecţie tuberculoasă latentă, copii frecvent bolnavi, tratament şi reabilitare, abordare interdisciplinară.

Summary. Aspects regarding optimization and real perspectives of the interdisciplinary approaches and rehabilitation of children with respiratory pathology – carriers of latent tuberculosis infection (literature review and authors materials).

Introduction. The new organizing and optimizing technologies issue for the treatment and rehabilitation of the carriers of latent tuberculosis infection in association with nonspecific respiratory pathology is a priority and occupies an important place in the ftiziopneumological aid development strategy. **Aim.** To present information on the problem of latent tuberculosis and its actuality. To show the importance of interdisciplinary integration in the treatment optimization and rehabilitation in children with latent tuberculosis. **Materials and methods.** The literature and WHO data was studied. A retrospective analysis of medical records was established in 125 children and teenagers with LTBI: 55 with simultaneous nonspecific broncho-pulmonary and ENT disorders within the convalescent period, and 70 children who are frequently ill. **Results.** In the synthesis paper it was analyzed the up-to-date situation of LTBI, its actuality and medico-social importance. There were presented personal study outcomes of the treatment and rehabilitation efficiency in children with latent tuberculosis infection in ambulatory and sanatorial conditions. **Conclusions.** Conceptual approach and interdisciplinary relations may enhance solving of the new WHO strategy tasks in child healthcare.

Key words: Latent tuberculosis infection (LTBI); frequently ill children, treatment and rehabilitation, interdisciplinary approach.

Резюме. О возможностях оптимизации и реальных перспективах междисциплинарных подходов к лечению и реабилитации детей с респираторной патологией - носителей латентной туберкулезной инфекции (обзор литературы и собственные материалы).

Проблема новых организационных технологий и оптимизация лечения и реабилитации носителей латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) в сочетании с неспецифической респираторной патологией является приоритетной и занимает одно из ведущих мест в стратегии развития фтизиопульмонологической помощи населению. **Цель:** представить информацию о проблеме ЛТИ и её актуальности. Показать значимость междисциплинарной интеграции в оптимизации лечения и реабилитации детей с ЛТИ. **Материалы и методы:** изучена литература, документы ВОЗ. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 125 детей и подростков с ЛТИ: 55 с сопутствующей неспецифической бронхо-легочной и лор-патологией в период реконвалесценции и 70 часто болеющих детей. **Результаты:** в обзорной статье проанализировано современное состояние проблемы ЛТИ, её актуальность и медико-социальная значимость. Представлены результаты собственных наблюдений по

эффективности лечения и реабилитации детей с ЛТИ в амбулаторных и санаторных условиях. **Заключение:** концептуальный подход и междисциплинарные взаимосвязи позволяют интенсифицировать решение задач новой стратегии ВОЗ в области охраны здоровья детского населения.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, часто болеющие дети, лечение и реабилитация, междисциплинарный подход.

Introducere

Infecția tuberculoasă latentă (ITL), ca și tuberculoza (TB), prezentând o problemă medico-socială serioasă pentru Republica Moldova, influențează realmente asupra dimensiunii și calității realizării Programului Național de Control al Tuberculozei (PNCT) și direcțiile de bază de dezvoltare a sănătății publice în domeniul ocrotirii sănătății copiilor.

Interesul sporit față de ITL se explică prin faptul că aceasta reprezintă un rezervor al tuberculozei active, fără controlul asupra căreia toate eforturile în lupta cu TB vor fi reduse la minim [1, 2, 3]. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), o treime din locuitorii planetei este infectată cu micobacteriile tuberculozei (MBT) și prezintă riscul de contractare a formei active de TB în decursul vieții, însă, în majoritatea cazurilor, TB evoluează în primii cinci ani după infectarea primară [4]. În afară de aceasta, sporirea interesului față de problema indicată este legată de un șir de alte aspecte obiective. În particular și întâi de toate, este vorba despre creșterea rezistenței MBT și altor agenți patogeni respiratorii la tratamentele medicamentoase, precum și suprasarcina medicamentoasă și posibilele reacții adverse la medicamente, polimorfismul clinic al îmbolnăvirilor și stările în care se află copiii.

