



Возможности иммуногенетических методов в определении активности туберкулезной инфекции у детей

М.А. ПЛЕХАНОВА^{1,2}, Н.И. КЛЕВНО^{2,3}, Н.В. ГОРДЕЕВА¹, О.А. КАЛИНИНА⁴, Р.И. ЛУДАННЫЙ^{1,2},
А.Д. ПАХЛАВОНОВА³

¹ ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, РФ

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»
Минздрава России, Москва, РФ

⁴ ГКУЗ МО «Малаховский детский туберкулезный санаторий», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка уровня концентрации ДНК TREC/KREC у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции.

Материалы и методы. Проведено проспективное, поперечное исследование в 2022-2024 гг. Группу наблюдения составили 115 детей в возрасте 6 (5; 7) лет, из них 25 – с установленным диагнозом туберкулеза, 63 – с латентной туберкулезной инфекцией, 27 – не инфицированных микобактериями туберкулеза (условно здоровых).

Результаты. Установлено: среди детей с ЛТИ и положительной реакцией на АТР только у 18,2% уровень концентрации ДНК TREC был высоким и соответствовал уровню у детей, больных туберкулезом ($t=0,971$; $p=0,342$), имелась прямая зависимость между уровнем концентрации ДНК TREC и ДНК KREC у детей с ЛТИ; у 21,2% детей уровень был низким и соответствовал показателю при иммунодефиците. При сохранении у детей положительных реакций на АТР два года и более имелось снижение среднего уровня концентрации ДНК TREC, статистически значимого по сравнению с таковым у детей с АТР+ менее 2 лет. Учитывая полученные результаты, показатель уровня концентрации ДНК TREC у детей с ЛТИ может рассматриваться в качестве дополнительного критерия активности туберкулезной инфекции и при дальнейшем изучении быть аргументом для обоснования профилактической противотуберкулезной терапии. Также мы установили прямую взаимосвязь между уровнем концентрации ДНК TREC и KREC у детей с ЛТИ $r=0,48$ (по Спирмену). При сохранении положительных реакций на АТР более двух лет отметили снижение уровня концентрации ДНК TREC, статистически значимого в сравнении с результатами у детей с впервые положительной реакцией на АТР ($t=2,965$; $p=0,005$).

Закключение. Учитывая полученные результаты, показатель уровня концентрации ДНК TREC у пациентов с различными проявлениями туберкулезной инфекции может рассматриваться в качестве дополнительного критерия активности инфекции, что позволит дифференцированно подойти к вопросу профилактического лечения, являясь важным аргументом для обоснования противотуберкулезной терапии.

Ключевые слова: дети, туберкулезная инфекция, туберкулез, специфический и неспецифический иммунитет, ДНК, TREC, KREC, иммунодиагностика.

Для цитирования: Плеханова М.А., Клевно Н.И., Гордеева Н.В., Калинина О.А., Луданный Р.И., Пахлавонова А.Д. Возможности иммуногенетических методов в определении активности туберкулезной инфекции у детей // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 34–40. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-34-40>

Possibilities of Immunogenetic Methods in Testing the Activity of Tuberculosis Infection in Children

М.А. PLEKHANOVA^{1,2}, N.I. KLEVNO^{2,3}, N.V. GORDEEVA¹, O.A. KALININA⁴, R.I. LUDANNY^{1,2},
A.D. PAKHLAVONOVA³

¹ Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

² M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

⁴ Malakhovsky Pediatric TB Sanatorium, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to test the TREC/KREC DNA levels in children with various manifestations of tuberculosis infection.

Subjects and Methods. A prospective, cross-sectional study was conducted in 2022-2024. Observation Group consisted of 115 children aged 6 (5; 7) years, of them 25 were diagnosed with tuberculosis, 63 were diagnosed with latent tuberculosis infection, 27 were not infected with *Mycobacterium tuberculosis* (conditionally healthy).

