

Иммунодиагностика туберкулезной инфекции *in vitro* в решении вопроса о назначении превентивной химиотерапии

Е. П. ЕРЕМЕНКО¹, И. А. СЕРГЕЕВА², Б. Е. БОРОДУЛИН¹, Е. А. АМОСОВА¹

¹ФГОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, Самара, Российская Федерация,
²Детская поликлиника ИДК «Мать и Дитя» Самара, Российская Федерация

Для иммунодиагностики туберкулезной инфекции, помимо стандартных кожных тестов (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтест) в настоящее время применяют тесты *in vitro*, одним из которых является тест T-SPOT.TB.

Цель исследования: оценить тест T-SPOT.TB как метод раннего выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков и его роль как дополнительного метода в решении вопроса о необходимости химиопрофилактики.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов T-SPOT.TB у 794 детей в возрасте от 2 до 17 лет включительно в период с 2016 по 2019 гг. Выделено 2 группы: 1 группа ($n = 596$) — дети, которым T-SPOT.TB проводилась как основная методика; 2 группа — 198 детей с положительными результатами кожных проб на аллерген туберкулезный рекомбинантный после скрининга. Оценивались результаты T-SPOT.TB с учетом данных предшествующей иммунодиагностики и сопутствующей патологии.

Результаты. Установлено, что T-SPOT.TB. может применяться как самостоятельный метод в случае отказа от кожных проб. Уровень латентной туберкулезной инфекции выше среди детей с сопутствующей патологией по результатам T-SPOT.TB в два раза. Заключение. T-SPOT.TB может быть альтернативным методом диагностики туберкулезной инфекции при скрининге. У детей с сопутствующей патологией T-SPOT.TB может служить ведущим методом иммунодиагностики туберкулеза. Положительный T-SPOT.TB может служить дополнительным методом для принятия решения назначения превентивной химиотерапии.

Ключевые слова: Проба Манту, АТР, аллерген туберкулезный рекомбинантный, T-SPOT.TB, латентная туберкулезная инфекция, иммунодиагностика

Immunodiagnosics of tuberculosis infection *in vitro* in solving the issue of prescribing preventive chemotherapy

E. P. Eremenko¹, I. A. Sergeeva², B. E. Borodulin¹, E. A. Amosova¹

¹Samara state medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, Department of Phthysiology and pulmonology, Samara, Russian Federation,
²Children's Clinic of the Mother and Child IDC Samara, Russian Federation

For the immunodiagnosis of tuberculosis infection, in addition to standard skin tests (Mantoux test with 2 TU PPD-L and Diaskintest), *in vitro* tests are currently used, one of which is the T-spot.TB test.

Purpose of research. Evaluate the T-SPOT test as a method of early detection of tuberculosis infection in children and adolescents and its role as an additional method in solving the problem of the need for chemoprophylaxis.

Materials and methods. The analysis of the results of T-SPOT.TB in 794 children aged 2 to 17 years inclusive in the period from 2016 to 2019 was carried out. Two groups were allocated: 1 group ($n = 596$) — children who underwent T-SPOT.TB as the main methodology; Group 2 — 198 children with positive skin test results for a recombinant tuberculosis allergen after screening. The results of T-SPOT.TB were evaluated taking into account the data of previous immunodiagnosics and associated pathology.

Results. It is established that T-SPOT.TB. can be used as an independent method in case of rejection of skin tests. The level of latent tuberculosis infection is higher among children with concomitant pathology according to the results of T-SPOT.TB twice.

Conclusion. T-SPOT.TB can be an alternative method for diagnosing tuberculosis infection during screening. In children with concomitant pathology of the T-SPOT.TB can serve as the leading method of tuberculosis immunodiagnosis. A positive T-SPOT.TB can serve as an additional method for deciding on the appointment of preventive chemotherapy.

