



Персонафицированная ранняя диагностика и прогнозирование течения туберкулезной инфекции у детей с выделением предикторов латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза

М. А. ПЛЕХАНОВА¹, В. А. АКСЕНОВА², Л. А. КРИВЦОВА¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск, РФ

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определение предикторов развития латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и туберкулеза у детей и подростков.

Материалы и методы. Проведено исследование, включающее определение индуцированного ИФН-γ и оценку генотипов полиморфного варианта гена *IFNG* (T-1488C) среди 310 детей в возрасте до 18 лет: с туберкулезом, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ) и не инфицированных МБТ.

Результат исследования. Установлено, что основными предикторами развития ЛТИ являлись медико-биологические факторы, для прогрессирования ЛТИ – социальные факторы. Маркером высокого риска развития туберкулеза (ОШ = 4,667, 95%-ный ДИ 1,24-17,62; $p = 0,008$) как при первичном (47,5%), так и вторичном (65,0%) по генезу варианту заболевания и его неблагоприятном течении является гетерозиготный генотип *IFNG* (T-1488C). Вероятный риск прогрессирования туберкулеза при данном варианте установлен на уровне 74,07% (95%-ный ДИ 63,54-82,43%).

Маркерами ЛТИ на ранней стадии являлись специфические белки: ESAT6, Rv2660c. Гибридный белок ESAT6-CFP10 определен как маркер активной туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: предикторы развития, латентная туберкулезная инфекция, туберкулез, диагностика

Для цитирования: Плеханова М. А., Аксенова В. А., Кривцова Л. А. Персонафицированная ранняя диагностика и прогнозирование течения туберкулезной инфекции у детей с выделением предикторов латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 33-39. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-33-39>

Personalized early diagnosis and prediction of the tuberculosis infection course in children identifying predictors of latent tuberculosis infection and tuberculosis

М. А. PLEKHANOVA¹, V. A. AKSENOVA², L. A. KRIVTSOVA¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to determine predictors of the development of latent tuberculosis infection (LTBI) and tuberculosis in children and adolescents.

Subjects and methods. A study was carried out, including testing induced IFN-γ and assessment of genotypes of the polymorphic variant of *IFNG* gene (T-1488C) among 310 children under the age of 18. They included children ill with tuberculosis, infected with tuberculous mycobacteria (MTB) and not infected with MTB.

Results. It was found that the main predictors of LTBI development were biomedical factors, for LTBI progression – social factors. The marker of the high risk to develop tuberculosis (OR = 4.667, 95% CI 1.24-17.62; $p = 0.008$) for both primary (47.5%) and secondary (65.0%) genesis of the disease and its unfavorable course is the heterozygous *IFNG* genotype (T-1488C). The probable risk of tuberculosis progression in this variant is found to be at the level of 74.07% (95% CI 63.54-82.43%).

At the early stage, LTBI markers were specific proteins: ESAT6, Rv2660c. The ESAT6-CFP10 hybrid protein was identified as a marker of active tuberculosis infection.

Key words: predictors of development, latent tuberculosis infection, tuberculosis, diagnosis

For citations: Plekhanova M.A., Aksanova V.A., Krivtsova L.A. Personalized early diagnosis and prediction of the tuberculosis infection course in children identifying predictors of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 1, P. 33-39. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-33-39>

Для корреспонденции:

Плеханова Мария Александровна
E-mail: peditria-pdo@mail.ru

Correspondence:

Maria A. Plekhanova
Email: peditria-pdo@mail.ru

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) определяется как состояние стойкого иммунного ответа на попавшие ранее в организм антигены *M. tuberculosis* (МБТ) при отсутствии активной формы туберкулеза (ТБ) [25].

По заключению экспертов Всемирной организации здравоохранения, базовыми элементами

«Глобальной стратегии борьбы с ТБ после 2015 г.» являются мероприятия, ориентированные на пациента. В первую очередь это вакцинация против ТБ и ранняя диагностика ТБ [25]. Обращается внимание на наличие «резервуара» ЛТИ, что важно для снижения заболеваемости ТБ [21]. Однако факторы, способствующие прогрессированию ЛТИ до

ТБ, полностью не изучены [23], а существующие методы выявления и диагностики туберкулезной инфекции у детей не всегда позволяют дифференцировать латентную инфекцию от активной [19, 22].