Results. Findings of the study were as follows: among children with LTBI and a positive response to TRA, only 18.2% had the high TREC DNA concentration which corresponded to the level in the children ill with tuberculosis ($t = 0.971$; $p = 0.342$), there was a direct relationship between the TREC DNA and KREC DNA levels in children with LTBI; in 21.2% of children the level was low and indicative of immunodeficiency. If the positive response to TRA persisted in children for two years or more, there was a decrease in the average TREC DNA level, which was statistically significant compared to that in children with TRA+ for less than 2 years. Taking into account the results obtained, the TREC DNA level in children with LTBI can be considered as an additional criterion to assess activity of tuberculosis infection and can be an evidence to justify preventive anti-tuberculosis therapy if studied further. We also found a direct correlation between the TREC and KREC DNA levels in children with LTBI, $r = 0.48$ (by Spearman). When the positive response to TRA persisted for more than two years, a statistically significant decrease in the TREC DNA level was noted versus the results in children with the first positive response to TRA ($t = 2.965$; $p = 0.005$).

Conclusion. Taking into account the results obtained, the TREC DNA level in patients with various manifestations of tuberculosis infection can be considered as an additional criterion of infection activity, which will allow differentiated approach to preventive treatment being an important evidence to justify anti-tuberculosis therapy.

Key words: children, tuberculosis infection, tuberculosis, specific and nonspecific immunity, DNA, TREC, KREC, immunodiagnostics.

For citation: Plekhanova M.A., Klevno N.I., Gordeeva N.V., Kalinina O.A., Ludanny R.I., Pakhlavonova A.D. Possibilities of immunogenetic methods in testing the activity of tuberculosis infection in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 4, pp. 34–40. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-34-40>

Для корреспонденции:
Плекханова Мария Александровна
E-mail: dina-plus@mail.ru

Correspondence:
Maria A. Plekhanova
Email: dina-plus@mail.ru

Введение

Профилактика социально значимых инфекционных заболеваний, к которым относится и туберкулез, является одним из приоритетных принципов в сфере охраны здоровья детей. К наиболее эффективным мерам предупреждения заболевания туберкулезом можно отнести выявление и лечение латентной туберкулезной инфекции, в том числе в группах риска. Риск инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) и заболевания туберкулезом особенно высок в очагах инфекции – 15,6% (95% доверительный интервал (ДИ), 8,0-29,2%), несколько ниже он среди мигрантов – 4,7% (95% ДИ 3,0-7,7%) и лиц с ослабленным иммунитетом – 4,8% (95% ДИ 1,5-14,3%) [6].

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – состояние стойкого иммунного ответа, обусловленного присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis* при отсутствии клинических проявлений заболевания ТБ (практически здоровые дети) [2], поэтому возникает вопрос о целесообразности профилактического лечения, его длительности и кратности курсов. В настоящее время в РФ считается, что наиболее специфичны для выявления ЛТИ пробы на высвобождение интерферона-гамма (ИФН-γ) – кожные с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат диаскинест) или альтернативные тесты *in vitro*, что является аргументом для проведения превентивного противотуберкулезного лечения.

При назначении профилактического лечения ЛТИ необходимо учитывать не только положительный эффект, но и риск нежелательных реакций на прием противотуберкулезных препаратов.

Вероятно, профилактическое лечение необходимо, когда начинается «активация» ЛТИ – размножение популяции микобактерий, которые до этого только обуславливали стойкий иммунный ответ, однако в настоящее время отсутствуют инструменты, обнаруживающие этот переход [5, 8].

Несмотря на большое число различных исследований по оценке «активации» ЛТИ [7, 9, 10], в том числе с анализом различных антиген-индуцированных цитокинов, а также экспрессией генов лимфоцитов периферической крови человека, проблема остается нерешенной.

Возможно, новым инструментом может стать оценка побочных кольцевых ДНК-продуктов реаранжировки генов антиген-распознающих рецепторов – TREC (T-cell receptor excision circle) и KREC (kappa-deleting recombination excision circle) как отражение функционального состояния клеточного иммунитета в реальном времени. Интерес к мультиплексному анализу TREC и KREC связан с первичными иммунодефицитными состояниями и другими расстройствами иммунной системы, но возможна связь и с инфекциями [4].

Цель исследования

Оценить уровень концентрации ДНК TREC/KREC у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции.

Материалы и методы

Исследование проспективное, поперечное, выполнено в 2022-2024 гг. на базе ГБУЗ МО «Москов-

ский областной клинический противотуберкулезный диспансер», ГКУЗ МО «Малаховский детский туберкулезный санаторий», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе бактериологической лаборатории ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер».

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» (протокол № 4 от 15.12.2021 г.). Для участия детей в исследовании от родителей или их законных представителей было получено добровольное информированное согласие.

