

Коморбидные состояния во фтизиатрии – основы междисциплинарного взаимодействия педиатров и фтизиатров (обзор литературы и комментариев)

Е.С. Овсянкина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>, detstvocniit@mail.ru

Л.В. Панова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>, averbakh2013@yandex.ru

И.Н. Захарова², <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

О.А. Пискунова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3389-4488>, o.a.piskunova@mail.ru

¹ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Коморбидные состояния во фтизиатрии детского и подросткового возраста определяют необходимость междисциплинарного взаимодействия специалистов разного профиля как на этапе диагностики заболевания, так и в период лечения туберкулеза. Цель настоящего обзора – систематизировать знания педиатров разного профиля о коморбидных состояниях при туберкулезе (причины, факторы риска их развития, возможности своевременной диагностики, влияние вынужденной полипрагмазии на развитие лекарственных осложнений). Систематизированы материалы действующих методических документов, опубликованных статей по проблеме. Представлены группы риска по развитию туберкулеза у пациентов с соматической патологией, возможности современной диагностики на основе комплексного обследования с учетом алгоритма диагностики и схемы лечения той или иной болезни. Сформулирован обязательный диагностический минимум в группах риска при подозрении на туберкулез в учреждениях первичной медико-санитарной помощи и перед назначением препаратов с иммуносупрессивным действием. Обозначена значимость основных методов выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков, в том числе с иммунокомпрометированными заболеваниями: кожные иммунологические тесты (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, диагностические тесты, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами *in vitro* ИФН-γ, при выборочном скрининге), компьютерная томография, исследование любого диагностического материала на микобактерии туберкулеза. Уделено внимание влиянию вынужденной полипрагмазии на развитие лекарственных осложнений и неудач в лечении у пациентов с коморбидной патологией, что требует совместных усилий специалистов разного профиля для адекватного подбора противотуберкулезной терапии с учетом сопутствующей патологии. Такой подход к ведению пациентов с хронической соматической патологией позволяет обеспечить профилактику туберкулеза или его раннее выявление.

Ключевые слова: туберкулез, коморбидная патология, дети, подростки, междисциплинарное взаимодействие, выявление, диагностика, директивные документы

Благодарности: Работа выполнена на бюджетной основе в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» №122041100210-4 «Комплексный подход к диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков».

Для цитирования: Овсянкина ЕС, Панова ЛВ, Захарова ИН, Пискунова ОА. Коморбидные состояния во фтизиатрии – основы междисциплинарного взаимодействия педиатров и фтизиатров (обзор литературы и комментариев). *Медицинский совет*. 2024;18(19):178–186. <https://doi.org/10.21518/ms2024-412>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comorbid conditions in phthisiology: The basis of interdisciplinary collaboration between pediatricians and phthisiologists (literature review and commentaries)

Elena S. Ovsyankina¹, <https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>, detstvocniit@mail.ru

Lyudmila V. Panova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>, averbakh2013@yandex.ru

Irina N. Zakharova², <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, kafedra25@yandex.ru

Olga A. Piskunova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3389-4488>, o.a.piskunova@mail.ru

¹ Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Comorbid conditions in pediatric and adolescent phthisiology determine the need for interdisciplinary collaboration between healthcare professionals in different areas of expertise both at the stage of disease diagnosis and during tuberculosis treatment. This review is aimed to systematize the knowledge of pediatricians in different areas of expertise about comorbid conditions in tuberculosis (causes, risk factors for their development, options for timely diagnosis, impact of forced polypharmacy on the development of drug complications). The data of available methodological documents and published articles on the issue are systematized. The article presents groups at high risk for developing TB disease among patients with somatic pathology, the possibilities of modern diagnostic techniques based on a comprehensive medical examination with due account for the diagnostic algorithm and treatment regimen for a particular disease. If there is a reason to suspect tuberculosis in primary health care facilities and prior to prescribing immunosuppressive drugs, the minimum mandatory diagnostic examination in risk groups is set forth. The importance of key techniques for the detection and diagnosis of tuberculosis in children and adolescents including those with immunocompromised diseases is emphasized: Mantoux test using 5 tuberculin units (TU) of purified protein derivative (PPD)-L, a test with recombinant tuberculosis allergen (RTA), diagnostic tests assessing release of interferon gamma by T-lymphocytes in vitro during selective screening), computed tomography, detection of Mycobacterium tuberculosis in any diagnostic samples. Attention is paid to the impact of forced polypharmacy on the drug complications and treatment failures in patients with comorbidities, which requires collaboration between healthcare professionals in different areas of expertise to provide adequate selection of anti-tuberculosis therapy taking into account comorbidities. This approach to the management of patients with chronic somatic pathology allows for the prevention or early detection of tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, comorbid pathology, children, adolescents, interdisciplinary interaction, detection, diagnosis, guiding documents

Acknowledgments: The work has been state-subsidized as part of Central TB Research Institute Research Project No. 122041100210-4 "Comprehensive approach to the diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis in children and adolescents."

For citation: Ovsyankina ES, Panova LV, Zakharova IN, Piskunova OA. Comorbid conditions in phthisiology: The basis of interdisciplinary collaboration between pediatricians and phthisiologists (literature review and commentaries). *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):178–186. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-412>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Понятие «коморбидность» появилось в 1970 г. Alvan Feinstein, выдающийся американский врач, исследователь и эпидемиолог, предложил понятие «коморбидность» (лат. со – вместе, morbus – болезнь). Он вкладывал в этот термин представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него [1]. Врачи зачастую занимаются профилактикой, диагностикой и лечением заболевания, возникшего у пациента изолированно, уделяя мало внимания заболеваниям, перенесенным человеком, а также сопутствующим заболеваниям. Накопленный за прошедшие десятилетия клинический опыт свидетельствует о том, что все коморбидные болезни влияют на течение и исход друг друга, однако степень этого влияния, вероятно, может быть различной. Правильнее было бы рассматривать текущее состояние и искать подходы к нему вместе с анализом прошлых заболеваний, имеющих у пациента факторов риска и предикторов, а также с распознаванием потенциальных осложнений [2, 3]. Коморбидность – сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них. Это определение не ставит индексное (основное, ведущее) заболевание в «привилегированное» положение и подчеркивает принципиально важное положение: коморбидные заболевания возникают вследствие сходства или единства отдельных звеньев их этиопатогенеза [4].

