

## ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ И ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Чугаев Ю.П.<sup>1,2</sup>, Тюлькова Т.Е.<sup>3</sup>, Голубев Д.Н.<sup>1,2</sup>,  
Моисеева О.В.<sup>4</sup>, Довгалюк И.Ф.<sup>5</sup>, Старшинова А.А.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

<sup>2</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

<sup>3</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень

<sup>4</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ижевск

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

## INNOVATIVE APPROACH TO DETECTION AND DIAGNOSIS OF TB IN CHILDREN

Chugaev Y.<sup>1,2</sup>, Tulkova T.<sup>3</sup>, Golubev, D.<sup>1,2</sup> Moiseeva O.<sup>4</sup>, Dovgaluk I.<sup>5</sup>, Starshinova A.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Ural scientific research Institute of Phthisiopulmonology, Ekaterinburg

<sup>2</sup>Ural state medical University, Ekaterinburg

<sup>3</sup>Tyumen state medical Academy, Tyumen

<sup>4</sup>Izhevsk state medical Academy, Izhevsk

<sup>5</sup>Saint-Petersburg research Institute of Phthisiopulmonology

**Резюме.** Представлены материалы трех защищенных и утвержденных докторских диссертаций, посвященных индивидуализации подходов к угрожаемым по развитию туберкулеза и заболевшим туберкулезом детям на социально-организменном, клеточном и молекулярно-генетическом уровнях. Предложены варианты работы с подпадающими под изученные позиции контингентами детей и подростков, основанные на инновационных компьютерных технологиях. Приведены примеры инновационных приемов в практику педиатров и фтизиопедиатров.

**Ключевые слова:** индивидуализация диагностики, выявление туберкулеза у детей, подростков

**Summary.** Article is founded on material from three doctoral dissertations dedicated to individualization of approach to children who in risk of TB or already have the disease at the socially-organismic, cellular or molecular-genetic levels. Concerning the options of work with children and adolescent groups falling under the category described, we offered specific suggestions based on the innovative computer technologies. In the article we provided examples of innovative methods which could be implemented in pediatric and phthisiopediatric practice.

**Key words:** diagnosis individualization, TB detection in children, adolescent

Со времен существования Советского Союза, в России сложилась система массового обследования населения на туберкулез. Детям поголовно проводилась туберкулинодиагностика, а взрослым – флюорография органов грудной клетки. Проведение вышеперечисленных приемов позволяло выявлять заболевших и угрожаемых по туберкулезу лиц, но мероприятия были достаточно затратными. Так, при флюорографическом обследовании населения редко выявлялось более 0,7% от обследованных,

туберкулинодиагностикой от 0,7% до 1,5%. Таким образом, существующий процесс выявления туберкулеза не содержит и не содержит элементов индивидуализации подходов к пациенту, кроме того, не существовало технологий прогнозирования возможного перехода латентного туберкулеза в клинически выраженный [1, 2, 3, 12, 13, 14].

Третье тысячелетие с возможностями широкого использования инновационных компьютерных технологий, математизацией событий, погружения в иммунологические и молекулярно-генетические особенности взаимоотношений «МБТ – организм человека», дало новые знания, позволяющие достаточно успешно на основании медико-социальных, иммунологических и молекулярно-генетических позиций конкретных лиц определять их индивидуальный риск развития туберкулезной инфекции, организовывая персонализированные упреждающие профилактические мероприятия. [4, 10, 11]

Материалами для настоящей статьи послужили научные данные трех охраноспособных и патентносодержащих докторских диссертаций, защищенных в течение трех последних лет в г. Москве, Екатеринбурге и Санкт-Петербурге, выполненных на социально-организменном, клеточном и молекулярно-генетическом уровнях. Диссертационные исследования объединяет идея оптимизации организации противотуберкулезных мероприятий среди детей и подростков, замыкающаяся, в конечном итоге, на индивидуализации подходов к личности, которой туберкулез еще только угрожает или уже случился. [5, 6, 8, 9, 10]

