

Обеспеченность витамином D детей с латентной туберкулезной инфекцией и пациентов с туберкулезом

Ю.А. Яровая^{1✉}, Julia_Jarovaya@mail.ru, М.Э. Лозовская¹, С.А. Крылова¹, О.П. Гурина¹, А.Е. Блинов¹, Н.Д. Шibaкова²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Детская инфекционная больница №3; 199026, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 77/17

Резюме

Введение. Витамин D играет важную роль в противотуберкулезном иммунитете, при этом значение имеет уровень снижения данного витамина в организме.

Цель. Определить вероятность диагностики активного туберкулеза у детей с положительными реакциями на пробу с АТР и/или IGRA-тестами при различном уровне их обеспеченности витамином D.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 46 детей в возрасте 1–14 лет за период 2021–2023 гг. на базе туберкулезного отделения СПб ГБУЗ ДИБ №3. Критериями невключения были тяжелые иммунодефицитные заболевания. Методы обследования включали комплексное фтизиатрическое обследование и определение концентрации кальцидиола (неактивной, основной формы витамина D) в сыворотке крови.

Результаты. Низкая обеспеченность данным витамином выявлена у 93,5% обследованных пациентов. Среднее содержание кальцидиола у всех обследованных детей составило $14,60 \pm 1,30$ нг/мл. Клиническое обследование выявило остаточные изменения перенесенного рахита у 80,4% пациентов. При этом содержание макроэлементов крови в пределах нормальных значений было у большинства детей: кальция – в 87,0%, фосфора – в 67,4%, магния – в 84,8% случаев. Вероятность диагностики туберкулеза у детей с положительной реакцией на АТР и/или IGRA-тесты и дефицит витамина D (содержание менее 20 нг/мл) была выше, чем при его недостаточности и нормальном содержании (OR = 10,13 ДИ [2,32–44,17] Se = 0,75, RR = 2,66 ДИ [1,16–6,10] Se = 0,42; F = 0,0017; $\chi^2 = 11,060$ (p < 0,001); $\phi_s = 0,49$). Среди детей с дефицитом витамина D (содержание менее 20 нг/мл), больных активным туберкулезом, доля осложненных и диссеминированных форм составила 48,1%, а в случае недостаточности и нормального содержания – не наблюдалась.

Обсуждение. Среднее содержание кальцидиола у всех обследованных детей составило $14,60 \pm 1,30$ нг/мл, что свидетельствовало об отсутствии на время обследования активных проявлений рахита и, следовательно, преобладании снижения функции иммунной системы вследствие недостаточной обеспеченности витамином D.

Выводы. Дефицит витамина D является значимым эндогенным фактором, способствующим развитию туберкулеза.

Ключевые слова: дети, туберкулез, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, витамин D, иммунитет

Для цитирования: Яровая ЮА, Лозовская МЭ, Крылова СА, Гурина ОП, Блинов АЕ, Шibaкова НД. Обеспеченность витамином D детей с латентной туберкулезной инфекцией и пациентов с туберкулезом. *Медицинский совет.* 2024;18(19):214–222. <https://doi.org/10.21518/ms2024-393>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vitamin D status in children with latent tuberculosis infection and patients with tuberculosis

Julia A. Yarovaya^{1✉}, Julia_Jarovaya@mail.ru, Marina E. Lozovskaya¹, Svetlana A. Krylova¹, Olga P. Gurina¹, Alexander E. Blinov¹, Natalia D. Shibakova²

¹ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

² Children's Infectious Diseases Hospital No. 3; 77/17, Bolshoy Prospekt Vasilyevsky Island, St Petersburg, 199026, Russia

Abstract

Introduction. Vitamin D plays an important role in anti-tuberculosis immunity, and the reduction level of this vitamin in the body is critical.

Aim. To estimate the probability of diagnosis of active tuberculosis in children with positive ATR-test and/or IGRA test results and different vitamin D status.

Materials and methods. A prospective study was conducted in 46 children aged 1–14 years from 2021 to 2023 in the Tuberculosis Department of St. Petersburg Children's Infectious Diseases Hospital No. 3. Exclusion criteria comprised severe immunodeficiency diseases. The examination methods included the complex phthysiological examination and determination of serum calcidiol concentrations (inactive, main form of vitamin D).

Results. 93.5% of the examined patients had low levels of this vitamin. The mean calcidiol level in all examined children was 14.60 ± 1.30 ng/mL. The clinical examination identified residual changes after earlier rickets in 80.4% of patients. Moreover, most children had normal blood macroelement concentrations: calcium – in 87.0%, phosphorus – in 67.4%, magnesium – in

84.8% of cases. The probability that active tuberculosis may be diagnosed in children with positive ATR-test and/or IGRA test results and vitamin D deficiency (level less than 20 ng/ml) was higher than in children with vitamin D deficiency and normal level (OR = 10.13 CI [2.32–44.17] Se = 0.75, RR = 2.66 CI [1.16–6.10] Se = 0.42; F = 0.0017; $\chi^2 = 11.060$ ($p < 0.001$); $\phi c = 0.49$). Among children with vitamin D deficiency (level less than 20 ng/ml) and active tuberculosis, the proportion of complicated and disseminated forms was 48.1%, while among children with vitamin D deficiency and normal concentration, it was not observed.

Discussion. The mean calcidiol level in all examined children was 14.60 ± 1.30 ng/ml, which indicated the absence of active manifestations of rickets during examination, and therefore the prevalence of decreased immune system function due to vitamin D insufficiency.

Conclusions. Vitamin D deficiency is a significant endogenous factor contributing to the development of tuberculosis.

Keywords: children, tuberculosis, test with recombinant tuberculosis allergen, vitamin D, immunity

For citation: Yarovaya JuA, Lozovskaya ME, Krylova SA, Gurina OP, Blinov AE, Shibakova ND. Vitamin D status in children with latent tuberculosis infection and patients with tuberculosis. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(19):214–222. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-393>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время установлено, что риск развития туберкулеза в течение всей жизни инфицированного микобактериями туберкулеза (МБТ) человека составляет 10% [1]. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) определяется как состояние стойкого иммунного ответа на попавшие ранее в организм МБТ при отсутствии клинических и рентгенологических признаков заболевания туберкулезом. Однако состояние иммунологического равновесия между макроорганизмом и МБТ могут нарушить эндогенные факторы риска [1].

