



Скрининг туберкулезной инфекции у детей и подростков на основе применения двух внутрикожных тестов: с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) в Москве в 2021 г.

Е. М. БОГОРОДСКАЯ^{1,2}, Л. В. СЛОГОЦКАЯ^{1,2}, Л. Ф. ШАМУРАТОВА¹, Т. А. СЕВОСТЬЯНОВА^{1,3}

¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: оценка эффективности массового скрининга на туберкулезную инфекцию у детей и подростков в г. Москве с использованием двух разных вариантов в соответствии с возрастом; определение влияния пандемии COVID-19 на эффективность кампании по показателям заболеваемости детей и подростков.

Материалы и методы. В 2021 г. с помощью пробы Манту было обследовано 758 634 ребенка в возрасте 0-7 лет, или 99,2% подлежащих обследованию. При нарастании реакции по сравнению с предыдущим годом выполнялась дополнительно проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Детям 8-17 лет скрининг проводился только с помощью пробы с АТР. Был обследован 1 070 961 человек, или 97,9% от подлежащих обследованию.

Результаты. Показано, что проба с АТР при скрининге позволяет эффективно выявлять пациентов с высоким риском развития туберкулеза. Проведение превентивной терапии лицам с положительной реакцией на пробу с АТР привело практически к отсутствию заболевания у них. Преобладание среди впервые выявленных лиц с посттуберкулезными изменениями над впервые выявленными случаями туберкулеза при снижении численности тех и других указывают на способность методов (АТР вместе с компьютерной томографией) выявлять малые формы активного заболевания и посттуберкулезные изменения. В 2021 г. в сравнении с 2020 г. число детей, выявленных с туберкулезом, статистически незначимо увеличилось за счет тех, кто не был выявлен в 2020 г. в связи с неполным охватом обследованием, связанным с распространением COVID-19. Показатели в 2021 г. тем не менее были ниже, чем в 2019 г., что подтверждает их положительную динамику.

Вывод. Скрининг с применением пробы с АТР эффективен, прост в выполнении и может использоваться в первичном звене здравоохранения.

Ключевые слова: туберкулезная инфекция, скрининг, иммунодиагностика, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, диаскинтест, дети и подростки

Для цитирования: Богородская Е. М., Слогодская Л. В., Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А. Скрининг туберкулезной инфекции у детей и подростков на основе применения двух внутрикожных тестов: с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) в Москве в 2021 г. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 29-38. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-29-38>

Screening for Tuberculosis Infection in Children and Adolescents by Two Intracutaneous Tests: with Tuberculin and Tuberculosis Recombinant Allergen (ESAT-6/CFP-10) in Moscow in 2021

Е. М. BOGORODSKAYA^{1,2}, L. V. SLOGOTSKAYA^{1,2}, L. F. SHAMURATOVA¹, T. A. SEVOSTYANOVA^{1,3}

¹Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate effectiveness of mass screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow using two different options according to age; to determine impact of the COVID-19 pandemic on effectiveness of screening campaign judging by incidence rates in children and adolescents.

Subjects and Methods. In 2021, 758,634 children aged 0-7 years, or 99.2% of those to be screened, were screened using the Mantoux test. Should the reaction increase compared to the previous year, an additional test with the tuberculosis recombinant allergen (TRA) was performed. Children of 8-17 years old were screened only with TRA test. 1,070,961 people were examined, or 97.9% of those to be examined.

Results. It has been demonstrated that the test with TRA can be used as a screening tool and effectively identify patients with a high risk of tuberculosis development. The preventive therapy received by those positively responding to TRA test resulted in almost no disease in them. The predominance of new cases with post-tuberculosis changes over new cases of active tuberculosis while the number of both is decreasing indicates the ability of the methods (TRA together with computed tomography) to detect minor forms of the active disease and post-tuberculous changes. In 2021 versus 2020, the number of children diagnosed with tuberculosis did

not statistically significantly increase because of those who failed to be detected in 2020 due to incomplete coverage with screening related to spread of COVID-19. However, in 2021 the rates were lower than in 2019 which confirmed their positive change.

Conclusion: Screening with TRA test is effective, easy to perform and can be used in primary health care.

Key words: tuberculosis infection, screening, immunodiagnostics, test with tuberculosis recombinant allergen, diaskintest, children and adolescents

For citations: Bogorodskaya E. M., Slogotskaya L. V., Shamuratova L. F., Sevostyanova T. A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents by two intracutaneous tests: with tuberculin and tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10) in Moscow in 2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 11, P. 29-38 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-29-38>

Для корреспонденции:

Слогоцкая Людмила Владимировна
E-mail: lyu186@yandex.ru

Correspondence:

Ludmila V. Slogotskaya
Email: lyu186@yandex.ru

Согласно Глобальному докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о туберкулезе за 2020 г. [25], в 2019 г. во всем мире туберкулезом заболело около 10 млн человек. Из них более 25% не были диагностированы или не были зарегистрированы в ВОЗ. Дети в возрасте до 15 лет составляли примерно 12% случаев заболевания и 16% смертей от туберкулеза (из 1,4 млн). Относительно более высокая доля детских смертей требует улучшения выявления больных и последующего доступа к лечению маленьких пациентов [25]. В большинстве случаев смерти детей от туберкулеза диагноз был установлен посмертно [12].

В «Дорожной карте по ликвидации туберкулеза у детей и подростков» ВОЗ определяет выявление случаев туберкулеза у детей в качестве ключевого направления деятельности [31].

К основным факторам, приводящим к невыявлению туберкулеза у детей, относятся следующие: неспецифичные симптомы заболевания; инвазивные иммунологические тесты на туберкулез; недостаточность знаний у медработников по клинической интерпретации проявлений болезни в районах с наибольшим бременем туберкулеза. С учетом этих факторов в национальных и международных руководствах по охране здоровья детей отсутствуют стратегии систематического скрининга на туберкулез [23, 31].

Без решения вопроса о диагностике и лечении латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) не будет решена задача снижения заболеваемости туберкулезом во всех странах. Это имеет важное значение для стимулирования разработок новых диагностических тестов с высоким прогностическим показателем – указанием на вероятность развития болезни среди тех, кто инфицирован микобактериями туберкулеза (МБТ) [27, 28].

Профилактическое лечение лиц, подверженных риску реактивации ЛТИ, – ключевой компонент стратегии ликвидации туберкулеза [27-29].

