

## ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЛЕЛЕЙ HLA-DRB1 И DQB1 У ДЕТЕЙ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Старшинова А.А.<sup>1,2</sup>, Беркос А.С.<sup>3</sup>, Ватутина В.А.<sup>1</sup>,  
Овчинникова Ю.Э.<sup>1</sup>, Соколова Ю.В.<sup>3</sup>, Довгалюк И.Ф.<sup>1</sup>, Бубнова Л.Н.<sup>3,4</sup>,  
Яблонский П.К.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** До настоящего времени нет четкого понимания причин возникновения генерализации инфекции у детей. Генерализация инфекции также может быть обусловлена особенностями иммунного ответа, который определяется и генетическими маркерами.

Цель исследования — изучить особенности распределения аллелей HLA-DRB1 и HLA-DQB1 у детей с генерализованным туберкулезом.

Обследовано 40 детей в возрасте от 1 до 15 лет с генерализованным туберкулезом. После проведения стандартного фтизиатрического комплекса обследования с включением молекулярно-генетических методов диагностики операционного материала, МСКТ, иммунологических методов выполнено HLA-DRB1 и DQB1 типирование. Проведено сравнение распределения аллелей HLA-DRB1 и DQB1 с группой здоровых доноров (n = 100).

У пациентов основной группы и группы сравнения не найдено достоверных различий в распределении аллелей HLA-DQB1, тогда как при сравнении результатов типирования по локусу HLA-DRB1 отмечается достоверно низкая встречаемость HLA-DRB1\*01 (12,5% против 31,0%,  $\chi^2 = 4,08$ ;  $p < 0,05$ ), который может считаться протективным, а также повышенная частота HLA-DRB1\*14 (7,5% против 1,0%,  $\chi^2 = 3,67$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о его предрасполагающей роли. Кроме того, в фенотипе пациентов по сравнению с контролем выявлены достоверные различия в частоте встречаемости отдельных аллельных сочетаний, что также подтверждает ключевую роль иммуногенетических факторов в развитии и характере течения туберкулеза.

**Выводы:** полученные данные свидетельствуют о важной роли иммуногенетических факторов, в частности HLA-DRB1, DQB1 фенотипа, в предрасположенности к развитию генерализованной формы туберкулеза у детей, а также о целесообразности дальнейших исследований в этом направлении.

**Ключевые слова:** дети, аллели, туберкулезная инфекция, генерализованный туберкулез, иммуногенетика

### Адрес для переписки:

Старшинова Анна Андреевна  
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ  
191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4.  
Тел.: 8 (905) 204-38-61.  
Факс: 8 (812) 579-25-73.  
E-mail: starshinova\_777@mail.ru

### Address for correspondence:

Starshinova Anna A.  
St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology  
191036, Russia, St. Petersburg, Ligovsky ave, 2-4.  
Phone: 7 (905) 204-38-61.  
Fax: 7 (812) 579-25-73.  
E-mail: starshinova\_777@mail.ru

### Образец цитирования:

А.А. Старшинова, А.С. Беркос, В.А. Ватутина, Ю.Э. Овчинникова, Ю.В. Соколова, И.Ф. Довгалюк, Л.Н. Бубнова, П.К. Яблонский «Особенности распределения аллелей HLA-DRB1 и DQB1 у детей с генерализованным туберкулезом» // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 6. С. 755–762. doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-755-762

### For citation:

A.A. Starshinova, A.S. Berkos, V.A. Vatutina, Yu.E. Ovchinnikova, Yu.V. Sokolova, I.F. Dovgalyuk, L.N. Bubnova, P.K. Yablonskiy "Features of HLA-DRB1 and DQB1 alleles distribution in children with generalized tuberculosis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2017, Vol. 19, no. 6, pp. 755–762. doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-755-762