В исследование включено 115 детей в возрасте от 1 года до 14 лет включительно, средний возраст составил 6 (5; 7) лет. Преобладали дети дошкольного возраста – 95 (82,6%) пациентов: дети раннего возраста (1-3 года) составили 13% (15 человек), 4-7 лет – 69,6% (80 человек) и дети 8-14 лет – 17,4% (20 человек). Мальчиков и девочек было примерно поровну – 60 (52,2%) и 55 (47,8%) человек соответственно.

С впервые установленным диагнозом туберкулеза было 25 (21,7%) детей, поступивших на лечение в детско-подростковое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»; 56 (48,7%) детей находились в специализированном детском санатории для разобщения контакта с больным ТБ и проведения профилактических мероприятий; 34 (29,6%) ребенка обследовались при взятии на учет в VIA группу диспансерного наблюдения (ГДН) в ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер».

Обследование включало стандартные общеклинические, клинико-рентгенологические и лабораторные исследования в соответствии с клиническими рекомендациями [1]. Оценку чувствительности к туберкулину (ППД-Л) по пробе Манту с 2ТЕ и пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) (препарат ДИАСКИНТЕСТ®) проводили на момент включения в исследование. В период забора крови ни один пациент, включенный в исследование, не имел проявлений острой респираторной инфекции или обострения аллергического заболевания. Исследование проводилось до начала противотуберкулезной терапии.

По результатам обследования условно сформировали три группы сравнения: группа ТБ – дети с установленным диагнозом ТБ ($n=25$); группа ЛТИ – дети с ЛТИ ($n=63$) с положительной реакцией на ППД-Л и как с положительной, так и отрицательной реакцией на АТР; группа К (контроль) – дети условно здоровые, не имеющие хронических

и острых заболеваний, с отрицательной реакцией на пробы ППД-Л и АТР ($n=27$).

Среди детей с ЛТИ выделили две подгруппы в зависимости от результатов пробы с АТР: ЛТИ АТР- ($n=30$) и ЛТИ АТР+ ($n=33$), в подгруппе ЛТИ АТР+ выделили еще две подподгруппы по длительности наблюдения положительной пробы с АТР: менее 2 лет ($n=15$) и от 2 до 7 лет включительно ($n=18$).

Всем детям дополнительно провели молекулярно-генетические исследования: выделение ДНК и определение концентрации TREC и KREC. При молекулярно-генетическом анализе выполняли выделение ДНК из сухого пятна крови (кровь собирали на ДНК-карты, «Алкор Био» РУ РФ №РЗН 2016/4615) согласно инструкции набора для выделения ДНК из сухих пятен «Экстра-ДНК-Био», а определение ДНК TREC и KREC проводили согласно инструкции набора реагентов для диагностики *in vitro* «БиТ-тест», для количественного определения ДНК TREC и KREC пользовались методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени по ТУ 21.20.23-001-17608775-2017. Контроль качества выделения проводили на стадии амплификации ПЦР в реальном времени в образце по оценке гена альбумина. Постановка теста складывалась из трех этапов: 1) экстракция ДНК из сухих пятен крови; 2) проведение полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной меткой и детекцией в режиме реального времени; 3) интерпретация результата.

Для проведения статистической обработки фактического материала применялись методы статистического анализа с использованием программ OpenEpi, Version 3 и Statistica 6. Количественные признаки проверялись на нормальность распределения при помощи коэффициентов асимметрии (Фишера). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t -критерий Стьюдента, а также статистическая значимость различий количественных показателей между группами, которая оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа (или тест на равенство дисперсий – F) и критерия хи-квадрат (χ^2 , Пирсона). Различия считали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$. Взаимосвязь между переменными рассчитывали, применяя ранговую корреляцию Спирмена (r).

Расчет размера выборки произведен в Results from OpenEpi Version 3. Рассчитанный минимальный размер выборки составил 69 детей, при расчете числа случаев в каждой группе 23 человека. Размер выборки был рассчитан с учетом мощности 80% и уровне значимости 5%.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования мы определили значения показателей уровня концентрации ДНК TREC и KREC у детей групп сравнения: ТБ, ЛТИ и К.

