

Случай диагностики генерализованного туберкулеза у ребенка с положительным результатом внутрикожной пробы

Ю.А. Яровая^{1✉}, Julia_Jarovaya@mail.ru, М.Э. Лозовская¹, А.В. Мосина², Е.Б. Васильева¹, Л.В. Клочкова¹, Г.А. Степанов¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Детская инфекционная больница №3; 199026, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект В.О., д. 77/17

Резюме

В настоящее время в структуре туберкулеза у детей редко встречаются генерализованные формы. Важным фактором риска развития генерализованных поражений является длительный контакт с больным туберкулезом. Диагностику специфической этиологии часто затрудняет отсутствие патогномичных симптомов. Большую роль в диагностике туберкулезной инфекции у детей играет иммунодиагностика, микробиологические и молекулярно-генетические исследования. Целью данной работы был анализ случая развития и диагностики генерализованного туберкулеза у ребенка младшего школьного возраста (7 лет 11 мес.) с поражением легких, гортани, среднего уха. Методы обследования включали иммунологические внутрикожные тесты (пробу Манту, пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)), тест *in vitro* (QuantiFERON-TB), мультиспиральную компьютерную томографию, фибробронхоскопический и лабораторные методы исследования. Манифестация заболевания происходила постепенно с возникновения гипохромной анемии с дальнейшим нарастанием симптомов интоксикации. По результатам комплексного обследования выявлен диссеминированный процесс легких, поражение гортани и среднего уха. Семейный туберкулезный контакт установлен при диагностике заболевания ребенка. При обследовании результат оценки пробы Манту показал повышение чувствительности к туберкулину. Гиперергический результат пробы с АТР свидетельствовал об активности микобактерий туберкулеза (МБТ) в организме. При этом нерегулярное проведение иммунодиагностики с применением пробы Манту, монотонность пробы не позволили обеспечить своевременные мероприятия в отношении углубленного обследования ребенка на туберкулез. Специфическую этиологию заболевания достоверно подтвердили культуральные и молекулярно-генетические исследования. Ребенку установлен диагноз «генерализованный туберкулез; диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ (+) с лекарственной устойчивостью к изониазиду, стрептомицину, парааминосалициловой кислоте; туберкулез гортани и голосового аппарата, ПЦР (+) с лекарственной устойчивостью к изониазиду; туберкулезный правосторонний средний отит, МБТ (+) с лекарственной устойчивостью к изониазиду, стрептомицину, парааминосалициловой кислоте». Представленный клинический случай свидетельствует о необходимости своевременного выявления туберкулезных контактов, регулярного проведения иммунодиагностики, соблюдения фтизиатрической настороженности врачей всех специальностей по отношению к детям с длительно сохраняющимися симптомами различных заболеваний. Установить туберкулезную этиологию поражения позволяет комплексное обследование с применением внутрикожной пробы с АТР (Диаскинтест), микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования.

Ключевые слова: внутрикожная иммунологическая диагностика, проба Манту, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, туберкулезные контакты, фтизиатрическая настороженность, Диаскинтест

Для цитирования: Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Мосина А.В., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Степанов Г.А.

Случай диагностики генерализованного туберкулеза у ребенка с положительным результатом внутрикожной пробы. *Медицинский совет*. 2023;17(12):22–30. <https://doi.org/10.21518/ms2023-146>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of diagnosis of generalized tuberculosis in a child with a positive result of an intradermal test

Julia A. Yarovaya^{1✉}, Julia_Jarovaya@mail.ru, Marina E. Lozovskaya¹, Anna V. Mosina², Elena B. Vasilyeva¹, Liudmila V. Klochkova¹, Gennady A. Stepanov¹

¹ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

² Children's Infectious Diseases Hospital No. 3; 77/17, Bolshoi V.O. Ave., St Petersburg, 199026, Russia

Abstract

At present day, generalized forms are rarely found in the structure of tuberculosis in children. A significant risk factor for the development of generalized lesions is prolonged contact with a tuberculosis patient. The diagnosis of a specific etiology is often complicated by the absence of pathognomonic symptoms. Immunodiagnosics, microbiological and molecular genetic

research play an important role in the diagnosis of tuberculosis infection in children. The purpose of this study was to analyze the case of the development and diagnosis of generalized tuberculosis in a child of primary school age (7 years and 11 months) with lesions of the lungs, larynx, middle ear. The examination methods included immunological intradermal tests (Mantoux test, RTA test), *in vitro* test (QuantiFERON-TB), multispiral computed tomography, bronchoscopy and laboratory methods of examination. The manifestation of the disease occurred gradually with the occurrence of hypochromic anemia with a further increase in symptoms of intoxication. A comprehensive examination established a disseminated process in the lungs, larynx and middle ear lesions. Family tuberculosis contact was established when the disease was detected in a child. During the examination, the evaluation result of the Mantoux test showed an increase in sensitivity to tuberculin. The hyperergic result of the RTA test indicated the activity of MBT in the body. At the same time, the irregular conduct of immunodiagnosics using the Mantoux test, the monotony of the test did not allow timely measures to be taken in relation to the in-depth examination of the child for tuberculosis. The specific etiology of the disease was reliably confirmed by cultural and molecular genetic research methods. The child was diagnosed with generalized tuberculosis, disseminated pulmonary tuberculosis in the infiltration phase, MBT (+) with drug resistance to isoniazid, streptomycin, paraaminosalicylic acid, tuberculosis of the larynx and vocal apparatus, PCR (+) with drug resistance to isoniazid, tuberculous right-sided otitis media, MBT (+) with drug resistance to isoniazid, streptomycin, paraaminosalicylic acid. The presented clinical case indicates the need for timely detection of tuberculosis contacts, regular immunodiagnosics, and compliance with phthisiological alertness of doctors of all specialties in relation to children with long-lasting symptoms of various diseases. The complete physical examination using an intradermal RTA test (Diaskintest), microbiological and molecular genetic research methods allows to establish the tuberculous etiology of the lesion.