В настоящее время идет активный поиск биомаркеров ЛТИ для ранней диагностики и прогнозирования развития активной туберкулезной инфекции [2, 3, 7, 8, 19, 24]. При этом в условиях перехода к персонифицированной медицине исследования должны учитывать и молекулярно-генетические маркеры, влияющие на развитие и прогрессирование ТБ [5]. Считается, что в защите от ТБ немаловажная роль принадлежит генетическим факторам, в том числе регулирующим иммунные механизмы [17].

Цель исследования: разработка персонифицированной системы ранней диагностики и прогнозирования течения туберкулезной инфекции у детей.

Материалы и методы

Исследование проспективное поперечное, выполнено в период с 2014 по 2018 г. на базе КУЗ ОО «Специализированная детская туберкулезная клиническая больница», КУЗ ОО «Клинический противотуберкулезный диспансер», БУЗ ОО «Городская детская клиническая больница № 2 им. В. П. Бисяриной» г. Омска. Иммунологические и молекулярно-генетические исследования проведены на базе ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. На проведение исследований получено разрешение этического комитета ОмГМУ. Для участия детей в исследовании от родителей или их законных представителей получено добровольное информированное согласие.

Наблюдали 310 детей, из них 110 – с установленным диагнозом ТБ (группа «ТБ»), 156 – с ЛТИ (группа «ЛТИ»), 44 – не инфицированных МБТ (группа «НИ»). Всем пациентам проводили комплексную оценку состояния здоровья. Обследование включало стандартные общеклинические, клинико-рентгенологические и лабораторные исследования согласно Приказу МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. и клиническим рекомендациям по ЛТИ [15]. Оценку чувствительности к туберкулину (ППД-Л) по пробе Манту с 2 ТЕ и к аллергену туберкулезному рекомбинантному в виде кожной пробы с препаратом диаскин-тест в стандартном разведении проводили в динамике и на момент включения в исследование. Вакцинацию БЦЖ или БЦЖ-М оценивали как результативную при наличии рубца 4 мм и более и поствакцинальной аллергии.

Проведены иммунологические исследования: определение уровня ИФН- γ , спонтанного и стимулированного специфическими антигенами в цельной крови (ППД-Л, CFP32B, Rv2660c, ESAT6, 85a, ESAT6-CFP10) [9]. Для количествен-

ной оценки ИФН- γ использовали ИФА-тест-системы, предназначенные для определения ИФН- γ («Вектор-Бест», г. Новосибирск) в супернатантах. Результат оценивали в пг/мл и индексе стимуляции (и. с.). Из 310 обследованных у 169 детей провели молекулярно-генетические исследования: выделение ДНК и генотипирование полиморфных маркеров T-1488C гена *IFNG* (rs2069705). При молекулярно-генетическом анализе выделяли ДНК из периферической крови согласно инструкции к набору «ДНК-кровь» («ТестГен», Россия), с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) генотипировали полиморфный маркер T-1488C гена *IFNG*. Применяли наборы для ПЦР в модификации FLASH (производитель «ТестГен», Россия) и амплификатор iQ5 (производитель BioRad, США) согласно инструкциям производителей.

Для статистической обработки фактического материала применяли пакет прикладных программ OpenEpi, версия 3, Statistica 6,0 и StatPlusPro 5.9.8. Определяли $M \pm SEM$, доверительный интервал с уровнем $p = 0,95$ (95% CI, или 95%-ный ДИ). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (t) (при нормальном типе распределения переменных) и по критериям для множественных сравнений. Использовали однофакторный дисперсионный анализ, непараметрические критерии: Манна – Уитни (U), Краскела – Уоллиса (H), хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Анализ связи нескольких признаков осуществляли с помощью подсчета коэффициента корреляции Спирмена (r).

Для классификации информации при формировании групп по качественному и количественному сходству применяли кластерный анализ. Оценивали чувствительность и специфичность диагностических тестов с 95%-ным ДИ (CI), а также риски (коэффициент риска, RR) и отношение шансов (ОШ, или OR).