Туберкулез легких часто развивается на фоне заболеваний, которые приводят к нарушению функции органов и систем, а при совместном течении оказывают взаимно отягчающее взаимодействие. Это затрудняет своевременную диагностику туберкулеза, а при лечении влечет за собой вынужденную полипрагмазию (одновременное назначение множества лекарственных средств или лечебных процедур), развитие лекарственных осложнений и неудач в лечении [5, 6]. Данные литературы показывают, что туберкулез все чаще присоединяется к другим заболеваниям, в то же время фоновая патология может способствовать развитию туберкулеза. При этом отмечается взаимное более тяжелое течение заболеваний. Индивидуальный подход к больному диктует необходимость разностороннего изучения клиники основного, сопутствующих и перенесенных заболеваний, а также их комплексной диагностики и рационального лечения [1]. Коморбидные состояния определяют необходимость междисциплинарного взаимодействия врачей разных специальностей.

Цель обзора и комментариев – систематизировать знания фтизиатров и педиатров о коморбидных состояниях при туберкулезе: представить причины и факторы риска их развития, возможности своевременной диагностики, влияние вынужденной полипрагмазии на развитие лекарственных осложнений и неудач в лечении.

В условно сложившейся классификации выделяют следующие варианты коморбидности [7, 8]:

■ Причинная коморбидность – поражение различных органов и систем, обусловленное единым патологическим агентом.

■ Осложненная коморбидность – результат основного заболевания, обычно проявляется последовательно через некоторое время после его дестабилизации в виде поражения органов-мишеней.

■ Ятрогенная коморбидность проявляется при вынужденном медикаментозном воздействии, при условии заранее установленной опасности той или иной медицинской процедуры.

■ Неуточненная коморбидность предполагает наличие единых патогенетических механизмов развития заболеваний, но требует проведения ряда тестов, подтверждающих гипотезу исследователя или клинициста.

■ «Случайная» коморбидность – имеется комбинация заболеваний, которые не связаны между собой, но протекают у пациента в одно и то же время.

В соответствии с представленной классификацией во фтизиатрии имеют наибольшее значение 2 варианта – причинная и ятрогенная коморбидность (развитие туберкулеза у иммунокомпрометированных пациентов и при использовании иммуносупрессивной терапии), прежде всего при наличии эпидемиологического фактора риска (латентная туберкулезная инфекция и/или контакт с больным туберкулезом). Независимо от формы коморбидности фоновое заболевание (неспецифические заболевания органов дыхания, аллергопатология, заболевания почек, печени, органов зрения, слуха и т.д.) может вносить свой отрицательный вклад в течение туберкулеза: может препятствовать назначению отдельных противотуберкулезных препаратов, может являться предиктором развития нежелательных побочных реакций, может препятствовать своевременной диагностике туберкулеза, маскируя развившийся симптомокомплекс под другую нетуберкулезную патологию.

ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ

Основные причины развития коморбидных заболеваний можно разделить на две группы: внутренние и внешние. К внутренним причинам относится генетическая предрасположенность, сходный этиопатогенез ряда заболеваний, роль одной болезни как фактора риска другой болезни и причина патоморфоза сопутствующей патологии, единые инволютивные изменения в органах и тканях. Среди внешних причин основными являются: состояние экологии, сходный образ жизни и социально-психологический статус, единый антигенный состав микробиома пациента, лекарственная коморбидность [4].

Наибольшую значимость во фтизиатрии детей и подростков, с нашей точки зрения, имеет сочетание внутренних и внешних причин как факторов риска развития коморбидных состояний и усиливающих друг друга: сходный этиопатогенез ряда заболеваний; роль одной болезни как фактора риска другой болезни; сходный образ жизни, включая отношение к медицинской помощи; социальный статус семьи, прежде всего определяющий наличие источника инфекции в окружении ребенка/подростка, лекарственная (ятрогенная) коморбидность (назначение гормонов, ГИБП, иммуносупрессивной терапии).

Основные факторы, которые способствуют развитию туберкулезной инфекции у пациентов с соматической патологией и которые важно учитывать для профилактики и выявления туберкулеза:

■ Контакт с больным туберкулезом, в том числе частые контакты с медицинской средой, что обусловлено диагностикой, профилактикой обострений и лечением соматической патологии [9, 10]. Контакт с больным туберкулезом – основной фактор риска развития туберкулеза у пациентов с первичным и вторичным иммунодефицитом, поэтому его выявление необходимо рассматривать как важную составляющую при сборе анамнеза не только фтизиатрами, но также врачами общего профиля и узкими специалистами.

■ Длительное, торпидное, волнообразное течение заболевания – как результат ослабления иммунитета при врожденном иммунодефиците, у лиц с различными вторичными иммунодефицитами (инфекция ВИЧ, онкологические заболевания, пациенты с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и органов, больные серповидно-клеточной анемией, асплениями и гипоспленизмом, пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями, пациенты с аутоиммунной патологией и некоторые другие) [11].

■ Лечение с использованием гормонов, иммуносупрессивная терапия, применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Это факторы подавления иммунной защиты, не только как результат основного заболевания, но и применяемой для их лечения иммуносупрессивной терапии (онкологические больные, пациенты с трансплантацией, пациенты с аутоиммунной патологией) [12–14].

■ Необоснованные медицинские отводы от иммунодиагностики туберкулеза, субъективный фактор, усугубляющий риск развития туберкулеза в этих группах. Нередко врачи общей практики и узкие специалисты, в результате недостаточной осведомленности, считают состояние таких пациентов противопоказанием для вакцинопрофилактики [10, 15–18, 19], включая кожные иммунологические тесты.

■ Отказ родителей от постановки иммунологических тестов и применения превентивной химиотерапии (ПХТ), прежде всего при латентной туберкулезной инфекции у детей с соматической патологией [19].

■ Недостаточный уровень информационной преемственности между врачами-педиатрами амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения и фтизиатрической службой [19].

Значимость развития туберкулеза у пациентов с соматической патологией определена действующими директивными документами. Это хронические соматические заболевания, которые создают риск развития туберкулеза у детей и подростков из-за ослабления иммунитета: хронические неспецифические заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, сахарный диабет [11].