Analizând problema în discuție, este necesar să atragem atenția asupra celor mai recente publicații ale OMS [5, 6]. Acestea relevă că cel de-al doilea deceniu al sec. XXI se caracterizează prin tranziția de la realizarea Obiectivelor de Dezvoltare ale Mileniului (ODM – *Millenium Development Goals*) spre Obiectivele de Dezvoltare Durabilă (ODD – *UNSustainable Development Goals*) ale ONU pe anii 2016-2030. Începând cu anul 2016, OMS, în rapoartele sale, publică informația cu referire la metodele de evaluare a indicatorilor privind realizarea ODD la capitolul profilaxia TB, depistarea și tratarea ITL.

În afară de aceasta, într-un șir de alte lucrări științifice [7, 8, 9, 10] sunt aduse argumente forte, conform cărora una din sarcinile actuale ale ftiziopulmonologiei moderne, inclusiv celei naționale, este elaborarea schemelor de observație a pacienților purtători ai infecției tuberculoase latente în îmbinare cu patologia respiratorie, printre care cea mai mare parte o constituie copiii care se îmbolnăvesc frecvent (CÎF) [11]. Deși în literatura științifică nu există un punct de

vedere unic privind reabilitarea complexă a copiilor și adolescenților în caz de infectare tuberculoasă, gravitatea și durata infecției tuberculoase și consecințele acțiunii acesteia asupra organismului dictează necesitatea reabilitării sănătății sub aspect clinic, funcțional și social [12, 13]. Totodată, cercetările efectuate în ultimii ani au evidențiat un nou mecanism important al colaborării și sinergismului interacțiunilor medicilor de diferite specialități în alegerea tacticii optime de tratament și reabilitare a unor astfel de copii și adolescenți. Nivelul cunoștințelor contemporane în domeniul ftiziopulmonologiei și al științelor biomedicale permite reunirea eforturilor medicilor în înțelegerea componentelor complexe ale comorbidității [10, 14].

Sintetizând cele expuse și atribuind o mare importanță abordării interdisciplinare în extinderea cunoștințelor privind ITL și influența măsurilor de tratament și reabilitare asupra acesteia, devine destul de evidentă actualitatea temei în discuție și necesitatea acumulării în continuare a cunoștințelor. Este important să menționăm, de asemenea, că în prezent, conform unor publicații internaționale [15], este recunoscută oportunitatea și perspectiva cercetărilor științifice orientate către pacient, care să includă studierea, discutarea și realizarea concepțiilor inovaționale de tratament și reabilitare a bolnavilor.

La baza motivației realizării acestui studiu stau și noile cunoștințe privind depistarea și tratarea precoce a ITL, unele dintre acestea sunt prezentate mai jos sub formă de revistă analitică a literaturii. În limitele acestui studiu sunt prezentate, de asemenea, datele cercetării științifice obținute de noi în baza rezultatelor abordării interdisciplinare a pacienților purtători ai ITL.

Scopul cercetării este de a pune la dispoziția specialiștilor care participă la acțiunile de combatere a tuberculozei informații cu privire la problema infecției tuberculoase latente și la actualitatea acesteea. A evidenția importanța abordării interdisciplinare și interacțiunii medicilor de diferite specialități în optimizarea tratamentului și reabilitării pacienților cu ITL.

Material și metode de cercetare.

Pornind de la importanța problemei studiate, în contextul priorităților ocrotirii sănătății publice, au fost analizate: reviste și culegeri de specialitate rusești și anglo-saxone, documente ale Organizației Mondiale a Sănătății, în special „Îndreptar de îngrijire

a pacienților cu infecție tuberculoasă latentă” (*Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO/HTM/TB/2015.01*) [4], „Recomandări clinice federale privind diagnosticul și tratamentul tuberculozei latente la copii (Rusia)” [16]. Căutarea informațională a surselor a fost efectuată cu ajutorul cuvintelor-cheie: „infecția tuberculoasă latentă”, „copii care se îmbolnăvesc frecvent”, „tratament preventiv și reabilitare”, „abordare interdisciplinară”.