Результаты исследования

В группе «ТБ» средний возраст детей составил $9,5 \pm 0,5$ года. Заболевание ТБ у 59/110 (53,6%) детей выявлено по результатам массовой туберкулинодиагностики, из них в 13 случаях – с одновременным выявлением семейного очага ТБ. При обследовании по поводу контакта с больными ТБ диагноз установлен у 29/110 (26,4%) детей. При плановых флюорографических осмотрах выявлено 15/110 (13,6%) заболевших детей. За медицинской помощью с жалобами, характерными для поражения респираторного тракта, и симптомами интоксикационного характера обратилось 7/110 (6,4%) детей. Контакт с больным ТБ был установлен у 74/110 (67,3%) заболевших детей, в том числе тесный семейный контакт – у 47/74 (63,5%)

детей. По результатам ежегодной туберкулинодиагностики у 44/110 (40,0%) детей зарегистрировали инфицирование МБТ до трехлетнего возраста, что косвенно могло свидетельствовать о семейном или родственном контакте с больным ТБ. Пропуск раннего периода первичной туберкулезной инфекции (РППТИ) – «виража» туберкулиновых проб – выявлен у 50/110 детей (45,5%), что в 22/50 (44,0%) случаях явилось причиной поздней диагностики ТБ.

У детей группы «ТБ» на момент включения в исследование средний размер инфильтрата составил $12,6 \pm 0,4$ мм (95%-ный ДИ 11,8-13,5 мм) по результатам пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, $14,95 \pm 0,5$ мм (95%-ный ДИ 13,9-16,0 мм) – пробы с АТР. Чаще регистрировали нормергические реакции на туберкулин (78 детей) и гиперергические реакции (75 детей) на АТР.

Среди детей до 15 лет чаще регистрировали ТБ внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) или первичный туберкулезный комплекс в 81/84 (96,4%) случае, при этом среди детей старше 7 лет – ТБ ВГЛУ был чаще в фазе кальцинации (20/29; 69%). В подростковом возрасте (старше 15 лет) в основном регистрировали инфильтративный туберкулез легких – 22/23 (95,7%) случая, у 10/22 (45,5%) из них – в фазе распада и обсеменения, с бактериовыделением (МБТ+), что свидетельствовало о поздней диагностике ТБ. В целом характеристики этой группы соответствовали современной структуре заболеваемости ТБ детей [1].

Данные о противотуберкулезной вакцинации имелись у всех детей группы «ТБ». Лишь 2 детей не были вакцинированы БЦЖ или БЦЖ-М. Среди остальных 108 детей, имевших сведения о вакцинации, она оказалась эффективной только у 31 (28,7%) ребенка.

В группе «ЛТИ» средний возраст детей составил $6,6 \pm 0,3$ года. Диагноз ЛТИ установлен по результатам туберкулинодиагностики и комплексного обследования, исключающего ТБ (Приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г.; ЛТИ, клинические рекомендации, 2015). У 75/156 (48,1%) детей установлен РППТИ, у 81/156 (51,9%) ребенка – раннее инфицирование МБТ. Контакт с больным ТБ был у 19/156 (12,2%) детей, из них у 8/19 (42,1%) – тесный семейный контакт. По результатам пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л средний размер инфильтрата в этой группе составил $10,3 \pm 0,3$ мм (95%-ный ДИ 9,7-10,9 мм), пробы с АТР – $1,9 \pm 0,4$ мм (95%-ный ДИ 1,20-2,65 мм). На туберкулиновую пробу в основном были нормергические реакции (151 ребенок), на пробу с АТР – отрицательные (127 детей). Противотуберкулезная вакцинация была проведена 155/156 (99,4%) детям и у большинства была результативной – 97/155 (62,6%).

В группе «НИ» средний возраст детей составил $3,1 \pm 0,4$ года. Вакцинировано против ТБ 36/44 (81,8%) детей, в связи с отказом родителей не вакцинировано 8 (18,2%) детей. Вакцинация ока-

залась результативной только у 9/36 (25,0%) детей. Ни у одного ребенка контакты с больными ТБ не установлены.

По результатам туберкулинодиагностики и исключения ЛТИ у 21/44 (47,7%) ребенка установили поствакцинальную аллергию (ПВА), у 23 (52,3%) детей проба Манту была отрицательной. У детей с установленной ПВА средний размер инфильтрата пробы Манту составил $4,1 \pm 0,4$ мм (95%-ный ДИ 3,2-5,0 мм), при этом положительные реакции регистрировали у 9/21 (42,9%) детей, у 12/21 (57,1%) – сомнительные. Результаты пробы с АТР у всех 44 (100%) детей были отрицательные.