Кожные туберкулиновые пробы основаны на определении гиперчувствительности замедленно-

го типа в ответ на заражение МБТ, нетуберкулезными микобактериями или вакцинным штаммом BCG. Большинство антигенов, содержащихся в туберкулине, присутствует, помимо МБТ, в вакцинном штамме *M. bovis* BCG и в нетуберкулезных микобактериях [6]. Проба Манту обладает достаточно высокой чувствительностью (частота положительных реакций при туберкулезе), при этом ее чувствительность сильно зависит от границы положительного результата – наибольшая при папуле от 5 мм и более [21], тогда как специфичность (частота отрицательных реакций при отсутствии туберкулезной инфекции) варьирует в зависимости от количества ложноположительных результатов, вызванных вакцинацией BCG или сенсibilизацией нетуберкулезными микобактериями [18].

В России в последние годы туберкулиновая проба Манту применяется в качестве первого этапа для выявления туберкулезной инфекции у детей в возрасте до 7 лет¹, а также при отборе детей на ревакцинацию BCG в 6-7 лет.

Секвенирование генома *M. tuberculosis* оказало бесспорное влияние на понимание биологии данного возбудителя [10]. Сравнительные исследования геномов *M. bovis* и *M. bovis* BCG и сравнительный анализ *M. tuberculosis* H37Rv и *M. bovis* BCG [10, 11, 14] привели к идентификации зоны генома RD1, присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствующей во всех штаммах вакцины *M. bovis* BCG и большинстве микобактерий внешней среды. Два из наиболее пригодных для использования в диагностических целях белка (ESAT6 и CFP10) кодируются именно в зоне генома RD1.

В России в лаборатории биотехнологии НИИ молекулярной медицины (Москва) разработан для внутрикожного теста аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) – препарат Диаскинтест®. Этот препарат представляет собой гибридный рекомбинантный белок ESAT6-CFP10, продуцируемый *Echerichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT [2].

¹ Приказ Минздрава России от 21.03.2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».

По результатам клинических исследований, которые показали высокую чувствительность и специфичность, особенно у детей [3], АТР (препарат Диаскинтест®) был зарегистрирован в 2008 г. и с 2009 г. внедрен в практику здравоохранения.²

В настоящее время в мире приоритетной задачей является разработка биомаркеров для выявления и диагностики туберкулеза и ЛТИ у детей и проведение систематического скрининга. Важным требованием при этом являются низкая стоимость и простота исполнения, что необходимо для выявления туберкулеза на уровне первичной медицинской помощи. Особо подчеркивается, что диагностика туберкулеза в мире у детей нуждается в улучшении – финансирование ее крайне неадекватно, так как в большинстве стран считают, что туберкулез у детей из-за его низкой контагиозности оказывает ограниченное воздействие на заболеваемость населения. Однако интерес к диагностике туберкулеза у детей набирает обороты, в том числе по изучению новых биомаркеров туберкулезной инфекции [1, 4, 17, 27, 28, 31].

В 2022 г. ВОЗ выпустила «Экспресс-извещение: кожные пробы с туберкулезным антигеном для диагностики туберкулезной инфекции» [19], а затем и «Оперативное руководство ВОЗ по туберкулезу» и «Сводные рекомендации ВОЗ по туберкулезу. Модуль 3: диагностика. Тесты на туберкулезную инфекцию» [24, 26]. В них сообщается, что в настоящее время разработаны новые пробы на антигены МБТ, которые позволяют измерить клеточно-опосредованный иммунологический ответ. Специфичность этих проб, по сравнению с туберкулиновой пробой Манту, позволяет получить более надежные результаты у детей и людей, живущих с ВИЧ. В них используются специфичные антигены МБТ (ESAT6 и CFP10).

Из приведенных в оперативном руководстве данных следует, что из всех кожных тестов, использующих специфичные антигены МБТ (ESAT6 и CFP10), наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает российский – на основе препарата Диаскинтест (88,4 и 99,1%). При этом специфичность пробы Манту составляет всего 64,9%.

Годом ранее ВОЗ поручила провести систематический обзор опубликованных и неопубликованных данных по этому новому классу тестов на туберкулезную инфекцию, которые ранее не рассматривались ВОЗ. Была создана группа по разработке методических рекомендаций для обсуждения результатов систематических обзоров и выработки рекомендаций по данному классу технологий для диагностики туберкулезной инфекции. Сюда вошли тесты: Diaskintest (Generium, Российская Федерация); С-Тб (Serum Institute of India, Индия); С-TST (известный как ESAT6-CFP10 тест, Anhui Zhifei Longcom, Китай) [19].

В 2022 г. в журнале Lancet был опубликован обзор литературы с метаанализом сравнительной эффективности лабораторных тестов IGRA с этими же антигенами (ESAT6 и CFP10), что и в новых кожных пробах, а также туберкулиновой пробе Манту. Было показано, что чувствительность пробы с препаратом Диаскинтест составила 91,18% (95%-ный ДИ 81,72-95,98) по сравнению с 88,24% (78,20-94,01) у пробы Манту (при размере папулы ≥ 5 мм); 89,66% (95%-ный ДИ 78,83-95,28) – для QuantiFERON и 90,91% (95%-ный ДИ 79,95-96,16) – для TSPOT.TB. Согласованность тестов С-Тб с IGRA у лиц с активным туберкулезом составила 79,80% (95%-ный ДИ 76,10-83,07) по сравнению с 78,92% (95%-ный ДИ 74,65-82,63) для пробы Манту с дифференцированными пороговыми значениями положительных результатов (5 мм для ВИЧ-позитивных лиц, лиц с ослабленным иммунитетом или лиц, не вакцинированных БЦЖ, 15 мм – для иммунокомпетентных лиц, вакцинированных БЦЖ). Чувствительность С-Тб составляла 74,52% (95%-ный ДИ 70,39-78,25) по сравнению с чувствительностью 78,18% (67,75-85,94) у пробы Манту с пороговыми значениями 5 и 15 мм, 71,67% (63,44-78,68) у тестов IGRA. Специфичность составила 97,85% (95%-ный ДИ 93,96-99,25) у С-Тб; у пробы Манту – 93,31% (90,22-95,48) с порогом положительного результата ≥ 15 мм; у лабораторных тестов IGRA – 99,15% (79,66-99,97). Чувствительность ЕС-skinest составила 86,06% (95%-ный ДИ 82,39-89,07) [13].

