

УДК 616-002.5-053.2-084:615.28
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.88.83.018

ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ВОПРОСЫ ПРЕВЕНТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

© Игорь Алексеевич Глушаков^{1, 2}, Марина Эдуардовна Лозовская¹,
Михаил Григорьевич Гуткин², Елена Борисовна Васильева¹,
Ирина Анатольевна Томилова², Галина Владимировна Корф²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
² Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3. 197343, г. Санкт-Петербург,
ул. Студенческая, 16, лит. А

Контактная информация:

Марина Эдуардовна Лозовская — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии. E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5777-278X> SPIN: 7650-6392

Для цитирования: Глушаков И.А., Лозовская М.Э., Гуткин М.Г., Васильева Е.Б., Томилова И.А., Корф Г.В. Латентная туберкулезная инфекция у детей и подростков: вопросы превентивного лечения // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 187–194. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.88.83.018>

Поступила: 15.02.2024

Одобрена: 11.04.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Одним из путей снижения заболеваемости туберкулезом (ТБ) в мире считается превентивная химиотерапия (ПХТ) латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). Ряд вопросов ПХТ у детей до сих пор не решен, в том числе об эффективности предупреждения активной формы туберкулеза с учетом возможных побочных эффектов. Целью исследования было оценить эффективность курса ПХТ у детей с латентной туберкулезной инфекцией на основе общепринятого основного критерия (отсутствие заболевания в течение двух лет) и дополнительных (динамика пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), переносимость лечения и завершенность курса). На базе Противотуберкулезного диспансера № 3 г. Санкт-Петербурга проанализирована когорта детей в возрасте от 0 до 17 лет: 150 человек, взятых на диспансерное наблюдение по VI А группе (измененная чувствительность к туберкулезным аллергенам по пробе с АТР или Манту). Всем детям было проведено фтизиатрическое обследование. 134 ребенка подлежали превентивной химиотерапии (положительная проба с АТР), от которой родители 34 детей отказались. Дети были разделены на три группы: I группа (55 человек): дети, не имеющие семейного контакта с больным ТБ; II группа (45 человек): дети из контакта с больным ТБ (дети I и II групп получили ПХТ) и III группа: 34 ребенка не получили ПХТ (отказ). В результате сопоставления трех групп получены достоверные данные об эффективности ПХТ по критериям предотвращения заболевания и снижения результатов пробы с АТР. Ни в одном случае не возникло нежелательных явлений, требовавших отмены препаратов, что позволило достигнуть высоких показателей завершенности курсов превентивной химиотерапии. Сделан вывод о необходимости профилактической работы с отказывающимися родителями для формирования их приверженности к профилактическому лечению.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, дети, подростки, превентивное лечение

LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: PREVENTIVE TREATMENT ISSUES

© Igor A. Glushakov^{1, 2}, Marina E. Lozovskaya¹, Mikhail G. Gutkin²,
Elena B. Vasilyeva¹, Irina A. Tomilova², Galina V. Korf²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

² Interdistrict Petrograd-Primorsky Anti-tuberculosis dispensary No. 3. 16 lit. A Studencheskaya str., Saint Petersburg 197343 Russian Federation

Contact information:

Marina E. Lozovskaya — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Phthisiology.
E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5777-278X> SPIN: 7650-6392

For citation: Glushakov IA, Lozovskaya ME, Gutkin MG, Vasilyeva EB, Tomilova IA, Korf GV. Latent tuberculosis infection in children and adolescents: preventive treatment issues. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):187–194. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.88.83.018>

Received: 15.02.2024

Revised: 11.04.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. Preventive chemotherapy (PCT) for latent tuberculosis infection (LTBI) is considered one of the ways to reduce the incidence of tuberculosis (TB) in the world. A number of issues of PCT in children have not yet been fully resolved, including the effectiveness of preventing the active form of tuberculosis, taking into account possible side effects. The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of a course of PCT in children with latent tuberculosis infection based on the generally accepted main criterion (absence of disease for 2 years) and additional ones (dynamics of a test with the recombinant tuberculosis allergen (ATR), treatment tolerance and course completion). On the basis of the Anti-tuberculosis dispensary No. 3 in St. Petersburg, a cohort of children aged 0–17 years was analyzed — 150 people, taken for dispensary observation in group VI A (altered sensitivity to tuberculosis allergens according to the ATR or Mantoux test). All children underwent phthisiatric examination; 134 children were subject to preventive chemotherapy (positive ATR test), which the parents of 34 children refused. The children were divided into three groups: I group (55 people) children who do not have family contact with a TB patient; II group (45 people) — children in contact with a TB patient (children of the first and second groups received PCT) and children of the third group — 34 children did not receive PCT (refusal). As a result of comparison of the three groups, reliable data were obtained on the effectiveness of PCT according to the criteria of preventing the disease and reducing the results of the ATR test. In no case did any adverse events requiring drug discontinuation occur, which made it possible to achieve high rates of completion of preventive chemotherapy courses. The conclusion is made about the need for preventive work with refusing parents to form their adherence to preventive treatment.