Keywords: Mantoux test, recombinant tuberculosis allergen, T-SPOT.TB, latent tuberculosis infection, immunodiagnosis

Для цитирования: Е.П. Еременко, И.А. Сергеева, Б.Е. Бородулин, Е.А. Амосова. Иммунодиагностика туберкулезной инфекции *in vitro* в решении вопроса о назначении превентивной химиотерапии. Детские инфекции. 2020; 19(3):34-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-34-38

For citation: E.P. Eremenko, I.A. Sergeeva B.E. Borodulin, E.A. Amosova. Immunodiagnosics of tuberculosis infection *in vitro* in solving the issue of prescribing preventive chemotherapy. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2020; 19(3):34-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-34-38

Контактная информация: Еременко Екатерина Павловна (E. Eremenko), к.м.н., ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ, Самара, Россия; eremenko.ep@mail.ru; orcid.org/0000-0001-5909-4070

Ранняя диагностика туберкулезной инфекции является приоритетной в предупреждении развития активных форм туберкулеза у детей и подростков. Более 100 лет для диагностики инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) используется стандартная проба Манту с 2 ТЕ-ППДЛ [1–3]. С 2009 года в России разработан и внедрен в практику диагностический кожный тест — аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении («Диаскинтест») — белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг [4–8]. В настоящее время Диаскинтест применяется у детей с 8 лет для скрининга туберкулез-

ной инфекции и его эффективность доказана многими авторами [9–15]. Для диагностики латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) предлагается множество иммуноферментных гамма-интерфероновых тестов, действие которых основано на оценке высвобождения интерферона-гамма (ИФН- γ) мононуклеарными клетками крови в результате их взаимодействия со специфическими белками *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10). Одним из таких тестов является T-SPOT.TB [16–19]. В связи с этим появилась возможность выбора метода для скрининга детского населения на туберкулезную инфекцию.

Тесты *in vitro* — современные методы выявления туберкулезной инфекции. Главное преимущество методов в том, что они сравнительно быстрые (результат может быть получен в течение 24 часов) по сравнению с кожными пробами и не подвержены влиянию предыдущей вакцинации БЦЖ по сравнению с пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л, что объединяет их с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении [19, 20].

Для практического применения в проведении скрининга тесты IGRA не применяются в виду высокой стоимости и необходимости специального оборудования [12]. Доказав свою чувствительность и специфичность, сопоставимую с кожными тестами, в последние годы лабораторные тесты шире используются для диагностики ЛТИ как для лиц, отказывающихся от кожных проб, так и как дополнительные тесты по назначению фтизиатров [2, 7, 12].

Цель исследования: оценить тест T-SPOT.TB как метод раннего выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков и его роль как дополнительного метода в решении вопроса о назначении химиопрофилактики.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в период с 2016 по 2019 гг. на базе детской поликлиники ИДК «Мать и Дитя». Обследовано 794 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет включительно. Выделено 2 группы: 1 группа — 596 детей, где T-SPOT.TB использовался как самостоятельный метод; 2 группа — 198 детей с положительными результатами иммунодиагностики (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и аллерген туберкулезный рекомбинантный), направленных педиатрами.

Для проведения теста T-SPOT.TB осуществлялся забор крови из вены в процедурном кабинете. Количество мононуклеарных клеток периферической крови (МНПК), продуцирующих интерферон-гамма, определяли с помощью техники *Elispot*. МНПК выделяли из образцов цельной крови и промывали с целью удаления любых источников фонового сигнала, мешающего учету. Затем МНПК подсчитывали, чтобы в анализируемый образец добавить стандартное количество клеток. МНПК инкубировали с антигеном для стимуляции имеющихся сенсibilизированных Т-клеток. Результат отражал количественную характеристику содержания сенсibilизированных микобактериями туберкулеза эффекторных Т-клеток в периферической крови. Результат считали положительным, когда в образце крови содержалось 8 и более эффекторных Т-клеток, специфически сенсibilизированных к МБТ. Результат считали сомнительным, когда в образце крови содержалось эффекторных Т-клеток, специфически

сенсibilизированные к МБТ, в количестве от 5 до 7. Результат считали отрицательным, когда в образце крови не содержалось эффекторных Т-клеток, специфически сенсibilизированных к МБТ или их количество было 4 и менее.