Так, характерными особенностями течения туберкулеза у детей и подростков, страдающих хроническими или часто повторяющимися неспецифическими заболеваниями легких, являются бессимптомное или подострое начало заболевания, распад легочной ткани, бактериовыделение,

катаральный неспецифический эндобронхит и замедленное течение заболевания. Проведение комплекса противотуберкулезных мероприятий среди данной группы лиц возможно при наличии тесной взаимосвязи противотуберкулезных учреждений и учреждений общей лечебной сети [20]. В случае присоединения туберкулеза к уже имеющейся у пациента бронхиальной астме нарастает тяжесть ее течения, а сам туберкулезный процесс имеет скрытое начало, что затрудняет своевременную диагностику туберкулеза и снижает эффективность лечения [1, 2]. Больные сахарным диабетом заболевают туберкулезом в 2–6 раз чаще, чем лица с нормальным обменом веществ. Особенно подвержены туберкулезу пациенты с тяжелым декомпенсированным диабетом и с осложнениями этого заболевания [19]. В 50% случаев дети с туберкулезом мочевой системы имели заболевания мочеполовой системы неспецифического характера. Это определяет необходимость исследовать мочу у этой группы пациентов на кислотоустойчивые микроорганизмы каждые 6 месяцев трехкратно в условиях общей лечебной сети [21]. Периодическое обследование пациентов с хронической соматической патологией на туберкулез в соответствии с директивными документами – основная мера профилактики и раннего выявления заболевания у этой группы лиц.

Большое значение в развитии туберкулеза имеют вирусные, иммунокомпromетированные заболевания (онкология, аутоиммунная патология, муковисцидоз, ВИЧ-инфекция и др.). Иммуносупрессия, обусловленная многими заболеваниями и/или необходимыми средствами лечения, приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям, более тяжелому их течению. В медицинском аспекте таких людей включают в группу риска, в том числе развития инфекционных заболеваний [10]. Персистенция иммуносупрессивных вирусов (герпеса, Эпштейна – Барр, ВИЧ) – один из факторов, способствующих развитию туберкулезной инфекции, прежде всего в условиях контакта с больным туберкулезом. Существует возможность перехода выявляемой иммунологическими тестами латентной инфекции (ЛТИ) в «манифестную» (активную) у пациентов с иммунокомпromетированными заболеваниями и в период проведения иммуносупрессивной терапии [12, 22].

Работа с этой группой риска требует особого внимания и фтизиатров, и педиатров/инфекционистов.

Особое место среди иммуносупрессивных вирусов занимает ВИЧ. У детей, живущих с ВИЧ-инфекцией, часто регистрируются туберкулез, анемия, болезни желудочно-кишечного тракта, болезни глаз, а также отклонения в росте и нервно-психическом развитии по сравнению с детьми, не подвергавшимися воздействию ВИЧ, что необходимо учитывать при организации помощи детям, живущим с ВИЧ-инфекцией [23].

Несмотря на широкое внедрение антиретровирусной терапии, дети с ВИЧ-инфекцией по-прежнему подвержены высокому риску инфицирования микобактерией туберкулеза, даже при нормальном количестве CD4⁺ Т-лимфоцитов и наличии вирусной супрессии [24].

Требуют внимания педиатров острые вирусные инфекции, такие как ветряная оспа и корь, так как снижение

иммунитета в период болезни тоже может быть причиной перехода выявляемой иммунологическими тестами латентной инфекции (ЛТИ) в «манифестную» (активную). Наличие контакта с больным туберкулезом у этих пациентов должно рассматриваться как дополнительная вероятность развития туберкулеза. В этой связи после перенесенных указанных инфекций необходим мониторинг туберкулезной инфекции при наличии клинико-рентгенологических признаков заболевания, сходных с таковыми при туберкулезе.

ВОЗМОЖНОСТИ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ

Диагноз «туберкулез» подтверждается или отвергается на основании комплексного обследования. Наличие коморбидности следует учитывать при выборе алгоритма диагностики и схемы лечения той или иной болезни. Для данной категории пациентов необходимо уточнять степень функциональных нарушений и морфологического статуса всех выявленных нозологических форм. При появлении каждого нового, в том числе маловыраженного, симптома следует проводить исчерпывающее обследование с целью определения его причины [2].

Обязательный диагностический минимум в группах риска и при подозрении на туберкулез в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) и перед назначением лечения ГИБП

Информация об обследовании детей и подростков из групп высокого риска по заболеванию туберкулезом, не подлежащих диспансерному учету у фтизиатра, в том числе получающих иммуносупрессивную терапию, представлена в Постановлении Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 №4 (ред. от 11.02.2022), методическом руководстве «Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции» 2018 г.), клинических рекомендациях «Латентная туберкулезная инфекция» Москва, 2024 [25], клинических рекомендациях по аутоиммунным заболеваниям [26]:

1. Анамнез жизни и соматического заболевания, выявление и детализация жалоб, осмотр больного и физикальное исследование. Изучение особенностей течения заболевания. При оценке клинических проявлений параспецифических реакций, особенно проявлений, составляющих «наиболее характерную паратуберкулезную тетраду», к которым относятся серозиты с поражением синовиальных оболочек, плевриты, узловатая эритема, геморрагический васкулит, следует проявлять настороженность и включать туберкулез в диагностический ряд, равно как обследовать на туберкулез перед планируемым назначением длительной иммуносупрессивной терапии. Снижение настороженности врачей общей практики по отношению к туберкулезу имеет место у 94% врачей первичного звена здравоохранения, блокирование или даже отторжение знаний по фтизиатрии врачами других специальностей на фоне недостаточной теоретической подготовки по фтизиатрии имеет место в 40,3% случаев, в том числе на фоне недостаточной осведомленности врачей-интернистов о существовании и характере параспецифических реакций, маскирующих туберкулез [19, 27, 28].

2. Фтизиатрический анамнез. При сборе анамнеза должны быть в обязательном порядке установлены наличие или отсутствие в прошлом у больного активного туберкулеза любой локализации или прохождение им обследования в противотуберкулезных учреждениях, наличие контакта с больными любыми формами туберкулеза (дома, на работе, в кругу друзей и знакомых; в прошлом или в настоящее время), наличие туберкулеза в семье и у родственников. При отсутствии указаний на контакт с больным туберкулезом требуют внимания предикторы высокой вероятности контакта: проживание пациента с лицами, находившимися в учреждении пенитенциарной системы; социально-проблемные семьи, прежде всего с девиантным поведением родителей; семьи беженцев и переселенцев из регионов, не благополучных по туберкулезу [29]. При контакте с больным-бактериовыделителем следует уточнить лекарственную чувствительность выделяемых им МБТ.