Keywords: intradermal immunological diagnostics, Mantoux test, test with recombinant tuberculosis allergen, tuberculosis contacts, phthisiological alertness, Diaskintest

For citation: Yarovaia J.A., Lozovskaya M.E., Mosina A.V., Vasilyeva E.B., Klochkova L.V., Stepanov G.A. Clinical case of diagnosis of generalized tuberculosis in a child with a positive result of an intradermal test. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(12):22–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-146>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование методов выявления и диагностики туберкулезной (ТБ) инфекции позволило добиться в Российской Федерации стабилизации показателей заболеваемости ТБ детей 0–14 лет (с 2002 г.) с их дальнейшим последующим снижением (с 2013 г.) [1, 2]. В настоящее время в структуре ТБ в детском возрасте преобладают ограниченные формы внутригрудной локализации [3, 4]. Тем не менее в 2021 г. в России наблюдалось повышение заболеваемости детей 0–14 лет с 6,2 до 6,7 на 100 тыс. ($p > 0,05$), а 7–14 лет – с 5,6 до 6,3 на 100 тыс. ($p > 0,05$), что может быть обусловлено ростом продолжительности и интенсивности контакта с больными ТБ [2, 5]. Кроме того, неблагоприятной тенденцией во фтизиатрии является интенсивный рост случаев множественной лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий ТБ (МБТ) у впервые выявленных пациентов [5–8]. При этом на современном этапе клинические проявления заболевания ТБ у детей не выражены и могут отсутствовать, что обусловлено возрастной реактивностью организма¹ [8–11].

Часто диагностику ТБ, в том числе внелегочных поражений, затрудняет отсутствие патогномичных симптомов [7, 9–11]. В связи с этим для выявления ТБ-инфекции важным является соблюдение фтизиатрической настороженности, особенно по отношению к детям с симптомами хронических заболеваний, которые являются группой

риска по развитию ТБ [12]. Значительную роль в выявлении ТБ-инфекции в детском возрасте играет проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) (Диаскинтест, АО «Генериум», Россия), которая благодаря высокой специфичности к вирулентным МБТ позволяет определять уровень иммунного ответа организма на ТБ-инфекцию [13–17]. Микробиологические и молекулярно-генетические методы исследования на МБТ являются обязательными при обследовании пациента с подозрением на ТБ, их положительные результаты позволяют достоверно установить специфическую этиологию заболевания [9].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем описание клинического случая диагностики генерализованного ТБ с поражением легких, гортани, голосового аппарата, среднего уха у ребенка младшего школьного возраста (7 лет 11 мес.) из несвоевременно выявленного семейного ТБ бациллярного контакта. Проведен анализ развития симптомов заболевания, данных эпидемического анамнеза. С диагностической целью был применен комплекс классических и современных фтизиатрических методов с использованием иммунологических внутрикожных тестов (пробы Манту с 2ТЕ и пробы с АТР), иммунологического теста *in vitro* (QuantiFERON®-ТБ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), фибробронхоскопии, микробиологических и молекулярно-генетических методов выявления МБТ и их ДНК.

¹ Global Tuberculosis Report 2022. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.

Анамнез жизни. Пациент М., 7 лет 11 мес. (22.06.2014), учащийся школы Санкт-Петербурга. Родился в срок полновесным ребенком (масса тела 3010 г, рост 50 см). Находился на грудном вскармливании до 8 мес. Рос и развивался по возрасту. Профилактические прививки проведены в соответствии с национальным календарем. Простудными заболеваниями болел редко. Контакт с инфекционными больными, в том числе с больными ТБ, до госпитализации в стационар установлен не был. Вакцинирован БЦЖ-М в роддоме, поствакцинальный рубчик не сформирован. Постановка проб Манту проводилась нерегулярно с интервалами более года, в том числе после возраста 6 лет: в 1 год 6 мес. – р. 10 мм, в 2 года 9 мес. – р. 9 мм, в 4 года 11 мес. – р. 11 мм, в 6 лет 5 мес. – р. 11 мм. Представленная динамика чувствительности к туберкулину не исключает инфицирование МБТ, но может иметь место и при длительном поствакцинальном иммунитете.

Анамнез заболевания. Ребенок в 6 лет 8 мес. перенес ветряную оспу, по поводу которой получал симптоматическое лечение амбулаторно. После выздоровления через 1 мес. при проведении контрольных клинических анализов крови была диагностирована железодефицитная анемия легкой степени (гемоглобин снизился до 96 г/л), в связи с чем ребенок был взят на учет гематолога поликлиники. В 6 лет 11 мес. был консультирован гематологом в Национальном медицинском исследовательском центре имени В.А. Алмазова, который установил диагноз «анемия неуточненная, гипохромная, микроцитарная, легкой степени». В течение года непрерывно проводилась терапия железосодержащими препаратами (железо (III) гидроксид полимальтозат *per os* 20 капель (50 мг железа) 2 раза в сутки), которая не дала эффекта: ежемесячный гематологический контроль выявлял уровень гемоглобина не выше 100 г/л. В то же время в гемограммах периодически имели место изменения воспалительного характера в виде незначительного лейкоцитоза (до $11,5 \times 10^9/\text{л}$), сдвига лейкоцитарной формулы влево, умеренного моноцитоза (от 11 до 14,6%), периодического увеличения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 53 мм/ч, которые не были оценены.