Ведущая роль в выявлении туберкулезной инфекции и определении ее активности принадлежит иммунологическим тестам, основанным на определении ответной реакции организма на антигены ESAT-6, CFP-10, активно метаболизирующих МБТ. К ним относятся проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) и тесты, основанные на высвобождении интерферона-гамма (IRGA-тесты: T-SPOT.TB, тест QuantiFERON-TB, тест TB-feron) [2–4]. Эндогенными факторами риска туберкулеза прежде всего являются состояния и заболевания, которые снижают иммунитет. Сочетание активности МБТ с пониженной резистентностью организма является наиболее значимым условием для развития заболевания туберкулеза.

На сегодняшний день роль витамина D в организме достаточно изучена. Наиболее известной его функцией является поддержание минерального гомеостаза и регуляция формирования костной ткани в детском возрасте [5]. В широком спектре некальциемических функций данного гормона-витамина особенно важной является регуляция иммунного ответа организма [5–8]. Витамин D играет ключевую роль в регуляции всех звеньев реакции гиперчувствительности замедленного клеточно-опосредованного типа, которая является главным защитным механизмом иммунной системы от воздействия возбудителя туберкулеза [6, 7, 9, 10]. Активная форма данного витамина-гормона (кальцитриол, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) контролирует соответствующий ядерный рецептор витамина D (VDR), представленный практически во всех клетках иммунной системы и во всех органах [6, 10, 11]. Воздействие кальцитриола через VDR-рецепторы активирует

моноциты, макрофаги, дендритные клетки, необходимые для осуществления клеточно-опосредованного иммунитета [10–14]. Иммуномодуляторный эффект включает влияние как на деление клеток Т-хелперов, так и на дифференцирование В-клеток, уровень секреции цитокинов, выраженность эффектов интерферона [10, 11, 13–17]. Заслуживает внимания тот факт, что кальцитриол оказывает прямое противомикробное воздействие на МБТ путем индукции в моноцитах, макрофагах и нейтрофилах антимикробных пептидов: кателицидина и β -дефензинов, которые обладают непосредственным бактерицидным эффектом [11, 12, 14, 16, 18, 19].

Неактивная (основная) форма витамина D – кальцидиол ($25(\text{OH})\text{D}$) используется как лучший индикатор определения обеспеченности витамином D. Его концентрацию измеряют в сыворотке либо в плазме крови, т. к. его длительный период полураспада, около 2–3 нед., отражает поступление витамина D с пищей, с витаминными препаратами и в результате синтеза в коже под воздействием ультрафиолетового облучения [5, 6, 11, 20].

Авторы отмечают наличие дозозависимого воздействия витамина D на иммунную систему. Выявлена зависимость степени индукции экспрессии VDR-рецепторов от уровня кальцидиола ($25(\text{OH})\text{D}$) в сыворотке крови [16, 17, 19, 21–23]. Дозозависимое воздействие витамина D на моноциты и макрофаги приводит к ингибированию синтеза рецепторов TLR2/TLR4, что последовательно блокирует опосредованные Т-хелперами воспалительные и аутоиммунные реакции 1-го типа, увеличивает количество и функцию регуляторных клеток (T-reg), отмечена корреляция уровней витамина D и цитокинов (IL-15, IL-15 nil и IL-32TB), опосредованно влияющих на противотуберкулезный иммунитет [14, 17, 19, 21, 22].

Исследователями представлены доказательства, что при туберкулезной инфекции и при содержании кальцидиола в организме более 20 нг/мл иммунные клетки (моноциты, макрофаги, нейтрофилы) могут активировать собственную экспрессию VDR-рецепторов и фермента 1- α -гидроксилазы, тем самым увеличивать локальную выработку кальцитриола, последовательно запуская активацию синтеза в иммунных клетках антимикробных пептидов: кателицидина и β -дефензинов. При его уровне в сыворотке

крови ниже уровня 20 нг/мл инициации врожденного иммунного ответа не происходит [10, 11].

Недостаточность витамина D в мире носит пандемический характер [5, 6, 24]. На территории Российской Федерации наблюдается высокая распространенность низкой обеспеченности витамином D – суммарно у 84,27% обследованных людей: уровень недостаточности зарегистрирован у 27,87% добровольцев, дефицит – у 56,40%, при этом средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови составил 20,87 нг/мл [25, 26]. В Санкт-Петербурге количество взрослых лиц в возрасте 18–75 лет с выявленным гиповитаминозом D достигает 82,0%, количество детей в возрасте 7–14 лет с дефицитом данного витамина – 93–94% [27]. При этом средний уровень содержания кальцидиола у взрослых составляет $21,9 \pm 0,28$ нг/мл, у детей – $18,7 \pm 0,64$ нг/мл, что ниже нормальных значений (30,0 нг/мл) [27].

Замечено, что в странах, где проводилась профилактика рахита витамином D, имело место снижение заболеваемости туберкулезом [12]. Проведены клинические исследования, подтверждающие роль снижения уровня кальцидиола в развитии туберкулеза у взрослых. Метаанализ исследований, выполненных в Великобритании, показал, что низкие уровни витамина D в сыворотке людей связаны с более высоким риском активного туберкулеза [28]. Исследование, проведенное в Индии, выявило, что среди больных туберкулезом имели дефицит витамина D 54%, недостаточный уровень – 28%, только у 18% пациентов содержание витамина D в организме соответствовало норме [29]. Ряд авторов указывают на взаимосвязь снижения уровня витамина D и вероятности развития туберкулеза [17, 28–31].

Представлено исследование, проведенное у детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ), которое выявило умеренный дефицит витамина D (содержание в пределах 10–20 нг/мл) в 53% случаев, в остальных случаях – недостаточность (содержание в пределах 20–30 нг/мл), при этом положительная реакция на пробу с АТР наблюдалась у 53% от всех обследованных детей [9]. Обследование школьников Монголии показало, что у детей, получавших витамин D, конверсия туберкулиновой пробы наблюдалась в 11% случаев, что реже по сравнению с получавшими плацебо (27% случаев).