Au fost efectuate destul de multe cercetări legate de studierea ITL. Însă majoritatea publicațiilor din literatura de specialitate universală sunt consacrate metodelor și algoritmului diagnosticului și așa-numitei „poveri” a ITL. Cele mai puțin studiate s-au dovedit a fi întrebările referitoare la terapia de prevenție și la reabilitare, precum și la riscurile de pronostic al evoluției TB după etapa infecției latente.

Cercetarea clinică retrospectivă-prospectivă efectuată de noi s-a desfășurat în Secția consultativă-polclinică a Institutului de Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc”, precum și în Centrul de Reabilitare „Târnovo” și în Grădinița de tip sanatorial nr. 80 din Chișinău. De menționat că aceste instituții, după reformarea în 2002, corespund modelului european al etapei sanatoriale a ajutorului medical acordat copiilor cu infecție tuberculoasă și patologie respiratorie atipică.

Cercetările au fost efectuate în conformitate cu următorul protocol. *Criteriile de includere*: copii cu vârsta de la 3 la 17 ani având diagnosticul stabilit de infecție tuberculoasă latentă. Printre aceștia, o grupă era constituită din 55 de copii infectați cu tuberculoză, asociată cu patologie atipică bronho-pulmonară și ORL în perioada de convalescență. A doua grupă a fost alcătuită din 70 de copii, de asemenea, infectați cu TB, expuși infecțiilor respiratorii repetate, numiți „copii care se îmbolnăvesc frecvent”. *Criterii de excludere*: în cercetare n-au fost incluși copiii cu formă activă de TB a organelor respiratorii și care au suportat TB având modificări sechelare posttuberculoase. Diagnosticul de ITL a fost verificat în baza datelor anamnezei (informații privind contactul cu un bolnav de TBC, imunizarea BCG), diagnosticul tuberculinic, examenul clinico-roentgenologic și de laborator cu aplicarea minimului diagnostic obligatoriu și metodelor suplimentare. La stabilirea condițiilor de efectuare a tratamentului și reabilitare au fost luate în considerare caracteristicile medicale și sociale ale pacienților. Dinamica stării copiilor era evaluată după încheierea perioadei de tratament și reabilitare și înainte de scoaterea din evidența dispensarului medical. Analizei și evaluării au fost supuse rezultatele tratamentului preventiv chimioprofilactic al ITL și tehnicile suplimentare medicamentoase și nemedica-

mentoase de tratament și reabilitare. Datele obținute erau destinate utilizării în practica clinică.

Rezultate. În ultimii ani s-au produs schimbări esențiale în percepția noastră cu privire la ITL și la ceea ce ține de recomandările moderne de diagnostic al acesteia, de tratament și reabilitare a pacienților purtători ai acestei infecții. Conform OMS [17, 18], ITL este definită ca un răspuns imun stabil la micobacteriile de tuberculoză (MBT) care au nimerit anterior în organism, în lipsa manifestărilor clinice ale formei active a TB. În consensul publicat *TB NET (A Tuberculosis Network European Trails Group, 2009)*, termenul de ITL se recomandă să fie utilizat în raport cu pacienții infectați cu MBT, fără simptome clinice și alte simptome ale bolii active [19].

În calitate de confirmare a prezenței unei asemenea infecții latente la copil în țările cu morbiditate înaltă prin TB, din care face parte și Republica Moldova, este examinată trecerea probei negative Mantoux în probă pozitivă (viraj) sau prezența probelor hiperergice.

