

УДК 616.5-002.5-021.5:159.98:616-002.5-072-053.2:614.8.026.1

Н.С. Колесник¹,
С.К. Таран²,
С.С. Федосова²

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ВНУТРИКОЖНЫХ ТЕСТОВ СО СТАНДАРТНЫМ ТУБЕРКУЛИНОМ (ПРОБА МАНТУ) И С АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ (АТР-ТЕСТ) У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП РИСКА ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»¹
кафедра фтизиатрии

(зав. – к. мед. н., доц. Н.С. Колесник)

ул. Дзержинского, 9, Днепр, 49044, Украина

КУ «Днепропетровское областное клиническое

лечебно-профилактическое объединение «Фтизиатрия» ДОС»²

ул. Бехтерева, 12, Днепр, 49115, Украина

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»¹

Department of Phthisiology

Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

e-mail: natalyakolesnik11@gmail.com

CI «Dnepropetrovsk Regional Clinical Treatment and Prophylactic Association "Phthisiology"» DRC»²

Bechtereva str., 12, Dnipro, 49115, Ukraine

Ключевые слова: туберкулиновая чувствительность, аллерген туберкулезный рекомбинантный, группы риска, информативность теста

Key words: tuberculin sensitivity, allergen tuberculosis recombinant, risk groups, informative test

Реферат. Порівняльна оцінка результатів внутрішньошкірних тестів зі стандартним туберкуліном (проба Манту) і з алергеном туберкульозним рекомбінантним (АТР-тест) у дітей з груп ризику по туберкульозу. Колісник Н.С., Таран С.К., Федосова С.С. Метою нашого дослідження було вивчення інформативності внутрішньошкірних проб зі стандартним туберкуліном та з алергеном туберкульозним рекомбінантним у дітей зі встановленого і невстановленого контакту з хворим на туберкульоз. Було проаналізовано результати шкірних тестів – проби Манту і тесту з алергеном рекомбінантним у 759 дітей, які мешкали в осередках туберкульозної інфекції (перша група) та в 1006 дітей зі здорового оточення (друга група). Аналіз результатів проби Манту в дітей обох груп не виявив достовірних відмінностей у частоті позитивних реакцій та інтенсивності туберкулінової чутливості: найбільш часто реєструвалися реакції зі слабкою та помірною чутливістю до туберкуліну. Проте результати проби з АТР достовірно відрізнялись у групах спостереження: серед контактних у три рази частіше реєструвалися позитивні реакції - у 422 (55,6%), ніж у дітей зі здорового оточення - у 172 (17,1%), $p < 0,05$. Ступінь інтенсивності чутливості до АТР у контактних дітей достовірно вище, ніж у дітей зі здорового оточення, про що також свідчить середній розмір інфільтрату - $(15,7 \pm 0,3)$ мм і $(13,4 \pm 0,3)$ мм відповідно, $p < 0,05$. При проведенні комп'ютерної томографії грудної порожнини в пацієнтів з позитивною та сумнівною реакцією на тест з АТР додатково було виявлено зміни в легенях або внутрішньогрудних лімфатичних вузлах (ВГЛВ) у 213 осіб (12,0%), тоді як при використанні стандартних променевих методів зміни реєструвались лише в 43 дітей (2,4%), $p < 0,05$.

Abstract. Comparative evaluation of results of intraskin tests with standard tuberculin (Mantoux test) and Allergen Tuberculosis Recombinant (ATR-test) in children from risk groups for tuberculosis Kolisnyk N.S., Taran S.K., Fedosova S.S. The aim of our study was to investigate informative value of intradermal tuberculin tests with standard tuberculin and with allergen tuberculosis recombinant (ATR) in children with established and nonestablished contact with TB patients. The results of skin tests - Mantoux test and test with allergen tuberculosis recombinant (ATR) of 759 children who lived in the centers of tuberculosis infection (first group) and 1006 children from a healthy environment (second group) were analyzed. Analysis of results of Mantoux test in children of both groups revealed no significant differences in the frequency of positive reactions and intensity of tuberculin sensitivity: the most often reactions with mild to moderate sensitivity to tuberculin were recorded. However, the results of tests with ATR differed significantly between groups of observation: among contact children positive responses were recorded three times more often - in 422 (55.6%) than in children from a healthy environment - in 172 (17.1%), $p < 0,05$. The degree of intensity of sensitivity to ATR in contact children was significantly higher than in children from a healthy environment; this is testified by average size of infiltration - $(15,7 \pm 0,3)$ mm and $(13,4 \pm 0,3)$ mm, respectively, $p < 0,05$.