Учитывая то, что уровень содержания витамина D в организме влияет на противотуберкулезный иммунитет [11, 12, 16, 17, 29, 30], у ребенка, инфицированного МБТ с положительной реакцией на пробу с АТР и/или положительными IGRA-тестами, снижение обеспеченности данным гормоном-витамином может быть значимым фактором риска туберкулеза. В связи с вышеизложенным актуальным является выявление исходного уровня обеспеченности витамином D детей с туберкулезной инфекцией, определение вероятности развития туберкулеза у детей с ЛТИ при наличии у них активно метаболизирующих МБТ при различном уровне снижения обеспеченности витамином D.

Целью данного исследования было определение вероятности диагностики активного туберкулеза у детей с положительными реакциями на пробу с АТР и/или IGRA-тестами при различном уровне их обеспеченности витамином D.

Задачи исследования включали: определение уровня витамина D в сыворотке крови у детей, больных туберкулезом, и с ЛТИ; характеристику минерального гомеостаза данных пациентов (определение уровней кальция, магния, фосфора в сыворотке крови); установление вероятности диагностики активного туберкулеза у обследованных детей с учетом их уровня содержания кальцидиола в сыворотке крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование 46 детей в возрасте от 1 года до 14 лет за период 2021–2023 гг. на базе туберкулезного отделения СПб ГБУЗ ДИБ №3. Критерием включения являлось наличие положительной реакции на пробу с АТР и/или IGRA-тестами (тест QuantiFERON-TB, тест TB-feron). Критериями невключения были: тяжелые иммунодефицитные заболевания, включая ВИЧ-инфекцию, проведение иммуносупрессивной терапии. Комплексная фтизиатрическая диагностика проводилась на основе анализа данных эпидемиологического анамнеза (сведения о туберкулезном контакте), сведений о вакцинации против туберкулеза, данных о динамике пробы Манту с 2ТЕ, проводимой детям до 7 лет включительно, и пробы с АТР, проводимой детям с 8 до достижения возраста 18 лет (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №124-н от 21 марта 2017 г.). Всем пациентам при первичном обследовании была проведена проба с АТР, детям до 7 лет включительно в качестве дообследования после пробы Манту с 2 ТЕ, детям от 8 лет без предшествующей пробы Манту с 2 ТЕ. Интерпретацию результатов реакции на пробу с АТР проводили в соответствии с клиническими рекомендациями «Латентная туберкулезная инфекция у детей» (2024 г.), выделяли следующие градации: отрицательная реакция – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или наличии «уколочной реакции» до 2–3 мм (возможно в виде «синячка»), сомнительная – при наличии гиперемии любого размера без папулы, положительная реакция – при наличии папулы (инфильтрата) любого размера, в т. ч. слабовыраженная – при наличии инфильтрата размером до 5 мм, умеренно выраженная – при размере инфильтрата 5–9 мм, выраженная – при размере инфильтрата 10 мм и более, гиперергическая – при размере инфильтрата 15 мм и более, при везикуло-некротических изменениях и (или) лимфангите, лимфадените независимо от размера инфильтрата. Оценивались результаты клинического обследования, проведение мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости, по показаниям – бронхоскопического исследования, а также бактериологических и молекулярно-генетических методов определения МБТ. При клиническом обследовании учитывались следующие признаки перенесенного рахита: расширенная апертюра грудной клетки и/или наличие гаррисоновой борозды («рахитическая грудная клетка»), деформация грудины в виде вдавления, в т. ч. ладьевидная грудина, килевидная грудина, увеличение лобных и/или теменных бугров черепа («олимпийский лоб»), большой («лягушачий») живот, сколиоз.

С целью определения обеспеченности витамином D пациентов измеряли концентрацию кальцидиола, 25(OH)D в сыворотке крови. Забор крови детям осуществлялся при первичном обследовании утром натощак. Кроме того, с целью характеристики минерального гомеостаза у пациентов в сыворотке крови колориметрическим методом определяли количественное содержание макроэлементов, влияющих на метаболизм витамина D: кальция, неорганического фосфора, магния (референсными интервалами нормальных значений данных элементов были следующие: для концентрации кальция – 2,2–2,65 нг/мл, фосфора – 0,81–1,45 нг/мл, магния – 0,77–1,03 нг/мл). Родители либо опекуны данных пациентов при поступлении в отделение подписывали форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Оценка концентрации 25(OH)D в сыворотке крови проводилась в соответствии с Национальной программой «Недостаточность витамина D у детей», клиническими рекомендациями «Дефицит витамина D у взрослых». Недостаточность витамина D определялась как его концентрация от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л); умеренно-выраженный дефицит – концентрация менее 20 нг/мл до 10 нг/мл (или менее 50 нмоль/л); выраженный (тяжелый, авитаминоз) дефицит витамина D – менее 10 нг/мл (или менее 25 нмоль/л) [5, 6]. В зависимости от степени снижения обеспеченности витамином D все дети были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты с нормальным содержанием и недостаточностью (концентрация кальцидиола 20 нг/мл и более), 2-я – пациенты с умеренным и выраженным дефицитом витамина D (концентрация кальцидиола менее 20 нг/мл).

Среди обследованных пациентов мальчиков было 43,5%, девочек – 56,5%. Возраст детей от 1 года до 14 лет. Средний возраст детей составил $8,2 \pm 0,5$ года, медиана – 8,0 года.