Începutul studierii ITL a fost pus în sec. XX (anii '50-'60), însă sporirea interesului față de aceasta (numărul și calitatea publicațiilor în baza Medline), după cum comunică P.N. Filimonov [20], a coincis cu anii 2000. Conform datelor numeroaselor cercetări, se face simțită necesitatea acută a percepției univoce a acestei stări, evaluării corecte a riscurilor legate de ea, necesitatea unor recomandări echilibrate în ceea ce privește luarea hotărârii referitoare la începerea terapiei [21, 22]. În legătură cu aceasta, problema dată la înc. sec. XXI a căpătat o importanță științifico-practică, deschizând noi orizonturi în optimizarea diagnosticului, tratamentului și reabilitării pacienților cu ITL. În afară de aceasta, concepția contemporană conform căreia medicina trebuie să fie preventivă, iar tratamentul individualizat, a schimbat esențial viziunea privind schemele tradiționale de tratament și reabilitare [23, 24]. În acest context, studiul academicianului V.I. Litvinov [25], publicat în 2011, a spulberat multe temeri referitoare la ITL, cu toate acestea, până azi apar o mulțime de întrebări. ITL rămâne una din temele științifice cele mai actuale și mai importante, însă insuficient studiată și discutabilă.

În multe studii se subliniază că ITL este capabilă să nu se manifeste multă vreme, însă în condiții favorabile pentru ea începe să progreseze. Încă în studiile semnate de A. Fraser [26], I. Morrison et al. [27] a fost indicat că grupul de risc cel mai important în raport cu ITL îl constituie persoanele aflate în contact cu infecția tuberculoasă în condițiile familiei, traiului cotidian și producției. V.A. Aksionova și coaut. [28], C.C. Leung et al. [29], la rândul lor, relevă că activizarea ITL are loc în condițiile stărilor imunodeficienta-

re (stres, foame, terapie glucocorticoidă îndelungată, infecția HIV). Despre necesitatea testării sistematice și rata ITL în rândul lucrătorilor medicali relatează M. Belo et al. [30], F. Drobniewski et al. [31], V. Mirskhulava et al. [32], M.M. Zorina [33]. Un interes mare prezintă și datele aduse de N.N. Stavițkaia [34] și A.G. Doroșenkova [15]. Autorii consideră că stabilizarea sau progresarea ITL în mare parte sunt asigurate de factori ereditari, evidența cărora poate nu numai să contribuie la prognozarea evoluției bolii, ci și să personifice chimioprofilaxia cu scopul prevenirii formelor locale de TB.

Întrebările privind diagnosticul ITL și capacitatea de prognoșticare a evoluției acesteia sunt deosebit de acute în țările cu povară înaltă a TB și cu resurse limitate de luptă împotriva TB [35]. Experiența utilizării metodicilor tradiționale și inovative de diagnostic precoce al ITL și de selecție a contingentelor pentru investigația aprofundată a fost reflectată pe larg în literatura de specialitate. Cercetările științifice efectuate în Rusia [36, 37, 38, 39] au demonstrat în mod convingător siguranța și caracterul de perspectivă al screeningului populației prin probele cu preparatul „Diaskintest” – un test cutanat inovator de diagnostic. În SUA și în țările din Europa noile posibilități de identificare a infecției tuberculoase sunt puse în legătură cu testele IGRA. De o popularitate deosebită se bucură QuantiFERON-TB Gold IT și ELISPOT [40, 41, 42].