Keywords: *latent tuberculosis infection; children; teenagers; preventive treatment*

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в современных условиях приоритетным направлением по сокращению туберкулеза (ТБ) является профилактика и лечение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) [1]. Эксперты ВОЗ считают, что без решения вопроса о диагностике и лечении ЛТИ не будет решена задача снижения заболеваемости туберкулезом во всех странах [2, 3].

Латентная туберкулезная инфекция — состояние, при котором микобактерии туберкулеза (МБТ) присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на иммунологические тесты, в том числе на аллергены туберкулезные при отсутствии клинических и рентгенологических признаков заболевания туберкулезом [4]. В течение последнего десятилетия в Российской Федерации для диагностики ЛТИ и ТБ, а также определения показаний к превентивному лечению детей используется внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР или Диаскинтест), содержащая антигены МБТ: ESAT-6 и CFP-10. Проба с АТР (по сравнению с пробой Манту) позволяет более эффективно отбирать пациентов с высоким риском развития туберкулеза [5–8]. Так, по данным Е.М. Богородской и соавт., среди детей, заболевших в г. Москве в 2021 г. в возрасте 8–17 лет, 33 из 43 (76,7%) выявлены с помощью скрининга иммунологическими тестами до появления клинических проявлений болезни (по результатам внутрикожной пробы с АТР) [9].

Дети в силу анатомо-физиологических особенностей наиболее чувствительны к туберкулезной инфекции и имеют высокий риск развития заболевания, особенно при наличии коморбидной патологии [10–12].

Согласно Клиническим рекомендациям, существующим в Российской Федерации, детям с ЛТИ рекомендуется проведение профилактического лечения противотуберкулезными препаратами: превентивная химиотерапия (ПХТ) [4]. Традиционно эффективность превентивной терапии оценивается по основному критерию — отсутствию заболевания туберкулезом в течение двух лет после ее проведения [4]. Однако даже при отсутствии превентивного лечения риск заболеть имеют 5–10% инфицированных лиц по данным ВОЗ. Именно поэтому существуют противоречивые взгляды на вопросы организации превентивного лечения, обязательности его проведения, а также продолжается поиск эффективных и безопасных схем химиотерапии с использованием противотуберкулезных препаратов, обладающих высокой бактерицидной активностью [13–15].

В связи с этим при выборе тактики ведения детей с ЛТИ возникает необходимость учитывать и другие возможные критерии эффективности и безопасности ПХТ: завершенность курсов ПХТ, переносимость лечения детьми и динамику иммунодиагностических проб.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность курсов превентивного лечения у детей с ЛТИ с учетом основного и дополнительных критериев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализирована когорта детей (0–17 лет, n=150), наблюдавшихся в диспансерном отделении № 1 Межрайонного Петроградско-Приморского

противотуберкулезного диспансера № 3 (МПППТД № 3) г. Санкт-Петербурга в связи с инфицированием МБТ в период с 2018 по 2021 годы. Соотношение мальчиков и девочек — 56 и 44% соответственно (табл. 1).