When conducting CT scan of the chest in patients with positive and doubtful reactions to ATR, additionally changes in the lungs or intrathoracic lymph nodes were detected in 213 individuals (12.0%), while using standard radiation methods changes were registered only in 43 children (2.4%), $p < 0,05$.

На сегодняшний день эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Украине остается сложной и неоднозначной [5, 10]. На фоне наметившейся стойкой тенденции к снижению заболеваемости в целом отмечается неуклонный рост лекарственно-резистентных форм туберкулеза, ко-инфекции ТБ/ВИЧ, случаев рецидива заболевания, рост распространенных деструктивных процессов, случаев поздней диагностики, существенный рост заболеваемости туберкулезом среди молодых женщин, что не могло не отобразиться на показателях детской заболеваемости туберкулезом [6]. Ситуацию также отягощают многочисленные дефекты, допущенные в работе общей лечебной сети по раннему выявлению инфицирования и заболевания туберкулезом у детей, низкое качество профилактических мероприятий, осуществляемых в учреждениях фтизиатрической службы [7]. В этих условиях особенно важным является правильное формирование групп риска по заболеванию и выявление детей с латентной туберкулезной инфекцией, выделение лиц с наибольшим риском заболевания из всего числа инфицированных [3, 8].

Единственным методом, позволяющим выявить туберкулезную инфекцию у детей на ранних стадиях, является стандартная внутрикожная туберкулиновая проба Манту. Однако из-за низкой специфичности пробы и, соответственно, высокой частоты ложноположительных реакций в результате перекрестной сенсибилизации организма вакцинным штаммом *M. bovis* BCG, инфицированности другими нетуберкулезными микобактериями, информативность теста, по данным разных авторов, колеблется в пределах 41-60% [8, 11].

На рубеже двух тысячелетий учеными Cole S. et al., 1998; Supply P., et al. 2000 был расшифрован геном микобактерий, в результате чего идентифицированы генетические маркеры, обеспечивающие вариабельность *M. tuberculosis* и позволяющие отличить вирулентный штамм от невирулентного и других представителей семейства микобактерий. Этими генетическими маркерами выявились антигены ESAT-6 (early secreted antigenic target) и CFP-10 (culture filtrate protein), которые были использованы для разработки и внедрения новых иммунологических тестов со специфическими рекомбинантными белками CFP-10 и ESAT-6 [9, 11, 12].

В ряде противотуберкулезных учреждений Украины с 2010 года использовался кожный иммунологический тест с рекомбинантным туберкулином, в состав которого входят вышеуказанные антигены CFP-10 и ESAT-6 – тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [2, 3]. Результаты исследований [1, 2] показали преимущества данного теста в диагностике различных проявлений туберкулезной инфекции в сравнении со стандартной пробой Манту. Особенно актуально применение современных тестов у детей, которые проживают в очагах туберкулезной инфекции или имели различной степени родства контакты с больными туберкулезом, в т.ч. в прошлом [2, 4].

Целью нашего исследования было изучение информативности внутрикожных проб со стандартным туберкулином (проба Манту) и с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтест) у детей из установленного и неустановленного контакта по туберкулезу для ранней диагностики туберкулезной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведено обследование 1765 детей в возрасте от 1 до 17 лет, среди которых 82,7% составили дети в возрасте от 1 до 14 лет (1460 детей) и 305 детей (17,3%) подросткового возраста 15-17 лет. Обследование включало общепринятый комплекс клинико-рентгенологических, лабораторных методов, туберкулинодиагностику: тщательный клинический осмотр, детальный сбор анамнеза жизни и установления факторов риска, анализ результатов пробы Манту за предыдущие годы и данных о вакцинации и ревакцинации БЦЖ, общий анализ крови, мочи, стандартное рентгенологическое обследование (обзорная рентгенограмма в прямой проекции и томограмма через корневой срез). Дополнительно всем детям с положительной пробой Манту проводился тест с АТР (Диаскинтест), мультиспиральная компьютерная томография органов грудной полости и средостения (МСКТ). Результаты кожных тестов оценивали согласно принятой в Украине классификации результатов пробы Манту и инструкции к препарату АТР.