## FEATURES OF HLA-DRB1 AND DQB1 ALLELES DISTRIBUTION IN CHILDREN WITH GENERALIZED TUBERCULOSIS

Starshinova A.A.<sup>a,b</sup>, Berkos A.S.<sup>c</sup>, Vatutina V.A.<sup>a</sup>, Ovchinnikova Yu.E.<sup>a</sup>, Sokolova Yu.V.<sup>c</sup>, Dovgalyuk I.F.<sup>a</sup>, Bubnova L.N.<sup>c,d</sup>, Yablonskiy P.K.<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>d</sup> Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** So far, there is no clear understanding for the reasons causing tuberculosis generalization in children. Development of generalized infection could be also determined by some features of immune response which may depend on genetic markers. The aim of our work was to study the features of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 allele distribution in children with generalized tuberculosis (gTBC). Materials and methods: we have observed 40 children at the age of 1 to 15 years suffering from gTBC. After performing a standard phthisiatric examination, including molecular-genetic diagnostics of surgical material, multispiral CT, immunological testing, as well as HLA-DRB1 and DQB1 alleles. We have studied distribution of the HLA-DRB1 and DQB1 alleles comparing it with a group of healthy donors (n = 100).

The results did not show significant differences in HLA-DQB1 allele distribution between the gTBC patients and comparison group. Meanwhile, when comparing genotypes for HLA-DRB1 loci, we have revealed a significantly lower prevalence of the \*01 allele of HLA-DRB1 (12.5% versus 31.0%;  $\chi^2 = 4.08$ ;  $p < 0.05$ ), which could be considered a predisposing factor, as well as a higher incidence of \*14 allele (7.5% against 1.0%;  $\chi^2 = 3.67$ ,  $p < 0.05$ ) of HLA-DRB1 gene, thus suggesting its protective role.

Conclusions: we did not find any significant differences for HLA-DQB1 distribution between pediatric patients with generalized tuberculosis and healthy donors, whereas \*01 allele of HLA-DRB1 may predispose for gTBC, and the \*14 allele could be protective in evolving generalized tuberculosis in children.

**Keywords:** children, alleles, tuberculosis infection, generalized tuberculosis, immunogenetics

### Введение

По данным ВОЗ, туберкулезом болеет более миллиона человек в год. Так, в 2014 году впервые заболевание было диагностировано у 9,6 миллионов человек, а 1,5 миллиона умерло от туберкулезной инфекции, в том числе 140 000 детей [11].

Заболеваемость туберкулезом детей имеет особенное значение, так как она отражает эпидемическую ситуацию в регионе в целом [2]. В последние годы отмечается некоторая стабилизация и снижение показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза, что приводит к снижению числа впервые выявленных детей с туберкулезной инфекцией. Показатель заболеваемости туберкулезом детей в возрасте от 0 до 14 лет уменьшился за последние годы на 7,7% (2013 – 14,3; 2014 – 13,2; 2015 – 12,4, 2016 – 11,5 на 100 000 детей) [3, 7]. Ведущей формой туберкулеза по-прежнему остается туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, который диагностируется в 75-76% случаев. Генерализованные формы заболевания встречаются значительно реже, что обусловлено общим снижением заболеваемости. Внелегочные локализации регистрируются в 4,6% случаев

в зависимости от возрастной группы (от 3,7% – в возрасте от 7 до 14 лет и до 5,9% – от 0 до 4 лет), при этом его доля за последние 15-16 лет имеет тенденцию к уменьшению [4, 5, 7]. До настоящего времени нет четкого понимания причин возникновения генерализации инфекции у детей.

Развитие инфекционного процесса определяется не только свойствами возбудителя, но и способностью макроорганизма формировать адекватный иммунный ответ, что в свою очередь обусловлено иммуногенетическими особенностями организма [10]. В настоящее время установлена важная роль генетической предрасположенности организма к развитию различных заболеваний, в том числе и инфекционных [8]. В частности, имеются доказательства взаимосвязи HLA-DRB1 фенотипа с характером иммунного ответа у больных с диссеминированным туберкулезом легких [1]. Предполагается, что отдельные HLA-специфичности могут определять характер течения туберкулезной инфекции у детей и подростков, выявлены предрасполагающие и резистентные аллели гена HLA-DRB1 [6, 9]. Генерализация инфекции также обусловлена особенностями иммунного ответа. Вместе с тем механизмы, обеспечивающие реализацию иммуногенетической предрасположенности к развитию генерализованных форм туберку-

леза при внедрении *M. bovis* BCG и *M. Tuberculosis*, в настоящее время остаются неясными. Исследование HLA-DRB1 и DQB1 фенотипа может выявить аллели, ассоциированные с развитием генерализованных форм туберкулеза у детей, что послужило основанием для настоящего исследования. Цель исследования - изучить особенности распределения аллелей HLA-DRB1 и DQB1 у детей с генерализованным туберкулезом.