Критерий включения в исследование: все дети, инфицированные МБТ и взятые на учет по VI A группе диспансерного наблюдения. Критерий исключения: наличие активной формы туберкулеза. Из 150 детей 134 имели положительный результат пробы с АТР, остальные 16 имели отрицательный результат пробы с АТР и были направлены с измененной чувствительностью к туберкулину по пробе Манту с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ) (16 детей в возрасте от 0 до 7 лет). Этим 16 детям не было показано превентивное лечение, а только наблюдение. Остальные 134 ребенка, имеющие показания к курсу ПХТ (положительную пробу с АТР) были разделены на три группы: I группа — без установленного контакта с больным туберкулезом (n=55); II группа — имеющие бытовой контакт с больным активной формой туберкулеза (n=45) и III группа — дети, родители которых отказались от превентивного лечения, несмотря на наличие показаний (n=34), в том числе 14 из очагов туберкулезной инфекции. Среди туберкулезных контактов (II группа детей) преобладали семейные 34 (75,6%): в т. ч. с бактериовыделителем — 24 (53,3%). Среди 14 детей III гр. (отказавшиеся от ПХТ) и имеющих контакт, семейные контакты были у 9 (64,3%) детей, в том числе с бактериовыделителем 5 (35,7%). Остальные 5 (35,7%) детей не имели установленного туберкулезного контакта.

Всем детям проведено полное обследование, включающее сбор анамнеза, в том числе эпидемиологического анамнеза, результаты иммунодиагностики (пробы Манту с 2 ТЕ, пробы с АТР по показаниям тестов *in vitro*: QuantiFERON® или TB-FERON), лучевые методы диагностики, а также лабораторные исследования.

Для предотвращения перехода ЛТИ в активную форму туберкулеза детям I и II групп была назначена ПХТ в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (ФКР), режимом из двух противотуберкулезных препаратов: изониазид (H) + пира-

зинамид (Z) длительностью 3–6 месяцев при отсутствии данных за лекарственной устойчивостью (ЛУ) у источника заражения. Детям из контактов с ЛУ к H (n=5) назначался рифампицин (R) на 4 месяца при множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) (n=4) лечение не проводилось, только наблюдение в соответствии с ФКР [4].

Эффективность курсов ПХТ оценивалась на основании четырех критериев: отсутствие заболевания в течение двух лет после проведенных курсов ПХТ, завершенность курсов, переносимость противотуберкулезных препаратов и динамика иммунодиагностических проб.

Все родители дали добровольное информированное согласие на исследование.

Статистический анализ проведен на базе программы MS Excel 2010 и пакета программ SPSS 17.0. Для определения достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента для абсолютных величин и критерий χ^2 Пирсона для относительных переменных. Статистическую значимость считали при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

У 16 детей (от 0 до 7 лет), которые были направлены в противотуберкулезный диспансер в связи с изменением чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ, в процессе динамического наблюдения без назначения ПХТ через 6–12 месяцев АТР сохранялась отрицательной. Результаты клинико-рентгенологического исследования патологии не выявили. На основании этого дети были сняты с диспансерного наблюдения и исключены из нашего дальнейшего исследования.

Таким образом, дальнейший анализ включал 134 ребенка с положительной пробой с АТР при взятии на диспансерное наблюдение.

Анализ случаев заболевания в течение двух лет после проведенного курса ПХТ и другие критерии оценки эффективности приведены в табл. 2.

В течение двух лет после проведенного курса ПХТ заболевание выявлено у 1 (1,8%) человека I группы, 3 (6,7%) детей II группы и достоверно более часто 7 (20,6%) у детей в III группе. По результатам фтизиатрической диагностики были установлены

Таблица 1. Возрастно-половой состав детей, инфицированных микобактериями туберкулеза, включенных в исследование

Table 1. Age and sex composition of children infected with mycobacterium tuberculosis included in the study

Разделение по половой принадлежности / Gender division	Возраст / Age			
	0–3 года / 0–3 years (n=12)	4–7 лет / 4–7 years (n=38)	8–14 лет / 8–14 years (n=59)	15–17 лет / 15–17 years (n=41)
Дети (муж.) / Children (men)	7 (58,3%)	20 (52,6%)	42 (71,2%)	15 (36,6%)
Дети (жен.) / Children (women)	5 (41,7%)	18 (47,4%)	17 (28,8%)	26 (63,4%)

Таблица 2. Комплексная оценка эффективности и безопасности превентивной химиотерапии при латентной туберкулезной инфекции у детей

Table 2. Comprehensive assessment of the effectiveness and safety of preventive chemotherapy for latent tuberculosis infection in children

