

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

*Н. В. КОРНЕВА<sup>1</sup>, А. А. СТАРШИНОВА<sup>1</sup>, С. М. АНАНЬЕВ<sup>1,2</sup>, Ю. Э. ОВЧИННИКОВА<sup>1</sup>, И. Ф. ДОВГАЛЮК*

<sup>1</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ТБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5», Санкт-Петербург

**Цель исследования:** выявить особенности иммунного ответа у детей с ЛТИ и определить прогностические факторы развития туберкулеза у пациентов данной группы.

**Материалы и методы.** Проведен анализ в динамике клинических, рентгенологических, иммунологических данных 127 детей – при постановке диагноза ЛТИ и через 12 мес. наблюдения. Также проведен комплекс иммунологических методов для оценки гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с ЛТИ и больных туберкулезом.

**Результаты.** Установлены высокая отрицательная прогностическая значимость наличия контакта с больным туберкулезом, сопутствующей патологии, отказа от проведения превентивной терапии, а также низкая эффективность краткосрочных курсов превентивной терапии, определены особенности клеточного и гуморального иммунитета пациента, которые могут быть использованы как дополнительные прогностические критерии развития туберкулеза у детей с ЛТИ.

**Ключевые слова:** дети, диагностика, иммунитет, иммунологические методы, латентная туберкулезная инфекция, туберкулез, факторы риска.

## PROGNOSTIC FACTORS FOR TUBERCULOSIS DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH LATENT TUBERCULOUS INFECTION

*N. V. KORNEVA<sup>1</sup>, A. A. STARSHINOVA<sup>1</sup>, S. M. ANANIEV<sup>1,2</sup>, YU. E. OVCHINNIKOVA<sup>1</sup>, I. F. DOVGALYUK*

<sup>1</sup>St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>TB Dispensary no. 5, St. Petersburg, Russia

**Goal of the study:** to detect specific immune response in children with latent tuberculous infection and define factors to forecast the development of the active disease in this group.

**Materials and methods.** The changes in clinical, X-ray and immunological data were analyzed in 127 children when latent tuberculous infection was diagnosed and after 12 months of follow-up. The number of immunological tests was done for evaluation of humoral and cellular immunity in those suffering from latent tuberculous infection and active disease.

**Results.** The obtained results showed high negative prognostic relevance of exposure to tuberculosis, concurrent disease, refusal to have preventive treatment and low efficiency of short-course preventive treatment, specific features of humoral and cellular immunity were defined which could be used as additional forecasting criteria for active tuberculosis development in children with latent tuberculous infection.

**Key words:** children, diagnostics, immunity, immunological methods, latent tuberculous infection, tuberculosis, risk factors.

Показатель заболеваемости туберкулезом у детей считается важным прогностическим фактором, отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в регионе и чутко реагирующим на ее изменение [2, 5, 18].

Сегодня при внедрении в комплекс обследования современных методов можно говорить об изменении структуры клинических форм туберкулеза у детей [3, 6]. Широкое применение компьютерной томографии доказало высокую частоту выявления специфического процесса у детей в фазе обратного развития, что является критерием несвоевременной диагностики [2, 4]. У каждого второго ребенка, обследованного по подозрению на туберкулез, выявляются кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах (58%) и в легочной ткани [2, 5, 4, 9], что свидетельствует о дефектах раннего выявления заболевания в условиях общей лечебной сети и противотуберкулезного диспансера (ПТД). Ранняя диагностика туберкулезной инфекции подразумевает

также выявление латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ – термин, официально признанный в РФ в 2014 г. [1, 12, 13]), интерес к которой в мире возрос в конце XX в.

Подавляющее большинство лиц с ЛТИ не имеют никаких признаков или симптомов активного туберкулеза, но подвержены риску развития данного заболевания, что может быть предотвращено путем профилактического лечения [1, 11-17].

Вопросы диагностики ЛТИ и возможности прогнозирования ее течения стоят остро в РФ [1, 7, 8, 9, 10-12]. Определение прогностических факторов, указывающих на высокий риск развития туберкулеза у лиц с ЛТИ, что на сегодняшний день является проблемой как у взрослых, так и у детей и послужило поводом для проведения исследования.