Авторы выражают благодарность Северо-Западному банку ПАО Сбербанк за средства, выделенные на приобретение части реактивов по исследованию.

## Материалы и методы

В клинике ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава РФ (отделение детской хирургии костно-суставного туберкулеза у детей и подростков) и в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России с 2008 по 2015 г. обследовано 40 детей в возрасте от 1 года до 15 лет с генерализованным туберкулезом.

В подавляющем большинстве случаев дети были вакцинированы БЦЖ при рождении. Каждый третий ребенок имел контакт с больным туберкулезом, при этом в половине случаев с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. В 27,5% случаев дети предъявляли жалобы на боли в месте воспаления, которые только в 10% случаев сопровождались симптомами интоксикации и гипертермией.

В 90% случаев костно-суставной туберкулез сопровождался поражением внутригрудных лимфатических узлов средостения, только у одного ребенка имел место первичный туберкулезный комплекс и милиарный туберкулез легких. Чаще всего выявлялся туберкулезный спондилит (50,0%) и туберкулезный остит (32,5%).

По данным туберкулинодиагностики, отрицательные результаты по пробе Манту с 2 ТЕ зафиксированы в 20,0% случаев, так же как в 36,7% случаев — отрицательные пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

При этом в диагностическом материале положительные результаты, по данным ПЦР диагностики ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex*, определялись в 92,5% случаев, что совпадало с данными гистологического обследования.

Группа популяционного контроля для сравнения результатов HLA-типирования представлена 100 здоровыми взрослыми жителями Северо-Западного региона России (доноры крови).

Всем детям проведен стандартный комплекс фтизиатрического обследования с включением иммунологических (проба Манту с 2 ТЕ и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным), иммуногенетических, лучевых (выполняли компьютерную томографию органов грудной

клетки и костно-суставного аппарата на многосрезовом спиральном компьютерном томографе “Aquilion-32” (фирма Toshiba) по стандартной методике) и лабораторных методов (исследование респираторного материала (промывные воды бронхов, мокрота, смывы из бронхов) и операционного материала с использованием бактериоскопии, посева на плотные питательные среды (Левенштейна–Йенсена, Финна 2), посева на жидкую питательную среду BACTEC MGIT 960 и метода ПЦР реального времени с использованием системы амплитуд — RW — производитель «Синтол», Россия) для выявления микобактерий туберкулеза.

Определение аллелей HLA-DRB1 и DQB1 на уровне базового разрешения проводилось в Республиканском центре иммунологического типирования тканей (EFI аккредитованная лаборатория) методом PCR SSP с использованием коммерческих наборов сиквенс-специфических праймеров. Визуализация продуктов, полученных в результате полимеразной цепной реакции, проводилась посредством электрофореза в горизонтальном агарозном геле.

Проведен анализ материала с применением методов параметрической и непараметрической статистики, а также расчет показателей: величины относительного риска (RR), превентивной фракции (PF), достоверность различий между группами оценивалась с помощью критерия 2 (Хи-квадрат) (Svejgaard A., 1994).

## Результаты и обсуждение

Проведенный анализ особенностей распределения аллелей гена HLA-DQB1 представлен в таблице 2.

Согласно представленным данным, значимых различий в группах не обнаружено. Вместе с тем при сопоставлении частоты встречаемости аллелей HLA-DRB1 в исследуемых группах (табл. 3) было установлено достоверное снижение частоты DRB1\*01 у детей с генерализованным туберкулезом по сравнению с группой здоровых лиц, что может быть связано в данном случае с его протективными свойствами. В то же время достоверно повышенная частота встречаемости DRB1\*14 может свидетельствовать о предрасполагающей роли данного антигена.

Анализ внутрилокусных и межлокусных сочетаний аллелей HLA DRB1 и DQB1 представлен в таблице 4.