На фоне антианемической терапии с 7 лет 1 мес. мальчика стали беспокоить боли в животе, сопровождающиеся общей слабостью. При обследовании гастроэнтерологом поликлиники был установлен диагноз «острый гастроэнтерит, подозрение на болезнь желчевыводящих путей». Была назначена антацидная терапия (алюминия фосфат 20% гель *per os* 1 пак. 3 раза в сутки), ферментотерапия (панкреатин *per os* 1000 липазных ЕД 2 раза в сутки), эубиотическая терапия (либенин *per os* 1280 мг 3 раза в сутки), которая не дала стойкого положительного клинического эффекта. С 7 лет 6 мес. стали отмечаться подъемы температуры тела до 38,0–38,5 °С в течение 2–3 дней с периодичностью один раз в 3–4 нед., одновременно беспокоила общая слабость, снижался аппетит. При амбулаторном обследовании ребенку были выставлены следующие диагнозы: ОРВИ, синдром функциональной

диспепсии, гастродуоденит. Мальчику было рекомендовано обследование в консультативно-диагностическом центре, в который родители ребенка не обратились. В 7 лет 8 мес. на фоне резкого повышения температуры тела до 39 °С присоединились жалобы на заложенность носа, осиплость голоса. Педиатр поликлиники диагностировал ОРВИ. Через 9 дней на фоне симптоматического лечения возник очередной подъем температуры тела до 39 °С, который сопровождался усилением кашля и появлением скудного отделяемого из правого слухового прохода при отсутствии болевого синдрома. На протяжении 2 нед. выделения из правого уха продолжались, с связи с чем амбулаторно была проведена консультация оториноларинголога, который выдал направление на госпитализацию с диагнозом «правосторонний гнойный перфоративный отит».

Госпитализация была проведена в Детскую городскую больницу святой Ольги (Санкт-Петербург) 26.04.2022, только через 2 нед. При поступлении в стационар в связи с отсутствием у матери флюорографического обследования ребенок был изолирован с матерью в мельцеровском боксе. Матери было проведено флюорографическое обследование, по результатам которого была выявлена патология органов грудной клетки. Проведенная изоляция ребенка с матерью в индивидуальном боксе предупредила возможность заражения МБТ других детей и медицинского персонала, так как в дальнейшем у нее был диагностирован ТБ органов дыхания.

При клиническом обследовании у мальчика определялись симптомы интоксикации в виде бледности кожных покровов и видимых слизистых, субфебрильной температуры тела (до 37,0 °С), сильной общей слабости. Ребенка беспокоили затруднение носового дыхания, выделения из правого уха, периодический сухой кашель. Обращал внимание тихий голос, нежелание разговаривать. По совокупности данных состояние было расценено как средней тяжести. Объективное обследование грудной полости легочной патологии не выявило. Частота дыхания 20 в мин, частота сердечных сокращений (ЧСС) 84 в мин, SpO₂ 98%. В клиническом анализе крови наблюдались признаки анемии легкой степени (гемоглобин 96,0 г/л) при нормальном содержании эритроцитов ($4,85 \times 10^{12}/\text{л}$), также присутствовали признаки воспалительного процесса в виде нейтрофиллеза до 64% на фоне умеренной лимфопении до 23%, повышения СОЭ до 20–30 мм/ч. Обзорная рентгенография придаточных пазух носа (26.04.2022) определила пристеночное затенение правой верхнечелюстной пазухи, отек слизистой оболочки носа. При обследовании врача-оториноларинголога был установлен диагноз «острый ринофарингит; острый гнойный правосторонний отит, затяжное течение». Многократные посевы отделяемого из правого слухового прохода на неспецифическую флору были отрицательными.

Учитывая тяжесть состояния пациента, была выполнена обзорная рентгенограмма органов грудной полости (26.04.2022) в прямой проекции, на которой определялись участки полиацинарных и дольковых затенений

легочной ткани, сливающихся между собой и располагающихся на фоне распространенной сетчато-ячеистой деформации легочного рисунка, перибронхиальных изменений во всех отделах обоих легких (*рис. 1*). Выявленные рентгенологические изменения были расценены как двусторонние полисегментарные инфильтративные изменения легких, требующие дифференциации с неспецифической пневмонией и со специфическим процессом. МСКТ органов грудной полости (04.05.2022) уточнила объем и характер изменений легочной ткани: были визуализированы различной величины очаги средней плотности сливного характера в виде двусторонней диссеминации преимущественно в верхних отделах легких на фоне распространенных интерстициальных изменений (*рис. 2*).

Была проведена антибактериальная терапия: цефтазидим 10 дней (100 мг/кг в сутки внутривенно капельно 2 раза в день), азитромицин 3 дня (10 мг/кг в сутки *per os* 1 раз в день), ко-тримоксазол *per os* 5 дней (480 мг 2 раза в сутки), противовирусная и иммуностимулирующая терапия 5 дней (умифеновира гидрохлорид *per os* 100 мг 4 раза в сутки) на фоне ингаляционной