3. Иммунологические кожные тесты (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – АТР (Диаскинтест, АО «ГЕНЕРИУМ», Россия). Нужно помнить, что туберкулез может начинаться и протекать под маской заболеваний различных органов и систем, прежде всего тех, которыми страдает пациент, исходя из понятия «орган-мишень» [6, 30]. Для профилактики и выявления туберкулеза у пациентов из групп риска предусмотрен скрининг с использованием кожных иммунологических тестов (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л / проба с АТР (Диаскинтест)), который проводится 2 раза в год. Изменение результатов кожных иммунологических тестов (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и проба с АТР) в динамике – важный предиктор туберкулеза, который определяет необходимость наблюдения у фтизиатра [31, 32].

Могут быть применены индивидуальные показания для проведения иммунодиагностики в случаях торпидного, волнообразного течения хронического соматического заболевания при наблюдении у узких специалистов, при отсутствии эффекта на проводимую терапию. Важно использование пробы с АТР (Диаскинтест) для исключения туберкулезной инфекции при назначении ГИБП [13, 26]. Проба с АТР является методом мониторинга латентной туберкулезной инфекции, поскольку адекватно отражает риск клинической манифестации туберкулеза [5, 14, 33–35].

Диагностическая точность пробы с АТР в клинической практике изучена многими учеными [36–40], эффективность и безопасность оценена как российскими, так и международными экспертами. В 2022 г. ВОЗ рекомендовала для раннего выявления туберкулезной инфекции новый класс кожных проб на антигены Mtb (TBST), к которым относится и российская проба с АТР (Диаскинтест®), подтвердив тем самым, что на современном этапе данный диагностический тест является ведущим методом массового скрининга туберкулезной инфекции не только в России, но и в мире¹ [41, 42].

Несмотря на проводимую пациентам иммуносупрессивную терапию, оценка состояния латентной

туберкулезной инфекции (ЛТИ) возможна тоже лишь с помощью иммунологических методов – туберкулинодиагностики и проб со специфическими туберкулезными антигенами. Для дифференциальной диагностики туберкулеза можно использовать одновременно оба теста с постановкой на разных руках. Такой подход позволяет с большей точностью определить направление диагностического поиска, используется по назначению фтизиатра, с его участием в оценке и интерпретации результатов, позволяет своевременно выявлять туберкулез, в том числе и его внелегочную локализацию [13].

Кроме того, в настоящее время существуют лабораторные диагностические тесты, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами *in vitro* ИФН-γ. Одни из них – на основе платформы ELISPOT, определяют количество мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих ИФН-γ (T-SPOT.TB, ТигрТест®ТВ). У пациентов с ВИЧ-инфекцией снижение уровня CD4⁺ Т-клеток объясняет недостаточно высокую эффективность иммунологических тестов и кожных диагностических проб. Анализы крови на туберкулезную инфекцию набором реагентов для *in vitro* диагностики туберкулезной инфекции методикой ELISPOT (ТиграТест®ТВ, T-SPOT.TB) имеют доказанные преимущества перед остальными тестами у лиц с иммунодефицитными заболеваниями и состояниями [25]. Может использоваться в диагностическом комплексе наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекцией как скрининг-метод, позволяющий в последующем не только верифицировать диагноз, но и выявить пациентов с ЛТИ как группу риска по развитию активного туберкулеза любой локализации для проведения профилактических мероприятий [43]. Другие используют твердофазный иммуносorbентный анализ для измерения антигенспецифической продукции ИФН-γ циркулирующими Т-клетками в цельной крови (под влиянием антигенов ESAT-6, CFP-10 и TB7.7) (QuantiFERON®-TB Gold).

4. Лучевая диагностика (рентгенография, компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК)). Обязательными показаниями к КТ ОГК являются любые выявленные при рентгенографии изменения органов дыхания, анамнестические указания на перенесенный ранее туберкулез или обследование у фтизиатра по поводу выража туберкулиновой реакции или ее нарастающего или гиперергического результата, а также впервые выявленные положительные проба с АТР или проба на высвобождение ИФН-γ, либо гиперергическая реакция на пробу Манту с 2 ТЕ. При выявлении участков затемнения легочной ткани, инфильтратов, округлых образований, полостных образований, диссеминированных процессов в легких, очагов невысокой и средней плотности, увеличения в размерах внутригрудных лимфатических узлов, жидкости в плевральной полости необходимо исключение активного туберкулеза, и больной должен быть срочно направлен в противотуберкулезный диспансер.

5. Общий, биохимический анализ крови, мочи. При наличии симптомов интоксикации в общем (клиническом) анализе крови могут быть умеренные воспалительные проявления в виде снижения уровня гемоглобина,

¹ WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022.

повышения уровня лейкоцитов, снижения уровня лимфоцитов. В общем (клиническом) анализе мочи может определяться повышение уровня общего белка, повышенное содержание уровня лейкоцитов и эритроцитов, что является основанием для дополнительного обследования с целью исключения туберкулеза мочеполовой системы. С целью контроля в дальнейшем переносимости химиотерапии необходимо определить исходный уровень общего билирубина, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови [11].

6. Исследование любого диагностического материала на МБТ (мокрота, смыв с ротоглотки, материал, полученный при эндоскопическом исследовании, плевральная жидкость, промывные воды желудка, моча, кал, менструальная кровь и т.д.) [11].

В целом необходим индивидуальный подход к больному на основе разностороннего изучения клиники основного, сопутствующих и перенесенных заболеваний. Это важно для комплексной диагностики во избежание позднего выявления туберкулеза при коморбидном состоянии и для проведения рационального лечения.

ВЛИЯНИЕ ВЫНУЖДЕННОЙ ПОЛИПРАГМАЗИИ НА РАЗВИТИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И НЕУДАЧ В ЛЕЧЕНИИ

Проблема побочного действия лекарств, в том числе и противотуберкулезных, выходит далеко за рамки отдельных клинических специальностей и является междисциплинарной проблемой, в которой должны принимать участие врачи разных специальностей (фармакологи, аллергологи, иммунологи, морфологи, генетики и др.) [44]. Необходимо помнить, что коморбидность приводит к полипрагмазии, т.е. одновременному назначению большого количества лекарственных препаратов, что делает невозможным контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты пациентов, а поэтому снижает их комплаенс (приверженность лечению). Кроме того, полипрагмазия способствует резкому росту вероятности развития местных и системных нежелательных эффектов лекарственных препаратов. Эти побочные действия не всегда принимаются врачами во внимание, поскольку расцениваются как проявление одного из факторов коморбидности и влекут за собой назначение еще большего количества лекарственных препаратов, замыкая «порочный круг» [2].