**Цель:** выявить особенности иммунного ответа у детей с ЛТИ и определить прогностические факторы по развитию туберкулеза у пациентов данной группы.

## Материалы и методы

С 2013 по 2015 г. проведено ретроспективно-проспективное исследование с набором клинического материала в детском отделении ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5», в поликлиническом отделении и в отделении детской фтизиатрии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

В исследовании проанализированы в динамике клинические, рентгенологические, иммунологические данные 127 детей – при поступлении и через 12 мес. наблюдения. Критерии включения: пациенты в возрасте от 3 до 14 лет, вакцинированные БЦЖ или БЦЖ-М, с положительным результатом пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), у которых был установлен диагноз ЛТИ.

По окончании периода наблюдения заболевание туберкулезом было установлено у 76 (59,1%) детей (I группа). У всех был диагноз туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ). Только в 12,1% (9) случаев специфический процесс был диагностирован в фазе инфильтрации, в 6,8% (5) – в фазе рассасывания и уплотнения, а у подавляющего большинства (81,1%; 60) – в фазе кальцинации. У каждого третьего ребенка (32,4%; 24) отмечалось осложненное течение ТВГЛУ.

У 49 пациентов с ЛТИ заболевание туберкулезом не развилось (II группа). У двух детей проба с АТР стала отрицательной через 12 мес., что в практике встречается редко. Полученные данные свидетельствуют о высоком риске развития специфического процесса у детей с ЛТИ, а также о недооценке рентгенологических изменений на этапе первичного обследования в ПТД.

Всем 127 детям проведен комплекс иммунологических методов, характеризующих клеточный и гуморальный иммунитет, результаты которых сравнили между I и II группами. Контрольную группу (группу III) составили 52 здоровых ребенка, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ), с отрицательными результатами пробы с АТР. Иммунологический комплекс обследования включал: анализ относительного количества субпопуляций лимфоцитов CD3<sup>+</sup> (Т-лимфоциты), CD4<sup>+</sup> (Т-хелперы), CD8<sup>+</sup> (Т-киллеры), соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>,

CD16<sup>+</sup> (NK-клетки), CD20<sup>+</sup> (В-лимфоциты), CD25<sup>+</sup> (рецептор к IL-2), HLA DR<sup>+</sup> (активированные Т-клетки), CD95<sup>+</sup>, индуцированной туберкулином продукции цитокинов (IL-2, IL-4, интерферон-γ), количества специфических иммуноглобулинов классов IgA, IgG, IgM в крови, определяемых методом иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка материала проведена с выполнением анализа абсолютных и относительных величин, применены методы вариационной статистики. Количественные данные рассчитывали в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое, а  $SD$  – стандартное отклонение. Степени ассоциаций между пропорциями оценивали с помощью доверительных интервалов, а также критерия  $\chi^2$  с коррекцией Йейтса. При значениях переменных меньше 5 применяли точный тест Фишера. Различия или показатели связи считались значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Проанализированы в динамике результаты пробы с АТР – при поступлении в ПТД и через 12 мес. наблюдения. Размер папулы у больных I группы был достоверно больше через 12 мес., чем при выявлении ( $15,1 \pm 1,2$  мм против  $17,0 \pm 0,8$  мм,  $p < 0,05$ ). У пациентов II группы размер папулы при поступлении был достоверно выше, чем при контрольном обследовании ( $13,9 \pm 0,6$  мм против  $10,1 \pm 0,7$  мм,  $p < 0,05$ ). Таким образом, нарастание размера папулы при пробе с АТР у детей с ЛТИ имеет отрицательную прогностическую значимость.

Сопоставление анамнестических данных пациентов в группах сравнения позволило выделить наиболее значимые факторы риска, которые могли способствовать развитию туберкулеза у детей с ЛТИ. Как видно из табл. 1, наиболее часто встречающимися в I группе явились контакт с больным туберкулезом, наличие сопутствующей патологии и отказ от курса превентивной терапии. Далее была сравнена и проанализирована частота встречаемости каждого из указанных факторов в группах.