Высокая стоимость и ограниченная доступность тестов IGRA в большинстве стран с недостаточными ресурсами не позволяют их использовать [15, 16]. В Соединенных Штатах Америки, где в 2013 г. медицинские расходы на специфические тесты на туберкулез среди населения, застрахованного в частном порядке, оценивались в 53,0 млн долларов, было показано, что тесты IGRA использовались гораздо реже, чем туберкулиновые кожные пробы (13,7% против 86,3% соответственно), поскольку последние были дешевой диагностической стратегией (9 долларов – одна проба) [15].

Таким образом, как стоимость, так и практическая означают, что кожные пробы являются наиболее перспективной диагностической стратегией, и многие специалисты высказались за разработку кожных проб, которые могли бы быть более точными для диагностики активного туберкулеза и ЛТИ [16].

В 2021 г. вышел обзор Кокрэйновской библиотеки (Cochrane Database of Systematic Reviews) об эффективности различных методов скрининга туберкулезной инфекции у детей [23]. В задачу входило оценить чувствительность и специфичность скрининга: по наличию одного или нескольких клинических симптомов туберкулеза;

² Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».

патологии при рентгенографии грудной клетки; положительных результатов тестов Xpert MTB/RIF; Xpert MTB/RIF Ultra или комбинаций перечисленного для выявления активного туберкулеза легких у детей следующих групп – контакты по туберкулезу, больные ВИЧ-инфекцией, больные пневмонией с туберкулезом в анамнезе, имеющие истощение, из популяции с высоким бременем туберкулеза. Однако авторы обзора пришли к выводу, что эти методы скрининга обладают низкой эффективностью и необходимо разработать стратегии, которые бы устранили постоянные пробелы в профилактике и выявлении случаев туберкулеза в условиях ограниченных ресурсов.

Нами была показана высокая эффективность скрининга туберкулезной инфекции в соответствии с новым приказом Минздрава № 124н, проведенном в г. Москве в 2019 г. – в период до пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, в данной статье приведен опыт проведения скрининга в период пандемии – в 2021 г.

Цель: оценка эффективности массового скрининга на туберкулезную инфекцию у детей и подростков в г. Москве с использованием кожных проб в двух разных вариантах в соответствии с возрастом, оценка влияния пандемии COVID-19 на эффективность кампании по показателям заболеваемости детей и подростков.

Материалы и методы

Дизайн – сплошное наблюдательное проспективное исследование. Скрининг туберкулезной инфекции проводился в 2021 г. в Москве в соответствии с приказом МЗ РФ № 124н³, приказами Департамента здравоохранения города Москвы.

В Москве использовались два разных варианта кожных иммунологических проб на туберкулез: первый вариант – всем детям в возрасте от 0 до 7 (включительно) лет выполнялась проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, а при нарастании реакции по сравнению с предыдущим годом – дополнительно проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР); второй вариант – детям и подросткам от 8-17 (включительно) лет выполнялась только проба с АТР.

После обследования детей и подростков иммунологическими пробами лиц с положительной и сомнительной реакцией на пробу с АТР направляли к фтизиатру, где им проводили компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и другие исследования для диагностики или исключения

туберкулеза. Детей и подростков с установленным туберкулезом направляли на лечение в стационар, а при исключении локальных поражений туберкулезного характера – наблюдали в VIA группе диспансерного наблюдения (ГДН) по поводу ЛТИ и назначали превентивную химиотерапию. Детей с впервые обнаруженными посттуберкулезными изменениями (ПТИ) с 2020 г. впервые стали наблюдать в VIБ ГДН согласно приказу Минздрава России от 13 марта 2019 г. № 127н⁴ (ранее – в IIIА ГДН). Детям назначали превентивную химиотерапию.

Проанализирована эффективность подходов к скринингу по показателям выявляемости туберкулеза, ЛТИ, ПТИ. Сведения о заболеваемости туберкулезом населения в целом и дифференцированно в группах риска получены на основании официальной статистической отчетности (формы № 8, 33).

Полученные данные статистически обработаны с помощью пакета программ Microsoft Excel 2010. Использовали критерии описательной статистики. Для оценки обобщаемости отдельных показателей, наряду с расчетом частоты (в %), определяли 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Статистическую значимость различий оценивали с помощью точного критерия Фишера, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В 2021 г. с помощью пробы Манту было обследовано 758 634 ребенка в возрасте 0-7 лет, или 99,2% подлежащих обследованию. Положительные результаты пробы отмечены у 504 567 (66,5%) из них, что объясняется высоким процентом поствакцинальной аллергии в этом возрасте (рис. 1).

При подозрении на наличие туберкулезной инфекции (при нарастании кожной реакции на пробу Манту в сравнении с предыдущим обследованием или при появлении впервые положительной реакции) детям проводилась проба с АТР. В 2021 г. проба с АТР выполнена у 25 433/504 567 (3,4%). У большинства детей с положительной реакцией на пробу Манту в возрасте 0-7 лет было констатировано наличие поствакцинальной аллергии. Среди направленных на пробу с АТР положительные реакции отмечены у 440/25 433 (1,7%), сомнительные – у 252/25 433 (0,99%). Все дети с положительной и сомнительной реакцией на АТР прошли КТ ОГК. Среди них выявляемость туберкулеза составила 5,1% (35 больных), ПТИ (процессы в фазе кальцификации) – 3,5% (24 человека) (рис. 1).

³ Приказ Минздрава России от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».

⁴ Приказ Минздрава РФ от 13.03.2019 г. № 127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признанными утратившими силу пунктов 16-17 порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н.

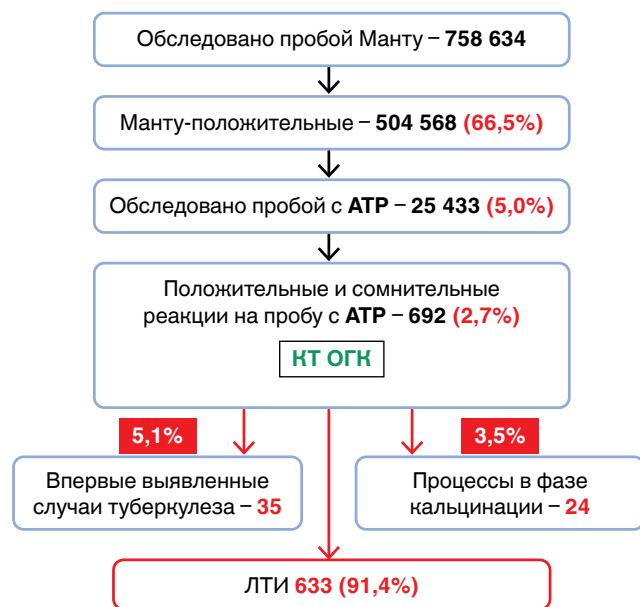


Рис. 1. Результаты скрининга туберкулезной инфекции у детей 0-7 лет в 2021 г.