Критерии оценки эффективности / Performance evaluation criteria	Проведение ПХТ / Carrying out PCT		III группа (отказ от ПХТ) / III group (refusal from PCT) (n=34)
	I группа (без контакта с МБТ) / I group (without contact with MBT) (n=55)	II группа (с контактом с МБТ) / II group (with contact with MBT) (n=45)	
Заболевание в течение 2 лет / Illness for 2 years	1 (1,8%) $P_{I-II} = 0,32401$; $*\chi^2 = 1,515$	3 (6,7%) $*P_{II-III} = 0,00932$; $*\chi^2 = 3,395$	7 (20,6%) $*P_{I-III} = 0,00445$; $*\chi^2 = 9,049$
Нежелательные явления, связанные с приемом ПТП / Adverse events associated with taking PTPs	10 (18,2%) $P_{I-II} = 0,10539$; $*\chi^2 = 3,030$	15 (33,3%)	-
Гиперферментемия / Hyperenzymemia	6 (10,9%) $P_{I-II} = 1,00000$; $\chi^2 = 0,001$	5 (11,1%)	
Клинические симптомы со стороны ЦНС / Clinical symptoms from the central nervous system	4 (7,3%) $*P_{I-II} = 0,04312$; $*\chi^2 = 4,594$	10 (22,2%)	
Завершенность / Completeness	50 (90,9%) $P_{I-II} = 0,74143$; $\chi^2 = 0,230$	40 (88,9%)	
Завершенность с перерывами / Completeness with breaks	5 (9,1%) $*P_{I-II} = 0,02819$; $*\chi^2 = 5,802$	12 (26,7%)	
Уменьшение чувствительности к АТР / Decreased sensitivity to ATR	38 (69,1%) $P_{I-II} = 0,52782$; $\chi^2 = 0,520$	28 (62,2%) $*P_{II-III} = 0,00283$; $*\chi^2 = 9,942$	

* Различия достоверны. / Differences are significant.

следующие формы туберкулеза органов дыхания: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) и очаговый туберкулез легких. Так, из I группы был диагностирован ТВГЛУ у 1 ребенка, у II группы — ТВГЛУ у 1 ребенка и ПТК у 2 детей. У детей III группы (отказавшихся от ПХТ) ТВГЛУ у 6 детей и очаговый туберкулез у 1 ребенка.

Анализ завершенности курсов ПХТ показал, что почти все дети I и II групп полностью его завершили: 90,9 и 88,9% соответственно. Различия между группами статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Переносимость ПХТ была достоверно хуже у детей из туберкулезного контакта, в том числе у 3 пациентов, которые получали индивидуальную схему: ЛУ к Н — прием R длительностью 4 месяца. Частота нежелательных явлений (НЯ) при приеме ПТП представлена в табл. 2. При контрольном обследовании при приеме ПТП у детей I группы в 10,9% случаев наблюдалась бессимптомная гиперферментемия (повышение уровней аланинаминотрансферазы

(АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), в 7,3% — симптомы со стороны центральной нервной системы (ЦНС). У детей II группы гиперферментемия наблюдалась в 11,1% случаев, симптомы со стороны ЦНС — в 22,2%. Симптомы со стороны ЦНС включали жалобы на головную боль, сонливость, утомляемость (данные изменения носили легкий характер и непродолжительное течение). Гиперферментемия носила транзиторный характер (повышение ферментов до уровня на 20–30% выше нормы), не требовала полной отмены ПХТ, купировалась гепатопротекторной терапией (Лив-52, Карсил).

При оценке динамики иммунодиагностических проб у детей, получавших ПХТ, достоверно чаще наблюдалось снижение пробы с АТР по сравнению с детьми без ПХТ, независимо от наличия туберкулезного контакта (табл. 3).

Частота гиперергических реакций у детей из I группы до лечения была выше. По результатам проведенного лечения достигнуто снижение частоты гиперергии у детей без туберкулезного контакта