При сравнении числа детей, заболевших туберкулезом при наличии контакта с больным туберкуле-

**Таблица 1. Факторы риска развития туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией**

*Table 1. Risk factors of tuberculosis development in children with latent tuberculous infection*

Признак	OR	RR	95% ДИ	PV <sup>+</sup>	PV <sup>-</sup>
Низкий индекс массы тела	0,31	1,009	0,682-1,491	53,7	46,8
Неэффективность вакцинации	0,63	0,793	0,502-1,292	43,2	45,5
<b>Наличие сопутствующей патологии</b>	<b>1,95</b>	<b>1,364*</b>	<b>1,044-1,781</b>	<b>71,4</b>	<b>54,4</b>
Ранний период инфицирования МБТ	0,87	0,326	0,115-0,992	48,8	43,8
Низкий социально-бытовой статус	1,23	1,121	0,640-1,234	63,0	60,9
<b>Контакт с больным туберкулезом</b>	<b>3,40</b>	<b>1,553*</b>	<b>1,191-2,023</b>	<b>78,6</b>	<b>59,4</b>
<b>Отказ от химиопрофилактики</b>	<b>2, 53</b>	<b>1,458*</b>	<b>1,090-1,949</b>	<b>71,7</b>	<b>60</b>

*Примечание:* полужирным шрифтом выделены показатели наиболее значимых факторов риска.

зом (32 из 42 детей) и без него (46 из 85), выявлено, что дети с ЛТИ из контакта заболели туберкулезом достоверно чаще, чем при отсутствии данного фактора (76,1% против 50,6%, где  $\chi^2 = 5,77$   $p < 0,05$ ).

Сравнительный анализ наличия у детей сопутствующей соматической патологии показал, что из 35 пациентов с сопутствующей патологией туберкулез развился у 26 (74,3%), в то время как из 90 детей без сопутствующей патологии специфический процесс был диагностирован в 50 (55,6%) случаях, однако достоверной разницы при статистической обработке не получено ( $\chi^2 = 3,5$   $p < 0,1$ ).

Далее был проведен анализ развития туберкулеза у детей с сочетанием двух факторов – контакта с больным туберкулезом и наличия сопутствующей патологии. Одновременно наличие контакта и сопутствующей патологии было установлено у 11 детей, из них 10 (90,9%) в течение года заболели туберкулезом. Только контакт с больным туберкулезом отмечен в анамнезе у 31 ребенка, из которых 23 (74,2%) заболели туберкулезом, в то время как из 24 детей с изолированно выявленной сопутствующей патологией заболели 16 (66,7%) пациентов. Наименьший процент заболевших установлен среди детей, у которых отсутствовали контакт с больным туберкулезом и сопутствующая патология, – 27 (46,6%) из 58 человек.

В ходе исследования установлено, что при сочетании контакта и сопутствующей патологии туберкулез развился достоверно чаще, чем при отсутствии данных факторов, а также при их наличии изолированно друг от друга.

Проведение превентивного курса терапии также является важным фактором в ведении пациента с ЛТИ. Существуют различные схемы превентивной терапии, которые различаются по длительности (3 и 6 мес.), а также по комбинации противотуберкулезных препаратов (изониазид – Н, изониазид и пиразинамид – Н + Z, изониазид и рифампицин – Н + R).

Однако при анализе ретроспективного материала в рамках данного исследования было установлено, что в 48,1% (61) случаев родители детей с ЛТИ от превентивной терапии вообще отказывались. Далее проведено сравнение числа заболевших детей при наличии и отсутствии в анамнезе превентив-

ной терапии, а также разделение пациентов в соответствии с длительностью проведенного лечения (3 и 6 мес.).

По результатам сравнительного анализа достоверных различий числа заболевших туберкулезом среди детей, у которых превентивный курс терапии проводился в течение 3 мес. (27 (55,1%) из 51) и у которых он не проводился (43 (70,5%) из 61), не получено, т. е. превентивная терапия в течение 3 мес. к существенному снижению числа заболевших не приводит.