Учитывая, что в исследование входили дети школьного возраста, определили значения показателей уровня концентрации ДНК TREC и KREC у детей группы ЛТИ, разделив их по возрасту 1-7 лет и 8-14 лет (табл. 1).

Таблица 1. Показатели уровня концентрации ДНК TREC и KREC у детей с ЛТИ в зависимости от возраста (TREC/10⁵PBMC; KREC/10⁵PBMC)*

Table 1. Rates of the TREC and KREC DNA levels in children with LTBI depending on age (TREC/10⁵PBMC; KREC/10⁵PBMC)*

Показатели	Группа ЛТИ 1-7 лет n=46	Группа ЛТИ 8-14 лет n=17	t-тест	p
TREC/10 ⁵ PBMC				
M	476,301	491,964	0,156	0,876
SD	370,44	296,74		
KREC/10 ⁵ PBMC				
M	2438,05	605,304	0,922	0,360
SD	1215,009	488,86		

*PBMC – *Peripheral blood mononuclear cells* (мононуклеарные клетки периферической крови или копий/10⁵ лейкоцитов)
*PBMC – *Peripheral blood mononuclear cells* (copies/10⁵ leukocytes)

Согласно данным паспорта набора реагентов для диагностики *in vitro* «БиТ-тест» для количественного определения ДНК TREC и KREC были представлены значения значения в границах копий TREC и KREC на 10⁵ клеток в сухих пятнах крови (скрининг новорожденных): TREC на уровне 450; KREC – 250 по нижней границе.

По результатам исследования, в 2022 г. [3] у здоровых детей раннего и дошкольного возраста были установлены референсные значения показателей для TREC – нижняя граница на уровне – 175 TREC/10⁵PBMC, верхняя – 760 TREC/10⁵PBMC; для KREC: нижняя граница – на уровне 540 KREC/10⁵PBMC, верхняя – 2170 KREC/10⁵PBMC

Учитывая отсутствие статистически значимых различий по уровню концентрации ДНК TREC и KREC у детей с ЛТИ в зависимости от возраста (табл. 1), возраст, как фактор, влияющий на значения ДНК TREC и KREC, в последующем не учитывали.

Далее было проведено сравнение значений ДНК TREC и KREC у детей в группах ЛТИ, ТБ и К (табл. 2, 3).

По результатам исследования уровня концентрации ДНК TREC установили статистически значимые различия: средний уровень концентрации (М) ДНК TREC у детей группы ЛТИ был в 1,6 раза ниже, чем у детей группы ТБ ($t=2,606$; $p=0,011$). Показатели ДНК TREC ниже референсных значений были

Таблица 2. Показатели уровня концентрации ДНК TREC у детей групп сравнения (TREC/10⁵PBMC)

Table 2. Rates of the TREC DNA levels in children from comparison groups (TREC/10⁵PBMC)

Показатель	Группы			F, p ¹	F, p ²
	ТБ n =25	ЛТИ n =63	К n =27		
TREC/10 ⁵ PBMC					
M	780,9	488,473	514,714	1,062; 0,886	3,454; 0,00007
SD	624,15	346,77	643,86		
95% CI	480,08-1081,74	399,66-577,29	260,04-769,44		

Примечание: p¹ – различия М между группами ТБ и К; p² – различия М между группами ЛТИ и К.
Note: p¹ – M differences between TB and Comparison Groups; p² – M differences between LTBI and Comparison Groups.

Таблица 3. Показатели уровня концентрации ДНК KREC у детей групп сравнения (KREC/10⁵PBMC)

Table 3. Rates of the KREC DNA levels in children from comparison groups (KREC/10⁵PBMC)

Показатель	Группы			F, p ¹	F, p ²
	ТБ n =25	ЛТИ n =63	К n =27		
KREC/10 ⁵ PBMC					
M	1340,45	1967,238	1270,052	1,877; 0,120	1,007; 0,992
SD	1233,46	899,975	1237,76		
95% CI	727,07-1953,83	167,02-3767,46	780,41-1759,69		

Примечание: p¹ – различия между группами ТБ и К; p² – различия между группами ЛТИ и К.
Note: p¹ – differences between TB and Comparison Groups; p² – differences between LTBI and Comparison Groups.