При возникновении нежелательных реакций на проводимую противотуберкулезную терапию нередко возникает необходимость междисциплинарного взаимодействия с педиатрами, в том числе с узкими специалистами (гепатологи, аллергологи, неврологи, гастроэнтерологи, отоларингологи, нефрологи и др.), для решения вопроса о купировании нежелательных реакций и продолжения противотуберкулезной терапии с учетом возникших реакций непереносимости. Нередко в силу клинко-лабораторного разнообразия, тяжести течения осложнения антибактериальной терапии неправильно интерпретируются и становятся опасными для жизни больного, затрудняют проведение полноценной медикаментозной

противотуберкулезной терапии, заставляют прерывать, а иногда и отказываться от нее, что отражается на результатах и сроках лечения больных [45].

Дети с соматической патологией перед назначением противотуберкулезной терапии нуждаются в консультации специалистов по профилю заболевания.

Так, детям с жалобами на снижение слуха и перенесенным отитом в анамнезе перед включением в схему химиотерапии (ХТ) инъекционных препаратов рекомендуется осмотр врача-оториноларинголога с проведением тональной и/или речевой аудиометрии с целью возможности или невозможности их назначения. Перед включением в схему ХТ этамбутола детям рекомендуется осмотр врача-офтальмолога с целью исключения патологии со стороны глаз и отсутствия противопоказаний для его назначения [11]. При наблюдении у невролога консультация необходима пациентам при назначении изониазида, циклосерина. При назначении препаратов с нефротоксическим действием необходима консультация пациентам с патологией мочевыделительной системы. Лекарственные гепатиты являются одной из главных причин недостаточной эффективности лечения туберкулеза, так как из-за них приходится не только изменять режим химиотерапии, но и во многих случаях отменять прием самых эффективных противотуберкулезных препаратов, что снижает эффективность лечения больных туберкулезом легких по основным показателям – срокам прекращения бактериовыделения и частоте закрытия каверн. Фтизиатры на практике сталкиваются со значительными трудностями при диагностике и дифференциальной диагностике поражений печени, оценке активности и прогноза, выборе рациональных методов лечения лекарственных гепатитов у детей, больных туберкулезом [43]. Полный перечень возможных побочных эффектов у пациентов с коморбидной патологией и ятрогенная коморбидность представлены в клинических рекомендациях [11].

Следствием измененного иммунного ответа организма может быть развитие целого ряда нежелательных побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов: токсического гепатита, гематологической реакции в виде нейтропении, тяжелых проявлений полинейропатии [27].

ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Нарастание доли больных туберкулезом, отягощенных высокой степенью коморбидности, негативно отражается на диагностике заболевания, течении специфического процесса и эффективности лечения. Наличие коморбидной патологии приводит к снижению эффективности лечения туберкулеза. Коморбидная патология определяет необходимость своевременной диагностики, профилактики и длительного лечения обоих заболеваний. Это возможно только в условиях преемственности в работе учреждений противотуберкулезной службы и общей лечебной сети [7, 19, 46–48]. Своевременное выявление туберкулеза у коморбидных пациентов позволяет обеспечить его адекватное эффективное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коморбидные состояния во фтизиатрии детского и подросткового возраста определяют необходимость междисциплинарного взаимодействия фтизиатров, педиатров и узких специалистов. Эта проблема требует взаимного участия специалистов разного профиля как на этапе выявления и диагностики заболевания, так и в период лечения туберкулеза. Повышение настороженности врачей общей практики в отношении туберкулеза, знание основных положений директивных документов по профилактике и раннему выявлению заболевания у пациентов с хронической соматической патологией – основа успешной работы в этом направлении. Полипрагмазия, которая

неизбежно проявляется на этапе лечения коморбидных пациентов, также требует совместных усилий специалистов разного профиля, с одной стороны, с целью адекватного подбора противотуберкулезной терапии с учетом сопутствующей патологии для профилактики нежелательных реакций на ее проведение, с другой – для обеспечения профилактики рецидива сопутствующей патологии. Такой подход к ведению пациентов с хронической соматической патологией позволяет обеспечить профилактику туберкулеза или его раннее выявление с эффективным лечением.



Поступила / Received 20.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2024