В то же время у пациентов, которым был проведен 6-месячный курс превентивной терапии, локальная форма туберкулеза диагностировалась в достоверно меньшем числе случаев, чем у детей без превентивной терапии (26,7% против 71,7%;  $\chi^2 = 11,02$ ,  $p < 0,001$ ). При сравнении эффективности 3-месячного курса превентивной терапии с 6-месячным курсом (55,1% против 26,7%, где  $\chi^2 = 6,31$   $p < 0,05$ ) также была установлена статистически значимая разница числа заболевших туберкулезом, т. е. курс превентивной терапии, проведенный в течение 6 мес., можно считать наиболее эффективным, так как у данных пациентов развитие туберкулеза на фоне ЛТИ отмечалось достоверно реже.

Далее пациентам был проведен комплекс иммунологических методов с целью оценки гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа, результаты сравнивались между группой заболевших туберкулезом (группа I), детьми с ЛТИ, у которых заболевание не развилось (группа II), и здоровыми инфицированными МБТ детьми с отрицательными результатами АТР в качестве группы сравнения (группа III).

Установлены статистически значимые различия титров антимикобактериальных антител IgG- и IgM-классов. У детей с заболеванием туберкулезом отмечалось достоверное повышение уровня IgG (I группа), в то время как у детей с ЛТИ (II группа) определялся достоверно высокий уровень IgM (табл. 2).

Как видно из табл. 2, достоверных различий уровня IgA в группах сравнения не выявлено, самый высокий средний уровень IgA был у здоровых детей, инфицированных *M. tuberculosis* (III группа).

**Таблица 2.** Уровень специфических иммуноглобулинов классов IgA, IgG, IgM в крови в группах сравнения

**Table 2.** The level of specific IgA, IgG, IgM immunoglobulins in blood of comparison groups

Группы	IgA, ед/мл		IgG, ед/мл		IgM, ед/мл	
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ
III группа n = 52	64,6 ± 4,9	59,3-67,9	68,9 ± 4,8	65,0-72,7	0,91 ± 0,30	0,7-1,0
II группа n = 29	49,40 ± 7,14	43,5-52,0	58,80 ± 3,46	55,1-59,3	1,06 ± 0,09	0,99-1,10
p < 0,05 между I и II группами	–		–		–	
I группа n = 126	53,20 ± 3,65	51,1-54,2	80,40 ± 2,34	78,8-81,9	0,84 ± 0,03	0,80-0,92
p < 0,05 между II и III группами	–		p < 0,01	–	p < 0,05	–

Относительное количество лимфоцитов изучаемых субпопуляций было проанализировано у 110 детей (табл. 3).

Как видно из табл. 3, для детей с ЛТИ (II группа) были характерны достоверно высокие величины (непарный t-критерий) относительного содержания CD25<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup>, тогда как у больных туберкулезом детей (I группа) регистрировалось достоверное повышение субпопуляций CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup>.

Также у 110 пациентов изучена концентрация в крови специфических цитокинов, индуцированных туберкулином (табл. 4). Концентрация цитокинов IL-2 и IFN- $\gamma$  была достоверно выше у пациентов с ЛТИ (II группа) в сравнении со здоровыми детьми (III группа). При сравнении I и II групп достоверных различий не получено, однако отмечался высокий уровень всех исследуемых цитокинов у пациентов с ЛТИ.

Таким образом, нарастание уровня цитокинов можно рассматривать как признак ЛТИ.

### Заключение

Исследование позволило определить наиболее существенные факторы риска развития туберкулеза у детей с ЛТИ, которыми являются контакт с больным туберкулезом, наличие сопутствующей патологии, а также их сочетание и отказ от превентивной терапии.

Дети с ЛТИ из контакта с больным туберкулезом заболевают достоверно чаще (76,2%), чем при его отсутствии. Такая же тенденция отмечается и при наличии сопутствующей патологии (74,3%). Наиболее опасной группой риска являются пациенты с сочетанием данных факторов, так как туберкулез у таких пациентов развился в 90,9% случаев.

Установлена низкая эффективность краткосрочных курсов превентивного лечения. Проведение превентивной терапии в течение 3 мес. существенного влияния на число заболевших туберкулезом не оказало (55,1%) в сравнении с детьми, не получавшими лечения (70,5%). В то же время у пациентов, которым был проведен 6-месячный курс превентивной терапии 2 препаратами, туберкулез развился в достоверно меньшем числе случаев (26,7%).