у 6 (24%) детей в группе ТБ, у 10 (15,9%) – в группе ЛТИ и у 8 (29,6%) – в группе К, $\chi^2 = 2,355$; $p = 0,308$. Показатели ДНК TREC выше референсных значений были у 7 (28%), у 10 (15,9%) и у 5 (18,5%) детей соответственно, $\chi^2 = 1,71$; $p = 0,475$.

У детей группы ЛТИ с ДНК TREC выше верхней границы референсных значений составил $M = 1133,2 \pm 216,7$ TREC/ 10^5 PBMC, что статистически значимо не отличалось от $M = 1449,8 \pm 528,3$ в группе ТБ ($t = 1,718$; $p = 0,106$).

При оценке уровня концентрации ДНК KREC в группах детей установлено, что показатели были ниже референсных значений у 12 (48%) в группе ТБ, у 28 (44,4%) в группе ЛТИ, у 9 (33,3%) в группе К, различий по частоте встречаемости в группах нет $\chi^2 = 1,334$; $p = 0,513$. Показатели выше референсных значений были в группах у 4 (16%), у 11 (17,5%) и у 3 (11,1%) пациентов соответственно, различий по частоте встречаемости в группах нет $\chi^2 = 0,58$; $p = 0,748$. При этом у детей групп ТБ и ЛТИ по результатам сравнения средних показателей статистически значимых различий также не было, $t = 0,375$; $p = 0,709$.

Далее мы оценили взаимосвязь между уровнем концентрации ДНК TREC и KREC у детей с ЛТИ и увидели, что корреляция оказалась прямой, умеренно выраженной, $r = 0,48$ (по Спирмену).

На втором этапе исследования мы оценили уровни концентрации ДНК TREC и KREC у детей с ЛТИ и его взаимосвязь с результатами внутрикожного теста с АТР и длительностью сохранения положительных реакций на АТР.

Среди детей подгруппы ЛТИ АТР- средний уровень концентрации ДНК TREC/ 10^5 PBMC составил $M = 534,9 \pm 350,5$ (95% CI 401,6-668,2), ДНК KREC / 10^5 PBMC составил $M = 1620,1 \pm 1366,8$ (95% CI 1100,2-2140,0). У детей подгруппы ЛТИ АТР+ показатель составил $M = 446,4 \pm 343,4$ (95% CI 322,6-570,2) и $M = 2281,9 \pm 1711,4$ (95% CI 1208,6-5772,3) соответственно. Различия одинаковых показателей между подгруппами были статистически незначимы ($t = 0,995$; $p = 0,324$ и $t = 0,364$; $p = 0,717$) соответственно.

В подгруппе ЛТИ АТР+ показатель ДНК TREC/ 10^5 PBMC был выше референсных значений только у 6 (18,2%) детей и составил

$M = 1037,6 \pm 252,3$ (95% CI 772,8-1302,3), что статистически значимо не отличалось от такового в группе ТБ ($t = 0,971$; $p = 0,342$). В этой подгруппе показатель ниже референсных значений был у 7 (21,2%) детей, $M = 102,2 \pm 14,1$ (95% CI 56,8–147,7), что может свидетельствовать о иммунодефицитном состоянии.

В подгруппе ЛТИ АТР+ у 18 (54,5%) детей два года и более сохранялась положительная реакция на АТР, при этом показатель ДНК TREC/ 10^5 PBMC составил $M = 306,4 \pm 223,8$ (95% CI 191,3-421,4), что статистически значимо ниже ($t = 2,691$; $p = 0,012$), чем среди детей с положительным АТР менее 2 лет $M = 605,1 \pm 391,3$ (95% CI 388,4-821,8). Сравнивая М показатели ДНК TREC у детей из подподгрупп ЛТИ АТР+ до 2 лет и ЛТИ АТР+ 2-7 лет с М показателем ДНК TREC у детей из группы ТБ, установили статистически значимые различия только с подподгруппой ЛТИ АТР+ 2-7 лет ($t = 2,965$; $p = 0,005$). Полученные результаты, возможно, свидетельствуют о снижении активности туберкулезной инфекции, несмотря на сохранение положительной реакции на АТР, и их следует учитывать при решении о целесообразности повторных курсов профилактического лечения.