Статистический анализ проводился с помощью специализированного программного обеспечения StatSoft STATISTICA, включал оценку лабораторных показателей с использованием методов описательной статистики. Количественные показатели оценивались на нормальность распределения с использованием теста Шапиро – Уилка ($W = 0,9014$ при уровне значимости $\alpha = 0,05$). Поскольку показатель W оказался выше критических значений, то тестируемые распределения соответствуют нормальному на указанном уровне значимости. Результаты приведены как среднеарифметические величины с ошибкой среднего арифметического ($M \pm m$). Для оценки полученных категориальных переменных проводился анализ четырехпольных и произвольных таблиц сопряженности с расчетом показателей отношения шансов (OR) и отношения рисков (RR) с 95%-ным доверительным интервалом, двустороннего критерия (F) Фишера (при уровне значимости $\alpha = 0,05$), критерия хи-квадрат (при значении менее пяти – с поправкой Йетса), силу связи между сравниваемыми категориальными переменными оценивали с помощью критерия фс Крамера. Для определения достоверности различий между сравниваемыми средними величинами использовался t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство обследованных детей были уроженцами Санкт-Петербурга и Ленинградской области (71,7% случаев), в остальных случаях (28,3%) прибыли из других областей и регионов. Миграция семей пациентов происходила из Астрахани (6,5% случаев), из Ивановской области (4,3% случаев), Таджикистана (4,3% случаев), а также из Иркутской области, Новосибирска, Омска, Приднестровья, республики Тыва, Хабаровска – по одному ребенку (по 2,2% случаев соответственно).

Дети были вакцинированы против туберкулеза в 95,7% случаев с наличием сформированного постпрививочного рубчика в 68,2% случаев ($n = 44$). До госпитализации туберкулезный контакт был установлен у 19 (41,3%) детей, среди которых преобладали семейные (14 пациентов), реже были выявлены родственный (2 пациента), квартирный (2 пациента) и гостевой (1 пациент). Выделение МБТ отмечалось у 14 источников заражения 14 детей, при этом лекарственная устойчивость возбудителя была установлена у 6 пациентов ($n = 17$).

У наблюдаемых детей результаты пробы с АТР были положительными в 93,5% случаев, в 6,5% случаев – отрицательными при положительном результате теста TB-Feron. Гиперергические реакции на внутрикожную пробу с АТР развивались в 32,6% случаев, выраженные – в 45,7% случаев, умеренно выраженные – в 15,2% случаев, слабо выраженных и сомнительных реакций не наблюдалось. Преобладание гиперергических и выраженных реакций на АТР (суммационно 78,3% случаев) свидетельствует о высоком уровне иммунного ответа на активно метаболизирующие МБТ у большинства детей. Оценка динамики в анамнезе до госпитализации пациентов пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с АТР показала, что инфицирование МБТ сроком до одного года было выявлено у 73,9% детей, длительностью от 2 до 5 лет – у 21,7% пациентов, у 4,3% пациентов определение сроков инфицирования было затруднительно вследствие нерегулярно проводимой массовой иммунодиагностики.

Клиническое обследование пациентов выявило остаточные изменения после перенесенного рахита у 37 (80,4%) пациентов: наиболее часто обращала внимание развернутая апертура грудной клетки («рахитическая грудная клетка») – в 73,9% случаев, деформация грудины в виде ее западения, ладьевидной грудины наблюдалось в 23,9% случаев, в т. ч. в 17,4% случаев наблюдалось ее сочетание с «рахитической грудной клеткой». Также в сочетании с «рахитической грудной клеткой» определялись увеличенные лобные бугры черепа («олимпийский лоб») – в 2,2% случаев, сколиоз – в 4,4% случаев, выраженная гипотония мышц живота – в 6,5% случаев.

По результатам фтизиатрического обследования у пациентов были диагностированы активные формы туберкулеза – у 31 ребенка (67,4%) и латентная туберкулезная инфекция с положительной реакцией на пробу с АТР или теста TB-Feron – у 15 детей (32,6%).

Активный туберкулез у пациентов чаще протекал без осложнений в 58,1% случаев (табл. 1).

● **Таблица 1.** Клиническое течение туберкулеза у обследованных детей

● **Table 1.** Clinical course of tuberculosis in the examined children

Течение туберкулеза	Кол-во пациентов	% случаев
Неосложненное, в т. ч.:	18	58,1
• туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	9	29,0
• первичный туберкулезный комплекс	6	19,4
• туберкулезный плеврит	1	3,2
• очаговый туберкулез	2	6,5
Осложненное течение, в т. ч.:	13	41,9
• диссеминированный туберкулез легких	3	9,7
• осложненное течение туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и первичного туберкулезного комплекса	10	32,3
Всего	31	100

● **Таблица 2.** Показатели содержания витамина D (кальцидиола) у обследованных детей

● **Table 2.** Vitamin D (calcidiol) levels in the examined children

Градации содержания кальцидиола в сыворотке крови	Пациенты с различным уровнем кальцидиола		Уровень кальцидиола в сыворотке крови, нг/мл
	кол-во	%	M ± m
Нормальное и недостаточность: 20 нг/мл и более, в т. ч.	13	28,3	26,74 ± 1,58
• норма – 30 нг/мл и более	3	6,5	34,97 ± 3,22
• недостаточность – менее 30 до 20 нг/мл	10	21,7	24,27 ± 0,82
Дефицит: менее 20 нг/мл, в т. ч.:	33	71,7	10,46 ± 0,81
• умеренно выраженный – менее 20 нг/мл до 10 нг/мл	19	41,3	13,89 ± 0,67
• выраженный – менее 10 нг/мл	14	30,4	5,80 ± 0,50
Всего	46	100	14,60 ± 1,30

● **Таблица 3.** Показатели среднего содержания макроэлементов у обследованных детей

● **Table 3.** Mean macroelement concentrations in the examined children

Макроэлементы	Среднее содержание в сыворотке крови, ммоль/л, M ± m	Референтные интервалы
Кальций	2,43 ± 0,03	2,2–2,65
Магний	0,88 ± 0,02	0,77–1,03
Фосфор	1,66 ± 0,04	0,81–1,45

В структуре осложнений чаще имели место очаги отсева в легочную ткань (у 9 детей), у одного ребенка был диагностирован туберкулез бронха, свищевая форма, в единичных случаях наблюдалось сочетание очагов отсева в легочную ткань с экссудативным плевритом и с ателектазом (по одному ребенку соответственно, n = 10).