Во фтизиатрии, как в никакой другой медицинской специальности изучены обстоятельства, сопровождающие возникновение и развитие туберкулеза: это и преморбидный фон заболевшего, характер его жизненных условий от рождения до возникновения туберкулеза. Авторами сделана попытка из 21 фактора риска, упоминаемыми в медицинской документации 600 детей, состоящих на диспансерном наблюдении в IV и VI группах учета, путем ранжирования выделить ведущие и определить их значимость во фтизиатрическом будущем ребенка применив дискриминантный анализ и рассчитав интегральный показатель, отображающий степень возможного влияния на развитие специфического процесса, получены нормированные коэффициенты, позволившие рассчитать степень риска развития специфического прогресса, а полученная информация позволила распределить детей по степени риска развития туберкулезной инфекции: сверхвысокий, высокий, средний и низкий (таблица 1).

**Таблица 1 - Критерии оценки степеней риска в зависимости от величины интегрального показателя**

Показатель	Сверхвысокий	Высокий	Средний	Низкий
I с установленным контактом	0,6-0,15	0,14-0,05	0,04-0,01	0,009-0,000
II с неустановленным контактом	0,51-0,13	0,12-0,05	0,04-0,02	0,01-0,004

Исследования, подтвержденные динамическим наблюдением, выявили, что в I подгруппе сверхвысокую степень риска имели 23,0%, высокую степень риска 40,0%, среднюю степень 20,0%, низкую степень риска 17,0% детей и подростков. Во II группе сверхвысокую степень риска имели 15,0% пациентов, высокую – 25,0%, среднюю – 15,0% и низкую степень риска 45,0% детей и подростков.

Реальное использование полученной информации позволяет за полторы-две минуты определить отношение пациента к той или иной степени риска по туберкулезу, воспользовавшись компьютерной программой МОХ, имеющей свидетельство государственной регистрации № 2012613756 [4]. На рисунке 1 представлена входящая информация о пациенте, на рисунке 2 – выходящая информация, позволяющая организовывать нужные для данного пациента мероприятия.

Мох: Новый больной

Регистрация нового больного

Факторы

- низкий уровень образования родителей
- недостаточная продолжительность химиопрофилактики
- низкий материальный уровень семьи
- миграция в анамнезе
- наличие хронической сопутствующей патологии у ребенка или подростка
- вредные привычки родителей
- неконтролируемая химиопрофилактика
- неблагоприятные жилищно-бытовые условия
- наличие необследованных лиц в семье флюорографически 2 и более лет
- низкие дозы противотуберкулезных препаратов для химиопрофилактики
- неполная семья
- проживание в сельской местности
- амбулаторное проведение химиопрофилактики

Далее

OK Cancel

**Рисунок 1. - Главная входящая информация о больном. Факторы риска**

Мох: Новый пациент

Регистрация нового пациента

Общая информация Факторы **Заключение**

Сверхвысокая степень риска, I подгруппа

Суммарный коэффициент:  
0.26

Группа риска:  
Группа 1

Печать

OK Cancel

I. Необходимо знать всех детей на участке из очагов.  
 II. Своевременная санация хронических очагов инфекции.  
 III. Первоочередное оздоровление детей, находящихся в контакте и имеющих хроническую патологию, а также ЧБД в санаториях.  
 IV. Своевременное лечение любой соматической патологии в условиях санатория.  
 V. Санпросветработа, направленная на повышение санитарной грамотности в отношении туберкулеза.  
 VI. Посещение очагов не реже 1 раз в 3 месяца.

**Рисунок 2 - Выходящая информация о больном. Заключение**

Таким образом, математико-статистическое исследование, казалось бы, давно известных фактов – факторов риска развития туберкулезной инфекции, после их ранжирования по значимости, плюс инновационные компьютерные технологии качественно меняют менталитет специалиста, будь то врач первичной медико-санитарной службы или фтизиопедиатр. Специалист имеет возможность объективизировать составляющую своего влияния на конкретного пациента, перераспределить время и ресурсные возможности на детей со сверхвысоким и высоким риском развития туберкулезной инфекции. Таким образом, индивидуализация диспансерной работы на социально-организменном уровнях и реальна, и необходима.