Принята в печать / Accepted 18.09.2024

Список литературы / References

1. Нургазизова АК. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность». *Казанский медицинский журнал*. 2014;95(2):292–296. <https://doi.org/10.17816/KMJ2084>.
2. Nurgazizova AK. The origin, development and current concepts of «comorbidity» and «polymorbidity». *Kazan Medical Journal*. 2014;95(2):292–296. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2084>.
3. Вёрткин АЛ, Румянцев МА, Скотников АС. Коморбидность в клинической практике. Часть 1. *Архив внутренней медицины*. 2011;(1):16–20. Режим доступа: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/8>.
4. Vertkin AL, Romyantsev MA, Skotnikov AS. Comorbidity in clinical practice. Part 1. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2011;(1):16–20. (In Russ.) Available at: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/8>.
5. Тарловская ЕИ. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология*. 2018;58(9S):29–38. <https://doi.org/10.18087/cardio.2562>.
6. Tarlovskaya EI. Comorbidity and polymorbidity – a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologia*. 2018;58(9S):29–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2562>.
7. Оганов РГ, Денисов ИН, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Болдуева СА и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5–56. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
8. Oganov RG, Denisov IN, Simanenkoy VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Boldueva SA et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
9. Фролова КС, Борисов СЕ, Слуцкая ОМ. Туберкулез у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами ФНО-α. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2018;(2):31–41.
10. Frolova KS, Borisov SE, Slutskaya OM. Tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases during treatment with TNF-α inhibitors. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2018;(2):31–41. (In Russ.)
11. Кавтарашвили СМ, Борзакова СН, Харитоновна ЛА, Аксёнова ВА, Скопин МС. Случай болезни Крона у ребёнка с очаговым туберкулёзом лёгких. *Архив внутренней медицины*. 2016; 6(2):70–77. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-2-70-77>.
12. Kavtarashvili SM, Borzakova SN, Kharitonova LA, Aksenova VA, Scopin MS. Case of Crohn's disease in a child with nodular pulmonary tuberculosis. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(2):70–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-2-70-77>.
13. Шарабчиев ЮТ, Антипов ВВ, Антипова СИ. Коморбидность – актуальная научная и научно-практическая проблема медицины XXI века. *Медицинские новости*. 2014;(8):6–11. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnost-aktualnaya-nauchnaya-i-nauchno-prakticheskaya-problema-medititsiny-hhi-veka>.
14. Sharabchiev YuT, Antipov VV, Antipova SI. Comorbidity is an actual scientific and practical problem of the 21st century medicine. *Meditsinskie Novosti*. 2014;(8):6–11. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnost-aktualnaya-nauchnaya-i-nauchno-prakticheskaya-problema-medititsiny-hhi-veka>.
15. Вёрткин АЛ, Скотников АС, Румянцев МА, Ларюшкина ЕД, Соколова И, Фельдман МА и др. Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Как оценить и прогнозировать. *Врач скорой помощи*. 2011;(7):4–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/oxikep>.
16. Vyortkin AL, Romyantsev MA, Skotnikov AS, Laryushkina ED, Sokolova IV, Feldman MA et al. Comorbidity: from the start of development up to modern conception. How to estimate and prognosticate? *Ambulance Doctor*. 2011;(7):4–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/oxikep>.
17. Burroughs M, Moscona A. Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. *Clin Infect Dis*. 2000;30(6):857–869. <https://doi.org/10.1086/313823>.
18. Каральник БВ, Рамм АН. Иммуносупрессия: необходимость и возможности защиты пациентов от инфекций вакцинацией. *Вестник гематологии*. 2019;15(1):48–59. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunosupressiya-neobhodimost-i-vozmozhnost-zaschity-patsientov-ot-infektsiy-vaktsinatsiyey>.
19. Karalnik BV, Ramm AN. Immunosuppression: the need and opportunity to protect patients against infections by vaccination. *Bulletin of Hematology*. 2019;15(1):48–59. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunosupressiya-neobhodimost-i-vozmozhnost-zaschity-patsientov-ot-infektsiy-vaktsinatsiyey>.
20. Аксёнова ВА, Барышникова ЛА, Бармина НА, Баронова ОД, Васильева ИА, Довгало ИФ и др. *Туберкулез у детей: клинические рекомендации*. 2022. 111 с. Режим доступа: <https://rumedo.ru/uploads/materials/11f3bd94d26753121ae24ec1fe6b1c59.pdf>.
21. Аксёнова ВА, Казаков АВ, Клевню НИ, Деметиева ЕК, Севостьянова ТА. Современные подходы к профилактике туберкулеза детей и подростков, получающих генно-инженерные биологические препараты. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(4):314. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-podhody-k-profilaktike-tuberkuleza-detey-i-podrostkov-poluchayuschih-genno-inzhenernyye-biologicheskie-preparaty>.
22. Aksenova VA, Kazakov AV, Klevno NI, Dementieva EK, Sevostyanova TA. Modern approaches to the prevention of tuberculosis in children and adolescents receiving genetically engineered biological drugs. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(4):314. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-podhody-k-profilaktike-tuberkuleza-detey-i-podrostkov-poluchayuschih-genno-inzhenernyye-biologicheskie-preparaty>.
23. Ураксина МВ, Амосова ЕА, Бородулин БЕ. Анализ результатов пробы манти с 2 ТЕ у детей с ревматоидным артритом при назначении генно-инженерных препаратов. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020;60(1):44–48. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-rezultatov-proby-mantu-s-2-te-u-detey-s-revmatoidnym-artritom-pri-naznachenii-genno-inzhenernyh-preparatov>.
24. Uraksina MV, Amosova EA, Borodulin BE. Analysis of the results of the mantoux test with 2 TE in children with rheumatoid arthritis when prescribing genetically engineered drugs. *Allergy and Immunology in Paediatrics*. 2020;(1):44–48. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-rezultatov-proby-mantu-s-2-te-u-detey-s-revmatoidnym-artritom-pri-naznachenii-genno-inzhenernyh-preparatov>.
25. Фролова КС, Борисов СЕ. Риск развития туберкулеза у больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ИФНОα. *Колонпроктология*. 2018;63(1):49–56. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-1-49-56>.
26. Frolova KS, Borisov SE. Risk of developing active TB in IBD patients treated with atni-TNF. *Koloproktologia*. 2018;(1):49–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-1-49-56>.
27. Davies K, Woo P. Immunization in rheumatic diseases of childhood: an audit of the clinical practice of British Paediatric Rheumatology Group members and review of the evidence. *Rheumatology*. 2002;41(8):937–941. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.8.937>.
28. Bridges MJ, Coady D, Kelly CA, Hamilton J, Heycock C. Factors influencing uptake of influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(7):680–681. <https://doi.org/10.1136/ard.62.7.685>.
29. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, Tran TT, Birt JL, Lee SK et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable

- illnesses. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1834–1840. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00646.x>.
18. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309–318. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>.
 19. Челнокова ОГ, Голованова МН, Сенин ИГ. Особенности восприятия проблемы туберкулеза врачами первичного звена здравоохранения. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(1):41–44. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-41-45>.
 - Chelnokova OG, Golovanova MN, Senin IG. Specific perception of the problem of tuberculosis by physicians from primary medical care. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(1):41–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-41-45>.
 20. Салахутдинова НА, Медведева НВ, Раимова РА. Особенности течения туберкулеза у детей и подростков, страдающих неспецифической патологией органов дыхания. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2014;(4):87–89. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zddexl>.
 - Salakhutdinova NA, Medvedeva NV, Raimova RA. Features of the course of tuberculosis in children and adolescents suffering from nonspecific pathology of the respiratory system. *Journal of Theoretical and Clinical Medicine*. 2014;(4):87–89. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/zddexl>.
 21. Астахова ОН, Жулева ЕС. Клинические проявления туберкулеза мочевой системы у детей. В: Пьянзюва ТВ (ред.). *Междисциплинарные аспекты фтизиатрии и инфекционных заболеваний: теория и практика: материалы межрегиональной конференции молодых ученых с международным участием. Кемерово, 27 мая 2022 г.* Кемерово: КеМГМУ; 2022. С. 14–17. Режим доступа: https://kemsu.ru/science/sci_events/Сборник%20Междисциплинарные%20аспекты%20фтизиатрии%20и%20инфекционных%20заболеваний_27.05.22.pdf.
 22. Литвинов ВИ. Латентная туберкулезная инфекция – миф или реальность? *Туберкулез и болезни легких*. 2011;(6):3–9.
 - Litvinov VI. Latent tuberculosis infection – myth or reality? *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;(6):3–9. (In Russ.)
 23. Манаенкова ТЛ, Байрова ТА, Самбялова АЮ, Парамонов АИ, Беляева ЕВ, Бугун ОВ, Рычкова ЛВ. Коморбидная патология у детей и подростков с перинатальной ВИЧ-инфекцией: пилотное исследование. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(5-2):74–85. <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7-5-2.8>.
 - Manaenkova TL, Bairova TA, Sambyalova AYU, Paramonov AI, Belyaeva EV, Bugun OV, Rychkova LV. Comorbid disease in children and adolescents with perinatal HIV infection: A pilot study. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(5-2):74–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7-5-2.8>.
 24. Kay AW, Rabie H, Maleche-Obimbo E, Sekadde MP, Cotton MF, Mandalakas AM. HIV-associated tuberculosis in children and adolescents: Evolving epidemiology, screening, prevention and management strategies. *Pathogens*. 2021;1(11):33. <https://doi.org/10.3390/pathogens11010033>.
 25. Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Бармина НА, Баронова ОД, Васильева ИА, Валиев РШ и др. *Латентная туберкулезная инфекция: клинические рекомендации*. М.; 2024. 68 с. Режим доступа: https://roftb.ru/netcat_files/userfiles/LTI%20-6%20versiya%2025.01.%202024g%20v4.pdf.
 26. Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ, Шилкворт ИЮ, Валиева СИ, Сурков АГ, Костик ММ. и др. *Юношеский артрит с системным началом: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/26_2.
 27. Кобулашвили МГ, Севостьянова ТА. «Маски» туберкулеза. Лекция для врачей общего профиля и фтизиатров с клинической демонстрацией. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2020;(1):53–60.
 - Kobulashvili MG, Sevostyanova TA. «Masks» of tuberculosis. Lecture for general practitioners and TB specialists with clinical demonstration. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2020;(1):53–60. (In Russ.)
 28. Мясникова ТВ, Рашкевич ЕЕ, Трун ЕВ, Гуденков МА. Информированность врачей-педиатров первичного звена здравоохранения по проблемам туберкулеза. *Смоленский медицинский альманах*. 2020;(4):63–67. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/informirovannost-vrachey-pediatrov-pervichnogo-zvena-zdravoohraneniya-po-problemam-tuberkuleza>.
 - Myakisheva TV, Rashkevich EE, Trun EV, Gudenkov MA. Awareness of primary health care pediatricians on the problems of tuberculosis. *Smolensk Medical Almanac*. 2020;(4):63–67. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/informirovannost-vrachey-pediatrov-pervichnogo-zvena-zdravoohraneniya-po-problemam-tuberkuleza>.
 29. Овсянкина ЕС, Панова ЛВ, Захарова ИН. Вопросы междисциплинарного взаимодействия при выявлении и диагностике туберкулеза у детей и подростков (обзор литературы и комментариев). *Медицинский совет*. 2023;17(17):54–61. <https://doi.org/10.21518/ms2023-262>.
 - Ovsyankina ES, Panova LV, Zakharova IN. Issues of interdisciplinary interaction during detection and diagnosis of tuberculosis in children and adolescents: a literature review and comments. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):54–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-262>.
 30. Князев ОВ, Каграманова АВ, Фадеева НА, Пелипас ИГ, Лишинская АА, Звяглова МЮ, Парфенов АИ. Трудности дифференциальной диагностики туберкулеза кишечника и болезни Крона. Клиническое наблюдение. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):287–290. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201760>.
 - Knyazev OV, Kagramanova AV, Fadeeva NA, Pelipas IG, Lishchinskaya AA, Zvyaglova MY, Parfenov AI. Difficulties in differential diagnosis tuberculosis and Crohn's disease. Case report. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):287–290. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201760>.
 31. Кудлай ДА, Старшинова АА, Довгальук ИФ. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(3):121–129. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129>.
 - Kudlay DA, Starshinova AA, Dovgalyuk IF. Recombinant tuberculosis allergen: 10 years of experience with the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). *Pediatrriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;99(3):121–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129>.
 32. Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Клевно НИ, Сокольская ЕА, Долженко ЕН, Шустер АМ и др. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(4):16–22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-skrininga-i-dagnostiki-razlichnyh-proyavleniy-tuberkuleznoy-infektsii-u-detey-i-podrostkov-v-rossii>.
 - Aksenova VA, Barishnikova LA, Klevno NI, Sokolskaya EA, Dolzhenko EN, Shuster AM et al. New screening and diagnostic options of various traits of TB infection among children and adolescents in Russia. *Current Pediatrics*. 2011;10(4):16–22. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-skrininga-i-dagnostiki-razlichnyh-proyavleniy-tuberkuleznoy-infektsii-u-detey-i-podrostkov-v-rossii>.
 33. Пальцев МА (ред.). *Кожная проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции*. 2-е изд. М.: Шико; 2011. 256 с.
 34. Слогодская ЛВ, Синицын МВ, Кудлай ДА. Возможности иммунологического теста в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(11):46–58. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58>.
 - Slogotskaya LV, Sinityn M, Kudlay DA. Potentialities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(11):46–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58>.
 35. Кудлай ДА, Докторов Н.П. Антигены ESAT-6 и CFP-10 как субстрат биотехнологической молекулы. возможности применения в медицине. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(3):439–449. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-EAC-1763>.
 - Kudlay DA, Doktorova NP. c ESAT-6 and CFP-10 antigens as a biotechnology molecule substrate. applications in medicine. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(3):439–449. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-EAC-1763>.
 36. Shovkun L, Aksenova V, Kudlay D, Sarychev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur Respir J*. 2018;52:PA2733. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA2733>.
 37. Старшинова АА, Кудлай ДА, Довгальук ИФ, Басанцова НЮ, Зинченко ЮС, Ялосский ПК. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. *Педиатрия*. 2019;98(4):229–235. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235>.
 - Starshinova AA, Kudlay DA, Dovgalyuk IF, Basantsova NYu, Zinchenko YuS, Yablonsky PK. Efficacy of new methods of tuberculosis infection immunodiagnosics in the Russian Federation. *Pediatrriya*. 2019;98(4):229–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235>.
 38. Slogotskaya LV, 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(2):S65. [https://doi.org/10.1016/S1526-0542\(13\)70092-7](https://doi.org/10.1016/S1526-0542(13)70092-7).
 39. Аксенова ВА, Васильева ИА, Клевно НИ, Казаков АВ, Докторов Н.П. Валидность отрицательного результата кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для исключения активного туберкулеза у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022;101(4):43–49. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49>.
 - Aksenova VA, Vasilyeva IA, Klevno NI, Kazakov AV, Doktorova NP. Validity of a negative skin test result with recombinant tuberculosis allergen in order to exclude the active tuberculosis in children. *Pediatrriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2022;101(4):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49>.
 40. Vasilyeva IA, Aksenova VA, Kazakov AV, Kiseleva YY, Maryandyshev AO, Dolzhenko EN et al. Evaluation of the specificity of an intradermal test with recombinant tuberculosis allergen in bacillus Calmette-Guérin-vaccinated healthy volunteers. *Front Med*. 2023;10:104246. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.104246>.
 41. Krutikov M, Faust L, Nikolayevskyy V, Hamada Y, Gupta RK, Cirillo D et al. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon-γ release assays: a systematic