Выявление туберкулеза наиболее часто происходило в фазу продолжающегося обратного развития – неполной кальцинации (64,5% случаев), реже – в фазы инфильтрации (29,0% случаев), экссудации (3,2% случаев), инфильтрации и распада (3,2% случаев).

Определение концентрации кальцидиола в крови выявило недостаточную обеспеченность им организма детей в 93,5% случаев. В пределах нормы содержание кальцидиола было у 3 детей (6,5% случаев). Оценка степени снижения содержания кальцидиола показала его недостаточность у 21,7% детей, умеренно выраженный дефицит – у 41,3% пациентов, выраженный дефицит – у 30,4% детей. Среднее содержание кальцидиола у всех обследованных детей составило 14,60 ± 1,30 нг/мл. Содержание 25(OH)D в крови при различных градациях обеспеченности им организма ребенка представлено в табл. 2.

Обращало внимание, что у всех пациентов (100,0%) с выраженным дефицитом витамина D (в возрасте в 5–14 лет) наблюдались изменения после перенесенного рахита (n = 14), у детей с умеренно выраженным дефицитом (в возрасте 1 год 8 мес. – 13 лет) – в 78,9% случаев (n = 19), с недостаточностью и нормальным содержанием (в возрасте от 3 до 13 лет) – у 8 из 13 детей.

Содержание макроэлементов крови, оказывающих регуляторное воздействие на метаболизм витамина D, было в пределах нормальных значений у большинства обследованных детей: кальция – в 87,0% случаев (40 пациентов), фосфора – в 67,4% случаев (31 пациент), магния – в 84,8% случаев (39 пациентов). Среднее содержание данных макроэлементов в сыворотке крови обследованных детей представлено в табл. 3.

Снижение содержания кальция в сыворотке крови наблюдалось у 3 пациентов с выраженным дефицитом витамина D, что составило среди них 21,4% случаев (n = 14), среднее значение было 2,0 ± 0,06 ммоль/л. Напротив, у 3 из 10 детей с недостаточностью витамина D было диагностировано умеренное повышение концентрации кальция: среднее значение составляло 2,69 ± 0,01 ммоль/л.

Снижение содержания фосфора наблюдалось у одного ребенка (0,92 ммоль/л) с недостаточностью витамина D при выявлении повышения уровня кальция в сыворотке крови (2,67 ммоль/л). Чаще отмечалось повышение содержания фосфора в сыворотке крови у 30,4% пациентов (14 детей) с различным уровнем кальцидиола в сыворотке крови (с дефицитом у 7 детей, с недостаточностью – у 4 детей и у всех 3 пациентов с нормальным содержанием кальцидиола), при этом среднее значение составило 1,81 ± 0,12 ммоль/л (n = 14).

Умеренное повышение уровня магния наблюдалось у 7 детей (15,2% случаев), у 6 из них был дефицит витамина D, у одного ребенка – его недостаточность, при этом среднее значение его содержания было 1,05 ± 0,01 ммоль/л.

Снижения уровня данного макроэлемента в сыворотке крови у обследованных детей не наблюдалось.

Изменения минерального гомеостаза у детей можно объяснить регуляторными механизмами, поддерживающими уровень витамина D: при умеренном снижении кальцидиола наблюдалось повышение концентрации макроэлементов вследствие их перераспределения из тканей в кровеносное русло, а при тяжелом дефиците – истощением их запаса в организме.

Анализ вариантов течения туберкулезной инфекции у обследованных детей при различном уровне содержания кальцидиола представлен в *табл. 4*.

У пациентов с тяжелым дефицитом витамина D во всех случаях был диагностирован активный туберкулез, из которых в 50,0% случаев выявлено осложненное течение процесса (OR = 4,3 ДИ [1,098–17,107]). В случае умеренного дефицита гормона-витамина заболевание туберкулезом было диагностировано у большинства детей (68,4%), доля осложненного течения заболевания была диагностирована у 31,6% пациентов. При недостаточности витамина D у детей были диагностированы ЛТИ (6 детей) и ограниченные формы туберкулеза неосложненного течения (4 ребенка), у троих детей с нормальным содержанием кальцидиола в сыворотке крови не было выявлено заболевания туберкулезом, у них была диагностирована ЛТИ.

Сравнительный анализ доли пациентов с активным туберкулезом и детей с ЛТИ при наличии у них уровня кальцидиола в сыворотке крови 20 нг/мл и выше

(недостаточность либо нормальное содержание витамина D) и пациентов с таким же течением туберкулезной инфекции при уровне кальцидиола менее 20 нг/мл (наличие дефицита) определил, что вероятность диагностики активных форм туберкулеза больше при наличии дефицита витамина D (*табл. 5*).

Обращало внимание, что осложненное течение заболевания наблюдалось только у пациентов с умеренно выраженным и выраженным дефицитом витамина D (*табл. 6*).

Среди детей с дефицитом витамина D, переносящих активный туберкулез, доля осложненного течения туберкулеза составила 48,1% (n = 27).

ОБСУЖДЕНИЕ

У обследованных детей, инфицированных МБТ с положительными реакциями на пробу с АТФ и/или IGRA-тесты, в 93,5% случаев определялось снижение обеспеченности организма витамином D. Недостаточность кальцидиола выявлена у 21,7%, дефицит – у 71,7% детей, в т. ч. умеренно выраженный – у 41,3%, выраженный – у 30,4% пациентов. Среднее содержание кальцидиола у всех обследованных детей составило $14,60 \pm 1,30$ нг/мл, что свидетельствовало об отсутствии на время обследования активных проявлений рахита и, следовательно, преобладании снижения функции иммунной системы вследствие недостаточной обеспеченности витамином D. У ряда пациентов перенапряжение регуляторных механизмов

● **Таблица 4.** Течение туберкулезной инфекции у обследованных детей при различном уровне содержания витамина D
● **Table 4.** Course of tuberculosis disease in the examined children with different vitamin D levels