Заключение

По результатам проведенного исследования было установлено: среди детей с ЛТИ и положительной реакцией на АТР только у 18,2% уровень концентрации ДНК TREC был высоким и соответствовал уровню показателя у детей с туберкулезом, имела прямая зависимость между уровнем концентрации ДНК TREC и ДНК KREC у детей с ЛТИ, при сохранении у детей положительных реакций на АТР два года и более, снижение среднего уровня концентрации ДНК TREC, статистически значимого по сравнению с таковым у детей с АТР+ менее 2 лет. Учитывая полученные результаты, показатель уровня концентрации ДНК TREC у детей с ЛТИ может рассматриваться в качестве дополнительного критерия активности туберкулезной инфекции и при дальнейшем изучении быть аргументом для обоснования профилактической противотуберкулезной терапии.

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

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Баронова О.Д., Барышникова Л.А., Казаков А.В., Клевно Н.И. Латентная туберкулезная инфекция у детей. Клинические рекомендации. – Москва: РООИ «Здоровье человека», 2024. – 76 стр.
2. Всемирная организация здравоохранения. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 5. Ведение туберкулеза у детей и подростков. – Копенгаген: Европейское региональное бюро; 2023 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [аутентичным и подлинным является оригинальное издание на английском языке «WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents». – Geneva: World Health Organization; 2022].
3. Смердин С.В., Аксенова В.А., Плеханова М.А., Калинина О.А., Луданый Р.И., Лазебный С.В., Казаков А.В., Кудлай Д.А., Пахлавонова А.Д. TREC и KREC – перспективные маркеры активности туберкулезной инфекции // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 6. – С. 73-81. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-6-73-81>
4. Хачирова Л.С., Барычева Л.Ю., Кубанова Л.Т., Гордукова М.А., Голубева М.В., Караулов А.В. Диагностическая значимость эксцизионных колец реаранжировки генов T- и B-клеточных рецепторов для диагностики иммунных нарушений у новорожденных // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т.14, № 4. – С. 631-635. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14157>
5. Drain P.K., Bajema K.L., Dowdy D., Dheda K., Naidoo K., Schumacher S.G., Ma S., Meermeier E., Lewinsohn D.M., Sherman D.R. Incipient and Subclinical Tuberculosis: Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection // Clin Microbiol Rev. – 2018. – Vol. 31, № 4. – P. 00021-00018. <https://doi.org/10.1128/CMR.00021-18>
6. Gupta R.K., Calderwood C.J., Yavlinsky A., Krutikov M., Quartagno M., Aichelburg M.C., et al. Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings // Nat Med. – 2020. – Vol. 26, № 12. – P. 1941-1949. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1076-0>
7. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management World Health Organization. 2018. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239eng.pdf;jsessionid=6D1BB246312B378ACFEBF9BFFAFEB0ED?sequence=1>. [Accessed date: 18.05.2018].
8. Pai M., Behr M.A., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C.C., Ginsberg A., Swaminathan S., Spigelman M., Getahun H., Menzies D., Raviglione M. // Tuberculosis. Nat Rev Dis Primers. – 2016. – № 2. – P.16076. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
9. Plekhanova M.A. Adaptive immunity and genetic aspects of tuberculosis in children // Bulletin of RSMU. – 2017. – № 5. – P. 34-40. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2017-05-03>
10. Plekhanova M.A., Tkachuk A.P., Patsula U.I., Smerdin S.V. Polymorphic variant of the IFNG-gene and the level of frantigen-specific production of interferon-γ in children // Pacific Medical Journal. – 2021. – № 1. – P. 28-33. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-28-33>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы 11, стр. 1
Тел.: +7 (496) 588-41-29

Плеханова Мария Александровна

Д. м. н., заместитель главного врача по научной работе,
профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
E-mail: dina-plus@mail.ru

Гордеева Надежда Викторовна

К. м. н., врач-фтизиатр участковый амбулаторного
отделения филиала Орехово-Зуевский
E-mail: nadin25ja@mail.ru