Для оценки информативности теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным все дети были разделены на 2 группы: инфицированные из очагов туберкулезной инфекции или имевшие в анамнезе контакт с больным

(759 детей, I группа, средний возраст составил $7,8 \pm 0,2$ года) и инфицированные дети из здорового семейного окружения (1006 детей, II группа, средний возраст $8,1 \pm 0,3$ года). Среди последних, у 540 детей (53,7%) диагностировали «вираж» туберкулиновой пробы, у 231 (23,0%) – нарастание чувствительности к туберкулину, у 121 (12,0%) – стойкие гиперергические пробы, еще у 114 детей (11,3%) – инфицирование с монотонным характером чувствительности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ сведений о контакте установил, что 75,9% детей проживали в семейных очагах инфекции, каждый пятый ребенок (19,6%) имел множественные семейные контакты, из очагов смерти – 11,3% контактных детей. Большая часть детей I группы (633 детей или 83,4%) указывали на контакт с бактериовыделителями, из которых каждый третий имел лекарственную устойчивость к основным противотуберкулезным препаратам изониазиду и рифампицину (мультирезистентность (МРТБ) – 209 случаев (33,0%)). В семьях с низким материальным достатком проживали 357 (47,0%) детей I группы; в плохих

социально-бытовых условиях – 20,3%, в неполных семьях – 24,1%, в многодетных – 14,9%.

Анализ результатов туберкулиновых проб у контактных лиц и у детей из здорового окружения не выявил достоверных различий в интенсивности туберкулиновой чувствительности. Наиболее часто в сравниваемых группах регистрировались реакции со слабой (5-9 мм) и умеренной чувствительностью к туберкулину (10-14 мм), при этом средний размер папулы составил $12,8 \pm 0,4$ мм и $12,5 \pm 0,2$ мм соответственно в группах, $p > 0,05$.

При оценивании результатов пробы с АТР в группах наблюдения определялись достоверные различия: среди контактных чаще регистрировались положительные реакции – у 422 (55,6%) детей, у детей из здорового окружения – у 172 (17,1%), $p < 0,05$. Степень интенсивности чувствительности к АТР у детей из контактов достоверно выше, чем у детей из здорового окружения, о чем также свидетельствует средний размер инфильтрата – $15,7 \pm 0,3$ мм и $13,4 \pm 0,3$ мм соответственно ($p < 0,05$). В таблице 1 представлены результаты пробы с АТР у детей из установленного (I группа) и неустановленного контакта (II группа).

Таблица 1

Результаты пробы с АТР у детей в зависимости от наличия контакта

Результаты пробы с АТР	I группа, n=759		II группа, n=1006,	
	абс.	%	абс.	%
Отрицательный	337	44,4*	776	77,1
Сомнительный (только гиперемия)	23	3,3	59	5,8
Положительный 1-14 мм	156	20,6*	110	10,9
Гиперергический ≥ 15 мм	243	32,0*	62	6,2
Средний размер папулы, мм	$15,7 \pm 0,3^*$		$13,4 \pm 0,3$	

Примечание. * - разница между показателями достоверная, $p < 0,05$.