Содержание кальцидиола у обследованных детей	Течение туберкулезной инфекции, n = 46					
	Активный туберкулез				Латентная туберкулезная инфекция	
	Всего активных форм туберкулеза		В т.ч. осложненного течения			
	n	%	n	%	n	%
Нормальное – 30 нг/мл и более, n = 3	0 F = 0,0299 $\chi^2_{\text{Yates}} = 3,758$ (p = 0,053)		0 F = 0,0299 $\chi^2_{\text{Yates}} = 3,758$ (p = 0,053)		3 F = 0,0299 $\chi^2_{\text{Yates}} = 3.758$ (p = 0,053)	
Недостаточность – менее 30 до 20 нг/мл, n = 10	4 F = 0,057 $\chi^2_{\text{Yates}} = 2,915$ (p = 0,088) OR = 1,515 [0,355–6,462]		0 F = 0,00053 $\chi^2_{\text{Yates}} = 10,951$ (p = 0,001)		6 F = 0,057 $\chi^2_{\text{Yates}} = 2,915$ (p = 0,088) OR = 1,515 [0,355–6,462]	
Умеренно выраженный дефицит – менее 20 нг/мл до 10 нг/мл, n = 19	13 F = 1,0 $\chi^2 = 0,016$ (p = 0,901) OR = 0,722 [0,309–3,802]	68,4 P ₃₋₄ = 0,006	6 F = 0,16 $\chi^2 = 2,235$ (p = 0,135) OR = 0,7 [0,309–3,802]	31,6 P ₃₋₄ = 0,006	6 F = 1,0 $\chi^2 = 0,016$ (p = 0,901) OR = 0,722 [0,309–3,802]	31,6 P ₃₋₄ = 0,006
Выраженный дефицит – менее 10 нг/мл, n = 14	14 F = 9,74 $\chi^2_{\text{Yates}} = 7,722$ (p = 0,06)	100,0 P ₃₋₄ = 0,006	7 F = 0,04 $\chi^2_{\text{Yates}} = 3,276$ (p = 0,071) OR = 4,3 [1,098–17,107]	50,0 P ₃₋₄ = 0,288	0 F = 9,74 $\chi^2_{\text{Yates}} = 7,722$ (p = 0,06)	0 P ₃₋₄ = 0,006

● **Таблица 5.** Диагностика активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции у обследованных детей с различным уровнем содержания витамина D

● **Table 5.** Diagnosis of active tuberculosis and latent tuberculosis infection in the examined children with different vitamin D levels

Течение туберкулезной инфекции /содержание кальцидиола в сыворотке крови	Активный туберкулез	Латентная туберкулезная инфекция	Всего
1-я группа – умеренно выраженный и выраженный дефицит – менее 20 нг/мл	27 (58,7%)	6 (13,0%)	33
2-я группа – недостаточность и нормальное содержание – 20 нг/мл и более	4 (8,7%)	9 (19,6%)	13
Всего	31	15	46

Примечание: OR = 10,13 ДИ [2,32–44,17] Se = 0,75; RR = 2,66 ДИ [1,16–6,10] Se = 0,42; F = 0,0017 φ с = 0,49; χ^2 = 11,060 (p < 0,001).

● **Таблица 6.** Доля туберкулеза осложненного/неосложненного течения среди детей, больных туберкулезом, с различным уровнем содержания витамина D

● **Table 6.** Proportion of complicated/uncomplicated tuberculosis among children with tuberculosis, with different levels of vitamin D

Течение активных форм туберкулеза/содержание кальцидиола в сыворотке крови	Осложненное течение туберкулеза	Неосложненное течение туберкулеза	Всего
1-я группа – умеренно выраженный и выраженный дефицит – менее 20 нг/мл	13 (43,3%)	14 (45,2%)	27
2-я группа – недостаточность и нормальное содержание – 20 нг/мл и более	-	4 (12,9%)	4
Всего	13	18	31

Примечание: F = 0,12; $\chi^2_{\text{ Yates}}$ = 1,63 (p = 0,2) φ с = 0,327.

поддержания баланса витамина D в крови сопровождалось нарушениями минерального гомеостаза. Повышение уровня кальция в сыворотке крови отмечалось при недостаточности данного гормона-витамина, что наиболее вероятно обусловлено перераспределением его из тканей в кровеносное русло; в случае тяжелого дефицита, напротив, наблюдалось истощение запасов кальция в организме. Изменения содержания магния и фосфора также в основном наблюдались в виде повышения их содержания при недостаточности кальцидиола в сыворотке крови (у пациентов не определялись заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы и других органов и систем, оказывающих влияние на всасывание и метаболизм витамина D). Выявленные остаточные изменения после перенесенного рахита у 80,4% пациентов, в т. ч. у всех детей с выраженным дефицитом витамина D, свидетельствовали о длительном состоянии низкой обеспеченности данным гормоном-витамином, которое предшествовало туберкулезной инфекции (73,9% обследованных детей были инфицированы МБТ в течение последнего года). Вероятность диагностики активных форм туберкулеза у детей с положительной реакцией на АТР

и/или IGRA-тесты и наличия дефицита витамина D (умеренного и выраженного) была выше, чем при его недостаточности и нормальном содержании (OR = 10,13 ДИ [2,32–44,17] Se = 0,75; RR = 2,66 ДИ [1,16–6,10] Se = 0,42; F = 0,0017). Вероятность развития осложненного течения туберкулеза при наличии дефицита витамина D у обследованных пациентов была 48,15%, а при более высоком содержании кальцидиола не наблюдалась. Приведенные данные свидетельствуют о значении снижения содержания уровня витамина D менее 20 нг/мл (наличия дефицита) у детей с ЛТИ с положительными реакциями на АТР и/или IGRA-тесты в развитии туберкулеза.

ВЫВОДЫ

1. У 93,5 % детей с ЛТИ с признаками активности МБТ и больных туберкулезом выявлена низкая обеспеченность витамином D. Среднее содержание кальцидиола у всех обследованных детей составило $14,60 \pm 1,30$ нг/мл.

2. Недостаточность кальцидиола определялась у 21,7% обследованных детей (среднее содержание $24,05 \pm 1,02$ нг/мл), умеренно выраженный дефицит – у 41,3% пациентов (среднее содержание $13,89 \pm 0,67$ нг/мл), выраженный – у 30,4% детей (среднее содержание $5,80 \pm 0,50$ нг/мл).