Учитывая, что ТБ развивается в результате сложного взаимодействия МБТ, макроорганизма и социальных условий среды [18], провели сравнительный анализ данных анамнеза в группах наблюдения с выделением предикторов (прогностических факторов) ЛТИ и ТБ.

В качестве предикторов ТБ установлены следующие факторы: злоупотребление в семье алкоголем и наркотиками (RR – коэффициент риска 34,040), среднее и среднее специальное образование родителей (RR 2,877), безработица (отца – RR 2,704; матери – RR 1,551), неудовлетворительные жилищно-бытовые условия (RR 12,530), семьи малообеспеченные (RR 7,942), многодетные (RR 5,247) и неполные (RR 3,359), курение в семье (RR 1,790). Впервые среди социальных факторов риска выделили «неорганизованного» ребенка (RR 1,513).

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о возможности сочетания медико-биологических и социально-эпидемиологических факторов, которые могут значительно увеличивать риск прогрессирования туберкулезной инфекции, при этом отмечается, что вклад каждого фактора может быть неравнозначным [10]. Например, отягощенный наследственный анамнез, указывающий на заболевание ТБ ближайших родственников, в нашем исследовании определен в качестве фактора риска для развития заболевания у детей на уровне RR 8,036, а для развития ЛТИ – RR 3,385. Низкий социальный уровень семьи можно рассматривать в качестве предиктора высокой вероятности развития заболевания при наличии контакта с больным ТБ (RR 5,523), как семейного (RR 8,332), так и бытового (RR 3,481). Учитывая, что среди детей, заболевших ТБ, в каждом третьем случае контакт не установлен (32,7%), по нашему мнению, именно социальные факторы риска могут выступать в качестве маркеров возможного контакта. В качестве другого фактора риска установлен пропуск «виража» туберкулиновых проб (RR 2,955), на это также указывала в своих исследованиях А. М. Крюкова (2008 г.) [6]. В качестве фактора риска заболевания ТБ в настоящее время выделяют ранний возраст детей (до 3 лет) [15], наше исследование установило, что инфицирование МБТ в раннем возрасте можно рассматривать

в качестве фактора риска развития заболевания (RR 1,200).

Также установлено, что неблагополучный биологический анамнез являлся фактором, способствующим реализации основной причины развития ТБ – контакта с больным. В антенатальном периоде в качестве предикторов ТБ выделены вредные привычки матери во время беременности: курение, злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков (RR 7,131), а также активность хронических инфекций во время беременности (RR 3,467). В интранатальном – патология родов (преждевременные, запоздалые или затяжные роды) (RR 1,357). Ранее в единичных работах исследователями обращалось внимание, что на реализацию риска заболевания влияли недоношенность и низкая масса тела ребенка при рождении [4, 6], искусственное вскармливание [6]. По результатам нашего исследования, в раннем постнатальном периоде в качестве предикторов ТБ можно рассматривать недоношенность (RR 2,206), низкую массу тела ребенка при рождении (до 2 500 г) (RR 1,733), задержку развития к году (RR 1,95), раннее (до 2 мес.) искусственное вскармливание (RR 2,056).

Необходимо отметить, что частые респираторные вирусные инфекции у детей, представленные в клинических рекомендациях в качестве фактора риска ТБ [15], не нашли подтверждения в нашем исследовании (RR 0,726), как и перенесенные ОРВИ в возрасте до года (RR 0,572). Несмотря на отсутствие связи данных факторов с риском развития ТБ, установлена их связь с формированием ЛТИ (RR 1,156 и RR 1,457 соответственно). Риск развития ЛТИ при формировании хронической бронхолегочной патологии составил RR 3,173. Все это косвенно могло свидетельствовать о недостаточном защитном эффекте местного иммунитета [14], что и способствовало заражению МБТ, но не влияло на прогрессирование туберкулезной инфекции.

В качестве специфического фактора риска ТБ в раннем постнатальном периоде рассматривается отсутствие [15] или низкая результативность вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М) [13], что подтверждено и в нашем исследовании (RR 1,905). Дополнительно выявлен повышенный риск заболевания ТБ при иммунизации вакциной БЦЖ-М (RR 2,87). При этом вакцинация БЦЖ-М являлась прямым отражениемотягощенного интранатального и раннего постнатального периодов, что могло повлиять на формирование адаптивного иммунитета.