В фенотипе пациентов по сравнению с контролем выявлены достоверные различия в частоте встречаемости отдельных аллельных сочетаний. Увеличение частоты внутрилокусного сочетания DRB1\*03,\*04 и межлокусного сочета-

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

TABLE 1. FEATURES OF PATIENTS WITH GENERALIZED TUBERCULOSIS

Характеристика (n = 40) Characteristics		Число пациентов (n/%) Number of patients
<b>Мальчики</b> Boys		24 (60,0)
<b>Девочки</b> Girls		16 (40,0)
<b>Вакцинация БЦЖ</b> Vaccination with BCG		39 (97,5)
<b>Контакт с больным туберкулезом</b> Contact with tuberculosis patients		12 (30,0)
<b>Жалобы</b> Complaints		11 (27,5)
<b>Боль в месте воспаления</b> Pain at the site of inflammation		12 (30,0)
<b>Симптомы интоксикации</b> Intoxication symptoms		4 (10,0)
<b>Субфебрильная температура</b> Low-grade fever		2 (5,0)
<b>Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов</b> Tuberculosis of intrathoracic lymph nodes		36 (90,0)
<b>Первичный туберкулезный комплекс</b> Primary tuberculosis complex		1 (2,5)
<b>Милиарный туберкулез легких</b> Miliary lung tuberculosis		1 (2,5)
<b>Туберкулезный остит</b> Osteitis tuberculosis		13 (32,5)
<b>Туберкулезный коксит</b> Coxitis tuberculosis		3 (7,5)
<b>Туберкулезный гонит</b> Tuberculous gonarthritis		2 (5,0)
<b>Туберкулезный спондилит</b> Spondylitis tuberculosis		20 (50,0)
<b>Туберкулез грудины</b> Sternal tuberculosis		2 (5,0)
<b>Результаты пробы Манту с 2 ТЕ</b> Results of Mantu test	<b>Отрицательная</b> Negative	8 (20,0)
	<b>Сомнительная</b> Ambiguous	–
	<b>Положительная от 5 до 10 мм</b> Positive (5 to 10 mm)	10 (25,0)
	<b>Положительная от 11 и выше</b> Positive, > 11 mm in di-amer	22 (55,0)
<b>Проба с Диаскинтестом</b> Diaskintest (n = 30)	<b>Отрицательная / Negative</b>	11 (36,7)
	<b>Сомнительная / Ambiguous</b>	–
	<b>Положительная / Positive</b>	19 (63,3)
<b>Посев мокроты на МБТ</b> Sputum MBT culture	<b>Положительный / Positive</b>	2 (5,0)
	<b>Отрицательный / Negative</b>	38 (95,0)
<b>Микроскопия</b> Microscopy	<b>Положительная / Positive</b>	6 (16,2)
	<b>Отрицательный / Negative</b>	–
<b>Молекулярно-генетический метод</b> Molecular genetic testing	<b>Положительный / Positive</b>	37 (92,5)
	<b>Отрицательный / Negative</b>	3 (7,5)
<b>Гистологическое исследование</b> Histological examination	<b>Продуктивно-некротический тип воспаления</b> Productive/necrotic type of inflammation	38 (95,0)

**ТАБЛИЦА 2. ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЛЕЛЕЙ HLA-DQB1 У ДЕТЕЙ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

**TABLE 2. FEATURES OF DISTRIBUTION OF HLA-DQB1 ALLELES AMONG CHILDREN WITH GENERALIZED TUBERCULOSIS**

HLA-DQB1*	Дети с генерализованным туберкулезом Children with generalized tuberculosis n = 40 (n/%)	Группа контроля Control group n = 100 (n/%)	p < 0,05	RR
02	13 (32,5)	31 (31,0)	—	0,77
03	26 (65,0)	52 (52,0)	—	1,25
04	4 (10,0)	9 (9,0)	—	0,1
05	11 (27,5)	40 (40,0)	—	0,57
06	15 (37,5)	47 (47,0)	—	0,79
Blank	11 (27,5)	21 (21,0)	—	

**ТАБЛИЦА 3. ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЛЕЛЕЙ HLA-DRB1 У ДЕТЕЙ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

**TABLE 3. FEATURES OF DISTRIBUTION OF HLA-DRB1 ALLELES AMONG CHILDREN WITH GENERALIZED TUBERCULOSIS**

HLA-DRB1*	Дети с генерализованным туберкулезом Children with generalized tuberculosis n = 40 (n/%)	Группа контроля Control group n = 100 (n/%)	p < 0,05	RR
01	5 (12,5)	31 (31,0)	p < 0,05	0,34
03	6 (15,0)	11 (11,0)	—	0,13
04	9 (22,5)	15 (15,0)	—	0,21
07	10 (25,0)	31 (31,0)	—	0,41
08	4 (10,0)	8 (8,0)	—	0,09
09	3 (7,5)	4 (4,0)	—	0,05
10	2 (5,0)	2 (2,0)	—	0,02
11	12 (30,0)	18 (18,0)	—	0,27
12	2 (5,0)	8 (8,0)	—	0,07
13	8 (20,0)	32 (32,0)	—	0,4
14	3 (7,5)	1 (1,0)	p < 0,05	0,03
15	9 (22,5)	21 (21,0)	—	0,27
16	1 (2,5)	6 (6,0)	—	0,05
Blank	6 (15,0)	12 (12,0)		