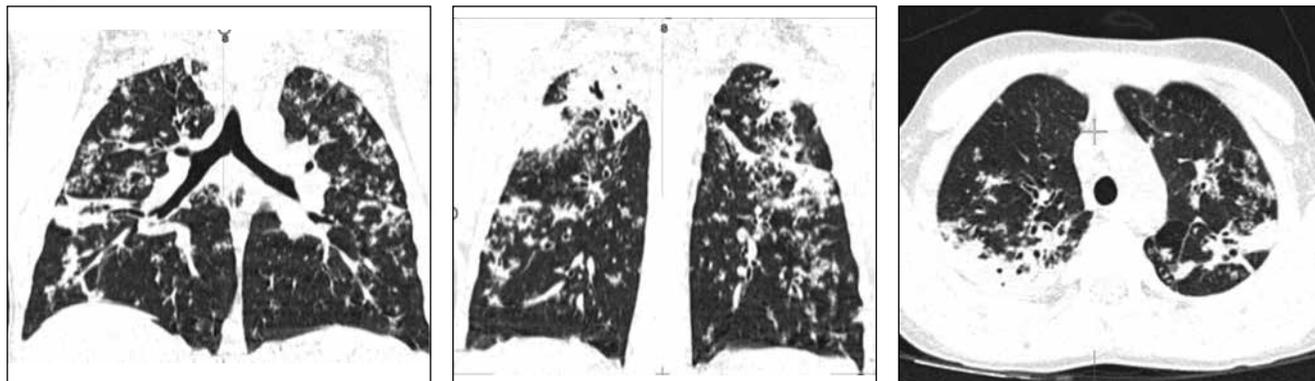
● **Рисунок 1.** Обзорная рентгенограмма органов грудной полости пациента М. в прямой проекции от 26.04.2022

● **Figure 1.** Frontal plain chest radiograph of patient M. dated April 26, 2022



● **Рисунок 2.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной полости пациента М. от 04.05.2022

● **Figure 2.** Multislice-CT scan of the chest of patient M. dated May 4, 2022



гормонотерапии (будесонид 100 мкг 2 раза в сутки), бронхолитирующей (ипратропия бромид 0,261 мг/мл и фенотерол 0,5 мг/мл ингаляциями (0,25 мл) 2 раза в сутки) и отхаркивающей терапии (амброксол *per os* 15 мг 2 раза в сутки). В результате выполненного лечения было достигнуто умеренное клиническое улучшение: у ребенка нормализовалась температура тела, сократились отделения из правого уха, уменьшились симптомы интоксикации, прошли симптомы ринита. Однако сохранялся редкий непродуктивный кашель, бледность кожных покровов, повышенная утомляемость, снижение аппетита.

Принимая во внимание недостаточную клиническую динамику на фоне неспецифической противомикробной терапии, наличие распространенного диссеминированного процесса в легочной ткани, поражения правого среднего уха, а также отсутствие на данный момент сведений о результатах обследования матери на ТБ, ребенок был консультирован фтизиатром. Комплекс обследования на ТБ-инфекцию включал постановку внутрикожных иммунологических проб, бронхоскопическое исследование, исследование материалов пациента на МБТ методами микроскопии, посевов на плотные и жидкие питательные среды, а также молекулярно-генетическим методом (полимеразной цепной реакции – ПЦР) на ДНК МБТ.

Проведение фибробронхоскопии (26.05.2022) визуализировало патологические изменения в дыхательных путях: гиперсекрецию слизи в трахеобронхиальном дереве, гипотонию трахеи I степени, гипертрофический ларинготрахеобронхит. Результаты внутрикожной иммунодиагностики (13.05.2022) свидетельствовали в пользу ТБ-этиологии заболевания: оценка пробы Манту – р. 15 мм (выраженная реакция) выявила нарастание чувствительности к туберкулину в сравнении с предыдущей пробой (р. 11 мм), что характерно для инфицирования МБТ; оценка пробы с АТР – р. 22 мм (гиперергическая реакция) – констатировала высокий уровень сенсибилизации к активным вирулентным МБТ, что характерно для заболевания ТБ. С учетом генерализованного характера поражения была выполнена МСКТ органов брюшной полости, которая исключила наличие локальных изменений ТБ-этиологии данной локализации;

выявленная умеренная спленомегалия наиболее вероятно была обусловлена длительным течением инфекционного процесса.

Исследования всех материалов на МБТ (мокроты, бронхоальвеолярного смыва, смыва из гортани, отделяемого из слуховых проходов) методом люминесцентной микроскопии были отрицательные. Молекулярно-генетические исследования (методом ПЦР) выявили ДНК МБТ в мокроте двукратно (04.05.2022, 06.05.2022) и в бронхоальвеолярном лаваже, взятом при фиброbronхоскопии, однократно (06.05.2022) с наличием устойчивости к изониазиду. Результаты культуральных исследований (посевов на твердые и жидкие питательные среды методом ВАСТЕС) мокроты, бронхоальвеолярного лаважа, отделяемого из ушных проходов находились на данное время в работе.

С учетом полученных результатов лучевой, иммунологической и молекулярно-генетической диагностики 17.05.2022 ребенок был переведен в туберкулезное отделение Детской инфекционной больницы №3 (Санкт-Петербург). К данному времени стало известно, что у матери ребенка диагностирован инфильтративный ТБ верхней доли левого легкого в фазе распада, МБТ (+), ПЦР (+) с ЛУ к изониазиду. Таким образом, при обследовании на ТБ ребенка был выявлен семейный длительный бациллярный контакт по ЛУ ТБ.

Клиническое обследование при поступлении в туберкулезное отделение выявило жалобы на периодический сухой кашель, снижение аппетита, общую слабость. Мальчик разговаривал мало и неохотно, шепотом. Состояние по совокупности данных расценено как средней тяжести. При осмотре обращали внимание выраженные проявления синдрома интоксикации: резкая бледность кожных покровов, периорбитальный цианоз, низкий мышечный тонус, повышенная утомляемость. Температура тела была в пределах нормальных значений. Физическое развитие ребенка среднее: рост 121 см (IV коридор), масса тела 22,4 кг (IV коридор). Периферические лимфатические узлы пальпировались в 5 группах, до 0,5–1,0 см, немногочисленные, безболезненные, эластичные. Проявления дыхательной недостаточности отсутствовали. Частота дыхания была 20–22 в мин, SpO₂ 96–98%. При перкуссии над легочной тканью определялось притупление перкуторного тона, при аускультации – жесткое дыхание, с двух сторон выслушивались обильные мелкопузырчатые хрипы, больше в верхних отделах. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС 96–98 в мин. При пальпации живота патологии выявлено не было.