По результатам данного исследования впервые установлен риск развития ЛТИ (RR 3,219) у детей с нарушениями календаря профилактических прививок (вакцинация по индивидуальному графику), что косвенно могло влиять на эффективность формирования адаптивного иммунитета. При этом «нарушение календаря прививок» не увеличивало риск развития ТБ (RR 0,722).

Анализ анамнестических данных показал, что основными предикторами прогрессирования туберкулезной инфекции являлись социальные факторы, а для инфицирования ребенка МБТ – медико-биологические.

Ранее полученные данные свидетельствуют о важности CD4-опосредованного иммунитета и ИФН- γ в базовой устойчивости детей к инфицированию МБТ и возникновению заболевания [16, 20].

Далее изучен полиморфный вариант гена, кодирующего ИФН- γ , *IFNG* (T-1488C), так как наличие данной мутации (однонуклеотидная замена цитозина тиминном) может сказываться на экспрессии гена *IFNG* [11] и, следовательно, синтезе белка. Установлено, что маркером высокого риска развития ТБ (ОШ = 4,667, 95%-ный ДИ 1,24-17,62; $p = 0,008$) как при первичном (47,5%), так и вторичном (65,0%) по генезу варианту заболевания и его неблагоприятном течении являлся гетерозиготный генотип *IFNG* (T-1488C). Вероятный риск прогрессирования ТБ при данном варианте установлен на уровне 74,07% (95%-ный ДИ 63,54-82,43%).

По результатам кластерного анализа, независимо от стадии туберкулезной инфекции, выявлено преобладание гетерозиготного генотипа *IFNG* (T-1488C) среди детей, имеющих следующие факторы риска: отягощенный анамнез по ТБ ($F = 30,865$; $p = 0,000$), низкую массу тела при рождении (до 2 500 г) ($F = 92,515$; $p = 0,000$), искусственное вскармливание ($F = 8,31$; $p = 0,000001$). Кроме того, у таких детей определена высокая вероятность (59,38%; 95%-ный ДИ 42,23-74,62%) формирования низкой результативности вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М) ($F = 4,946$; $p = 0,004$).

Установлено, что ведущими факторами в реализации высокого риска развития ТБ у детей при гетерозиготном генотипе *IFNG* (T-1488C) являлись факторы «низкий достаток» ($F = 31,994$; $p = 0,0000$), «курение в семье» ($F = 5,193$; $p = 0,003$), «отсутствие грудного вскармливания» ($F = 6,965$; $p = 0,0004$).

Далее проведена комплексная оценка специфических белков при определении индуцированного ИФН- γ , что позволило по результатам кластерного анализа выделить несколько вариантов иммунного ответа (рис.). Кластер 1 был связан с выраженным ответом на ППД-Л и ESAT6-CFP10, а также слабовыраженным ответом на белки ранней стадии туберкулезной инфекции (ESAT6, Rv2660c, 85a, CFP32B), кластер 2 – с отсутствием ответа на стимуляцию антигенами, кластер 3 – с выраженным ответом на белки ранней стадии туберкулезной инфекции, слабовыраженным ответом на ППД-Л и отсутствием ответа на гибридный белок ESAT6-CFP10.

Среди белков ранней стадии туберкулезной инфекции по результатам ранжирования для ЛТИ были установлены значимые уровни: Rv2660c – $R = 3,984$; ESAT6 – $R = 3,411$; CFP32B – $R = 3,016$; 85a – $R = 2,958$. Для ТБ значимым, кроме туберкулина, был

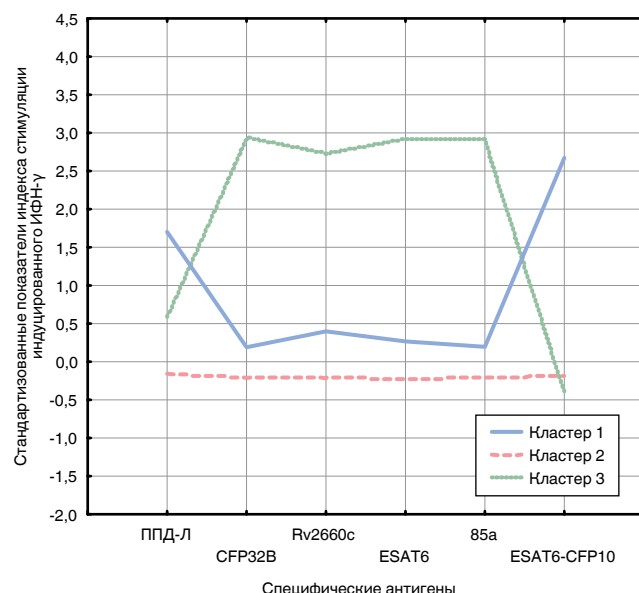


Рис. Кластерный анализ по стандартизованным показателям индекса стимуляции индуцированного ИФН-γ специфическими антигенами у детей