3. Содержание макроэлементов крови в пределах нормальных значений было у большинства детей: кальция – в 87,0% (среднее содержание $2,43 \pm 0,03$ ммоль/л), фосфора – в 67,4% (среднее содержание $1,66 \pm 0,04$ ммоль/л), магния – в 84,8% случаев (среднее содержание $0,88 \pm 0,02$ ммоль/л) соответственно, что свидетельствовало об отсутствии активных проявлений рахита на время обследования.

4. Вероятность диагностики активных форм туберкулеза у детей с положительной реакцией на АТР и/или IGRA-тесты и дефицита витамина D (умеренном и выраженном – содержание менее 20 нг/мл) была выше, чем при его недостаточности и нормальном содержании (OR = 10,13 ДИ [2,32–44,17] Se = 0,75; RR = 2,66 ДИ [1,16–6,10] Se = 0,42; F = 0,0017).

5. Среди детей с дефицитом витамина D (содержание менее 20 нг/мл), больных активным туберкулезом, доля осложненного течения туберкулеза составила 48,1% (n = 27), в случае недостаточности и нормального содержания не наблюдалось.

6. Выявленные остаточные изменения после перенесенного рахита у 80,4% пациентов свидетельствовали о более длительном состоянии низкой обеспеченности витамином D, которое предшествовало развитию активной туберкулезной инфекции (73,9% обследованных детей были инфицированы МБТ в течение последнего года).

7. Дефицит витамина D у детей с ЛТИ с положительными реакциями на АТР и/или IGRA-тесты является значимым эндогенным фактором, снижающим иммунитет и, следовательно, способствующим туберкулезу.



Поступила / Received 18.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 01.09.2024

Принята в печать / Accepted 17.09.2024

Список литературы / References

- Перельман МИ (ред.). *Фтизиатрия: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 448 с. Режим доступа: https://www.studmed.ru/view/perelman-miglav-red-ftiziatriya-nacionalnoe-rukovodstvo_1c01b5d26f3.html.
- Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Клевно НИ, Кудлай ДА. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(9):59–67. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, Kudlay DA. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(9):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
- Лозовская МЭ, Никифоренко НА, Хамчиева ЛН, Васильева ЕБ, Яровая ЮА, Гурина ОП, Шорина АВ. Результаты применения известных диагностических тестов и нового теста in vitro (TB-feron) с антигенами ESAT6-CFP10 у детей. *Медицинский альянс*. 2022;10(4):19–26. <https://doi.org/10.36422/23076348-2022-10-4-19-26>.
Lozovskaya ME, Nikiforenko NA, Khamchieva LN, Vasilyeva EB, Yarova YuA, Gurina OP, Shorina AV. Application results of known diagnostic tests and a new test in vitro (TB-feron) with ESAT6-CFP10 antigens in children. *Medical Alliance*. 2022;10(4):19–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.36422/23076348-2022-10-4-19-26>.
- Шорина АВ, Лозовская МЭ. Квантифероновый тест и проба Диаскинтест у детей: частота и причина расхождения результатов. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(1):416–417. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/wtbvub>.
Shorina AV, Lozovskaya ME. The quantiferon test and the Diaskintest test in children: the frequency and reason for the discrepancy in results. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(1):416–417. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/wtbvub>.
- Баранов АА, Тугельян ЛК, Мошетова ЛК (ред.). *Недостаточность витамина D у детей подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции*. М.: Педиатрб; 2018. 96 с. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/D01783?anchor=paragraph_u531q.
- Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ, Дзеранова ЛК, Каронова ТЛ, Ильин АВ и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60–84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy Endokrinologii*. 2016;62(4):60–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
- Коденцова ВМ, Рисник ДВ. Обеспеченность витамином D. Сравнительный анализ способов коррекции. *Лечащий врач*. 2020;(2):35–43. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2020/02/15437496>.
Kodentsova VM, Reznik DV. Provision of children with vitamin D. Comparative analysis of correction methods. *Lechaschi Vrach*. 2020;(2):35–43. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2020/02/15437496>.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
- Петрушина АД, Слащева ДМ, Брынза НС, Пирогова НД, Сосновская СВ, Чернова АП. Влияние витамина D на течение латентной туберкулезной инфекции у детей школьного возраста. *Российский педиатрический журнал*. 2019;22(6):344–348. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-6-344-348>.
Petrushina AD, Slashcheva DM, Brynza NS, Pirogova ND, Sosnovskaya SV, Chernova AP. Vitamin D and latent tuberculosis infection in schoolchildren. *Russian Pediatric Journal*. 2019;22(6):344–348. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-6-344-348>.
- Мальцев СВ. Современные данные о витамине D – метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача. *Практическая медицина*. 2020;18(4):8–22. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-4-8-22>.
Maltsev SV. Modern data on vitamin D – metabolism, role in the organism, and feature of application in doctor's practice. *Practical Medicine*. 2020;18(4):8–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-4-8-22>.
- Ланец ИЕ, Гостищева ЕВ. Современные взгляды на роль витамина D в организме человека. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2022;(5):39–45. Режим доступа: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1288>.
Lanets IE, Gostischeva EV. Modern views on the role of vitamin D in the human body. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2022;(5):39–45. (In Russ.) Available at: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1288>.
- Беляева ИВ, Николаев АВ, Чурилов ЛП, Яблонский ПК. Кателицидины, витамин D и туберкулез. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2013;(3):3–18. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rckuyt>.
Belyaeva IV, Nikolaev AV, Churilov LP, Yablonsky PK. Cathelicidins, vitamin D and tuberculosis. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2013;(3):3–18. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rckuyt>.
- Baekke F, Korf H, Overbergh L, van Etten E, Verstuyf A, Gysmans C, Mathieu C. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1-2):221–227. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.037>.
- Лавряшина МБ, Имекина ДО, Тхоренко БА, Ульянова МВ, Мейер АВ, Тарасова ОЛ и др. Сигнальный каскад системы витамина D в макрофагах против *Mycobacterium tuberculosis*. *Инфекция и иммунитет*. 2023;13(2):234–242. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-VDS-2033>.
Lavryashina MB, Imekina DO, Tkorenko BA, Ulyanova MB, Meyer AB, Tarasova OL et al. Vitamin D signal cascade in macrophages against *Mycobacterium tuberculosis*. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2023;13(2):234–242. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-VDS-2033>.
- Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2006;134(6):1129–1140. <https://doi.org/10.1017/S0950268806007175>.
- Von Essen MR, Kongsbak M, Schierling P, Olgaard K, Ødum N, Geisler C. Vitamin D control T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol*. 2010;11(4):334–339. <https://doi.org/10.1038/ni.1851>.
- Hong Y Kim Y, Lee JJ, Lee MJ, Lee CY, Kim Y, Heo J. Levels of vitamin D-associated cytokines distinguish between active and latent tuberculosis following a tuberculosis outbreak. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):151. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3798-5>.
- Kho AL, Chai LY, Koenen HJ, Oosting M, Steinmeyer A, Zuegel U et al. Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to *Mycobacterium tuberculosis* through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production. *Cytokine*. 2011;55(2):294–300. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2011.04.016>.
- Rode AKO, Kongsbak M, Hansen MM, Lopez DV, Levring TB, Woetmann A et al. Vitamin D counteracts mycobacterium tuberculosis-induced cathelicidin downregulation in dendritic cells and allows Th1 differentiation and IFN γ secretion. *Front Immunol*. 2017;8:656. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00656>.
- Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, Castello R, Chiodinet I, Falchetti A et al. Italian association of clinical endocrinologists (AME) and Italian chapter of the American association of clinical endocrinologists (AAEC) position statement: clinical management of vitamin D deficiency in adults. *Nutrients*. 2018;10(5):546. <https://doi.org/10.3390/nu10050546>.
- Hewison M, Freeman L, Hughes SV, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*. 2003;170(11):5382–5390. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.11.5382>.
- Joseph RW, Bayraktar UD, Kim TK, John SLS, Popat U, Khalili J et al. Vitamin D receptor upregulation in alloreactive human T cells. *Hum Immunol*. 2012;73(7):693–698. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.04.019>.
- Sutaria N, Liu CT, Chen TC. Vitamin D status, receptor gene polymorphisms, and supplementation to tuberculosis: a systematic review of case-control studies and randomized controlled trials. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014;1(4):151–160. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2014.08.001>.
- Cashman KD. Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data. *Endocr Connect*. 2022;11(1):e210282. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0282>.
- Суплотова ЛА, Авдеева ВА, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Трошина ЕА. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(2):84–92. <https://doi.org/10.14341/probl12736>.
Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Troshina EA. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problemy Endokrinologii*. 2021;67(2):84–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12736>.
- Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Катамадзе НН, Поваляева АА, Трошина ЕА. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в различных регионах Российской Федерации: результаты 1-го этапа многоцентрового поперечного рандомизированного исследования. *Остеопороз и остеопатия*. 2020;23(4):4–12. <https://doi.org/10.14341/osteo12701>.
Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Katamadze NN, Povaliaeva AA, Troshina EA. Prevalence of vitamin D deficiency in various regions of the Russian Federation: results of the first stage of the multicenter cross-sectional