Результаты лабораторных исследований. В клиническом анализе крови (18.05.2022) сохранялись признаки анемии: снижение гемоглобина (до 98 г/л) при нормальном содержании эритроцитов ($4,81 \times 10^{12}/л$), анизоцитоз, пойкилоцитоз, воспалительные изменения в виде нейтрофиллеза (до 74%) на фоне относительной лимфопении (20%) на фоне нормального количества лейкоцитов ($6,2 \times 10^9/л$), повышения СОЭ (до 23 мм/ч). В биохимическом анализе крови (18.05.2022) имело место

умеренное повышение С-реактивного белка (СРБ) (до 9 мг/л), диспротеинемия за счет снижения уровня альбуминов (до 38,0%) и повышения уровня альфа-2-глобулинов (до 16,15%), что свидетельствовало о продолжающемся воспалительном процессе. Положительный результат квантиферонового теста (QuantiferON-TB) (18.05.2022) подтвердил наличие активности ТБ-инфекции в организме.

Результаты инструментальных исследований. Фибробронхоскопическое исследование в динамике (26.05.2022) позволило визуализировать резкое утолщение слизистой гортани, черпаловидных хрящей с мелкими подслизистыми бугорками 0,5 мм, бледно-серый цвет голосовых связок, что характерно для специфического поражения. Проведение МСКТ височной кости (21.05.2022) исключило наличие мастоидита и подтвердило признаки правостороннего среднего отита (в виде отека слизистой камеры среднего уха справа, утолщения связок слуховых косточек).

Электрокардиограмма (19.05.2022) показала синусовую тахикардию (ЧСС 100–102 в мин), что могло быть обусловлено как анемией, так и токсическим воздействием МБТ. Эхокардиография (24.05.2021) патологии сердца не выявила. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек (19.05.2021) визуализировало признаки функциональных изменений желчного пузыря.

Консультации специалистов. Обследование врача-оториноларинголога Городского противотуберкулезного диспансера (23.06.2022) с учетом анамнеза, данных осмотра (надгортанные складки утолщены, их слизистая гиперемирована, слизистая черпаловидного пространства бугристая, инфильтрирована, снижение слуха, перфорация натянутой части барабанной перепонки, наружный слуховой проход со скудным слизистым отделяемым), результатов фибробронхоскопии, результатов молекулярно-генетических исследований позволило установить диагноз «правосторонний средний ТБ-отит; правосторонняя тугоухость; ТБ гортани».

Консультации других специалистов (фтизиоокулиста, невролога) патологии не выявили.

Результаты микробиологических исследований на МБТ и неспецифическую флору и молекулярно-генетических исследований на ДНК МБТ. Многократные исследования материалов (мокроты, смывов с гортани, отделяемого правого уха, бронхоальвеолярного лаважа, мочи) методом люминесцентной микроскопии на МБТ были отрицательными. Результаты культуральных исследований на возбудитель ТБ, проведенные до госпитализации в туберкулезное отделение и при обследовании в данном отделении были следующие: посевы на плотные питательные среды мокроты (04.05.2022, 06.05.2022, 23.06.2022), бронхоальвеолярного лаважа (04.05.2022, 26.05.2022), отделяемого правого уха (19.05.2022, 24.05.2022) выявили МБТ, устойчивые к изониазиду, стрептомицину, парааминосалициловой кислоте; посевы на жидкие питательные среды (бронхоальвеолярный лаваж, 26.05.2022) – МБТ, устойчивые к изониазиду.

Кроме того, были получены положительные результаты молекулярно-генетических исследований, которые определили ДНК МБТ при исследовании бронхоальвеолярного лаважа (26.04.2022), отделяемого правого уха (24.05.2022, 23.06.2022) с наличием устойчивости к изониазиду, а также смывов из гортани (26.05.2022) без детекции ЛУ. Посев отделяемого слухового прохода на неспецифическую флору (18.05.2022) был отрицательным. Посев бронхоальвеолярного лаважа на неспецифическую флору (26.05.2022) выявил дисбиоз бронхиального секрета (*Streptococcus viridans* $\times 10^5$, *Neisseria spp.* $\times 10^4$), который часто сопутствует ТБ-инфекции. Посев крови на стерильность (18.05.2022) не выявил роста микроорганизмов. Многократные исследования кала культуральными методами на МБТ и молекулярно-генетическими методами на ДНК МБТ были отрицательными. Таким образом, благодаря результатам микробиологических и молекулярно-генетических исследований была достоверно подтверждена специфическая этиология заболевания.

Обоснование диагноза и терапия. На консилиуме кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета – центральной врачебной комиссии с учетом выявленного семейного бациллярного контакта по ЛУ ТБ, инфицирования МБТ с признаками активности ТБ-инфекции (на основании нарастания чувствительности к туберкулину, положительной гиперергической реакции пробы с АТР), выявленного диссеминированного процесса обоих легких, поражения гортани, правого среднего слухового прохода, а также положительных результатов культуральных и молекулярно-генетических методов исследований ребенку был установлен диагноз «генерализованный ТБ; диссеминированный ТБ легких в фазе инфильтрации, МБТ (+) с ЛУ к изониазиду, стрептомицину, парааминосалициловой кислоте; ТБ гортани и голосового аппарата, ПЦР (+) с ЛУ к изониазиду; правосторонний средний ТБ-отит, МБТ (+) с ЛУ к изониазиду, стрептомицину, парааминосалициловой кислоте; 1-я группа диспансерного учета».