По мере давности контакта отмечена следующая зависимость выраженности туберкулиновых проб и реакций на тест с АТР. Так, при длительности контакта от 4 мес. до 2 лет достоверно увеличивается частота встречаемости интенсивных (15-16 мм) реакций – с $9,1 \pm 0,4\%$ до $17,8 \pm 0,8\%$ и гиперергических реакций – с $9,1 \pm 0,4\%$ до $28,6 \pm 1,2\%$ по сравнению с данными туберкулиновых проб при установлении контакта,

$p < 0,05$. В дальнейшем, при длительности контакта более 2 лет отмечается снижение интенсивности туберкулиновых проб: гиперергические реакции регистрируются всего лишь в $18,7 \pm 0,8\%$ случаев при длительности контакта 2-4 года и в $20,1 \pm 1,1\%$ случаев – при длительности контакта свыше 4 лет. В то же время отмечается увеличение частоты умеренных реакций – до $37,5 \pm 0,8\%$ (давность контакта от 2 до 4 лет) и до

46,7±1,3% случаев (давность контакта от 4 лет и более). В целом, следует отметить, что по мере давности контакта у детей сохраняются преимущественно умеренные положительные реакции на пробу Манту.

В отличие от характера туберкулиновых проб, интенсивность реакций на тест с АТР по мере длительности контакта достоверно увеличивается за счет частоты регистрации высоко положительных (с 5,4±0,4% при установлении контакта до 18,7±0,9% – при давности контакта от 2-

х до 4-х лет) и гиперергических реакций (с 26,4±1,1% до 43,7±3,6%), $p < 0,05$. Следует указать, что при длительности контакта свыше 4-х лет, среди наблюдаемых детей (66 человек) регистрировались только лишь интенсивные (10-14 мм) – у 28 детей (42,4%) и гиперергические реакции на пробу с АТР – у 38 детей (57,5%).

В таблице 2 представлены результаты пробы с АТР у детей II группы (из здорового окружения) в зависимости от характера туберкулиновых реакций.

Таблица 2

Результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) у детей из неустановленного контакта

Интенсивность теста с АТР	Выраж пробы, n=540		Нарастание инфициров., n=231		Стойкие гиперпробы=121		Монотон. характер n=114	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отрицательный	447	82,8	170	73,6	50	41,3	109	95,6
Сомнительный	36	6,7	14	6,1	4	3,3	5	4,4
1-4 мм	20	3,7	9	3,9	3	2,5		
5-9 мм	20	3,7	8	3,4	2	1,6	-	-
10-14 мм	17	3,1	18	7,8	13	10,7		
>15 мм	-	-	12	5,2	50	41,3	-	-
Размер папулы, мм	9,3±0,2		13,2±0,2		17,3±0,3		-	

Как видно из таблицы, у преимущественного числа детей II группы, положительно реагирующих на туберкулин, регистрируются отрицательные реакции на пробу с АТР – у 776 детей (77,1 %). Т.е. большая часть детей с различными изменениями чувствительности к туберкулину после тщательного клинико-рентгенологического дообследования, исключения факторов риска, локальных изменений в легких или других органах не нуждаются в назначении химиопрофилактических курсов изониазида. В то же время, 68 (56,1 %) детей со стойкими гиперергическими туберкулиновыми пробами по результатам теста с АТР требуют дальнейшего дообследования для исключения локальных проявлений специфического процесса, о чем свидетельствуют интенсивные (10,7 %) и гиперергические (41,3 %) реакции.

Детям с сомнительными и положительными реакциями на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) рекомендовано проведение мультиспиральной компьютерной томо-

графии органов грудной полости и средостения для исключения специфического процесса в паренхиматозных органах и лимфоузлах. Следует отметить, что до получения результатов пробы с АТР все дети были обследованы с помощью стандартных методов лучевой диагностики (обзорная рентгенография и томограмма через корневой срез). Патологические изменения в легких, во внутригрудных лимфоузлах (ВГЛУ) при проведении стандартных методов определялись всего лишь у 43 (2,4%) детей из обеих групп. С помощью компьютерной томографии, проведенной 306 детям, патологические изменения определялись дополнительно еще у 213 детей (12,0 % от общего числа всех обследованных, $p < 0,05$) или 32,7% среди 652 детей с положительным и сомнительным результатами на пробу с АТР. Из числа обследованных с помощью МСКТ, у 92 детей (43,2%) регистрировались изменения, характерные для активного туберкулезного процесса, еще у 62 детей (29,1%) - впервые выявлены изменения во

внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ) средостения в стадии кальцинации, у 5 детей с посттуберкулезными излеченными изменениями (2,3%) по данным МСКТ установлена реактивация туберкулезного процесса. Достоверно чаще патологические изменения определялись у детей из очагов туберкулезной инфекции – в 72,8% случаев из числа обследованных с помощью МСКТ (155 детей) или в 20,4% среди всех детей I группы. Во II группе детей, у которых выявлены изменения по результатам МСКТ (58 обследованных), большую часть составили дети со стойкими гиперергическими туберкулиновыми пробами (43 детей).