Fig. 1. Results of screening for tuberculous infection in children of 0-7 years old in 2021

В группе детей 0-7 лет в 2021 г. к фтизиатру на обследование были направлены дети с положительной реакцией на пробу с АТР и с нарастающей реакцией на пробу Манту. Всего было обследовано 31 522 человека, или 6,2% от лиц с положительной реакцией на пробу Манту, а взято на учет с активным туберкулезом, ЛТИ и ПТИ всего 8,6% (2 725 человек) от обследованных у фтизиатра, т. е. 91,4% детей не подлежали диспансерному наблюдению у фтизиатра, поскольку большинство из них – с поствакцинальной аллергией.

В 2021 г. в VIA ГДН (с нарастанием реакции на пробу Манту и положительной и сомнительной реакцией на пробу с АТР) впервые взято 2 666 человек, или 0,5% от туберкулин-положительных детей. Нельзя исключать, что некоторые дети из тех, кто должен быть обследован пробой с АТР и затем направлен к фтизиатру, не попали к нему, так как отбор на исследование включал субъективные факторы (невозможность оценить динамику реакции на пробу Манту при отсутствии документации о предыдущих пробах у детей мигрантов и др.).

В 2021 г. детям 8-17 лет скрининг проводился, как и в предыдущие 2 года, только с помощью пробы с АТР. Был обследован 1 070 961 человек, или 97,9% от подлежащих обследованию. Несмотря на то что в 2021 г. проведение скрининга у детей было затруднено из-за пандемии COVID-19 и многие дети находились на удаленном режиме обучения, охват обследованием с помощью иммунологических тестов оказался очень высоким. Этого удалось достичь за счет принятых дополнительных мер – не только обследование в условиях массового скрининга, но

и обследование в индивидуальном порядке, особенно в группах риска по туберкулезу.

Среди обследованных детей 8-17 лет сомнительные реакции отмечены у 542 человек, положительные – у 1 670, что в совокупности составило 2 212 человек. Обследованы у фтизиатра все 2 212 человек (рис. 2). Выявляемость туберкулеза в

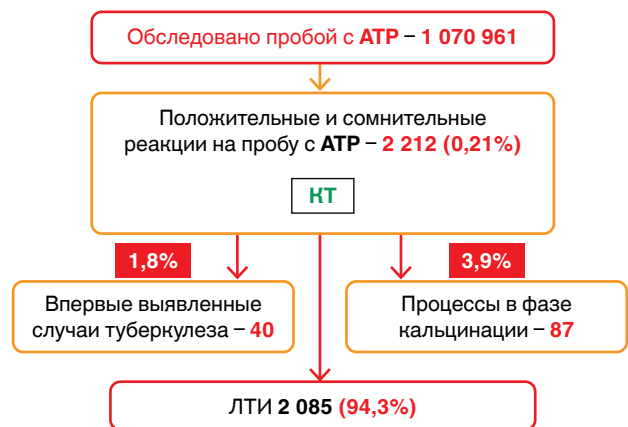


Рис. 2. Скрининг туберкулезной инфекции у детей и подростков 8-17 лет в Москве в 2021 г.

Fig. 2. Screening for tuberculous infection in children of 8-17 years old in Moscow in 2021

возрастной группе 8-17 лет в 2021 г. среди 2 212 лиц с положительной и сомнительной реакцией на АТР составила 1,8% (95%-ный ДИ 1,32-2,46%), а процессов в фазе кальцинации – 3,9% (95%-ный ДИ 3,20-4,85%), $p < 0,001$ (рис. 2).

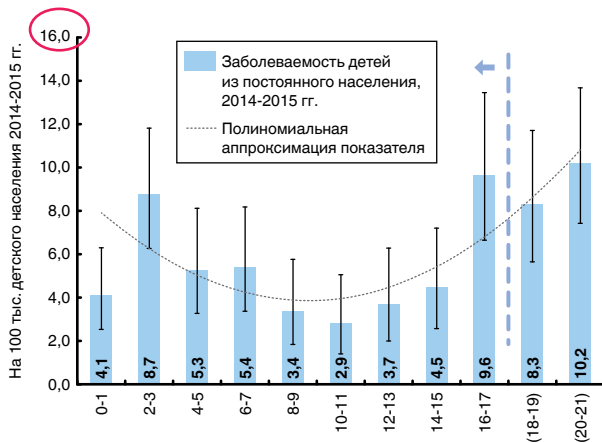
Обращает на себя внимание тот факт, что выявляемость туберкулеза среди лиц с положительной реакцией на АТР в возрасте 8-17 лет достоверно ниже, чем в группе 0-7 лет, так как в последней на пробу с АТР отбираются только те, у кого выявлено нарастание реакции на пробу Манту. Так, выявляемость туберкулеза составляла в возрасте 0-7 лет 5,1% (95%-ный ДИ 3,64-6,97%), а в 8-17 лет – 1,8% (95%-ный ДИ 1,32-2,46%), $p < 0,001$.

Об этом же свидетельствует и заболеваемость в разных возрастных группах в различные временные периоды (рис. 3 а, б).

Увеличение числа детей, выявленных с ПТИ, отмечено в 2013 г. и объясняется широким использованием КТ ОГК у лиц с положительной реакцией на пробу с АТР, которую также начали широко применять именно с этого времени. Использование пробы с АТР сказалось и на высокой выявляемости туберкулеза за счет ранних проявлений, что проявилось ростом показателя заболеваемости, который в последующие годы постоянно снижался (рис. 4, 5).

У большинства детей ПТИ характеризуются как ограниченные, «малые», не обнаруживаемые при обзорной рентгенографии. Снижение числа детей с впервые выявленными ПТИ, которое наблюдается в последние годы, может объясняться улучшени-

а) в 2014-2015 гг.



б) в 2020-2021 гг.