Кроме того, проведенное исследование выявило ряд особенностей иммунного ответа: для детей с ЛТИ были характерны нарастание уровня цитокинов IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$ ; повышение уровня IgM, а также относительного количества субпопуляций лимфоцитов CD25<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup>. В то же время повышение IgG и относительного количества субпопуляций лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> на фоне низкой индуцированной продукции цитокинов указывает на высокий риск развития локального туберкулеза.

**Таблица 3.** Субпопуляционный состав лимфоцитов в периферической крови у пациентов исследуемых групп

*Table 3.* Sub-populations of lymphocytes in the peripheral blood in the examined groups

Показатели клеточного иммунитета (%)	III группа (n = 38)			II группа (n = 15)			p между II и III группами	III группа (n = 95)			p между I и II группами
	M	SD	95% ДИ	M	SD	95% ДИ		M	SD	95% ДИ	
CD3 <sup>+</sup>	52,0	8,77	49,2-54,8	49,6	2,26	44,8-54,5	< 0,05	59,3*	1,21	56,9-61,7	< 0,05
CD4 <sup>+</sup>	33,2	6,0	31,3-35,1	31,7	1,17	28,7-34,6	< 0,05	35,9*	2,05	34,5-37,3	< 0,05
CD8 <sup>+</sup>	22,3	6,9	20,1-24,5	24,0	7,7	21,0-25,3	< 0,05	24,9	10	23,0-26,9	
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,6	0,5	1,4-1,8	1,7	0,4	1,6-1,8	< 0,05	1,6	0,5	1,5-1,7	
CD16 <sup>+</sup>	16	5,2	14,3-17,7	17,0	3,2	16,8-17,8	< 0,05	17,6	4,1	16,8-18,4	
CD20 <sup>+</sup>	17,6	4,1	16,3-18,9	17,7	4,7	14,5-19,5	< 0,05	16,7	4,7	13,9-19,5	
CD25 <sup>+</sup>	15,7	5,9	13,8-17,6	17,1*	1,64	13,6-20,7	< 0,05	12,7	0,63	11,4-13,9	< 0,01
HLA-DR <sup>+</sup>	23,7	6,2	21,7-25,7	24,2*	2,43	21,3-27,1	< 0,05	19,5	1,34	17,1-21,9	< 0,01
CD95 <sup>+</sup>	18,4	6,4	16,4-20,4	19,1	1,25	16,6-21,6	< 0,05	22,0*	0,77	20,0-24,1	< 0,01

**Таблица 4.** Продукция цитокинов, индуцированная туберкулином, в группах сравнения

*Table 4.* Production of cytokines, induced by tuberculin in comparison groups

Показатель	III группа (n = 36) пг/мл			II группа (n = 11) пг/мл			p между II и III группами	I группа (n = 62) пг/мл			p между I и II группами
	M	SD	95% ДИ	M	SD	95% ДИ		M	SD	95% ДИ	
IL-2	138,8	120,9	100,8-176,8	323	244,9	250,8-376,8	< 0,001	274,5	203,6	233,1-340,7	> 0,05
IL-4	1,6	1,1	1,2-2,0	2,30	1,05	1,8-2,5	> 0,05	1,65	1,02	1,4-2,1	> 0,05
IFN- $\gamma$	17 453,4	8 902,8	14 657-20 249,8	22 856	10 800	18 657-25 249,8	< 0,001	20 800	11055	18 610,3-24 149,7	> 0,05

## ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова В. А., Барышников Л. А., Довгальюк И. Ф. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – 2014. – 28 с. – Федеральная электронная медицинская библиотека. URL: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/0001375117S/HTML/#2](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001375117S/HTML/#2), свободный.
- Довгальюк И. Ф. и др. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей на территориях Северо-Западного региона России при введении в диагностику туберкулеза кожной пробы с Диаскинтестом и компьютерной томографии // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 1. – С. 4-9.
- Журавлев В. Ю. и др. Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезного поражения // Мед. акад. журнал. – 2009. – № 4. – С. 68-75.
- Копылова И. Ф., Лукашова Е. Н., Пьянзова Т. В. Структура клинических форм активного туберкулеза у детей и подростков в динамике за 20 лет // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 57-58.
- Корнева Н. В. Возможности оптимизации диагностики туберкулеза органов дыхания у детей (на примере Северо-Западного региона Российской Федерации): Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2011.
- Корнева Н. В. и др. Сравнение результатов пробы Манту и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 49.
- Мордык А. В. и др. Факторы риска развития туберкулеза у детей (обзор литературы) // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 92-95.
- Старшинова А. А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение, профилактика): Дис.... д-ра мед. наук. – СПб., 2013.
- Старшинова А. А., Гаврилов П. В., Довгальюк И. Ф. Диагностика туберкулеза у детей из семейного очага инфекции с применением современных иммунологических и лучевых методов // Практик. медицина. – 2012. – № 1. – С. 74-76.
- Тюлькова Т. Е., Чугаев Ю. П., Кашуба Э. А. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции // Пробл. туб. – 2008. – № 11. – С. 48.
- Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016. – 240 с.
- Яблонский П. К. и др. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей // Мед. иммунология. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 37-44.
- Chiang S. S., Swanson S. D., Jeffrey R. S. New diagnostics for childhood tuberculosis review // Infect. Dis. Clin. North Am. – 2015. – Vol. 29, Iss. 3. – P. 477-502.
- Esmail H., Barry C. E. III, Wilkinson R. J. Understanding latent tuberculosis: the key to improved diagnostic and novel treatment strategies // Drug Discovery Today. – 2012. – Vol. 17, Iss. 9-10. – P. 514-521.
- Mekaini A. L. et al. The use of an interferon-gamma release assay to screen for pediatric latent tuberculosis infection in the eastern region of the Emirate of Abu Dhabi // Int. J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 23. – P. 4-7.
- Panchal R. K. et al. The effectiveness of primary care based risk stratification for targeted latent tuberculosis infection screening in recent immigrants to the UK: a retrospective cohort study // Thorax. – 2014. – Vol. 69, № 4. – P. 354-362.
- Starshinova A., Dovgalyuk I., Pavlova M. et al. Features of the distribution alleles of HLA-DRB1 in children with tuberculosis // Wulfenia' Journal. – 2015. – Volume. 22, Issue 7. – P. 494-499.
- Yablonskii P. et al. Tuberculosis in Russia its history and its status today // Am. J. Respir. Clin. Care Med. – 2015. – Vol. 191, № 4. – P. 372-376.
- Dovgalyuk I.F. et al. Clinical and epidemiological features of tuberculosis in children in the North-Western region of Russia when introducing Diaskintest and computer tomography in diagnostics of tuberculosis. *Tub.*, 2015, no. 1, pp. 4-9. (In Russ.)
- Zhuravlev V.Yu. et al. Innovative technologies in diagnostics and treatment of tuberculous lesions. *Meditsinsky Akademichesky Journal*, 2009, no. 4, pp. 68-75. (In Russ.)
- Kopylova I.F., Lukashova E.N., Pyanzova T.V. Structure of clinical forms of active tuberculosis in children and adolescents and their changes for the last 20 years. *Tub.*, 2014, no. 8, pp. 57-58. (In Russ.)
- Korneva N.V. *Vozmozhnosti optimizatsii diagnostiki tuberkuleza organov dykhaniya u detey (na primere SeveroZapadnogo regiona Rossiyskoy Federatsii)*. *Diss. kand. med. nauk.* [Optimization opportunities for respiratory tuberculosis diagnostics in children (using the example of the North-West of the Russian Federation)]. Cand. Diss.], St. Petersburg, 2011.
- Korneva N.V. et al. Comparison of results with Mantoux testing and Diaskintest in various manifestations of tuberculous infection. *Tub.*, 2013, no. 6, pp. 49.
- Mordyk A.V. et al. Risk factors of active tuberculosis development in children (literature review). *Zhizn bez opasnostey. Zdorovye. Profilaktika. Dolgoletie*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 92-95. (In Russ.)
- Starshinova A.A. *Tuberkulez u detey iz semejnogo ochaga infektsii (diagnostika, klinicheskoe techenie, profilaktika)*. *Diss. dokt. med. nauk.* [Tuberculosis in children exposed to tuberculosis in their families (diagnostics, clinical course, prevention)]. Doct. Diss.] St. Petersburg, 2013.
- Starshinova A.A., Gavrilov P.V., Dovgalyuk I.F. Diagnostics of tuberculosis in children exposed to tuberculosis in their families with use of modern immunological and X-ray techniques. *Prakt. Meditsina*, 2012, no. 1, pp. 74-76. (In Russ.)
- Tyulkova T.E., Chugaev Yu.P., Kashuba E.A. Specifics of the immune system functioning in tuberculous infection. *Probl. Tub.*, 2008, no. 11, pp. 48. (In Russ.)
- Ftiziatriya. Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii*. [Phthiology. National clinical Recommendations]. Ed. by P.K. Yablonsky, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, 240 p. (In Russ.)
- Yablonsky P.K. et al. The value of modern immunological tests in tuberculosis diagnostics in children. *Med. Immunologiya*, 2013, vol. 15, no. 1, pp. 37-44. (In Russ.)
- Chiang S.S., Swanson S.D., Jeffrey R.S. New Diagnostics for Childhood Tuberculosis Review. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2015, vol. 29, iss. 3, pp. 477-502.
- Esmail H., Barry C.E.III, Wilkinson R.J. Understanding latent tuberculosis: the key to improved diagnostic and novel treatment strategies. *Drug Discovery Today*, 2012, vol. 17, iss. 9-10, pp. 514-521.
- Mekaini A.L. et al. The use of an interferon-gamma release assay to screen for pediatric latent tuberculosis infection in the eastern region of the Emirate of Abu Dhabi. *Int. J. Infect. Dis.*, 2014, vol. 23, pp. 4-7.
- Panchal R.K. et al. The effectiveness of primary care based risk stratification for targeted latent tuberculosis infection screening in recent immigrants to the UK: a retrospective cohort study. *Thorax*, 2014, vol. 69, no. 4, pp. 354-362.
- Starshinova A., Dovgalyuk I., Pavlova M. et al. Features of the distribution alleles of HLA-DRB1 in children with tuberculosis. *Wulfenia' Journal*, 2015, vol. 22, issue 7, pp. 494-499.
- Yablonskii P. et al. Tuberculosis in Russia its history and its status today. *Am. J. Respir. Clin. Care Med.*, 2015, vol. 191, № 4, pp. 372-376.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ,  
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.  
Тел./факс: 8 (812) 297-22-63, 8 (812) 297-16-26.