Таблица 3. Динамика иммунодиагностических проб пациентов

Table 3. Dynamics of immunodiagnostic samples of patients

Показатель / Index	I группа / Group I (n=55)	II группа / Group II (n=45)	III группа / Group III (n=34)
Увеличение папулы / Enlarged papule	10 (18,2%) $P_{I-II}=1,00000$; $\chi^2=0,053$	9 (20%) $*P_{II-III}=0,00001$; $*\chi^2=20,377$	24 (70,6%) $*P_{I-III}=0,00001$; $*\chi^2=24,443$
Уменьшение папулы / Papule reduction	38 (69,1%) $P_{I-II}=0,52782$; $\chi^2=0,520$	28 (62,2%) $*P_{II-III}=0,00283$; $*\chi^2=9,942$	9 (26,5%) $*P_{I-III}=0,00016$; $*\chi^2=15,315$
Без динамики / No dynamics	7 (12,7%) $P_{I-II}=0,57747$; $\chi^2=0,495$	8 (17,8%) $*P_{II-III}=0,00283$; $*\chi^2=9,942$	1 (2,9%) $*P_{I-III}=0,07002$; $*\chi^2=4,223$
Частота гиперергических реакций до лечения / на момент взятия на учет (III группа) / Frequency of hyperergic reactions before treatment / at the time of registration (III group)	25 (45,4%) $P_{I-II}=0,68558$; $\chi^2=0,300$	18 (40,0%) $*P_{II-III}=0,04108$; $*\chi^2=4,729$	22 (64,7%) $*P_{I-III}=0,08578$; $*\chi^2=3,125$
Частота гиперергических реакций после лечения / при контрольном обследовании (III группа) / Frequency of hyperergic reactions after treatment / during control examination (III group)	10 (5,4%) $P_{I-II}=0,40481$; $\chi^2=0,970$	5 (11,1%) $*P_{II-III}=0,00026$; $*\chi^2=14,577$	17 (50,0%) $*P_{I-III}=0,00211$; $*\chi^2=10,065$
Конверсия в отрицательный результат / Conversion to negative result	10 (18,2%) $P_{I-II}=0,40481$; $\chi^2=0,970$	5 (11,1%) $*P_{II-III}=0,00001$; $*\chi^2=70,536$	0 (0%) $*P_{I-III}=0,00001$; $*\chi^2=56,269$

* Различия достоверны. / Differences are significant.

в 8,4 раза и у детей, имеющих туберкулезный контакт, в 3,6 раза. Стоит также отметить, что средний размер папулы до лечения был выше у детей I группы. Конверсия результата пробы с АТР наблюдалась чаще у детей I группы.

Таким образом, в результате проведенной работы установлена высокая эффективность проведенного превентивного лечения. Она состояла в первую очередь в предотвращении случаев перехода ЛТИ в клинически выраженные формы туберкулеза в течение ближайших двух лет после проведения ПХТ, о чем свидетельствует достоверно высокий процент заболевших детей в III группе (отказ от ПХТ). Следует отметить удовлетворительную переносимость ПХТ у детей I и II группы, независимо от наличия туберкулезного контакта: ни в одном случае не было серьезных НЯ, требующих отмены ПХТ, что позволило достигнуть высоких показателей завершенности курсов ПХТ. Следует отметить, что показатели динамики пробы с АТР являются важным критерием эффективности превентивного лечения. Показан четкий эффект лечения как по снижению абсолютных значений пробы с АТР, так и сокращение доли гиперергических реакций. Напротив, у детей III группы (отказ от ПХТ), где количество заболевших было больше, достоверно реже встречалось уменьшение чувствительности

по пробе с АТР. Немотивированные отказы родителей от превентивного лечения свидетельствуют о недостаточной работе по формированию приверженности к профилактике туберкулеза [16]. Снижение чувствительности к АТР уменьшает в дальнейшем риск развития локальной формы туберкулеза, уменьшает показания к числу повторных ПХТ и сокращает сроки диспансерного наблюдения [17].

ВЫВОДЫ

1. Превентивной химиотерапией было охвачено 100 детей (74,6%) из 134 с положительной пробой с АТР, что является недостаточным. Основная причина — отказ родителей, что требует усиления профилактической работы по повышению приверженности к лечению.

2. В результате курса ПХТ достигнуто более чем у половины детей снижение пробы с АТР. Частота заболевания ТБ была достоверно ниже, чем у детей без ПХТ (III группа: отказы). Переносимость лечения удовлетворительная.