Появившиеся в последние десятилетия возможности изучения и мониторинга позиций иммунологического гомеостаза, замыкающихся на уровнях клеток и межклеточных ассоциаций, позволили изучить иммунологический профиль по 37 иммунологическим

переменным у 161 ребенка с клиническим выражением туберкулезом и у 62 пациентов с латентным туберкулезом, проявившимся только измененной туберкулиновой чувствительностью.

В условиях практики чрезвычайно сложно выделить из массы иммунологических переменных главные критерии, которые бы определяли характер течения специфического процесса и его прогноз, но как рабочая была принята гипотеза о влиянии иммунологических механизмов, сопровождающих развитие и течение специфического процесса, что и нашло подтверждение в процессе исследований [8, 11].

У пациентов с неблагоприятным течением туберкулеза выявлено увеличение уровня лейкоцитов ( $p < 0,05$ ) и иммуноглобулинов класса IgA ( $p < 0,05$ ), а повышенная концентрация последнего при гиперпродукции низкомолекулярных иммунных комплексов ( $p < 0,05$ ) предполагала активацию лимфоцитов по Th -2 пути иммунного ответа.

У пациентов с гладким течением экспрессия молекул CD8<sup>+</sup> на поверхности лимфоцитов способствовала продукции цитокинов Th -1 типа и повышению рецепторов CD5<sup>+</sup>, являющихся ко-стимулирующими в синтезе IL -2. Наоборот, снижение рецепторов CD5<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> на лимфоцитах этих пациентов свидетельствовало об угнетении Th -1 пути иммунного ответа, т.е. выявлено наличие косвенных признаков активации Th -2 и угнетении Th -1 вариантов иммунного ответа.

Определены иммунологические переменные – CD8<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, ЦИК 7,5%, Leu, IgA, которые выступили в роли главных претендентов, характеризующих течение инфекционного процесса при туберкулезе. Они легли в основу формирования уравнений для двух канонических классифицирующих функций: прогнозирования гладкого и осложненно текущего процесса.

Разработанные методологические подходы прогнозирования течения туберкулезной инфекции у детей легли в основу выработки иммунологических критериев перехода латентного туберкулеза у детей в клинически выраженный, что позволило индивидуализировать тактику ведения пациентов.

В ходе исследования 62 клинически здоровых пациентов с измененной туберкулиновой чувствительностью и 161 больного с клинически выраженным туберкулезом определены различные экспрессии – CD8<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> на поверхности лимфоцитов, соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, количество палочкоядерных нейтрофилов, эозинофилов и представление молекул CD14<sup>+</sup> на моноцитах, уровень спонтанного теста восстановления нитросинего тетразолия NST сп, IgA, IgM, IgE, кортизола и ЦИК 7,5%, ЦИК 5%. На очередном этапе дискриминантного анализа с использованием z-значений, из 16 показателей отобраны только пять: CD14<sup>+</sup>; NST сп; ЦИК 7,5%; CD14<sup>+</sup> и кортизол, претендующих на роль главных критериев трансформации латентного туберкулеза в клинически выраженный.

Созданный иммунологический скрининг реализован в электронной таблице «EXCEL». Медицинский работник должен заполнить только 4 столбец табл. 2, вставив фактическое значение показателей, полученных в ходе лабораторного исследования ребенка. Все остальные действия выполняются автоматически с помощью формул, «зашитых» в электронную таблицу. Затем, в зависимости от суммы набранных баллов, ребенок относится к той группе, где он набрал большее количество баллов (табл. 2).