Основной курс лечения назначен по II режиму в соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез у детей» Минздрава России 2020 г. Фаза интенсивного лечения составила 180 доз с использованием рифампицина (15 мг/кг в сутки *per os* 1 раз в день), пипразинамида (20 мг/кг в сутки *per os* 1 раз в день), этамбутола (20 мг/кг в сутки), левофлоксацина гемигидрата (10 мг/кг в сутки *per os* 1 раз в сутки) на фоне патогенетической терапии с применением гепатопротекторов, витамина В₆ (пиридоксина гидрохлорида 5 мг/кг в сутки), курса дексаметазона в течение 1 мес. (с максимальной дозой 20 мг/кг в сутки на протяжении 14 дней с последующим снижением). На фоне проводимой комплексной терапии имела место отчетливая положительная клинкорентгенологическая динамика. К 3-му месяцу основного курса лечения по результатам клинического анализа крови (25.08.2022) нормализовалась СОЭ, по результатам биохимического анализа крови – показатели

протеинограммы, СРБ; к 4-му месяцу терапии (22.09.2022) достиг нормальных значений гемоглобин (116 г/л).

Контрольный осмотр врача-оториноларинголога (30.09.2022) констатировал значительную положительную динамику: у ребенка отмечался звонкий голос, он стал лучше слышать, наблюдалось уменьшение утолщения черпаловидных складок. В связи с этим диагноз был изменен на «ТБ правого уха; правосторонняя тугоухость (улучшение); ТБ гортани и голосового аппарата в стадии регресса».

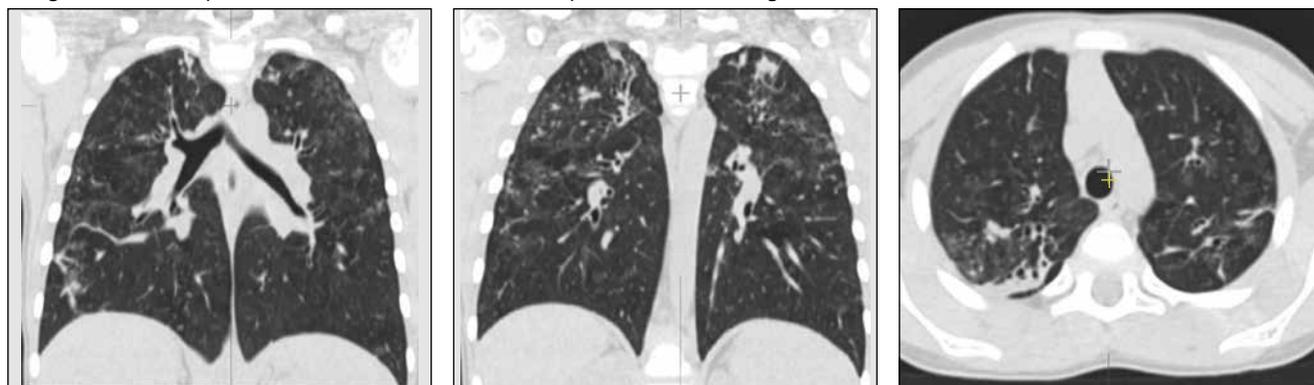
Проявления интоксикационного синдрома значительно уменьшились к 4-му месяцу лечения: ребенок стал активнее, улучшился аппетит, прибавил в массе 2 кг, также исчез кашель, при аускультации перестали выслушиваться хрипы в легких. Результаты последующих исследований на МБТ (мокроты, отделяемого из правого уха, мочи) методами микроскопии, посевов на твердые и жидкие питательные среды, а также на ДНК МБТ методом ПЦР каждый месяц на фоне интенсивного этапа химиотерапии были отрицательными. Абациллирование было достигнуто 24.11.2022. МСКТ органов грудной полости через 2 мес. химиотерапии (17.08.2022) показала значительную положительную динамику в виде частичного рассасывания и уплотнения очагов и инфильтрации; имело место появление аморфного обызвествления лимфатического узла в верхней паратрахеальной группе, что также свидетельствовало об обратном развитии ТБ-воспаления (рис. 3).

Контрольное бронхоскопическое исследование (24.11.2022) констатировало полное исчезновение патологических изменений гортани и голосовых связок. Результаты внутрикожной иммунодиагностики к окончанию интенсивной фазы лечения показали снижение сенсibilизации организма к активно размножающимся и вирулентным МБТ: проба с АТР (11.11.2022) (р. 13 мм – выраженная реакция) показала уменьшение интенсивности ее реакции по сравнению с результатом во время диагностики заболевания (р. 22 мм – проба гиперергическая).

ОБСУЖДЕНИЕ

Генерализованное ТБ-поражение у ребенка младшего школьного возраста протекало в виде двустороннего диссеминированного процесса в легочной ткани, поражения гортани и слухового аппарата, что редко наблюдается у детей в настоящее время. Распространенность специфического процесса в организме была обусловлена как несознательным отношением родителей к здоровью ребенка, так и отсутствием фтизиатрической настороженности, так как не был своевременно выявлен семейный бациллярный контакт по ЛУ ТБ. Кроме того, ребенок не был обследован у фтизиатра по поводу длительно сохраняющейся анемии, которая является маской ТБ-инфекции и группой риска поликлиники. Иммунодиагностика проводилась нерегулярно с интервалами постановки пробы Манту более 1 года. Нерегулярное проведение иммунодиагностики

- **Рисунок 3.** Контрольная мультиспиральная компьютерная томография органов грудной полости пациента М. от 17.08.2022
 ● **Figure 3.** Check-up multislice-CT scan of the chest of patient M. dated August 17, 2022



с применением пробы Манту (невозможность оценить пробу в динамике), монотонность пробы не позволили обеспечить своевременные мероприятия в отношении углубленного обследования ребенка на ТБ. При этом на момент обследования в туберкулезном отделении было установлено нарастание чувствительности к туберкулину, при первой постановке пробы с АТР – положительная гиперергическая реакция, которая свидетельствовала о наличии в организме ребенка активной ТБ-инфекции.