3. Необходимо оценивать эффективность курсов ПХТ с использованием не только основного (отсутствие ТБ в течение двух лет), но и дополнительных критериев (завершенность курсов, переносимость противотуберкулезных препаратов и динамика пробы с АТР).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 5. Ведение туберкулеза у детей и подростков. Всемирная организация здравоохранения. 2023. <https://www.who.int/ru/publications/item/9789240046832>.
2. WHO. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. World Health Organization. Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2017.18>.
3. WHO, Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization. Geneva. 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550239>.
4. Клинические рекомендации. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». 2016. <http://roftb.ru/structure/>.
5. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. и др. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России — прошлое, настоящее, будущее. Туберкулез и болезни легких. 2019;97(9):59–66.
6. Лозовская М.Э., Никифорова Н.Н., Клочкова Л.В. и др. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге. Педиатр. 2018;5(9):5–12.
7. Слогодская Л.В., Богородская Е.М., Леви Д.Т. и др. 10 лет кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) и 110 лет туберкулиновой пробе Манту — сравнение эффективности. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017;17(2):67–77.
8. Schwoebel V., Koura K.G., Adjobimey M. et al. Tuberculosis contact investigation and short-course preventive therapy among young children in Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(4):452–460. DOI: 10.5588/ijtld.19.0712.
9. Богородская Е.М., Слогодская Л.В., Шамуратова Л.Ф. и др. Скрининг туберкулезной инфекции у детей и подростков на основе применения двух внутрикожных тестов: с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) в Москве в 2021 г. Туберкулез и болезни легких. 2022;100(11):29–38. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-11-29-38.
10. Глушаков И.А., Глушакова В.Д. Факторы риска инфицирования микобактериями туберкулеза детей и подростков с нейросенсорной тугоухостью. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2023;51:228–229.
11. Boom W.H., Schaible U.E., Achkar J.M. The knowns and unknowns of latent Mycobacterium tuberculosis infection. *J. Clin. Investig.* 2021;131:e136222. DOI: 10.1172/JCI136222.
12. Dolla C.K., Padmapriyadarsini C., Thiruvengadam K. et al. Age-specific prevalence of TB infection among household contacts of pulmonary TB: Is it time for TB preventive therapy? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2019;113(10):632–640. DOI: 10.1093/trstmh/trz049.
13. Баронова О.Д., Аксенова В.А., Клевно Н.И. и др. Безопасность и медико-экономическая эффективность превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2020;98(9):25–31.
14. Chin K.L., Anibarrol., Sarmiento M.E. et al. Challenges and the Way forward in Diagnosis and Treatment of Tuberculosis Infection. *Trop Med Infect Dis.* 2023;8(2):89. DOI: 10.3390/tropicalmed8020089.
15. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T. et al. The global prevalence of latent tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*