**ТАБЛИЦА 4. ВНУТРИЛОКУСНЫЕ И МЕЖЛОКУСНЫЕ СОЧЕТАНИЯ АЛЛЕЛЕЙ HLA-DRB1 И DQB1, ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ У ДЕТЕЙ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ЧАСТОТОЙ, ОТЛИЧАЮЩЕЙСЯ ОТ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ**  
**TABLE 4. INTRALOCUS AND INTERLOCUS COMBINATIONS OF HLA-DRB1 AND DQB1 ALLELES IN CHILDREN WITH GENERALIZED TUBERCULOSIS AND IN CONTROL GROUP**

Сочетания антигенов Combinations of antigens	Дети с генерализованным туберкулезом Children with generalized tuberculosis n = 40	Группа контроля Control group n = 100	p
DRB1*01,*13	0%	10%	p < 0,05
DRB1*03,*04	7,5%	1,0%	p < 0,05
DRB1*01, DQB1*05	12,5%	30,0%	p < 0,05
DRB1*01, DQB1*06	0%	13,0%	p < 0,05
DRB1*11, DQB1*06	15,0%	5,0%	p < 0,05

ния DRB1\*03,DQB1\*06 среди детей с генерализованной формой туберкулеза свидетельствует о возможной связи данных фенотипов с предрасположенностью к развитию такого течения инфекционного процесса. Следует отметить, что DRB1\*03,\*04 аллели прочно ассоциируются с предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям, в частности к аутоиммунным эндокринопатиям. Это лишний раз подтверждает ключевую роль иммуногенетических факторов в развитии и характере течения туберкулеза.

Установленное достоверное уменьшение частоты сочетаний DRB1\*01,\*13; DRB1\*01, DQB1\*05

и DRB1\*01, DQB1\*06 свидетельствует о возможном протективном свойстве данных фенотипов в отношении развития генерализованной формы туберкулеза у детей.

## Заключение

Полученные данные свидетельствуют о важной роли иммуногенетических факторов, в частности HLA-DRB1, DQB1 фенотипа, в предрасположенности к развитию генерализованной формы туберкулеза у детей, а также о целесообразности дальнейших исследований в этом направлении.

## Список литературы / References

1. Арчакова Л.И. Значение генетических маркеров системы HLA у больных туберкулезом легких // Вестник новых медицинских технологий, 2008. Т. 15, № 3. С. 35-37. [Archakova L.I. The importance of genetic markers HLA system in patients with pulmonary tuberculosis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*, 2008, Vol. 15, no. 3, pp. 35-37. (In Russ.)]
2. Довгальюк И.Ф., Корнева Н.В., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Ананьев С.М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей на территориях Северо-Западного региона России при внедрении в диагностику туберкулеза кожной пробы с Диаскинтестом и компьютерной томографии // Туберкулез и болезни легких, 2015. № 1. С. 4-9. [Dovgalyuk I.F., Korneva N.V., Starshinova A.A., Ovchinnikova Yu.E., Anan'ev S.M. Clinical and epidemiological characteristics of registered childhood tuberculosis cases in North-Western region of Russia when introducing a tuberculosis diagnosis complex using Diaskintest and multislice spiral computed tomography. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 1, pp. 4-9. (In Russ.)]
3. Нечаева О.Б. Туберкулез в Российской Федерации: заболеваемость и смертность // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена, 2013. № 4 (24). С. 7-12. [Nechaeva O.B. Tuberculosis in the Russian Federation: morbidity and mortality. *Meditsinskiy alfavit. Epidemiologiya i gigiena = Medical Alphabet (Epidemiology and Hygiene)*, 2013, no. 4 (24), pp. 7-12. (In Russ.)]