Представленный клинический случай демонстрирует классическое развитие диссеминированного ТБ с наличием клинических масок заболевания, которые приводят пациентов к врачам разных специальностей, и недостаточной настороженности врачей общего профиля в отношении ТБ-инфекции. При анализе поэтапного выявления ТБ у ребенка показано, что проба с АТР является более значимым кожным иммунологическим тестом, который позволяет своевременно определить тактику ведения ребенка, обеспечить поиск источника инфекции в его окружении с внеочередным флюорографическим обследованием близких.

Так, в Москве группа лиц из окружения детей с положительным результатом кожной пробы с АТР подлежит внеплановому обследованию на ТБ, что позволяет повысить выявление опасных очагов инфекции, своевременно проводить противоэпидемические мероприятия в них, тем самым предупреждая распространение инфекции. По данным Е.М. Богородской, предложенные мероприятия привели к существенному улучшению эпидемической ситуации в городе² [18].

Достоверное подтверждение специфической этиологии заболевания и определение ЛУ возбудителя были

² Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 07.08.2020 №777 «Об усилении мероприятий по профилактике и выявлению туберкулеза в условиях выхода из режима самоизоляции по новой коронавирусной инфекции COVID-19».

установлены микробиологическими и молекулярно-генетическими методами, что являлось обоснованием для назначения соответствующего режима химиотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Манифестация генерализованного ТБ у ребенка младшего школьного возраста происходила постепенно с возникновения гипохромной анемии и волнообразного нарастания синдрома интоксикации. Отсутствие своевременного обследования пациента из группы риска, подлежащей наблюдению в противотуберкулезном диспансере (несвоевременное выявление семейного бациллярного ЛУ ТБ контакта) и в поликлинике (длительно сохраняющаяся анемия) привело к развитию генерализованного процесса с двусторонним поражением легких, гортани и среднего уха. Проведение углубленной фтизиатрической диагностики, включающей применение внутрикожной пробы с АТР (Диаскинтест), современных методов лучевой терапии и лабораторных исследований на МБТ, позволило диагностировать ТБ-этиологию заболевания до формирования фазы распада, тем самым способствовало возможности достижения положительного клинического эффекта специфического лечения.

Для своевременного выявления ТБ-инфекции и предотвращения развития тяжелых форм ТБ у детей необходимо раннее выявление ТБ-контактов, четкое соблюдение порядка скрининга на ТБ, приверженность фтизиатрической настороженности врачами-педиатрами с направлением детей из групп риска по ТБ на обследование к фтизиатру.



Поступила / Received 05.04.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2023
 Принята в печать / Accepted 22.04.2023

Список литературы / References

1. Аксенова В.А., Гордина А.В. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;(1):80–84. Режим доступа: <https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/2170>.
 Akse nova V.A., Gordina A.V. Issues on tuberculosis among children and adolescents in Russian Federation. *Pacific Medical Journal*. 2021;(1):80–84. (In Russ.) Available at: <https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/2170>.
2. Аксенова В.А., Стерликов С.А., Кучерявая Д.А., Гордина А.В., Панкова Я.Ю., Васильева И.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в 2021 г. и перспективы ее динамики в 2022 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(11):13–19. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-13-19>.
 Akse nova V.A., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Gordina A.V., Pankova Ya.Yu., Vasilyeva I.A. Tuberculosis situation in children in 2021 and the pros-