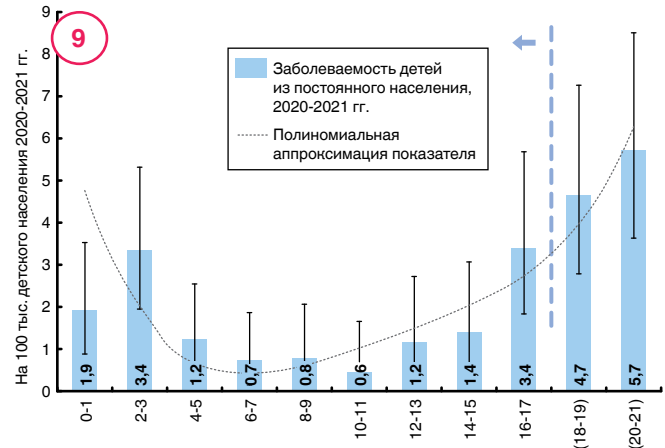


Рис. 3. а) заболеваемость туберкулезом 2014-2015 гг. и б) 2020-2021 гг., постоянные жители, г. Москва. (Источник: регистр СМТ г. Москвы, население: форма № 4). Для сравнения на графике приведены значения показателя для постоянных жителей возраста 18-19 и 20-21 год

Fig. 3. a) Tuberculosis incidence in 2014-2015 and b) 2020-2021, permanent residents, Moscow. (Source: Moscow SMT Register, population: Form no. 4). For comparison, the curve shows values of permanent residents aged 18-19 and 20-21 years old

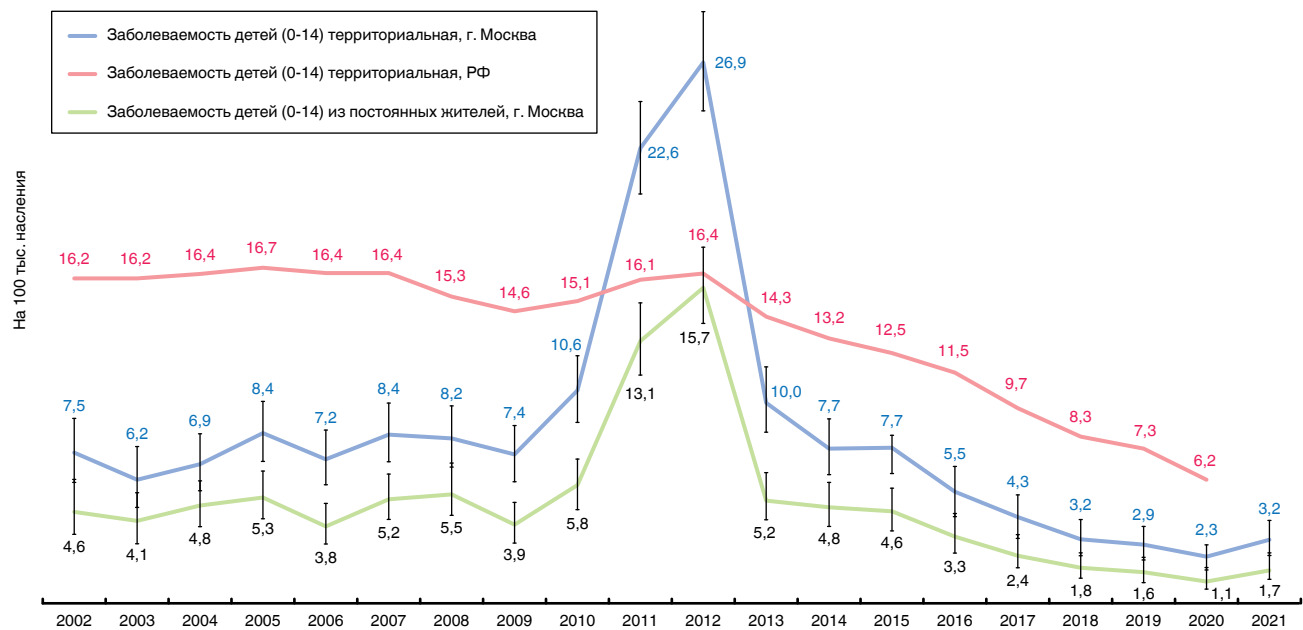


Рис. 4. Показатели заболеваемости туберкулезом детей (0-14 лет) на 100 000 населения соответствующего возраста в г. Москве по годам

Fig. 4. Tuberculosis incidence in children (0-14 years old) per 100,000 population of the corresponding age in Moscow by years

ем общей эпидемической ситуации по туберкулезу, а также ранним выявлением инфекции на стадии первичного инфицирования с последующим проведением превентивной терапии [23]. Проведение превентивной терапии детям на стадии первичного инфицирования привело к снижению заболевания туберкулезом среди них до единичных и не ежегодных случаев [23]. Так, в 2017-2018 гг. среди 20 000 детей 0-17 лет, состоявших на учете в VI ГДН, было выявлено 3 случая активного туберкулеза, 2019 г. – ни одного, в 2020-2021 гг. – 3 случая среди 10 000 наблюдавшихся. За эти годы не было выяв-

лено ни одного случая заболевания туберкулезом детей, наблюдаемых в ГДН с ПТИ (428 человек).

В 2021 г. в сравнении с 2020 г. число детей, выявленных с туберкулезом, статистически незначимо увеличилось за счет тех, кто не был выявлен в 2020 г. в связи с неполным охватом населения обследованием, что связано с COVID-19. Показатели в 2021 г. тем не менее были ниже, чем в 2019 г., что подтверждает их дальнейшее уменьшение.

Территориальный показатель заболеваемости детей 0-14 лет в 2021 г. по сравнению с предыдущим годом увеличился за счет более полного охвата об-