У всех детей, наблюдающихся в центре, оценивались предшествующие результаты иммунодиагностики (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении). Пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л оценивали: отрицательная проба — наличие только уколочной реакции, сомнительная — наличие инфильтрата 2–4 мм и гиперемия любого размера, положительная — наличие инфильтрата 5 мм и более (слабоположительная проба 5–9 мм, средней интенсивности — 10–14 мм, выраженная 15–16 мм), гиперергическая — более 17 мм. Аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) в стандартном разведении оценивали: отрицательная проба — отсутствие инфильтрата и гиперемии или при наличии уколочной реакции до 2 мм или «синяка» до 1–3 мм в диаметре, сомнительная — при наличии гиперемии без инфильтрата, положительная — инфильтрат любого размера. Все случаи положительного или сомнительного результата дообследовались совместно с фтизиатром.

Статистическая обработка проводилась с использованием статистического пакета программ IBMSPSSAdvancedStatistics 24. Проверка статистической значимости осуществлялась при помощи критерия Пирсона (χ^2). Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Из 794 обследованных детей мальчиков и девочек было примерно поровну: мальчиков 49,88% ($n = 396$), девочек 50,12% ($n = 398$). Средний возраст составил $8,4 \pm 0,8$ лет, $\chi^2 = 0,75$, $p > 0,5$.

Учитывая, что T-SPOT.TB не входит в программу обследования по ОМС, изучены причины, по которым проведен T-SPOT.TB.

Для выявления инфицирования МБТ при отказе родителей от проведения кожного диагностического теста был проведен T-SPOT.TB у 596 (75,06%) детей (1-я группа), для решения вопроса о назначении профилактического лечения при положительной пробе с АТР — 198 (24,94%) детям (2-я группа) (табл. 1).

Учитывая, что тест T-SPOT.TB допускается как альтернативный метод обследования, причинами выбора его вместо кожных проб, были «страх» посещения противотуберкулезного диспансера (ПТД) — 38,43% ($n = 229$), негативное отношение к кожным тестам — 34,06% ($n = 203$); наличие аллергических заболеваний у ребенка — 27,51% ($n = 164$).

Таблица 1. Характеристика групп по возрасту
Table 1. Group characteristics by age

Возраст	Причина проведения T-SPOT.TB				Критерий Пирсона χ^2 (p) (сравнение групп)	Всего абс./%
	Отказ родителей от кожных тестов (1 группа)		Положительная проба с АТР (2 группа)			
	абс./%	χ^2 (p) (внутригрупповое сравнение)	абс./%	χ^2 (p) (внутригрупповое сравнение)		
1–7 лет	265/33,38	14,62 ($p = 0,0001$)	110/13,85*	4,89 ($p = 0,027$)	7,34 ($p = 0,0068$)	375/47,23
8–17 лет	331/41,68		88/11,08		7,34 ($p = 0,0068$)	419/52,77
Всего		596/75,06		198/24,94		794/100

* — проба с АТР проводилась в связи с «виражом» пробы Манту 2ТЕ

Таблица 2. Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний в группах обследованных
Table 2. Comparative analysis of concomitant diseases in the examined groups

Сопутствующее заболевание concomitant disease	1 группа % (абс.) 1 group % (abs.)	2 группа % (абс.) 2 group % (abs.)	Всего % (абс.) Total % (abs.)	χ^2 (p)
Частые ОРИ Frequent ARI	35,61% (n = 146)	10,73% (n = 44)	46,34% (n = 190)	$\chi^2 = 109,52$ $p = 0,0001$
Атопический дерматит Atopic dermatitis	21,46% (n = 88)	7,07% (n = 29)	28,53% (n = 117)	$\chi^2 = 59,50$ $p = 0,0001$
Анемия Anemia	13,66% (n = 56)	4,63% (n = 19)	18,29% (n = 75)	$\chi^2 = 36,51$ $p = 0,0001$
Бронхиальная астма Bronchial asthma	1,46% (n = 6)	0,97% (n = 4)	2,43% (n = 10)	$\chi^2 = 0,20$ $p = 0,6547$
Хронический гастродуоденит Chronic gastroduodenitis	3,65% (n = 15)	0% (n = 0)	3,65% (n = 15)	$\chi^2 = 26,13$ $p = 0,0001$
Сахарный диабет Diabetes	0,49% (n = 2)	0,24% (n = 1)	0,73% (n = 3)	$\chi^2 = 0,67$ $p = 0,4142$
Всего Total	76,34% (n = 313)	23,66% (n = 97)	100% (n = 410)	