Ținând cont că trigeri ai activizării ITL pot fi infecțiile respiratorii acute (IRA) repetate, în cadrul problemei abordate am atras atenția asupra copiilor care se îmbolnăvesc frecvent (CÎF), care, din câte se cunoaște, prezintă un risc mult mai mare de a contracta forma activă de TB decât copiii sănătoși, iar infecțiile bacteriale și virale își modifică sensibilitatea față de tuberculină. De remarcat că CÎF nu reprezintă o formă nozologică și nici un diagnostic, ci un grup aflat sub observație de dispensar. Copiii expuși infecțiilor respiratorii repetate sunt numiți CÎF. La majoritatea dintre ei se observă o evoluție ușoară a IRA, cu cazuri rare de complicații, fără afectarea rezistenței generale a organismului. Dar în cazul unor copii cu anamneză alergologică mai complicată sau cu îmbolnăviri recurente mai grave ale căilor respiratorii (sinusită cronică, tonsilită cronică, bronșită recidivantă, pneumonie), care contribuie la imunodepresie, poate surveni și infectarea, și îmbolnăvirea de tuberculoză. Reactivitatea modificată a CÎF reprezintă o stare de fond pentru dezvoltarea infecției tuberculoase. Coexistența bolilor și stărilor care sunt legate și care nu sunt legate de caracterul comun al factorilor etiologici și patogenici ai ITL îi determină pe medici să posedă cunoștințe în specialități conexe. În afară de aceasta,

în asemenea situații pacienții adesea sunt nevoiți să îmbine în același timp tratamentul specific preventiv cu multe alte preparate medicamentoase, ceea ce conduce la polipragmazie și, respectiv, la creșterea riscului complicațiilor medicamentoase și la reducerea calității vieții copiilor. Relațiile imunologice reciproce dintre patologia respiratorie și infecția tuberculoasă stabilită la acești copii îi determină pe medici să caute noi abordări conceptuale în vederea sporirii eficienței și inofensivității tratamentului, profilaxiei și reabilitării. Acest lucru a necesitat extinderea granițelor interacțiunii interdisciplinare dintre diverși specialiști, pentru a pune în practică principiile patogenetice ale tratamentului și reabilitării.

Sub acest aspect, sunt relevante cercetările efectuate de E.E. Anorina și coaut. [43], M.E. Lozovskaia și coaut. [13], M.K. Nikanorova și coaut. [44], I.V. Titlova și coaut. [45], care au demonstrat că etapa sanatorială a tratamentului preventiv și reabilitării este cea mai eficientă formă de însănătoșire a copiilor cu ITL, în special în cazul altor asocieri comorbide și al stărilor de fond.

În calitate de exemplu de tratament eficient și reabilitare a copiilor cu ITL în condiții de ambulatoriu și sanatoriale prezentăm descrierea observațiilor noastre în cadrul interacțiunii interdisciplinare a specialiștilor.

Ținând cont de faptul că partea cea mai importantă a reabilitării este terapia de reabilitare, care include metodele contemporane, îndreptate spre stimularea reacțiilor de apărare și de adaptare ale organismului, am evaluat etapa policlinică și sanatorială a reabilitării. În condițiile sanatoriilor, în complexul măsurilor de reabilitare și tratament, pe lângă factorii naturali, au fost utilizați și cei preformați fizici. Un loc special în tratamentul copiilor au ocupat metodele complaente: terapia inhalatoțională, masajul, inclusiv cel acupunctic și auricular, kinetoterapia, fizioterapia, fitoterapia și terapia imunocorecțională. Cea mai importantă parte componentă a reabilitării medicale policlinice a constituit-o terapia cu haloaerosol (microclimatul curativ al halocamerei și inhalarea aerosolului uscat).

Evaluarea rezultatelor utilizării etapei sanatoriale și policlinice de tratament al copiilor cu ITL denotă o înaltă eficiență. O dovadă a rezultatului pozitiv este reducerea frecvenței IRA la copii, modificarea sensibilității tuberculinice până la normergică; la niciunul dintre copiii aflați sub observație nu s-a constatat evoluția tuberculozei active. În afară de aceasta, particularitățile organismului la copil permit în mare măsură să sperăm la obținerea efectului pozitiv atât nemijlocit, cât la distanță al tratamentului medicamentos și al acțiunilor de reabilitare.