По данным КТ-исследования визуализировались увеличенные лимфоузлы корней легких, средостения в паратрахеальной (46,3%), бифуркационной (49,8%), парааортальной (20,6%) группах преимущественно в стадии гиперплазии. В стадии кальцинации туберкулезный процесс диагностировался чаще в бифуркационной (76,9%) и субаортальной (62,5%) группах лимфоузлов. В паренхиме легких определялись единичные очаговые изменения слабой и средней интенсивности (в 52,1% случаях), а также мелкие и средних размеров кальцинаты, ранее не определяемые стандартными лучевыми методами.

Таким образом, у каждого третьего ребенка с положительной реакцией на АТР определяются

разного характера изменения в легких, во внутригрудных лимфатических узлах, требующие дальнейшего анализа для определения активности туберкулезного процесса и проведения соответствующей химиотерапии.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ результатов двух внутрикожных проб свидетельствует о том, что тест с АТР обладает большей информативностью для выявления туберкулезной инфекции у детей из установленного контакта с больными туберкулезом, у которых достоверно чаще регистрируются интенсивные положительные реакции. По мере увеличения сроков давности контакта интенсивность реакций на тест с АТР возрастает за счет частоты регистрации интенсивных и гиперергических реакций, что, вероятно, свидетельствует о высокой степени напряжения реактивности макроорганизма в отношении туберкулезной инфекции и требует более длительного диспансерного наблюдения за детьми и комплексного дообследования для исключения локального процесса.

2. Использование современных лучевых методов диагностики и иммунологических тестов позволило на 12% увеличить выявление локальных изменений в легких, ВГЛУ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей / Л.В. Слогодкая, В.И. Литвинов, Я.А. Кочетков, О.Ю. Синчихина // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 20-25
2. Застосування специфічних внутрішньошкірних тестів для діагностики туберкульозної інфекції / Ю.І. Фещенко, О.І. Білогорцева, М.А. Садловська [та ін.] // Укр. пульмонолог. журнал. – 2013. – № 3, Додаток. – С. 71-75.
3. Колесник Н.С. Сравнительная оценка результатов внутрикожной пробы Манту и кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) у детей из групп риска по туберкулезу / Н.С. Колесник, Ю.В. Полякова, О.В. Конакова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 52-54.
4. Колесник Н.С. Характеристика очагов инфекции и влияние контакта на развитие туберкулеза у детей и подростков / Н.С. Колесник // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации: материалы 1-го Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров». – СПб., 2012. – С. 343-346.
5. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, С.В. Зай-

- ков [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2016. – № 1. – С. 5-9.
6. Особливості епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу у дітей в Україні / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, О.І. Білогорцева [та ін.] // Укр. пульмонолог. журнал. – 2016. – № 4. – С. 5-8.
7. Применения внутрикожных тестов для диагностики инфицирования МБТ детей из тубконтакта / О.И. Белогорцева, А.В. Стополянский, Я.И. Доценко [и др.]. // XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Казань, 2013. – С. 269-270.
8. Сиренко И.А. Информативность массовой туберкулинодиагностики / И.А. Сиренко, О.Ю. Марченко, Н.М. Подопригора // Укр. пульмонолог. журнал. – 2008. – № 3. Додаток. – С. 31-33
9. Cole S.T. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence / S.T. Cole [et al.] // 1998. - Vol. 393.- P. 537-544.
10. Global Tuberculosis Report 2015. (WHO/HTM/TB/2015.22) / Geneva: World Health Organization. - 2015.
11. Sandra M. Arend Double-blind randomized Phase I study comparing rdESAT-6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection [Text] / M. Arend Sandra [et al.] // Tuberculosis. - 2008. - Vol. 88.- P. 249-261.