- randomized study. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(4):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12701>.
27. Петрушкина АА, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(3):15–20. <https://doi.org/10.14341/osteo10038>.
Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(3):15–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo10038>.
 28. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2008;37(1):113–119. <https://doi.org/10.1093/ije/dym247>.
 29. Jaimni V, Shasty BA, Madhyastha SP, Shetty GV, Acharya RV, Bekur R, Doddamani A. Association of vitamin D deficiency and newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Pulm Med*. 2021;2021:5285841. <https://doi.org/10.1155/2021/5285841>.
 30. Беляева ИВ, Чурилов ЛП, Михайлова ЛР, Николаев АВ, Старшинова АА, Зинченко ЮС, Яблонский ПК. Цитокины при различных формах легочного туберкулеза. *Российские биомедицинские исследования*. 2017;2(2):10–18. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/540>
Belyaeva IV, Churilov LP, Mikhailova LR, Nicolaev AV, Starshinova AA, Zinchenko YuS, Yablonskiy PK. Cytokines in different forms of pulmonary tuberculosis. *Russian Biomedical Research*. 2017;2(2):10–18. (In Russ.) Available at: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/540>
 31. Ganmaa D, Gilvannucci E, Bloom BR, Fawzi W, Burr W, Batbaatar D et al. Vitamin D, tuberculin skin test conversion, and lateen tuberculosis in Mongolian school-age children: a randomized, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(2):391–396. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.034967>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Яровая Юлия Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8700-9267>; Julia_Jarovaya@mail.ru

Лозовская Марина Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5777-278X>; Lozovskaja-marina@rumbler.ru

Крылова Светлана Александровна, заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; sa.krylova@gpmu.org

Гурина Ольга Петровна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии научно-исследовательского центра, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1066-5423>; ol.gurina@yandex.ru

Блинов Александр Евгеньевич, старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии научно-исследовательского центра, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2895-7379>; alex.blinov@mail.ru

Шibaкова Наталья Давидовна, заведующая туберкулезным отделением, врач туберкулезного отделения, Детская городская инфекционная больница №3; 199026, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 77/17; dib3-5otd@yandex.ru

Information about the authors:

Julia A. Jarovaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Phthisiology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8700-9267>; Julia_Jarovaya@mail.ru

Marina E. Lozovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5777-278X>; Lozovskaja-marina@rumbler.ru

Svetlana A. Krylova, Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; sa.krylova@gpmu.org

Olga P. Gurina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics of the Scientific Research Center, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1066-5423>; ol.gurina@yandex.ru

Alexander E. Blinov, Senior Researcher at the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics of the Scientific Research Center, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2895-7379>; alex.blinov@mail.ru

Natalia D. Shibakova, Head of the Tuberculosis Department, Doctor of the Tuberculosis Department, Children's Infectious Diseases Hospital No. 3; 77/17, Bolshoy Prospekt Vasilyevsky Island, St Petersburg, 199026, Russia; dib3-5otd@yandex.ru