**Корнева Наталья Вячеславовна**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.  
E-mail: [n.korneva82@mail.ru](mailto:n.korneva82@mail.ru)

**Старшинова Анна Андреевна**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.  
E-mail: [starshinova777@mail.ru](mailto:starshinova777@mail.ru)

## REFERENCES

- Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Dovgalyuk I.F. et al. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. 2014, 28 p., Federal Electronic Medical Library Available at: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/0001375117S/HTML/#2](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001375117S/HTML/#2), свободный.

**Ананьев Семен Михайлович**

очный аспирант.

E-mail: dr.sam1980@mail.ru

**Овчинникова Юлия Эдуардовна**

кандидат медицинских наук, заведующая отделением  
терапии туберкулеза легких у детей.

E-mail: yovchinnikova@mail.ru

**Довгальок Ирина Федоровна**

доктор медицинских наук, профессор, руководитель  
направления «Фтизиопедиатрия».

E-mail: prdovgaluk@mail.ru

Поступила 26.05.2016

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg Research Phthisiopulmonology Institute,  
Russian Ministry of Health,  
2-4, Ligoosky Ave., St. Petersburg, 191036  
Phone/Fax: +7 (812) 297-22-63; +7 (812) 297-16-26.

**Natalya V. Korneva**

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.

E-mail: n.korneva82@mail.ru

**Anna A. Starshinova**

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.

E-mail: starshinova777@mail.ru

**Semen M. Ananyev**

Full Time Post-Graduate Student.

E-mail: dr.sam1980@mail.ru

**Julia E. Ovchinnikova**

Candidate of Medical Sciences, Head of Treatment Department  
for Pulmonary Tuberculosis in Children.

E-mail: yovchinnikova@mail.ru

**Irina F. Dovgalyuk**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Children  
Tuberculosis Unit.

E-mail: prdovgaluk@mail.ru

Submitted on 26.05.2016