S-a stabilit că actualmente direcția prioritară și

factorii-cheie în menținerea și fortificarea sănătății respiratorii a copiilor o constituie interacțiunea interdisciplinară a specialiștilor și medicina personificată. Algoritmul elaborat al organizării activității de tratament și reabilitare, legat de mecanismele etiopatogenetice cele mai importante ale afecțiunilor respiratorii, a constituit sursa de integrare. Abordarea orientată pe pacient și îmbinarea rațională a metodelor de tratament medicamentoase și complaente nemedicamentoase cu acțiunea complementară a factorilor climatici și a corecției psihologice au permis asigurarea unui efect pozitiv evident în 95% din cazuri. S-a constatat îmbunătățirea calității vieții, reducerea riscului complicațiilor și cronicizării procesului patologic, scăderea numărului copiilor care se îmbolnăvesc frecvent.

Concluzii

Problema infecției tuberculoase latente și a copiilor care se îmbolnăvesc frecvent, care actualmente constituie obiectul unei discuții științifice active, îi preocupă pe ftiziopneumologi, pediatri, imunologi și alți specialiști. În acest context, a sporit rolul abordării conceptuale și al interacțiunii interdisciplinare ca o componentă esențială în strategia ocrotirii sănătății populației predispuse să dezvolte tuberculoză și boli respiratorii nespecifice în condițiile practicii clinice reale. Este necesar să subliniem încă o dată că reușita soluționării problemelor enunțate depinde în mare măsură de conștientizarea actualității și importanței medico-sociale a acestora de către diverși specialiști.

Noua abordare a noțiunii de infecția tuberculoasă latentă și a stărilor comorbide, colaborarea medicilor în aplicarea metodelor inofensive și eficiente la etapele de ambulatoriu și sanatorială de tratament și reabilitarea reprezintă factori substanțiali pentru realizarea inovațiilor și sporirea gradului de aplicare a acestora.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese, financiar sau nonfinanciar, asociate cu această lucrare.

Contribuția autorilor

Autorii au participat în mod egal la elaborarea articolului.

Bibliografie

- Churchyard G.J., Fielding K.L., Lewis J.J., Coetzee L., Corbett E.L., Godfrey-Faussett P., Hayes R.J., Chaisson R.E., Grant A.D. *A Trial of Mass Isoniazid Preventive Therapy for Tuberculosis Control*. N. Engl. J. Med., 2014, 370, pp. 301-310. doi: 10.1056/NEJMoa1214289.
- Laniado-Laborin R., Cazares-Adame R., Volker-Soberanes M. L., del Portillo-Mustieles C., Villa-Rosas C., Ocegueda-Palao L., Magallanes-Mijares J. *Latent tuberculous infection prevalence among paediatric contacts of drug-resistant and drug-susceptible cases*. Int. J. Tuberc. Lung Dis., 18(5), pp. 515–519. //dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0840.
- Raviglione M.C., Korobitsyn A.A. *END TB – the WHO Strategy in the SDY ERA, and the contributions from the Russian Federation*. Tuberculosis and Lung Diseases, 2016, 11, pp. 7-15.
- Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO/HTM/TB/2015.01. Geneva, World Health Organization, 2015.
- Global Tuberculosis Report, 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. Geneva, World Health Organization, 2016.
- Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Глобальные отчеты Всемирной Организации Здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация. Туберкулез и болезни легких, 2017, 95(5), pp. 7-15.
- Erkens C.G.M., Slump E., Verhagen M., Schimmel H., de Vries G., Cobelens F., van den Hof S. *Monitoring latent tuberculosis infection diagnosis and management in the Netherlands*. European Respiratory Journal, 2016, 47, pp. 1492-1501. doi: 10.1183/13993003.01397-2015.
- Jasmer R.M., Nahid P., Hopewell P.C. *Clinical practice. Latent tuberculosis infection*. N. Engl. J. Med., 2002, 347(23), pp. 1860-1866.
- Systemic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. World Health Organization, 2013.
- Яворский К.М., Тудор Е.М., Болотникова В.А., Московчук А. Ф., Брумариу А. Г., Александру С. М. и др. Достижения и перспективы междисциплинарного подхода в борьбе с туберкулезом как полиорганной и коморбидной патологией в Республике Молдова. Туберкулез и болезни легких, 2016, 94(12), pp. 43-47.
- Jesenak M., Ciljakova M., Rennerova Z., Babusikova E., Banovcin P. *Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention*. Bronchitis, 2011. doi: 10.5772/19422.
- Болотникова В.А., Яворский К.М., Брумариу А.Г., Александру С.М., Олейник В.К., Аксентий Е.И. Бремя туберкулеза и значимость фтизиопульмонологических реабилитационных центров в повышении эффективности лечения и качества жизни детей в Республике Молдова. IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием “Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков”. Ялта, 2016. [http://www.humanhealth.ru/images/conference/30_03_2016_Yalta/Tezisy/13.pdf].
- Лозовская М.Э., Осипова М.А., Сулова Г.А. и др. Личностно-ориентированный подход к реабилитации детей школьного возраста с туберкулезной инфекцией. V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров: тезисы докладов, С. Петербург, 2016, с. 128-130.
- Шерстнева Т.В., Скорняков С.Н., Подгаева В.А. и др. Мультидисциплинарный подход в работе по формированию приверженности лечению больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких, 2017, 95(1), pp. 34-39.