4. Овчинникова Ю.Э., Довгальук И.Ф., Старшинова А.А., Буцацкая Л.А. Причины хронического течения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей, особенности клинических проявлений и терапии // Туберкулез и болезни легких, 2010. Т. 87, № 1. С. 40-44. [Ovchinnikova Yu.E., Dovgalyuk I.F., Starshinova A.A., Buchatskaya L.A. Causes of chronic tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in children, the specific features of clinical manifestations and therapy. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, Vol. 87, no. 1, pp. 40-44. (In Russ.)]
5. Старшинова А.А., Павлова М.В., Скворцова Л.А., Довгальук И.Ф. Подход к диагностике у детей туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов парааортальной группы // Туберкулез и болезни легких, 2007. Т. 84, № 12. С. 14-17. [Starshinova A.A., Pavlova M.V., Skvortsova L.A., Dovgalyuk I.F. The approach to the diagnosis of tuberculosis of intrathoracic lymph nodes para-aortic group in children. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2007, Vol. 84, no. 12, pp. 14-17. (In Russ.)]
6. Старшинова А.А., Павлова М.В., Довгальук И.Ф., Павлова И.Е., Бубнова Л.Н. Взаимосвязь HLA-DRB1 генотипа с различными проявлениями туберкулеза у детей // Медицинская иммунология, 2011. Т. 13, № 4-5. С. 544. [Starshinova A.A., Pavlova M.V., Dovgalyuk I.F., Pavlova I.E., Bubnova L.N. Interrelation of HLA-DRB1 genotype with different forms of tuberculosis in children. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2011, Vol. 13, no. 4-5, p. 544. (In Russ.)]
7. Туберкулез в Российской Федерации в 2011 / Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М., 2014. 213 с. [Tuberculosis in Russian Federation in 2011 / Analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2014. 213 p.
8. Bindoli S., Dagan A., Torres-Ruiz José J., Perricone C., Bizjak M., Doria A., Shoenfeld Y. Sarcoidosis and Autoimmunity: From Genetic Background to Environmental Factors. *IMAJ*, 2016, Vol. 18, Issue. 4, pp. 197-201.
9. Features of the distribution alleles of HLA-DRB1 in children with tuberculosis / A. Starshinova, I. Dovgalyuk, M. Pavlova, N. Korneva, L. Bubnova, I. Pavlova, P. Yablonskii, E. Zilber. *Wulfenia' Journal*, 2015, Vol. 22, Issue 7, pp. 494-499.
10. Frodsham A.J., Hill A.V.S. Genetic of infections disease. *Hum. Mol. Genet.*, 2004, Vol. 69, pp. 187-194.
11. World Health Organization. Global tuberculosis report, 2016, p. 10.

---

**Авторы:**

**Старшинова А.А.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

**Беркос А.С.** — к.м.н., заведующий лабораторией типирования тканей Республиканского центра иммунологического типирования тканей ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

**Ватутина В.А.** — врач-фтизиатр отделения туберкулезного для больных костно-суставным туберкулезом (детей и подростков) ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Овчинникова Ю.Э.** — к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

---

**Authors:**

**Starshinova A.A.**, PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology; St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

**Berkos A.S.**, PhD (Medicine), Head, Tissue Typing Laboratory of the Republican Center Immunological Tissue Typing, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russian Federation

**Vatutina V.A.**, Clinical Phthisiatrist, Department for Pediatric Patients Patients with Osteoarticular Tuberculosis, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

**Ovchinnikova Yu.E.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

**Соколова Ю.В.** — к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

**Довгальук И.Ф.** — д.м.н., профессор, руководитель направления «Фтизиопедиатрия» ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Бубнова Л.Н.** — заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории иммуногематологии и Республиканского центра иммунологического типирования тканей ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; ГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, кафедра иммунологии, Санкт-Петербург, Россия

**Яблонский П.К.** — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ; декан медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

**Sokolova Yu.V.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russian Federation

**Dovgalyuk I.F.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Chief of Thye «Children Phthisiatry» Direction, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

**Bubnova L.N.**, Honored Worker of Science of the Russian Federation, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Immunohematology and Russian Center of Tissue Typing, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology; Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Department of Immunology, St. Petersburg, Russian Federation

**Yablonskiy P.K.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology; Dean, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 26.07.2017  
Принята к печати 22.09.2017

Received 26.07.2017  
Accepted 22.09.2017