Таблица 3. Положительный T-SPOT.TB у детей с сопутствующей патологией из 1 группы (n = 313)
Table 3. Positive T-SPOT.TB in children with concomitant pathology from group 1 (n = 313)

Сопутствующее заболевание Concomitant disease	Кол-во детей, абс./% Number of children, abs./%	Положительный результат теста T-SPOT.TB (n/%) Positive T-SPOT.TB test result (n/%)
Атопический дерматит/ Atopic dermatitis	88/28,11	2/2,27
Анемия/Anemia	56/17,89	2/3,57
Частые ОРИ/Frequent ARI	146/46,64	2/1,36
Бронхиальная астма/Bronchial asthma	6/1,91	0/0
Хронический гастродуоденит/Chronic gastroduodenitis	15/4,79	1/6,67
Сахарный диабет/Diabetes	2/0,64	1/50
Всего/Total	313/100	8/2,55

Положительный результат T-SPOT.TB рассчитывался от количества обследованных детей с патологией.
Positive T-SPOT.TB result was calculated from the number of examined children with pathology

По результатам, при получении отрицательного анализа, выдавалось заключение об отсутствии у ребенка инфицирования МБТ.

Среди детей, с положительной пробой на АТР (n = 198), было 55,6% (n = 110/198) в возрасте до 7 лет, у которых был выявлен «вираж» пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и 44,4% (n = 88/198) детей старше 7 лет, выявленных по результатам скрининга в школе.

Показателем приоритета выбора T-SPOT.TB является увеличение по годам количества обследованных детей в 2,8 раза, так, за 2019 год — 289, в 2016 году — 104 обследования.

Положительная проба T-SPOT.TB выявлена в 3,4% (n = 27/794) случаев, из них в 1 группе положительный результат зафиксирован у 10/596 (1,6%) детей, во 2 группе — у 17/198 (8,5%) детей ($\chi^2 = 21,59$, $p = 0,0000$). Сомнительный результат был в 0,75% (n = 6/794) случаев — все дети из 1 группы ($\chi^2 = 0,59$, $p = 0,4425$).

Изучались у детей эпидемиологические и соматические факторы риска по туберкулезу.

Контакт с больным туберкулезом ни у кого не установлен.

Детей, признанных здоровыми, было 48,36% (n = 384), из них 73,70% (n = 283) из первой группы и 26,30% (n = 101) из второй группы ($\chi^2 = 0,97$, $p = 0,3253$).

Среди всех обследованных (n = 794), выявлены диагностированные сопутствующие заболевания. Самыми распро-

страненными были частые острые респираторные инфекции (ОРИ) — 23,92% (n = 190) детей, атопический дерматит — 14,73% (n = 117), анемия — в 9,44% (n = 75) случаев (табл. 2).

В когорте без сопутствующей патологии (n = 384) положительный результат T-SPOT.TB выявлен у 8 детей: из 1 группы у 2/283 (0,7%) и из 2 группы — у 6/101 (5,9%) детей ($\chi^2 = 6,74$, $p = 0,0094$).

В когорте с сопутствующими заболеваниями положительный результат теста T-SPOT.TB выявлен у 19 детей: из первой группы у 8/313 (2,55%) и из второй у 11/97 (11,34%) детей ($\chi^2 = 11,49$, $p = 0,0007$) (табл. 3, 4).

ЛТИ среди детей с сопутствующей патологией из 1 группы по результатам T-SPOT.TB составила 2,5%, среди детей без сопутствующей патологии — 0,7% ($p = 0,0094$).

По результатам предыдущей иммунодиагностики установлено, что 7 детей из 27 (25,9%) (6/11 (54,5%) из 1 группы и 1/24 ребенок из 2 группы положительных результатов T-SPOT.TB ($\chi^2 = 9,02$, $p = 0,0027$)) ранее направлялись к фтизиатру по «виражу» пробы Манту с 2 ТЕ. Все они были дошкольниками. По туберкулиновым пробам у них было нарастание туберкулиновой чувствительности и, учитывая результат положительного T-SPOT.TB, дети повторно направлены для постановки на диспансерный учет к фтизиатру. Все они имели сопутствующую патологию и отнесены к группе риска по туберкулезу.