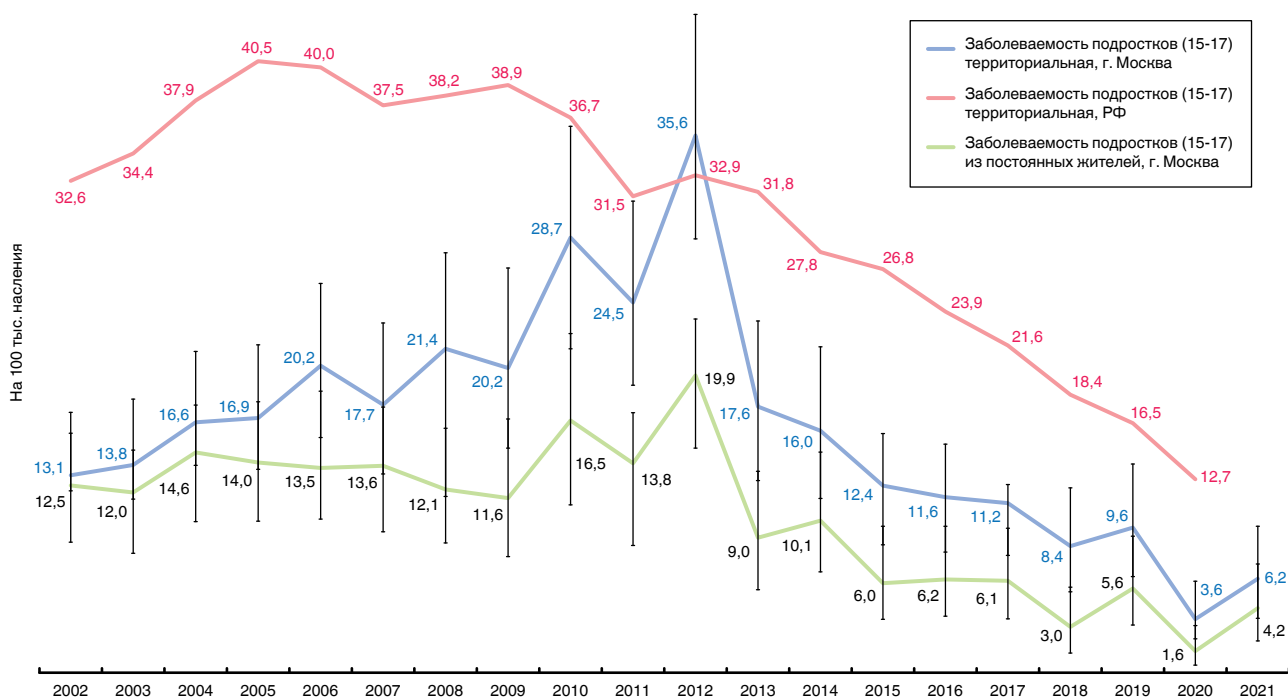


Рис. 5. Показатели заболеваемости туберкулезом подростков (15-17 лет) на 100 000 населения соответствующего возраста в г. Москве по годам

Fig. 5. Tuberculosis incidence in adolescents (15-17 years old) per 100,000 population of the corresponding age in Moscow by years

следованием (особенно мигрирующего населения), рост статистически незначим и составил с 2,3 до 3,2 на 100 000 населения этого возраста, $p = 0,11$. Также увеличился этот показатель у подростков – с 3,6 до 6,2 соответственно, $p = 0,2$. Аналогичная ситуация среди постоянного населения: в возрасте 0-14 лет с 1,1 до 1,7; $p = 0,17$, а среди подростков – с 1,6 до 4,2; $p = 0,06$. Доля непостоянных жителей г. Москвы из числа впервые выявленных больных туберкулезом детей 0-17 лет с 2017 по 2021 г. практически не изменилась – 43,9 и 44,3% соответственно. При этом число заболевших снизилось со 107 до 79 человек.

Среди детей, заболевших в 2021 г. в возрасте 0-7 лет, 33 из 36 (91,7%) выявлены с помощью скрининга иммунологическими тестами, до появления клинических проявлений болезни, а 3 – при обращении с жалобами. Среди детей 8-17 лет – 33 из 43 (76,7%) выявлены иммунологическими тестами и 8 – при обращении с жалобами, остальные – при флюорографическом обследовании.

Очевидно, что одноэтапный способ скрининга (пробой с АТР), который проводится детям 8-17 лет, более удобный как для медицинских работников, так и для пациентов, а также экономически более выгодный. Однако перейти к нему при обследовании детей в возрастной группе до 7 (включительно) лет в настоящее время нельзя, поскольку отбор на ревакцинацию БЦЖ осуществляется при наличии отрицательных реакций на пробу Манту. Таких детей в возрасте 7 лет в 2021 г. было 18 365 (16,7% от обследованных), в 2019 г. – 11 902 (11,7% от обследованных).

Заключение

Оценка эффективности массового скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве с использованием двух разных вариантов в соответствии с возрастом: первый – всем детям в возрасте 0-7 лет проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, а при нарастании реакции по сравнению с предыдущим годом – проба с АТР; второй – детям 8-17 лет только проба с АТР, показала следующее.

Скрининг должен проводиться от простого к сложному от дешевого, которым можно охватить все население, к избирательному – среди контингентов выявленных групп риска. Проба с АТР (по сравнению с пробой Манту) позволяет более эффективно отбирать пациентов с высоким риском развития туберкулеза, что обеспечивает дообследование лишь этой целевой группы, экономя ресурсы и время.

Проведение лицам 8-17 лет скрининга туберкулезной инфекции только пробой с АТР дает возможность избежать предварительной оценки пробы Манту (сравнение с предыдущим результатом, наличие медицинской документации о проведенных ранее пробах, вакцинации и ревакцинации БЦЖ, что особенно затруднительно у мигрирующего населения).

Среди детей 0-7 лет, прошедших через двухэтапный скрининг и направленных к фтизиатру, только у 8-10% диагностируется инфицирование МБТ. Двухэтапный скрининг в возрасте 0-7 лет (проба Манту и проба АТР) ведет к большей нагрузке на фтизиатрическую службу, более затратен, чем од-

ноэтапный метод (только проба с АТР), который используется в г. Москве с 2018 г. согласно приказу Минздрава № 124н. Но проба Манту дошкольникам проводится в связи с тем, что в 7-летнем возрасте осуществляется ревакцинация БЦЖ детям с отрицательной реакцией. Практически все страны мира, за исключением 6 (5 из них – постсоветские), отказались от ревакцинации БЦЖ детей, поскольку иммунитет после вакцинации, проведенной в младенческом возрасте, по многим исследованиям, сохраняется более 20 лет [30]. Отбор на ревакцинацию лиц с отрицательной реакцией на пробу Манту также не всегда оправдан, поскольку кожная отрицательная реакция не свидетельствует об отсутствии иммунитета после первой вакцинации, а является генетически детерминированной. Как проба Манту, так и ответы на тесты IGRA, являются неполными показателями антимикобактериального иммунитета по ряду причин [9, 22]. Тем не менее проба Манту дает возможность судить о доле детей с ранним периодом туберкулезной инфекции и позволяет рассчитывать риск инфицированности МБТ детского населения, что дает основания для принятия конкретных организационных решений.