Fig. Cluster analysis using standard indicators stimulation index induced by IFN-γ specific antigens in children

гибридный белок ESAT6-CFP10, при ранжировании для них установлены наибольшие значения среднего ранга R 5,945 и R 4,573 ($p < 0,000001$) соответственно, при этом низкий уровень иммунного ответа на специфические белки рассматривался в качестве риска неблагоприятного течения заболевания (коэффициент риска 1,73; 95%-ный ДИ 1,059-2,828). Вариант регистрации положительного ответа на ESAT6-CFP10 у детей с ЛТИ оцени-

вали в качестве риска развития ТБ (коэффициент риска составил 4,047; 95%-ный ДИ 2,797-5,856).

Таким образом, установлено, что белки ESAT6, Rv2660c, 85a и CFP32B можно рассматривать в качестве маркеров ЛТИ на ее ранней стадии, а гибридный белок ESAT6-CFP10 – как маркер активной туберкулезной инфекции, преимущественно на стадии развития заболевания или высокого риска ТБ. Антигены ППД-Л, 85a, CFP32B менее значимы для решения вопросов дифференциальной диагностики ЛТИ и ПБА, учитывая перекрестную реактивность между БЦЖ и МБТ [12]. В связи с этим в качестве перспективных для оценки ЛТИ определены два антигена: ESAT6 и Rv2660c, для активной туберкулезной инфекции – ESAT6-CFP10, что уже используется в диагностических тестах на ТБ.

Закключение

Установлено, что основными предикторами развития ЛТИ являлись медико-биологические факторы, для прогрессирования ЛТИ – социальные факторы. Маркером высокого риска развития ТБ (ОШ = 4,667, 95%-ный ДИ 1,24-17,62; $p = 0,008$) как при первичном (47,5%), так и вторичном (65,0%) по генезу варианту заболевания и его неблагоприятном течении является гетерозиготный генотип *IFNG* (T-1488C). Вероятный риск прогрессирования ТБ при данном варианте установлен на уровне 74,07% (95%-ный ДИ 63,54-82,43%).

Маркерами ЛТИ на ранней стадии являлись специфические белки: ESAT6, Rv2660c, а гибридный белок ESAT6-CFP10 определен как маркер активной туберкулезной инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова В. А. Достижения и перспективы в области профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 6-13.
- Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Кудлай Д. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России - прошлое, настоящее, будущее // Туб. и болезни легких. – 2019. – 97, № 9. – С. 59-67.
- Аксенова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // Доктор.Ру. – 2017. – № 15 (144). – С. 9-15.
- Ким А. Г. Современные эпидемиологические и организационные проблемы туберкулезной инфекции у детей в условиях мегаполиса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 17 с.
- Кобринский Б. А. Персонализированная медицина: геном, электронное здравоохранение и интеллектуальные системы. Ч. 2. Молекулярная генетика и методы интеллектуального анализа // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 6. – С. 16-22.
- Крюкова А. М. Факторы риска развития локальных форм туберкулеза у детей в крупном промышленном центре: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008 – 22 с.

REFERENCES

- Aksenova V.A. Achievements and prospectives in the field of tuberculosis prevention, diagnostics and treatment in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, 2016, vol. 61, no. 5, pp. 6-13. (In Russ.)
- Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia - past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, 97, no. 9, pp. 59-67. (In Russ.)
- Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Tuberculosis in children: contemporary methods of prevention and early detection. *Doktor.Ru*, 2017, no. 15 (144), pp. 9-15. (In Russ.)
- Kim A.G. *Sovremennyye epidemiologicheskiye i organizatsionnyye problemy tuberkuleznoy infektsii u detey v usloviyakh megapolisa. Aftoref. kand. med. nauk.* [Contemporary epidemiological and organizational problems of tuberculosis infection in children in a big city. Synopsis of Cand. Diss.]. St. Petersburg, 2005, 17 p.
- Kobriniski B.A. Personalized medicine: genome, e-health and intelligent systems. Part 2. Molecular genetics and methods of intellectual analysis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, 2017, vol. 62, no. 6, pp. 16-22. (In Russ.)
- Kryukova A.M. *Faktory riska razvitiya lokalnykh form tuberkuleza u detey v krupnom promyshlennom tsentre. Aftoref. kand. med. nauk.* [Risk factors for the development of local forms of tuberculosis in children in a large industrial center. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2008, 22 p.

7. Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 63-74. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
8. Кудлай Д. А., Старшинова А. А., Довгальук И. Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 121-129.
9. Лунин В. Г. и др. Способ оценки активности туберкулезной инфекции у детей и подростков: пат. 2586279 Российская Федерация МПК G01N 33/535 патентообладатель ФГБОУ «Федеральный НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи». – Оpubл. 10.06.2016.
10. Овсянкина Е. С. и др. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 20-23.
11. Ожегова Д. С. Функциональная вариабельность генов подверженности инфекционным заболеваниям: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2009. – 21 с.
12. Плеханова М. А., Аксенова В. А., Ткачук А. П., Пацула Ю. И., Кривцова Л. А., Коломеец А. Н. Оценка специфических антигенов ранней стадии туберкулезной инфекции у детей // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 1. – С. 27-33. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-1-27-33.
13. Русских Н. Ю. Факторы риска развития туберкулеза и особенности клинического течения заболевания у детей и подростков из социально-дезадаптированных семей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 30 с.
14. Совалкин В. И. и др. Роль изучения факторов местного иммунитета при патологии дыхательных путей // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10-1. – С. 151-154.
15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 36 с.
16. Abel L. et al. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road [Electronic resource] // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. – 2014. – Vol. 369, № 1645. – 2013. – doi:10.1098/rstb.2013.0428.
17. Delbridge L. M., O'Riordan M. X. Innate recognition of intracellular bacteria // Curr. Opin. Immunol. – 2007. – Vol. 19, № 1. – P. 10-16.
18. Floyd K. et al. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era // Lancet Respir. Med. – 2018. – Vol. 6, issue 4. – P. 299-314.
19. Goletti D. et al. Update on tuberculosis biomarkers: from correlates of risk, to correlates of active disease and of cure from disease // Respirology. – 2018. – Vol. 23, № 5. – P. 455-466.
20. Hanekom W. A., Abel B., Scriba T. J. Immunological protection against tuberculosis // S. Afr. Med. J. – 2007. – Vol. 97, № 10, pt. 2. – P. 973-977.
21. Kawamura L. M. Too little too late: Waiting for TB to come // Indian J. Tuberc. – 2018. – Vol. 65, № 2. – P. 106-108.
22. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Electronic resource] / World Health Organization. – 2018. – URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239eng.pdf;jsessionid=6D1BB246312B378ACFEBF9BFFAFEB0ED?sequence=1>.
23. Latorre I., Domínguez J. Dormancy antigens as biomarkers of latent tuberculosis infection // EBioMedicine. – 2015. – Vol. 2, № 8. – P. 790-791.
24. Su H. et al. Mycobacterium tuberculosis latent antigen rv2029c from the multistage DNA vaccine A39 drives th1 responses via TLR-mediated macrophage activation [Electronic resource] // Front. Microbiol. – 2017. – Vol. 8. – DOI:10.3389/fmicb.2017.02266.
25. Tracking universal health coverage. First global monitoring report [Electronic resource] / World Health Organization, The World Bank. – Geneva - WHO, 2015. – URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/174536/9789241564977_eng.pdf.
7. Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 8, pp. 63-74. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
8. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculous recombinant allergen: 10-year experience of using this test in children and adolescents in the Russian Federation (data of meta analysis). *Pediatrriya im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
9. Lunin V.G. et al. *Sposob otsenki aktivnosti tuberkuleznoy infektsii u detey i podrostkov*. [The method for assessing the activity of tuberculosis infection in children and adolescents]. FR Patent 2586279, MPK G01N 33/535, the patent is hold by the Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology. Published as of 10.06.2016.
10. Ovsyankina E.S. et al. Risk factors of tuberculosis development in children exposed and not exposed to a TB case. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 10, pp. 20-23. (In Russ.)