12. Winner Bergstedt. First-in-Man Open Clinical Trial of a Combined rdESAT-6 and rCFP-10 Tuberculosis

Specific Skin Test Reagent / Winner Bergstedt [et al] // PloS one. - 2010. - Vol. 5. - P. 1277.

REFERENCES

1. Slogatskaya LV, Litvinov VI, Kotchetkov YaA, Sinchikhina OYu. [Possibility of a new skin test "Diaskintest" in the diagnosis of tuberculosis infection in children]. Problemi diagnostiki v pediatrii. 2011;3(2):20-25. Russian.
2. Feshchenko YuI, Bilogortseva OI, Sadlovskaya MA, et al. [Application of specific intradermal test for diagnosis of tuberculosis infection]. Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2013;3(addition):71-73. Ukrainian.
3. Kolisnyk NS, Polyakova YaV, Konakova OV. [Comparative evaluation of the results of the intraskin Mantoux test and skin test with the Allergen Tuberculosis Recombinant (Diaskintest) in children from risk groups for tuberculosis]. Tuberculosis and bolezni legkkih. 2014;8:52-54. Russian.
4. Kolesnik NS. [Characteristics of centers of an infection and the impact of contact on the development of tuberculosis in children and adolescents]. Actual problems and prospects of development of anti-TB care in the Russian Federation: proceedings of the 1st Congress of the Association «National Association of TB specialists». St. Petersburg. 2012;343-6. Russian.
5. Global Tuberculosis Report 2015. (WHO/HTM/TB/2015.22). Geneva: World Health Organization; 2015.
6. Feshchenko YuI, Melnyk VM, Zaykov SV, Veselovskiy LV, Lynnyk MI. [Current tuberculosis epidemiological situation in Ukraine]. Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2016;1:5-9. Ukrainian.
7. Bilogortseva OI, Stopolyansky AV, Dotsenko YaI, et al. [Intracutaneous tests for diagnosis of MBT infection in children from TB]. 23rd National Congress of Pulmonary Disease». Kazan. 2013;269-70. Russian.
8. Sirenko IA, Marchenko OYu, Podoprighora NM. [Informativeness of mass tuberculin diagnostics]. Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2008;3(addition):31-33. Russian.
9. Feshchenko YuI, Melnyk VM, Bilogortseva OI, et al. [Peculiarities of tuberculosis epidemiology in children in Ukraine]. Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2016;4:5-8. Ukrainian.
10. Cole S, Brosch R, Parkhill J, et al. [Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence]. Nature. 1998;393(6685):515-6.
11. Sandra M Arend, et al. [Double-blind randomized Phase I study comparing rdESAT-6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection]. Tuberculosis. 2008;88:249-61.
12. Winner Bergstedt et al. [First-in-Man Open Clinical Trial of a Combined rdESAT-6 and rCFP-10 Tuberculosis Specific Skin Test Reagent]. PloS one. 2010;5:1277.



УДК 616.12-008.331-1:502.175-085

**В.І. Кошля,
Муна Бен Абід,
Н.П. Склярєва,
І.П. Врєбіє**

ВПЛИВ БІСОПРОЛОЛУ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРИНГУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

*Запорізька медична академія післядипломної освіти
кафедра сімейної медицини
(зав. – проф. В.І. Кошля)
бул. Вінтера, 20, Запоріжжя, 69096, Україна
Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education
Department of Family Medicine
Vintera boul., 20, Zaporozhye, 69096, Ukraine*

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, добовий моніторинг артеріального тиску, бисопролол
Key words: essential hypertension, daily monitoring of arterial pressure, bisoprolol

Реферат. Влияние бисопролола на показатели суточного мониторинга артериального давления у больных с гипертонической болезнью. Кошля В.И., Муна Бен Абид, Склярєва Н.П., Врєбіє И.П. У 32 больных с гипертонической болезнью, из которых у 17 была I степень и у 15 II степень гипертонической