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baronova O.D., Baryshnikova L.A., Kazakov A.V., Klevno N.I. Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya u detey. Klinicheskie rekomendatsii. [Latent tuberculous infection in children. Guidelines]. Moscow, ROOI Zdorovye Cheloveka Publ., 2024, 76 p.
2. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva, World Health Organization, 2022. (In Russ.)
3. Smerdin S.V., Aksenova V.A., Plekhanova M.A., Kalinina O.A., Ludanny R.I., Lazebny S.V., Kazakov A.V., Kudlay D.A., Pakhlavonova A.D. TREC and KREC as promising prognostic markers for the tuberculosis infection activity. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*, 2022, vol. 101, no. 6, pp. 73-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-6-73-81>
4. Khachirova L.S., Barycheva L.Yu., Kubanova L.T., Gordukova M.A., Golubeva M.V., Karaulov A.V. Diagnostic significance of excision rings of T- and B-cell receptor gene rearrangement for the diagnosis of immune disorders in newborns. *Medical News of North Caucasus*, 2019, vol. 14, no. 4, pp. 631-635. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14157>
5. Drain P.K., Bajema K.L., Dowdy D., Dheda K., Naidoo K., Schumacher S.G., Ma S., Meermeier E., Lewinsohn D.M., Sherman D.R. Incipient and subclinical tuberculosis: clinical review of early stages and progression of infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2018, vol. 31, no. 4, pp. 00021-00018. <https://doi.org/10.1128/CMR.00021-18>
6. Gupta R.K., Calderwood C.J., Yavlinsky A., Krutikov M., Quartagno M., Aichelburg M.C. et al. Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. *Nat. Med.*, 2020, vol. 26, no. 12, pp. 1941-1949. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1076-0>
7. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management World Health Organization. 2018. Available: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239eng.pdf;jsessionid=6D1BB246312B378ACFEBF9BFFAFEB0ED?sequence=1>. Accessed May 18, 2018.
8. Pai M., Behr M.A., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C.C., Ginsberg A., Swaminathan S., Spigelman M., Getahun H., Menzies D., Raviglione M. Tuberculosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016, no. 2, pp. 16076. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
9. Plekhanova M.A. Adaptive immunity and genetic aspects of tuberculosis in children. *Bulletin of RSMU*, 2017, no. 5, pp. 34-40. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2017-05-03>
10. Plekhanova M.A., Tkachuk A.P., Patsula U.I., Smerdin S.V. Polymorphic variant of the IFNG-gene and the level of frantigen-specific production of interferon-γ in children. *Pacific Medical Journal*, 2021, no. 1, pp. 28-33. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-28-33>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7(496) 588-41-29

Maria A. Plekhanova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician
for Research, Professor of Phthisiology Department,
M.F. Vladimirsky Moscow Regional
Research Clinical Institute
Email: dina-plus@mail.ru

Nadezhda V. Gordeeva

Candidate of Medical Sciences, District Phthisiologist
of Out-Patient Department, Orekhovo-Zuevsky Branch
Email: nadin25ja@mail.ru

Луданный Руслан Игоревич

К. б. н., биолог, старший научный сотрудник лаборатории геномных технологий и персонализированной медицины ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: ruslan_ludanny@hotmail.com

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, г. Москва, ул. Достоевского, д.4
Тел.+7 (495) 681-11-66

Клевню Надежда Ивановна

Д. м. н., главный научный сотрудник детско-подросткового отдела, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: n.i.klevno@mail.ru

Пахлавонova Азиза Дамировна

К. м. н., младший научный сотрудник детско-подросткового отдела
E-mail: azizapakhlavonova@yandex.ru

ГКУЗ МО «Малаховский детский туберкулезный санаторий»
Ступинское санаторное отделение
142800, Московская область, г. Ступино,
ул. Больничный городок, д.1
Тел.+7 (495) 501-05-63

Калинина Ольга Александровна

Заведующая Ступинским санаторным отделением
E-mail: maleeva1@yandex.ru

Ruslan I. Ludanny

Candidate of Biological Sciences, Biologist, Senior Researcher, Laboratory of Genomic Technologies and Personalized Medicine, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: ruslan_ludanny@hotmail.com

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
4 Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7(495) 681-11-66

Nadezhda I. Klevno

Doctor of Medical Sciences, Head Researcher of Children and Adolescents Department, Professor of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: n.i.klevno@mail.ru

Aziza D. Pakhlavonova

Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher of Children and Adolescents Department
Email: azizapakhlavonova@yandex.ru

Malakhovsky Pediatric TB Sanatorium
Stupino sanatorium department
1 Bolhichny Gorodok St., Stupino,
Moscow Region, 142800
Phone: +7 (495) 501-05-63

Olga A. Kalinina

Head of Stupinsky Sanatorium Department
Email: maleeva1@yandex.ru

Поступила 08.04.2024

Submitted as of 08.04.2024