**Таблица 2 - Иммунологический скрининг определения принадлежности пациента**

Показатели	Риск развития туберкулеза		ФИО данные пациента	Прогноз пациента заполняется автоматически	
	Высокий	Отсутствует		Риск высокий	Риска нет
1	2	3	4	5	6
CD14 <sup>+</sup>	1,087928	1,033075		103,5708	98,34873
NST сп	-0,06494	-0,1002		-3,11732	-4,80977
ЦИК 7,5%	0,084577	0,050673		12,26373	7,347539
IgE	0,007352	0,004278		0,066168	0,038505
Кортизол	0,009401	0,006463		3,318542	2,281345
(Константа)	-54,6288	-44,1056		-54,6288	-44,1056
Сумма баллов				61,47308	59,10079

Среди 49 детей, наблюдавшихся в VI-A и VI-B группах диспансерного учета, иммунологические признаки, характерные для активного туберкулезного процесса, имели 30 (61,2±7%), что объективизировало целесообразность в проведении превентивной терапии. У 19 человек из VI-A и VI-B подтверждено отсутствие иммунологических признаков клинически выраженного туберкулеза, но у 7 из них установлен контакт с больным туберкулезом, что требовало проведения ХП. 12 детей (24,5%) с изменением туберкулиновой чувствительности, без иммунологических признаков клинически выраженного заболевания и без установленного контакта в приеме ПТП не нуждались.

Таким образом, построенные на основе выбранных иммунологических показателей уравнения классифицирующих дискриминантных функций позволили строго формализовать данные и с достаточно высокой точностью классифицировать пациентов по исследуемым группам, что может служить обоснованием целесообразности иммунологического прогнозирования развития туберкулеза у детей с измененной туберкулезной чувствительностью, а прогностическими критериями перехода латентного туберкулеза в клинически выраженный считать CD14<sup>+</sup>, NST сп, ЦИК 7,5%, IgE, кортизол, а прогнозировать осложненное течение туберкулеза позволяют параметры CD8<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, ЦИК 7,5%, Leu, IgA.

Научные данные, полученные на уровне проникновения в клеточные механизмы взаимодействия макро- и микроорганизмов, новые информационные технологии, математизация событий, также дают информацию, позволяющую индивидуализировать лечебно-профилактические мероприятия при риске развития активной туберкулезной инфекции у детей: где-то их усиливать, упреждая нежелательные последствия, где-то обходиться лишь режимными моментами.

Еще задолго до раскрытия тайн современной генетики, когда понятие геном было чем-то эфемерным, а понятие ген умозрительным, наши фтизиатрические пращурсы наблюдали, что туберкулез у особей с рыжим цветом волос протекает существенно тяжелее и чаще заканчивается летально, чем у людей с другим окрасом волос, а у лиц с радужной оболочкой зеленого цвета туберкулеза, как правило не бывает, возникла гипотеза о генетической детерминации туберкулезной инфекции в человеческой популяции.

С ростом уровня знаний по обсуждаемой проблеме, появлением технологий

определения генотипа людей возникла реальная возможность исследования взаимосвязи аллелей гена HLA – DRB1\* среди детей с различными проявлениями туберкулеза. И здесь необходимо отметить существенную роль ученых Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии [5,9]. Исследования особенностей распределения аллелей гена HLA – DRB1\* у 180 детей из семейного и неустановленного контакта с различными проявлениями туберкулезной инфекции выявили, что у больных туберкулезом детей определяется высокая частота \*04 аллеля гена HLA – DRB1\* по сравнению здоровых по туберкулезу с группой инфицированных лиц.

Как следует из данных таблицы 3, предполагающая роль \*04 аллеля в развитии заболевания подтверждена и при расчете показателей относительного риска (RR=2,17) и этиологической фракции (EF= 0,19), в то время как достоверно реже определялись \*07 и \*15 аллели генотипа HLA – DRB1\* среди инфицированных здоровых детей, что однозначно указывает на протективную роль названных аллелей, а низкие значения RR – менее 1,0 – позволили рассчитать показатели превентивной фракции (RF), которые составили 0,15 и 0,12 соответственно, подтвердив их протективное значение.