Таблица 4. Положительный T-SPOT.TB у детей с сопутствующей патологией из 2 группы (n = 97)
Table 4. Positive T-SPOT.TB in children with concomitant pathology from group 2 (n = 97)

Сопутствующее заболевание Concomitant disease	Кол-во/% Amount /%	Положительный результат теста T-SPOT.TB (n/%) Positive T-SPOT.TB test result (n /%)
Атопический дерматит/Atopic dermatitis	29/29,89	2/6,9
Анемия/Anemia	19/19,6	6/31,6
Частые ОРВИ/Frequent ARI	44/45,36	2/4,55
Бронхиальная астма/Bronchial asthma	4/4,1	1/25
Сахарный диабет/Diabetes	1/1,03	0/0
Всего/Total	97/100	11/11,34

Примечание. Положительный результат T-SPOT.TB рассчитывался от количества обследованных детей с патологией
 Positive T-SPOT TB result was calculated from the number of examined children with pathology

У 3 детей с отказом от профилактического лечения при положительном тесте с АТР в предшествующий год, в текущем году отмечен нарастающий результат пробы с АТР, результат T-SPOT.TB был отрицательным. У всех детей была пищевая аллергия. Данных за активную туберкулезную инфекцию не выявлено, лечение не назначалось, проводилось наблюдение.

У ребенка 10 лет при положительном тесте с АТР и «виражом» пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, был отказ родителей от профилактического лечения, при получении положительного теста T-SPOT.TB проведено углубленное обследование, по результатам которого поставлен диагноз туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (малая форма) МБТ (-). Ребенок направлен для лечения в детскую туберкулезную больницу.

Важно отметить, что более чем в половине случаев положительных результатов T-SPOT.TB диагноз инфицирования микобактериями уже был поставлен на основании ежегодной диагностики в общей лечебной сети (по результатам кожных иммунологических проб), проведенное обследование подтвердило диагноз и позволило убедить родителей в необходимости наблюдения и лечения. Среди детей с положительным результатом T-SPOT.TB в 37,03% (n = 10/27) случаев родители ранее отказывались от проведения кожных проб. Дети были направлены к фтизиатру, после дополнительного обследования взяты на учет. Два ребенка (7,4%) с положительным результатом T-SPOT.TB (n = 2/27) дошкольного возраста у фтизиатра обследованы не были в связи с отказом родителей посещать ПТД, им поставлена проба с АТР в поликлинике по месту жительства, по получению отрицательного результата оставлены под наблюдение педиатра. Шесть детей с положительными результатами T-SPOT.TB (n = 6/27, 22,22%) были из другого региона, им рекомендовано дообследование у фтизиатра по месту жительства.

Сомнительные пробы T-SPOT.TB были выявлены у 6 детей, не имеющих кожных проб: два ребенка в возрасте 2 лет, по одному ребенку в возрасте 3 и 4 лет и два ребенка в возрасте 10 лет. После получения такого результата T-SPOT.TB всем поставлена проба с АТР — у двоих детей результат отрицательный, данных за инфицирование МБТ не выявлено, у четырех слабopоложительный результат пробы. Дети с положительным результатом пробы Диаскинтест были взяты на диспансерный учет к фтизиатру с назначением химиопрофилактики.

Выводы

■ T-SPOT.TB может быть альтернативным методом диагностики при проведении скрининга на туберкулезную инфекцию, в случае решения вопроса о превентивной химио-

терапии T-SPOT.TB может служить дополнительным методом для принятия решения. У детей с сопутствующей патологией может служить ведущим методом иммунодиагностики туберкулеза.

■ В группах риска детей с сопутствующими заболеваниями при положительных пробах с АТР, T-SPOT.TB позволяет выделить группу детей, которым необходимо проведение превентивной химиотерапии для предупреждения заболевания туберкулезом, что позволяет убедить родителей в необходимости лечения и повысить комплаенс с врачами фтизиатрами.