- review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(2):250–264. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00261-9).
42. Русских ОЕ, Савинцева ЕВ, Кудлай ДА, Докторова НР, Сысоев ПГ. Кожный тест на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления туберкулезной инфекции в мировой практике. *Пульмонология.* 2023;33(4):559–567. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-559-567>. Russkikh OE, Savintseva EV, Kudlay DA, Doktorova NP, Sysoev PG. Skin test based on *Mycobacterium tuberculosis* antigens (ESAT-6 and CFP-10) for the detection of tuberculosis infection in world practice. *Pulmonologiya.* 2023;33(4):559–567. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-559-567>.
 43. Бородулина ЕА, Кудлай ДА, Кузнецова АН, Гладунова ЕП, Калашникова ЕВ. Использование технологической платформы ELISPOT в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Иммунология.* 2021;42(4):395–402. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-395-402>. Borodulina EA, Kudlay DA, Kuznetsova AN, Gladunova EP, Kalashnikova EV. The use of the ELISPOT technological platform in the diagnosis of tuberculosis infection in patients with HIV infection. *Immunologiya.* 2021;42(4):395–402. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-395-402>.
 44. Борзакова СН, Аксёнова ВА, Рейзис АР. Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких.* 2010;87(8):3–12. Borzakova SN, Aksyonova VA, Reizis AR. Drug-induced liver damage in children with tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2010;87(8):3–12. (In Russ.)
 45. Колпакова ТА. Проблема коморбидности в клинике легочного туберкулеза. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2011;2(78):48–51. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-komorbidnosti-v-klinike-legochnogo-tuberkuleza>.
 - Kolpakova TA. The problem of comorbidity in the clinic of lung tuberculosis. *Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2011;2(78):48–51. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-komorbidnosti-v-klinike-legochnogo-tuberkuleza>.
 46. Аксёнова АА, Кулясова ОВ. Туберкулез и соматические заболевания: особенности коморбидности. *Студенческий форум.* 2019;(30):5–8. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ptvnks>. Aksenova AA, Kulyasova OV. Tuberculosis and somatic diseases: features of comorbidity. *Student Forum.* 2019;(30):5–8. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ptvnks>.
 47. Романова МА, Мордык АВ. Влияние возраста и сопутствующей патологии на структуру клинических форм туберкулеза, метод его выявления и результаты кожных иммунологических тестов. *Забайкальский медицинский вестник.* 2015;(3):67–72. Romanova MA, Mordyk AV. The influence of age and concomitant pathology on the structure of clinical forms of tuberculosis, the method of its detection and the results of skin immunological tests. *Transbaikal Medical Bulletin.* 2015;(3):67–72. (In Russ.)
 48. Наконечная СЛ, Аксёнова ВА, Мизерницкий ЮЛ. Взаимное влияние туберкулезного воспаления и хронического неспецифического процесса у детей, больных туберкулезом, и детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Российский педиатрический журнал.* 2021;24(5):40. Nakonechnaya SL, Aksenova VA, Mizernitsky YL. Mutual influence of tuberculosis inflammation and chronic nonspecific process in children with tuberculosis and children with chronic nonspecific lung diseases. *Russian Pediatric Journal.* 2021;24(5):40.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.С. Овсянкина, И.Н. Захарова
 Концепция и дизайн исследования – Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова
 Написание текста – Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова
 Сбор и обработка материала – Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова, О.А. Пискунова
 Обзор литературы – Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова
 Анализ материала – Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова, О.А. Пискунова
 Редактирование – Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова, И.Н. Захарова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.С. Овсянкина, И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena S. Ovsyankina, Irina N. Zakharova
 Study concept and design – Elena S. Ovsyankina, Lyudmila V. Panova
 Text development – Elena S. Ovsyankina, Lyudmila V. Panova
 Collection and processing of material – Elena S. Ovsyankina, Lyudmila V. Panova, Olga A. Piskunova
 Literature review – Elena S. Ovsyankina, Lyudmila V. Panova
 Material analysis – Elena S. Ovsyankina, Lyudmila V. Panova, Olga A. Piskunova
 Editing – Elena S. Ovsyankina, Lyudmila V. Panova, Irina N. Zakharova
 Approval of the final version of the article – Elena S. Ovsyankina, Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Овсянкина Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, руководитель детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; detstsvocniit@mail.ru
Панова Людмила Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; averbakh2013@yandex.ru
Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kafedra25@yandex.ru
Пискунова Ольга Андреевна, врач детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; o.a.piskunova@mail.ru

Information about the authors:

Elena S. Ovsyankina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Children and Adolescents Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; detstsvocniit@mail.ru
Lyudmila V. Panova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Department of Pediatric & Adolescent Medicine, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; averbakh2013@yandex.ru
Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kafedra25@yandex.ru
Olga A. Piskunova, Physician, Department of Pediatric & Adolescent Medicine, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; o.a.piskunova@mail.ru