**Таблица 3 - Распределение аллелей гена HLA – DRB1\* у больных туберкулезом детей (II (А+Б)) в сравнении с группой контроля**

HLA специфичность	Распределение аллелей в группах (% , n)		X <sup>2</sup>	p	RR	EF (%)	PF (%)
DRB1*01	28,6 (28)	24,0 (84)	0,74	-	-	-	-
DRB1*03	11,2 (11)	16,5 (57)	1,62	-	-	-	-
DRB1*04	36,7 (36)	21,1 (73)	10,08	p<0,01	2,17	0,19	-
DRB1*07	14,3 (14)	27,5 (95)	7,15	p<0,01	0,44	-	0,15
DRB1*08	6,1 (6)	6,1 (21)	0,001	-	-	-	-
DRB1*09	4,1 (4)	2,3 (8)	0,9	-	-	-	-
DRB1*10	1,1 (1)	2,6 (9)	0,86	-	-	-	-
DRB1*11	22,4 (22)	22,3 (77)	0,001	-	-	-	-
DRB1*12	6,1 (6)	4,1 (14)	0,7	-	-	-	-
DRB1*13	28,6 (28)	23,7 (82)	0,97	-	-	-	-
DRB1*14	0	3,8 (13)	3,79	-	-	-	-
DRB1*15	18,4 (18)	28,3 (98)	3,92	p<0,01	0,56	-	0,12
DRB1*16	7,1 (7)	7,2 (25)	0,001	-	-	-	-

Содержание таблицы 4 свидетельствует, что значимые в развитии туберкулезной инфекции аллели DRB1\* у детей имеют четкое распределение в виде снижения частоты встречаемости \*07, \*15 аллелей DRB1\* у больных туберкулезом детей в сравнении с инфицированными МБТ, что значительно ниже, чем у пациентов с генерализованными формами туберкулеза.

**Таблица 4 - Распределение аллелей гена HLA – DRB1\* в группах обследованных детей**

HLA специфичность	Распределение аллелей в группах А+Б (% , n)			
	Инфицированных МБТ (I подгруппа) (n=90)	Больные туберкулезом (II подгруппа) (n=98)	Больные туберкулезом	
			ТОД (n=51)	Генерализованный туберкулез (n=47)
DRB1*01	26,7 (24)	28,6 (28)	32,8 (24)	14,8(4)
DRB1*04	16,7(15)	36,7 (36)	36,9 (27)	33,3 (9)
DRB1*07	21,1 (19)	143(H)	10,9(8)	3,7(8)
DRB1*15	224 (20)	18,4(18)	19,2 (14)	11,1(3)

Полученные данные определяют предрасположенность к заболеванию при наличии в генотипе DRB1\*04 аллеля, что увеличивает риск развития туберкулеза органов дыхания (ТОД) у инфицированных МБТ детей, а лица с \*07 и \*15 аллелями являются защищенными от развития туберкулеза, что подтверждено данными, полученными при сравнении генотипов HLA-DRB1\* у пациентов из семейного очага туберкулезной инфекции.

Проведено сравнение генотипов HLA- DRB1\* у 82 взрослых родственников детей из семейного очага инфекции, среди которых 56 больных туберкулезом и 26 здоровых. Распределение аллелей гена HLA-DRB1\* сравнивали у родственников больных туберкулезом детей и группы контроля, а также с генотипом пациентов АН подгруппы. У больных туберкулезом родственников установлена редкая частота распределения \*07 аллеля (1,8% против 27,5%, где  $\chi^2 = 17,47$ ,  $p < 0,01$ ), который также редко встречается во ПА подгруппе. Расчет показателей относительного риска (RR=0,04) и превентивной фракции (PF=0,19), как и у детей, доказывает его протективную (предрасполагающую) роль в развитии туберкулеза.

Полученные результаты позволяют формировать группу высокого риска по развитию туберкулеза у детей из семейного очага инфекции при наличии в генотипе \*04 аллеля гена HLA- DRB1\*.

Таким образом высказанная когда-то гипотеза о генетической детерминантности туберкулезной инфекции обрела статус концепции, доказав причастность молекулярно-генетических механизмов к восприимчивости/невосприимчивости у детей к туберкулезу.