Литература/References:

1. Ананьев С.М. Диагностика латентной туберкулезной инфекции у детей. Туб. информ. 2017; 2(2):15–23. [Ananiev S.M. Diagnosis of latent tuberculosis infection in children. *Tub. inform.* 2017; 2(2):15–23 (In Russ)]
2. Бородулина Е.А. Скрининг туберкулезной инфекции. Современное состояние проблемы. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016; 1(86):28–33. [Borodulina E.A. Screening for tuberculosis infection. Current state of the problem. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccination.* 2016; 1(86):28–33. (In Russ)]
3. Бородулина Е.А., Ахмерова Т.Е., Васнева Ж.П., Еременко Е.П., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А. Особенности иммунодиагностики локальных форм туберкулеза у детей. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015; 4(83):18–22. [Borodulina E.A., Akhmerova T.E., Vasneva J.P., Eremenko E.P., Borodulin B.E., Amosova E.A. Features of immunodiagnostics of local forms of tuberculosis in children. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccination.* 2015; 4(83):18–22. (In Russ)]
4. Слогоцкая Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2019; 97(11): 46–59. [Slogotskaya L.V., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A. Possibilities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberkulez i Bolezni Legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2019; 97(11):46–59. (In Russ)]
5. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Кудлай Д.А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения. Российский педиатрический журнал. 2017; 20(4):207–213. [Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups for tuberculosis with various immunological methods for examining the child population. *Rossiyskiy Peditricheskij Zhurnal = Russian Pediatric Magazine.* 2017; 20(4):207–213. (In Russ)]
6. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentschikhina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky, P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test