- pects of its change in 2022. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(11):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-13-19>.
3. Нечаева О.В. Туберкулез у детей России. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(11):12–20. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20>. Nechaeva O.B. Tuberculosis in children in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(11):12–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20>.
 4. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10). *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(1):15–25. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Efficiency of screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on the new procedure for using the intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(1):15–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>.
 5. Esposito S., Tagliabue C., Bosis S. Tuberculosis in children. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013064. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2013.064>.
 6. Быков И.А. Социально-демографические факторы, способствующие распространению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Российской Федерации: систематический обзор. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(6):59–65. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-59-65>. Bykov I.A. Social and demographic factors contributing to the spread of multiple drug resistant tuberculosis in the Russian Federation: a systematic review. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(6):59–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-59-65>.
 7. Лозовская М.Э., Клочкова Л.В., Васильева Е.Б., Мосина А.В., Яровая Ю.А., Носкова О.М. Туберкулез у детей раннего возраста. *Педиатр*. 2017;8(51):194–195. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29329542>. Lozovskaya M.E., Klochkova L.V., Vasilyeva E.B., Mosina A.V., Yarovaya Yu.A., Noskova O.M. Tuberculosis in young children. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(51):194–195. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29329542>.
 8. Правада Н.С., Будрицкий А.Н., Серегина В.А. Особенности выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2021;20(3):40–45. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.3.40>. Pravada N.S., Budritskiy A.N., Seregina V.A. The peculiarities of detection and diagnosis of tuberculosis in children and adolescents. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2021;20(3):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.3.40>.
 9. Перельман М.И. (ред.). *Фтизиатрия. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 512 с. Perelman M.I. (ed.). *Phthisiology. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 512 p. (In Russ.)
 10. Поркулевич Н.И., Ашенова Г.Ж., Леонтьева Е.С. Клинические проявления внелегочного и генерализованного туберкулеза у детей. *Уральский медицинский журнал*. 2018;(8):83–88. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36369986>. Porkulevich N.I., Ashenova G.Zh., Leontieva E.S. Clinical manifestations of extrapulmonary and generalized tuberculosis in children. *Ural Medical Journal*. 2018;(8):83–88. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36369986>.
 11. Roya-Pabon C.L., Perez-Velez C.M. Tuberculosis exposure, infection and disease in children: a systematic diagnostic approach. *Pneumonia (Nathan)*. 2016;8:23. <https://doi.org/10.1186/s41479-016-0023-9>.
 12. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Долженко Е.Н., Кудлай Д.А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях. *Доктор.Ру*. 2012;(8):27–29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18286404>. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Dolzhenko E.N., Kudlay D.A. Tuberculosis screening in children today: important issues. *Doctor.Ru*. 2012;(8):27–29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18286404>.
 13. 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 легких*. 2019;97(9):59–67. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>. 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;97(9):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
 14. Кривохиж В.Н., Степанов Г.А. Диагностика и лечение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) у детей и подростков. *Педиатр*. 2017;8(51):M166. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30719015>. Krivokhizh V.N., Stepanov G.A. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection (LTI) in children and adolescents. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(51):M166. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30719015>.
 15. Лозовская М.Э., Яровая Ю.А., Шумилова Ю.Р., Васильева Е.Б., Никифорова Н.А., Клочкова Л.В. Клинико-эпидемиологическое значение конверсии пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у детей. *Вестник Новгородского государственного университета. Серия: Медицинские науки*. 2022;(4):35–41. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4\(129\).35-41](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4(129).35-41). Lozovskaya M.E., Yarovaya Yu.A., Shumilova Yu.R., Vasilyeva E.B., Nikiforenko N.A., Klochkova L.V. Clinical and epidemiological significance of conversion of the skin test with recombinant tuberculosis allergen in children. *Vestnik of Novgorod State University. Series: Medical Sciences*. 2022;(4):35–41. (In Russ.) [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4\(129\).35-41](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.4(129).35-41).
 16. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(Suppl. 2):S65. [https://doi.org/10.1016/S1526-0542\(13\)70092-7](https://doi.org/10.1016/S1526-0542(13)70092-7).
 17. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur Respir J*. 2012;40(Suppl. 56):416. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/40/Suppl_56/P416.
 18. Богородская Е.М. Влияние пандемии COVID-19 на организацию противотуберкулезной помощи в городе Москве. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2020;(4):3–9. Режим доступа: http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/001_0420tb.pdf. Bogorodskaya E.M. The impact of the COVID-19 pandemic on the organization of TB care in the city of Moscow. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2020;(4):3–9. (In Russ.) Available at: http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/001_0420tb.pdf.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Э. Лозовская
 Концепция и дизайн исследования – Ю.А. Яровая, М.Э. Лозовская
 Написание текста – Ю.А. Яровая, Е.Б. Васильева, Л.В. Клочкова, Г.А. Степанов
 Сбор и обработка материала – А.В. Мосина, М.Э. Лозовская, Ю.А. Яровая
 Обзор литературы – Ю.А. Яровая
 Перевод на английский язык – Ю.А. Яровая
 Анализ материала – Ю.А. Яровая, М.Э. Лозовская, А.В. Мосина
 Редактирование – М.Э. Лозовская
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.Э. Лозовская, Ю.А. Яровая

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina E. Lozovskaya
 Study concept and design – Julia A. Yarovaya, Marina E. Lozovskaya
 Text development – Julia A. Yarovaya, Elena B. Vasilyeva, Liudmila V. Klochkova, Gennady A. Stepanov
 Collection and processing of material – Anna V. Mosina, Marina E. Lozovskaya, Julia A. Yarovaya

Literature review – **Julia A. Yarovaya**

Translation into English – **Julia A. Yarovaya**

Material analysis – **Julia A. Yarovaya, Marina E. Lozovskaya, Anna V. Mosina**

Editing – **Marina E. Lozovskaya**

Approval of the final version of the article – **Marina E. Lozovskaya, Julia A. Yarovaya**

Информация об авторах:

Яровая Юлия Анатольевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры фтизиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8700-9267>; Julia_Jarovaya@mail.ru

Лозовская Марина Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5777-278X>; Lozovskaja-marina@rumbler.ru

Мосина Анна Владиславовна, врач туберкулезного отделения, Детская инфекционная больница №3; 199026, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект В.О., д. 77/17; <https://orcid.org/0000-0002-2134-7463>; mos-anya@mail.ru

Васильева Елена Борисовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры фтизиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9681-6551>; Helenchern27@mail.ru

Клочкова Людмила Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры фтизиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; lklochkova@yahoo.com

Степанов Геннадий Андреевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры фтизиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7848-8806>; gena.stepanov.1950@mail.ru

Information about the authors:

Julia A. Yarovaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Phthisiology Department, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8700-9267>; Julia_Jarovaya@mail.ru

Marina E. Lozovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5777-278X>; Lozovskaja-marina@rumbler.ru

Anna V. Mosina, Doctor of the Tuberculosis Department, Children's Infectious Diseases Hospital No. 3; 77/17, Bolshoi V.O. Ave., St Petersburg, 199026, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2134-7463>; mos-anya@mail.ru

Elena B. Vasilyeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Phthisiology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9681-6551>; Helenchern27@mail.ru

Liudmila V. Klochkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Phthisiology Department, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8765-1858>; lklochkova@yahoo.com

Gennady A. Stepanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Phthisiology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7848-8806>; gena.stepanov.1950@mail.ru