Представленное выше исследование есть высший пилотаж современной медицинской науки и он, несомненно, будет углубляться, совершенствоваться и внедряться в практику, а практический выход исследования огромен, так как позволяет персонализировать действия педиатров и фтизиопедиатров в зависимости от генотипа ребенка.

**Заключение.** Отчетливо понимая, что в большой стране России с разнокачественным ресурсным и кадровым обеспечением, единые требования к фтизиопедиатрической службе не могут быть одинаково полноценно реализованы. Мы, тем не менее, считаем, что уже сегодня многие территории или их части в пилотном исполнении примут наши предложения. Безальтернативно, что будущее за индивидуализацией управления рисками развития туберкулеза у детей и подростков будь они социально-организменного, клеточного или молекулярно- генетического уровней, тем более, что инструментом управления рисками становятся современные доступные инновационные компьютерные технологии.

Только замкнув круг комплексного подхода к каждой конкретной личности с вышеизложенных позиций, можно с большой степенью достоверности прогнозировать риск как инфицирования микобактериями туберкулеза, так и перехода туберкулеза латентного в клинически выраженный, приняв адекватные упреждающие профилактические действия. Мы убеждены, что предложенные выше подходы к организации противотуберкулезной помощи детям и подросткам смогут привести к научно-практическому прорыву при решении

достаточно остро существующей проблемы – прогнозированию риска развития туберкулезной инфекции у подрастающего поколения с параллельным адекватным управлением рисками.

### Литература

1. Аксенова В.А., Севастьянова Т.А. Туберкулез у детей и подростков в России. Лечащий врач. 1: 36-39.
2. Голубев Д.Н. Выявление больных туберкулезом органов дыхания из контингентов повышенного риска, сформированных с помощью компьютерной технологии. Автореферат дис. ... д-ра мед. наук, Москва. 1999.
3. Моисеева О.В. Инновационная модель системы управления рисками заболевания туберкулезом у детей и подростков. Автореферат дис. д-ра мед. наук, Екатеринбург. 2013: 1-47.
4. Моисеева О.В. Российская Федерация. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2012613756 МОХ, заявка № 2012611389 от 20.04.2012.
5. Моисеева О.В. Свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности. Программа для ЭВМ: определение степени риска на туберкулез у детей и подростков, от 23.03.2010.
6. Павлова М.В., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф., Павлова И.Е., Бубнова Л.Н. Распределение HLA – DRB1 у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких. 2011; 5: 92-93.
7. Приказ Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
8. Кашуба Э.А., Козлов Л.Б., Тюлькова Т.Е., Карначев А.С., Чугаев Ю.П. Патент на изобретение № 2367952 «Способ экспресс-диагностики туберкулезной инфекции». Российская Федерация.
9. Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Корнеева Н.В., Павлова М.В., Довгалюк И.Ф. Патент № 2473090. Российская Федерация, МПК, J01N 33/53, J01N 33/04, A61B 6/02. «Способ диагностики туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной группы у детей». Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии., № 2010152399/15 от 20.01.2013, Бюл. № 18.
10. Старшинова А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика). Автореферат дис. ... д-ра мед. наук, Санкт-Петербург; 2013.
11. Тюлькова Т.Е. Совершенствование диагностики и профилактики туберкулезной инфекции у детей старшего возраста и подростков. Автореферат дис. д-ра мед. наук, Москва; 2010.
12. Туберкулез в Российской Федерации. Аналитический обзор статистических показателей, исследуемых в Российской Федерации. 2010: 57, 104-105.
13. Чугаев Ю.П. Туберкулез у детей раннего возраста. Автореферат дис. ... д-ра мед. наук, Москва; 1988.
14. Чугаев Ю.П. Детские инфекционные болезни: руководство. Часть II. Под ред. В.В. Фомина, Э.А. Кашубы, М.О. Екатеринбург-Тюмень, Уральская государственная медицинская академия, 2001:1-608.

### Автор, ответственный за переписку:

Чугаев Юрий Петрович – главный научный сотрудник лаборатории организации противотуберкулезной работы и информационного обеспечения  
ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор сот. тел. +7 9122000749