15. Ставицкая Н.В., Дорошенкова А.Е. Основы разработки персонифицированной программы профилактики туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*, 2010, 8, pp. 37-43.
16. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. Москва, 2015, 34 с.
17. Getahun H., Matteelli A., Abubar J. et al. *Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries*. *Eur. Respir. J.*, 2015, 46(6), pp. 1563-1576.
18. Getahun H., Matteelli A., Chaisson R.E., Raviglione M. *Latent Mycobacterium tuberculosis Infection*. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 372, pp. 2127-2135. doi: 10.1056/NEJMra1405427.
19. Mack U., Migliori G.B., Sester M., Rieder H.L., Ehlers S., Goletti D., Bossink A., Magdorf K., Hölscher C., Kampmann B., Arend S.M., Detjen A., Bothamley G., Zellweger J.P., Milburn H., Diel R., Ravn P., Cobelens F., Cardona P.J., Kan B., Solovic I., Duarte R., Cirillo D.M., Lange C. *LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement*. *Eur. Respir. J.*, 2009, 33(5), pp. 956-973. doi: 10.1183/09031936.00120908.
20. Филимонов П.Н. К дискуссии о латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*, 2014, 5, pp. 69-73.
21. Cowie R., Bent H. *Treatment of latent tuberculosis infection: completion rates and adverse effects*. *Eur. Respir. J.*, 2003, 22, suppl.45, p. 3303.
22. Systemic screening for active tuberculosis: an operational guide. World Health Organization, 2015.
23. Centers for Disease Control and Prevention. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Morbidity and Mortality Weekly Rep.*, 2000, 49, pp. 1-51.
24. Younossian A.B., Rochat T., Ketterer J.P., Wacker J., Janssens J.P. *High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis*. *Eur. Respir. J.*, 2005, 26(3), pp.462-4.
25. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция – миф или реальность? *Туберкулез и болезни легких*, 2011, 6, pp. 3-8.
26. Fraser A., Paul M., Attamna A., Leibovici L. *Treatment of latent tuberculosis in persons at risk for multidrug-resistant tuberculosis: systematic review*. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2006, 10(1), pp. 19-23.
27. Morrison J., Pai M., Hepewell P.C. *Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income countries: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Infect. Dis.*, 2008, 8(6), pp. 359-368.
28. 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, pp. 58-62.
29. Leung C.C., Chan K., Yam W.C., Lee M.P., Chan C.K., Wong K.H., Ho P.L., Tam C.M. *Diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected persons*. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2010, 14(11), suppl.2, s.61.
30. Belo M., Teixeira E., Orfao A., Tavares C., Figueiredo P., Botencourt N., Golub J., Trajman A. *Health-care workers in Rio de Janeiro's primary care TB clinics at risk for latent tuberculosis*. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2010, 14(11), suppl.2, s.84.
31. Drobniewski F., Balabanova Y., Zakamova E., Nikolayevskyy V., Fedorin I. *Rates of Latent Tuberculosis in Health Care Staff in Russia*. *PLoS Med.*, 2007, 4(2), e55. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040055>.
32. Mirtskhulava V., Whitaker J., Lipiani M., Tukvadze N., Kurbatova E., Kalandadze I., Salakaia A., Blumberg H.M. *Latent tuberculosis infection among health-care workers in the country of Georgia*. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2010, 14(11), suppl.2, s.04.
33. Зорина М.М. Латентная туберкулезная инфекция у сотрудников противотуберкулезной медицинской организации: диагностика, факторы риска, профилактика. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2015, 26 с.
34. Ставицкая Н.В. Диагностика и лечебная тактика при латентной туберкулезной инфекции у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. С. Петербург, 2011, 45 с.
35. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. World Health Organization, 2011, 39 p.
36. Бармина Н.А., Рейхард В.В., Шурыгин А.А., Барышникова Л.А. Скрининг латентной туберкулезной инфекции с применением аллерегена туберкулезного рекомбинантного. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Инновационные технологии во фтизиатрии", посвященная памяти академика М.И. Перельмана, Москва, 2016, с. 6-7.
37. Волчкова И.Л., Казмирова Н.Е., Панкратова Л.Э. Использование пробы с диаскинтестом для отбора на превентивную терапию детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией. *Туберкулез и болезни легких; съезд фтизиатров России*, 2015, 5, с. 64-65.
38. Илясова Э.В., Метальникова С.Г., Барышникова Л.А. Применение нового метода диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков с бронхиальной астмой. *Туберкулез и болезни легких*, 2013, 6, с. 36-37.
39. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. *Возможность массового скрининга*. *Туберкулез и болезни легких*, 2016, 94(65), с. 5-16.
40. Diel R., Goletti D., Ferrara G., Bothamley G., Cirillo D., Kampmann B., Lange C., Losi M., Markova R., Migliori G.B., Nienhaus A., Ruhwald M., Wagner D., Zellweger J.P., Huitric E., Sandgren A., Manissero D. *Interferon-γ release assays for the diagnosis of latent Myco-*

bacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur. Respir. J., 2011, 37(1), pp. 88-99. doi: 10.1183/09031936.00115110.

41. King T.C., Upfal M., Gottlieb A., Adamo P., Bernacki E., Kadleccek C.P., Jones J.G., Humphrey-Carothers F., Rielly A.F., Drewry P., Murray K., DeWitt M., Matsubara J., O'Dea L., Balsler J., Wrighton-Smith P. *T-SPOT. TB Interferon- γ Release Assay Performance in Healthcare Worker Screening at Nineteen U.S. Hospitals*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2015, 192(3), pp. 367-373. doi: 10.1164/rccm.201501-0199OC.

42. Steffen R., Pinto M., Chaves D., Ferrari R., Andrade P.J.S., Castilho L., Guedes B., Trajman A. *Cost-effectiveness of IGRA for the diagnosis of latent TB infection: a review*. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2010, 14(11), suppl.2, s.126.

43. Анорина Е.Е., Комарова Е.А., Ставицкая Н.В. Эффективность реабилитации детей с латентной туберкулезной инфекцией в санаторных условиях. XVIII Нац. Конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов конгресса, Екатеринбург, 2008, р. 145.

44. Никанорова М.К., Илларионова М.Г., Охлопкова М.В., Павлова С.Н. Организация работы сестринского персонала по оказанию лечебно-реабилитационной помощи детям из групп риска по заболеванию туберкулезом. V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров: тезисы докладов, С. Петербург, 2016, с. 292-294.

45. Титлова И.В., Бакиров А.А., Азаматова М.М., Даминов Э.А. Профилактика и реабилитация туберкулеза у детей в условиях противотуберкулезных санаториев. Туберкулез и болезни легких, 2013, 6, с. 89-90.