11. Ozhegova D.S. *Funktsionalnaya variabelnost genov podverzhennosti infektsionnym zabolevaniyam*. Avtoref. diss. kand. med. nauk. [Functional variability of genes responsible for susceptibility to infectious diseases. Synopsis of Cand. Diss.]. Tomsk, 2009, 21 p.
12. Plekhanova M.A., Aksenova V.A., Tkachuk A.P., Patsula Yu.I., Krivtsova L.A., Kolomeets A.N. Evaluation of specific antigens at the early stage of tuberculous infection in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 1, pp. 27-33. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-1-27-33.
13. Russkikh N.Yu. *Faktery riska razvitiya tuberkuleza i osobennosti klinicheskogo techeniya zabolevaniya u detey i podrostkov i sotsialno-dezadaptirovannykh semey*. Avtoref. diss. kand. med. nauk. [Risk factors for the development of tuberculosis and specific parameters of its clinical course in children and adolescents and socially maladjusted families. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2008, 30 p.
14. Sovalkin V.I. et al. The role of studying the local immunity factors in respiratory pathology. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2011, no. 10-1, pp. 151-154. (In Russ.)
15. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey*. [Federal clinical guidelines on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. Moscow, ROOI Zdorovye Cheloveka Publ., 2015, 36 p.
16. Abel L. et al. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road [Electronic resource]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2014, vol. 369, no. 1645, 2013, doi:10.1098/rstb.2013.0428.
17. Delbridge L.M., O'Riordan M.X. Innate recognition of intracellular bacteria. *Curr. Opin. Immunol.*, 2007, vol. 19, no. 1, pp. 10-16.
18. Floyd K. et al. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era. *Lancet Respir. Med.*, 2018, vol. 6, issue 4, pp. 299-314.
19. Goletti D. et al. Update on tuberculosis biomarkers: from correlates of risk, to correlates of active disease and of cure from disease. *Respirology*, 2018, vol. 23, no. 5, pp. 455-466.
20. Hanekom W.A., Abel B., Scriba T.J. Immunological protection against tuberculosis. *S. Afr. Med. J.*, 2007, vol. 97, no. 10, pt. 2, pp. 973-977.
21. Kawamura L.M. Too little too late: Waiting for TB to come. *Indian J. Tuberc.*, 2018, vol. 65, no. 2, pp. 106-108.
22. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Epub., World Health Organization. 2018. Available: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239eng.pdf;jsessionid=6D1BB246312B378ACFEBF9BFFAFEB0ED?sequence=1>.
23. Latorre I., Domínguez J. Dormancy antigens as biomarkers of latent tuberculosis infection. *EBioMedicine*, 2015, vol. 2, no. 8, pp. 790-791.
24. Su H. et al. Mycobacterium tuberculosis latent antigen rv2029c from the multistage DNA vaccine A39 drives th1 responses via TLR-mediated macrophage activation [Electronic resource]. *Front. Microbiol.*, 2017, vol. 8, doi:10.3389/fmicb.2017.02266.
25. Tracking universal health coverage. First global monitoring report [Electronic resource] / World Health Organization, The World Bank. Geneva, WHO, 2015. Available: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/174536/9789241564977_eng.pdf.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

Плеханова Мария Александровна

доцент кафедры педиатрии.
Тел.: 8 (3812) 36-16-47.
E-mail: pdiatria-pdo@mail.ru

Кривцова Людмила Алексеевна

заведующая кафедрой педиатрии.
E-mail: pdiatria-pdo@mail.ru

Аксенова Валентина Александровна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков,
главный внештатный специалист – детский фтизиатр
МЗ РФ.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.
Тел.: 8 (495) 631-11-12.
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Omsk State Medical University,
12, Lenina St.,
Omsk, 644099.*

Maria A. Plekhanova

*Associate Professor of Pediatrics Department.
Phone: +7 (3812) 36-16-47.
Email: pdiatria-pdo@mail.ru*

Liudmila A. Krivtsova

*Head of Pediatrics Department.
Email: pdiatria-pdo@mail.ru*

Valentina A. Aksenova

*National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases.
Head of Department for Tuberculosis in Children
and Adolescents,
Chief Pediatric TB Expert.
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473.
Phone: +7 (495) 631-11-12.
Email: v.a.aksenova@mail.ru*

Поступила 28.11.2019

Submitted as of 28.11.2019