Преобладание впервые выявленных лиц с ПТИ над впервые выявленными случаями туберкулеза при снижении численности тех и других свидетельствует не о позднем выявлении заболевания, а указывает на способность новых методов (проба с АТР вместе с КТ ОГК) выявлять малые формы активного заболевания и ПТИ. Формирование ПТИ возможно в течение года – между двумя осмотрами – без клинических проявлений активно-заболевания [5]. Вероятно, это объясняется тем, что в возрасте до 7 лет дети в наибольшей степени

подвержены заболеванию туберкулезом, что объясняется биологическими особенностями, в частности состоянием иммунитета, а далее до пубертатного возраста – наблюдается относительно благополучное, уравновешенное иммунологическое состояние. Напротив, в период полового созревания отмечается дисбаланс иммунных реакций на туберкулезную инфекцию, а начало полового созревания совпадает с иммунологическими изменениями или вызывает их, что приводит к менее успешному контролю за инфекцией [7, 8, 20]. Это соответствует и показателям возрастной заболеваемости детей в Москве.

Самоизлечение может происходить из-за малой инфекционной нагрузки при заражении, которая не может вызвать клинически развернутой формы заболевания, а о перенесенной инфекции можно судить по выявлению мелких кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах, выявляемых только на КТ ОГК, и на которые указывает положительная реакция на пробу с АТР.

Несмотря на то что в 2021 г. в г. Москве проведение скрининга у детей было затруднено из-за пандемии COVID-19, были предприняты дополнительные меры для наиболее полного охвата детей и подростков обследованием иммунологическими тестами. У лиц в возрасте 8-17 лет охват был 97,9% (против 88,8% в 2020 г.), а у дошкольников – 99,3% (против 96,0% в 2020 г.). На разнице охвата сказались то, что дети старшего возраста находились на удаленном режиме обучения и не могли обследоваться в школе, как это было в предыдущие годы. Число выявленных больных туберкулезом в 2021 г. оказалось выше, чем в 2000 г., но ниже, чем в 2019 г., что указывает на продолжающуюся положительную динамику.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А., Барышников Л. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // Доктор.Ру. - 2017. - № 15 (144). - С. 9-15.
2. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина. - 2008. - № 4. - С. 4-6.
3. Литвинов В. И., Слогоцкая Л. В., Сельцовский П. П. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции // Российский медицинский журнал. - 2009. - № 1. - С. 52-56.
4. 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. - Т. 20, № 4. - С. 207-213.
5. Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) // Туб. и болезни легких. - 2021. - Т. 99, № 1. - С. 15-25.

REFERENCES

1. 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.)
2. Kiselev V.I., Baranovsky P.M., Pupyshov S.A. et al. The new skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-CFP. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2008, no. 4, pp. 4-6. (In Russ.)
3. Litvinov V.I., Slogotskaya L.V., Seltsovsky P.P. et al. The new skin test for tuberculous infection diagnostics. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2009, no. 1, pp. 52-56. (In Russ.)
4. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups among children facing an advanced risk to develop tuberculosis who should undergo various immunological examinations. *Rossiyskiy Pediatricheskii Zhurnal*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 207-213. (In Russ.)
5. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Efficiency of screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on the new procedure for using the intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 1, pp. 15-25. (In Russ.)

6. Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of *Mycobacterium tuberculosis* skin test preparations. I. Production, physicochemical characterization and serological analyses // *J. Biol.* – 1986. – Vol. 26. – P. 1-18.
7. Baguma R., Mbandi S. K., Rodo M. J., Erasmus M., Day J., Makhethel L., de Kock M., van Rooyen M., Stone L., Bilek N., Steyn M., Africa H., Darboe F., Chegou N. N., Tromp G., Walzl G., Hatherill M., Penn-Nicholson A., Scriba T. J. (2021) Inflammatory determinants of differential tuberculosis risk in pre-adolescent children and young adults // *Front. Immunol.* – № 12. – P. 639965. doi: 10.3389/fimmu.2021.639965.
8. Baguma R., Penn-Nicholson A., Smit E., Erasmus M., Day J., Makhethel L. et al. Application of a whole blood mycobacterial growth inhibition assay to study immunity against *Mycobacterium tuberculosis* in a high tuberculosis burden population. Cardona P.-J., editor // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 9. – P. e0184563. doi: 10.1371/journal.pone.0184563.
9. Boussiotis V., Tsai E., Yunis E. et al. IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105, № 9. – P. 1317-1325.
10. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence // *Nature*. – 1998. – Vol. 393. – P. 537-544.
11. Dillon D., Alderson M., Day H. et al. Molecular and immunological characterization of *Mycobacterium tuberculosis* CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in *Mycobacterium bovis* BCG // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 38. – P. 3285-3290.
12. Jenkins H. E., Yuen C. M., Rodriguez C. A., Nathavitharana R. R., McLaughlin M. M., Donald P. et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17, № 3. – P. 285-295.
13. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskyy V., Hamada Y., Gupta R. K., Cirillo D., Mateelli A., Korobitsyn A., Denking C. M., Rangaka M. X. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- γ release assays: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* – Vol. 2021 Published Online October 1, 2021 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00261-9).
14. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis* // *J. Bacteriol.* – 1996. – Vol. 178. – P. 1274-1282.
15. Owusu-Edusei K., Winston C. A., Marks S. M., Langer A., Miramontes R. Tuberculosis test usage and medical expenditures from outpatient insurance claims data, 2013 // *Tuberc. Res. Treat.* – 2017. – 3816432. doi: 10.1155/2017/3816432.
16. 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. – Oct. 27. – № 2. – P. 16076. doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
17. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges // *EBioMedicine*. – 2015. – Vol. 2, № 3. – P. 182-183. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.01.018.
18. Palmer C., Edwards L. Tuberculin test in retrospect and prospect // *Arch. Environ. Health.* – 1967. – Vol. 15, № 6. – P. 792-808.
19. Rapid communication: TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO/UCN/TB/2022.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
20. Seddon J. A., Chiang S. S., Esmail H., Coussens A. K. The wonder years: what can primary school children teach us about immunity to *Mycobacterium tuberculosis*? // *Front. Immunol.* – 2018. – № 9. – P. 2946/full:2946. doi: 10.3389/fimmu.2018.02946/full.
21. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow // *Plos ONE*. – 2018. – Vol. 13, № 12. – P. e0208705.
22. Thye T., Browne E., Chinbuah M. et al. IL10 Haplotype associated with tuberculin skin test response but not with pulmonary TB // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4, № 5. – P. e5420.
23. Vonasek B., Ness T., Takwoingi Y., Kay A. W., van Wyk S. S., Ouellette L., Marais B. J., Steingart K. R., Mandalakas A. M. Screening tests for active pulmonary tuberculosis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 6. Art. No.: CD013693. DOI: 10.1002/14651858.CD013693.pub2.
6. Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of *Mycobacterium tuberculosis* skin test preparations. I. Production, physicochemical characterization and serological analyses. *J. Biol.*, 1986, vol. 26, pp. 1-18.
7. Baguma R., Mbandi S.K., Rodo M.J., Erasmus M., Day J., Makhethel L., de Kock M., van Rooyen M., Stone L., Bilek N., Steyn M., Africa H., Darboe F., Chegou N.N., Tromp G., Walzl G., Hatherill M., Penn-Nicholson A., Scriba T.J. (2021) Inflammatory determinants of differential tuberculosis risk in pre-adolescent children and young adults. *Front. Immunol.*, no. 12, pp. 639965. doi: 10.3389/fimmu.2021.639965.
8. Baguma R., Penn-Nicholson A., Smit E., Erasmus M., Day J., Makhethel L. et al. Application of a whole blood mycobacterial growth inhibition assay to study immunity against *Mycobacterium tuberculosis* in a high tuberculosis burden population. Cardona P.-J., editor. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 9, pp. e0184563. doi: 10.1371/journal.pone.0184563.
9. Boussiotis V., Tsai E., Yunis E. et al. IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients. *J. Clin. Invest.*, 2000, vol. 105, no. 9, pp. 1317-1325.
10. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 1998, vol. 393, pp. 537-544.
11. Dillon D., Alderson M., Day H. et al. Molecular and immunological characterization of *Mycobacterium tuberculosis* CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in *Mycobacterium bovis* BCG. *J. Clin. Microbiol.*, 2000, vol. 38, pp. 3285-3290.
12. Jenkins H.E., Yuen C.M., Rodriguez C.A., Nathavitharana R.R., McLaughlin M.M., Donald P. et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, no. 3, pp. 285-295.
13. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskyy V., Hamada Y., Gupta R.K., Cirillo D., Mateelli A., Korobitsyn A., Denking C.M., Rangaka M.X. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- γ release assays: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, vol. 2021 Published Online October 1, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00261-9).
14. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J. Bacteriol.*, 1996, vol. 178, pp. 1274-1282.
15. Owusu-Edusei K., Winston C.A., Marks S.M., Langer A., Miramontes R. Tuberculosis test usage and medical expenditures from outpatient insurance claims data, 2013. *Tuberc. Res. Treat.*, 2017, 3816432. doi: 10.1155/2017/3816432.
16. 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, Oct. 27, no. 2, 16076. doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
17. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges. *EBioMedicine*, 2015, vol. 2, no. 3, pp. 182-183. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.01.018.
18. Palmer C., Edwards L. Tuberculin test in retrospect and prospect. *Arch. Environ. Health*, 1967, vol. 15, no. 6, pp. 792-808.
19. Rapid communication: TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection. Geneva, World Health Organization, 2022 (WHO/UCN/TB/2022.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
20. Seddon J.A., Chiang S.S., Esmail H., Coussens A.K. The wonder years: what can primary school children teach us about immunity to *Mycobacterium tuberculosis*? *Front. Immunol.*, 2018, no. 9, pp. 2946/full:2946. doi: 10.3389/fimmu.2018.02946/full.
21. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow. *Plos ONE*, 2018, vol. 13, no. 12, pp. e0208705.
22. Thye T., Browne E., Chinbuah M. et al. IL10 Haplotype associated with tuberculin skin test response but not with pulmonary TB. *PLoS ONE*, 2009, vol. 4, no. 5, pp. e5420.
23. Vonasek B., Ness T., Takwoingi Y., Kay A.W., van Wyk S.S., Ouellette L., Marais B.J., Steingart K.R., Mandalakas A.M. Screening tests for active pulmonary tuberculosis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 6. Art. no. CD013693. doi: 10.1002/14651858.CD013693.pub2.

24. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
25. WHO Global Tuberculosis Report 2020 World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (accessed 20 October 2021).
26. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
27. WHO. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease / World Health Organization. - Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
28. WHO. Implementing the end TB strategy: the essentials / World Health Organization. Geneva, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.31; http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1, accessed 18 July 2021).
29. WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management / World Health Organization. - Geneva, 2018.
30. WHO. Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections Prepared by the SAGE Working Group on BCG Vaccines and WHO Secretariat 22. September 2017.
31. WHO. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. . Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275422/9789241514798-eng.pdf?ua=1](https://www.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275422/9789241514798-eng.pdf?ua=1) (accessed 5 April 2022).
24. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
25. WHO Global Tuberculosis Report 2020 World Health Organization. Global tuberculosis report, 2020. www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Accessed: October 20, 2021).
26. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
27. WHO. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. World Health Organization. Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
28. WHO, Implementing the end TB strategy: the essentials / World Health Organization. Geneva, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.31; http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1 Accessed: July 18, 2021).
29. WHO, Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization. Geneva, 2018.
30. WHO. Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections Prepared by the SAGE Working Group on BCG Vaccines and WHO Secretariat, September 22, 2017.
31. WHO. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. Geneva, World Health Organization, 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275422/9789241514798-eng.pdf?ua=1](https://www.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275422/9789241514798-eng.pdf?ua=1) (Accessed: April 5, 2022).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ»,
107014, Москва, ул. Стрмынка, д. 10.

Богородская Елена Михайловна

доктор медицинских наук, профессор, директор.
E-mail: el_bogorodskaya@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

Слогоцкая Людмила Владимировна

доктор медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделом.
E-mail: lyu186@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>

Шамуратова Луиза Фазыловна

заведующая отделением фтизиопедиатрической помощи организационно-методического отдела.
E-mail: lshamuratova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4808-0658>

Севостьянова Татьяна Александровна

заведующая детским консультационно-диагностическим отделением.
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, доцент кафедры фтизиатрии ЛФ.
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7.
E-mail: sewata@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1499-4934>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control,
10, Stromynka St., Moscow, 107014.

Elena M. Bogorodskaya

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Email: el_bogorodskaya@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

Ludmila V. Slogotskaya

Doctor of Medical Sciences,
Head of Research Clinical Department.
Email: lyu186@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>

Luiza F. Shamuratova

Head of Pediatric Phthisiologic Care Unit of Statistic and Reporting Department.
Email: lshamuratova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4808-0658>

Tatiana A. Sevostyanova

Head of Pediatric Consulting and Diagnostics Department.
Pirogov Russian National Research Medical University, Associate Professor, Phthisiology Department, General Medicine Faculty.
1, Bd. 7, Ostrovityanova St., Moscow, 117997.
Email: sewata@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1499-4934>