- 2019;54:1900655. DOI: 10.1183/13993003.00655-2019.
16. Ходоренко В.А., Яровая Ю.А., Лозовская М.Э. и др. Оценка приверженности родителей к специфическому лечению детей, больных туберкулезом. *Children's medicine of the North-West*. 2023;11(3):125–130. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.11.42.010.
 17. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.03.2019 № 127н. Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признанными утратившими силу пунктов 16-17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н. (Зарегистрирован 19.06.2019 № 54975). 2019: 24. <https://ptd11.ru/files/act-127H-13-03-2019.pdf>.
- ## REFERENCES
1. *Prakticheskiy spravochnik VOZ po tuberkulezu. Modul' 5. Vedeniye tuberkuleza u detey i podrostkov*. [Management of tuberculosis in children and adolescents]. *Vsemirnaya organizatsiya zdравookhraneniya*. 2023. <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240046832>. (in Russian).
 2. WHO. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. *World Health Organization*. Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2017.18>.
 3. WHO, Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. *World Health Organization*. Geneva. 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550239>.
 4. *Klinicheskiye rekomendatsii. Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya (LTI) u detey*. [Latent tuberculosis infection (LTBI) in children]. *Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya «Rossiyskoye obshchestvo ftiziatrov»*. 2016. <http://roftb.ru/structure/>. (in Russian).
 5. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. i dr. Skринing detey i podrostkov na tuberkuleznuyu infektsiyu v Rossii — proshloye, nastoyashcheye, budushcheye. [Screening of children and adolescents for tuberculosis infection in Russia — past, present, future]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2019;97(9):59–66. (in Russian).
 6. Lozovskaya M.E., Nikiforenko N.N., Klochkova L.V. i dr. *Klinicheskiye i epidemiologicheskiye osobennosti tuberkuleza u detey rannego vozrasta v Sankt-Peterburge*. [Clinical and epidemiological features of tuberculosis in young children in St. Petersburg]. *Pediatr*. 2018;5(9):5–12. (in Russian).
 7. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya Ye.M., Levi D.T. i dr. 10 let kozhnoy probe s allergenom tuberkuleznym rekombinantnym (Diaskintest®) i 110 let tuberkulinovoy probe Mantu — sravneniye effektivnosti. [10 years of skin test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) and 110 years of Mantoux tuberculin test — comparison of effectiveness]. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye*. 2017;17(2):67–77. (in Russian).
 8. Schwoebel V., Koura K.G., Adjobimey M. et al. Tuberculosis contact investigation and short-course preventive therapy among young children in Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(4):452–460. DOI: 10.5588/ijtld.19.0712.
 9. Bogorodskaya Ye.M., Slogotskaya L.V., Shamuratova L.F. i dr. Skринing tuberkuleznoy infektsii u detey i podrostkov na osnove primeneniya dvukh vnutrikozhnnykh testov: s tuberkulinom i allergenom tuberkuleznym rekombinantnym (ESAT-6/CFP-10) v Moskve v 2021 g. [Screening for tuberculosis infection in children and adolescents based on the use of two intradermal tests: with tuberculin and recombinant tuberculosis allergen (ESAT-6/CFP-10) in Moscow in 2021]. *Tuberkuloz i bolezni logkikh*. 2022;100(11):29–38. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-11-29-38. (in Russian).
 10. Glushakov I.A., Glushakova V.D. Faktory riska infitsirovaniya mikobakteriyami tuberkuleza detey i podrostkov s neyrosornoy tugoukhost'yu. [Risk factors for infection with Mycobacterium tuberculosis in children and adolescents with sensorineural hearing loss]. *Vestnik Tsentral'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza*. 2023;51:228–229. (in Russian).
 11. Boom W.H., Schaible U.E., Achkar J.M. The knowns and unknowns of latent Mycobacterium tuberculosis infection. *J. Clin. Investig*. 2021;131:e136222. DOI: 10.1172/JCI136222.
 12. Dolla C.K., Padmapriyadarsini C., Thiruvengadam K. et al. Age-specific prevalence of TB infection among household contacts of pulmonary TB: Is it time for TB preventive therapy? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019;113(10):632–640. DOI: 10.1093/trstmh/trz049.
 13. Baronova O.D., Aksenova V.A., Klevno N.I. i dr. Bezopasnost' i mediko-ekonomicheskaya effektivnost' preventivnogo lecheniya detey s latentnoy tuberkuleznoy infektsiyey. [Safety and medical and economic effectiveness of preventive treatment of children with latent tuberculosis infection]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2020;98(9):25–31. (in Russian).

14. Chin K.L., AnibarroL., SarmientoM.E. et al. Challenges and the Way forward in Diagnosis and Treatment of Tuberculosis Infection. *Trop Med Infect Dis.* 2023;8(2):89. DOI: 10.3390/tropicalmed8020089.
15. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T. et al. The global prevalence of latent tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2019;54:1900655. DOI: 10.1183/13993003.00655-2019.
16. Khodorenko V.A., Yarovaya Yu.A., Lozovskaya M.E. i dr. Otsenka priverzhennosti roditeley k spetsificheskomu lecheniyu detey, bol'nykh tuberkulezom. [Assessment of parents' adherence to specific treatment of children with tuberculosis]. *Children's medicine of the North-West.* 2023;11(3):125–130. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.11.42.010. (in Russian).
17. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 13.03.2019 № 127n. Ob utverzhdenii poryadka dispansernogo nablyudeniya za bol'nymi tuberkulezom, litsami, nakhodyashchimisya ili nakhodivshimisya v kontakte s istochnikom tuberkuleza, a takzhe litsami s podozreniyem na tuberkulez i izlechennymi ot tuberkuleza i priznaniy utrativshimi silu punktov 16-17 Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi bol'nym tuberkulezom, utverzhdenogo prikazom Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 15 noyabrya 2012 g. № 932n. [On approval of the procedure for dispensary observation of patients with tuberculosis, persons who are or have been in contact with a source of tuberculosis, as well as persons suspected of tuberculosis and cured of tuberculosis and the recognition of paragraphs 16-17 of the Procedure for providing medical care to patients with tuberculosis, approved by order of the Ministry of Health, as invalid Russian Federation dated November 15, 2012 No. 932n]. (Zaregistrovan 19.06.2019 № 54975). 2019: 24. <https://ptd11.ru/files/act-127H-13-03-2019.pdf>. (in Russian).