- with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *European Respiratory Journal*. 2015; 46(59):4524.
7. Кривохиж В.Н., Степанов Г.А. Диагностика и лечение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) у детей и подростков. *Педиатр*. 2017; 8(1):166. [Krivokhizh V.N., Stepanov G.A. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection (LTI) in children and adolescents. *Pediatr=Pediatrician*. 2017; 8(1): 66. (In Russ)]
 8. Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Мосина А., Степанов Г.А. Анализ туберкулезной инфекции у детей при отрицательных результатах пробы с антигеном туберкулезным рекомбинантным. *Buletinul Academiei de Stiinte a Moldovei. Stiinte medicale*. 2019; 3(63):87–91. [Yarovaya Yu.A., Lozovskaya M.E., Vasilyeva E.B., Klochkova L.V., Mosina A., Stepanov G.A. Analysis of tuberculosis infection in children with negative test results with recombinant tuberculosis antigen. *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences*. 2019; 3(63):87–91. (In Russ)]
 9. Старшинова А.А., Зинченко Ю.С., Истомина Е.В., Басанцова Н.Ю., Филатов М.В., Беляева Е.Н., Назаренко М.М., Ланда С.Б., Бурдаков В.С., Павлова М.В., Алексеев Д.Ю., Кудлай Д.А., Яблонский П.К. Диагностика латентной туберкулезной инфекции в учреждениях различного профиля и формирование группы риска по заболеванию туберкулезом. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2019; 19(3):178–184. [Starshinova A.A., Zinchenko Yu.S., Istomina E.V., Basantsova N.Yu., Filatov M.V., Belyaeva E.N., Nazarenko M.M., Landa S.B., Burdakov V.S., Pavlova M.V., Alekseev D.Yu., Kudlai D.A., Yablonsky P.K. Diagnosis of latent tuberculosis infection in institutions of various profiles and the formation of a risk group for tuberculosis. *Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lecheniye=Biological products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019; 19(3):178–184. (In Russ)]
 10. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017; 17(3):145–151. [Aksenova V.A., Levi D.T., Alexandrova N.V., Kudlay D.A. Current status of the incidence of tuberculosis in children, drugs for the prevention and diagnosis of infection. *Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lecheniye=Biological products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017; 17(3): 45–151. (In Russ)]
 11. Бородулина Е.А., Ахмерова Т.Е., Амосова Е.А., Еременко Е.П., Титугина А.Ю. Особенности диагностики туберкулеза у детей при применении пробы «Диаскинтест». Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014; 6:51–55. [Borodulina E.A., Akhmerova T.E., Amosova E.A., Eremenko E.P., Titugina A.Yu. Features of the diagnosis of tuberculosis in children using the Diaskintest test. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika=Epidemiology and Vaccination*. 2014; 6:51–55. (In Russ)]
 12. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А., Табашникова А.И., Титугина А.Ю. Туберкулиновые пробы и их сравнительная оценка. Туберкулез и болезни легких. 2010; 87(8):13–17. [Borodulina E.A., Borodulin B.E., Amosova E.A., Tabashnikova A.I., Titugina A.Yu. Tuberculin tests and their comparative assessment. *Tuberkulez i Bolezni Legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2010; 87(8):13–17 (In Russ)]
 13. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Юхименко Н.В. Кожные иммунологические тесты для диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков (аналитический обзор). Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016; 2(87):26–33. [Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Panova L.V., Yukhimenko N.V. Skin immunological tests for the diagnosis of tuberculosis infection in children and adolescents (analytical review). *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika=Epidemiology and Vaccination*. 2016; 2(87):26–33. (In Russ)]
 14. Морозова Е.А., Чмель Т.А., Еременко Е.П., Амосова Е.А., Бородулина Е.А. Скрининг туберкулезной инфекции в общеобразовательной школе. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2016; 3:80–81. [Morozova E.A., Chmel T.A., Eremenko E.P., Amosova E.A., Borodulina E.A. Screening for tuberculosis infection in a comprehensive school. *Tuberkulez i Sotsial'no-znachimyye Zabolevaniya=Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2016; 3:80–81. (In Russ)]
 15. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Юхименко Н.В. Анализ эффективности кожных туберкулиновых проб для диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков. Вопросы практической педиатрии. 2015; 10(5):36–43. [Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Panova L.V., Yukhimenko N.V. Analysis of the effectiveness of skin tuberculin tests for the diagnosis of tuberculosis infection in children and adolescents. *Voprosy Prakticheskoy Pediatriti=Questions of Practical Pediatrics*. 2015; 10(5): 36–43. (In Russ)]
 16. Старшинова А.А., Довгальук И.Ф., Зинченко Ю.С., Кудлай Д.А., Яблонский П.К. Иммунодиагностика туберкулеза сегодня: современные иммунологические тесты и дифференцированный подход к их применению в практике. Практическая пульмонология. 2019; 2:28–33. [Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Zinchenko Yu.S., Kudlai D.A., Yablonsky P.K. Immunodiagnosis of tuberculosis today: modern immunological tests and a differentiated approach to their application in practice. *Prakticheskaya Pul'monologiya=Practical Pulmonology*. 2019; 2:28–33. (In Russ)]
 17. Слоготская Л.В., Литвин В., Овсянкина Е., Селтсовский П., Кудлай Д. Результаты QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013; 14(2):65.
 18. Бородулина Е., Санталова Г., Бородулин Б., Валова Н., Еременко Е. Туберкулезная инфекция у детей в современных условиях. *Врач*. 2016; 8:2–5. [Borodulina E., Santalova G., Borodulin B., Valova N., Eremenko E. Tuberculosis infection in children in modern conditions. *Vrach= doctor*. 2016; 8: 2–5. (In Russ)]
 19. Torres M. Effect of isoniazid on antigen-specific interferon- γ secretion in latent tuberculosis. *Eur. Respir. J*. 2015; 45(2):473–482.
 20. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгальук И.Ф., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Яблонский П.К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. *Педиатрия*. 2019; 98(4):229–235. [Starshinova A.A., Kudlai D.A., Dovgalyuk I.F., Basantsova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonsky P.K. The effectiveness of the application of new methods of immunodiagnosis of tuberculosis infection in the Russian Federation. *Pediatriya=Pediatrics*. 2019; 98(4):229–235. DOI:10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235. (In Russ)]

Информация о соавторах:

Ирина Александровна Сергеева (Irina Sergeeva), главный врач детской поликлиники ИДК «Мать и Дитя»; Самара, Россия; i.a.sergeeva@mcclinics.ru
Борис Евгеньевич Бородулин (Boris Borodulin), д.м.н., профессор кафедры физиотриатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ, Самара, Россия; MD, Professor; borodulinbe@yandex.ru; orcid.org/0000-0002-3063-1538
Амосова Евгения Андреевна (Evgenia Amosova), к.м.н., доцент кафедры физиотриатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ, Самара, Россия; PhD; amosova80@mail.ru; orcid.org/0000-0002-6209-663X

Статья поступила 16.06.2020

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
 Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.